

Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontánea

Jorge Sánchez¹; Claudia Sánchez²; Mauricio López³; Margarita María Velásquez-Lopera⁴

RESUMEN

Introducción: La urticaria crónica espontánea es una enfermedad de la piel, caracterizada por habones y prurito de más de 6 semanas de evolución.

Metodología: En este artículo intentamos realizar una revisión de la evidencia disponible sobre los mecanismos que pueden intervenir en la patogénesis de la urticaria. El conocimiento de estos mecanismos puede permitir un mejor abordaje clínico y el diseño de medicamentos más específicos y efectivos. Revisión narrativa. Términos de búsqueda: abiertos. Bases consultadas: Pubmed, Google scholar, scopes.

Resultados: Los mecanismos que llevan a la patogénesis de la urticaria crónica espontánea parecen ser varios y confluyen en la activación por mecanismos autorreactivos de los mastocitos y los basófilos, lo que induce la liberación de histamina y otros mediadores.

Conclusión: Diferentes vías de activación han sido identificadas en donde participan la IgG, la IgE, la cascada de la coagulación, los factores del complemento, diferentes citocinas, neurotrofinas y neuropéptidos.

PALABRAS CLAVE: Basófilos; Habones; Histamina; Mastocitos; Patogénesis; Urticaria.

1. MD, MSc, Magíster en Inmunología, EAC: Especialista en Alergología Clínica. Grupo de Alergología Clínica y Experimental, IPS universitaria, Universidad de Antioquia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6341-783X>
2. Bióloga, Universidad de Antioquia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1765-3281>
3. Biólogo, PhD Doctorado en ciencias básicas biomédicas, inmunología. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Universidad de Antioquia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7791-9328>
4. Dermatóloga, PhD Doctorado en ciencias básicas biomédicas, inmunología. Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM), Universidad de Antioquia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8604-6488>

Correspondencia: Jorge Sánchez; **email:** jorgem.sanchez@udea.edu.co

Recibido: 07/04/20; **aceptado:** 11/05/20

Cómo citar: Sánchez, J; Sánchez, C; López, M; Velásquez, M. Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontánea. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 29(1): enero - marzo, 2021, 14-28. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1365>

Financiación: Convocatoria interinstitucional 2019 Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Hospital San Vicente de paul. (aprobación IIM-2147). Convocatoria Colciencias (2506-2014), **conflictos de interés:** ninguno

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

SUMMARY

Introduction: Spontaneous chronic urticaria is a skin disease characterized by hives and itching of more than 6 weeks of evolution.

Methodology: In this article we attempt to review the available evidence on the mechanisms that may intervene in the pathogenesis of urticaria. Knowledge of these mechanisms can allow a better clinical approach and the design of more specific and effective drugs.

Results: The mechanisms that lead to the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria appear to be various and converge in the activation by autoreactive mechanisms of mast cells and basophils, which induces the release of histamine and other mediators.

Conclusion: Different activation pathways have been identified where IgG, IgE, the coagulation cascade, complement factors, different cytokines, neurotrophins and neuropeptides participate.

KEY WORDS: Basophils; Histamine; Hives; Mast cells; Pathogenesis; Urticaria.

INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica es una enfermedad de la piel caracterizada por la aparición recurrente de habones de corta duración, acompañados de prurito, que pueden estar o no asociados con una inflamación profunda de la dermis o los tejidos subcutáneos denominada *angioedema*; estos episodios se consideran crónicos cuando tienen una duración mayor de 6 semanas. Se denomina *urticaria crónica espontánea* (UCE) a aquella que ocurre en ausencia de un disparador externo discernible⁽¹⁾.

La UCE tiene una prevalencia en la población general del 0,5% al 1% y una incidencia al año del 1,4%⁽²⁾, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, a razón de 2 a 1⁽³⁾. Algunos estudios señalan que el impacto social y personal en cuanto a costos directos (medicación, asistencia médica) e indirectos (ausentismo laboral, presentismo) de la UCE es mayor que el causado por la hipertensión o la diabetes⁽⁴⁻⁸⁾.

El diagnóstico de la urticaria es clínico⁽⁹⁻¹¹⁾ y no existen pruebas diagnósticas confirmatorias para la UCE. La prueba de suero y/o plasma autólogo (ASST, ASPT, por sus siglas en inglés)⁽¹²⁾ consistente en la aplicación intradérmica de suero o plasma y ha sido muy utilizada para evaluar la autorreactividad mediada por anticuerpos (suero) o por factores de la coagulación (plasma); sin embargo, la precisión y el rendimiento de la prueba son bajos debido a que un 30% a 50% de

la población sin urticaria suele tener una prueba positiva⁽¹²⁻¹⁴⁾. Otras pruebas basadas en la activación de basófilos o mastocitos han demostrado tener una alta sensibilidad⁽¹⁵⁻¹⁷⁾; no obstante, aún falta estandarizar, validar y normalizar estas técnicas^(15, 18-21).

Aunque la patogénesis de la UCE no está completamente entendida, algunos estudios han permitido comprender que diferentes mecanismos pueden generar la activación de mastocitos y basófilos, entre ellos los anticuerpos IgG o IgE dirigidos a las proteínas propias^(22, 23), los mediadores endoteliales⁽²⁴⁾, la activación del complemento o la activación de los factores de la coagulación^(25, 26); el desequilibrio de los linfocitos o sus citocinas⁽²⁷⁻³²⁾; y el aumento en la expresión de neurotrofinas y neuropéptidos y su posterior unión a diversos ligandos^(33, 34). Estos resultados parecen indicar que más de un mecanismo interviene en la UCE, por lo que el estudio de cada uno abre la puerta a un mejor abordaje clínico y al diseño de medicamentos más específicos y efectivos en beneficio de la calidad de vida de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Revisión narrativa de la literatura acerca de los mecanismos inmunopatogénicos de la urticaria crónica. Términos de búsqueda abiertos en Pubmed, Google scholar y scopes.

INMUNOPATOGÉNESIS DE LA UCE

Endotelio y células efectoras en la urticaria crónica espontánea

La realización de biopsias en los habones en la UCE no es un procedimiento de rutina en la práctica clínica; sin embargo, cuando se requiere hacer un diagnóstico diferencial, es bastante útil. Adicionalmente, el estudio histológico de los habones ha permitido conocer mejor las diferentes células y mediadores que participan en la enfermedad: en los primeros 30 minutos luego de la formación del habón, ocurre una infiltración por mononucleares, linfocitos T CD4+ y neutrófilos perivasculares y la activación de mastocitos en la piel^(35, 36); esta infiltración es menor en la piel sin habones de los pacientes, pero superior al observado en sujetos sin urticaria. Además, los pacientes con UCE y prueba de ASST positiva tienen un mayor número de eosinófilos en los habones que llevan más de 4 horas⁽³⁷⁾ que los que tienen la prueba negativa, lo que sugiere al menos dos mecanismos diferentes de UCE⁽³⁷⁾. Los eosinófilos podrían inducir el proceso inflamatorio por medio de trampas extracelulares, las cuales se encuentran en pacientes con urticaria por presión o por la liberación de factor tisular que genera la activación de la vía de la coagulación⁽³⁸⁾; sin embargo, faltan estudios que reproduzcan estos resultados en la UCE.

Varios polimorfismos en el gen de la filagrina (proteína clave para las uniones celulares de la piel) han sido asociados a enfermedades de la piel⁽³⁹⁾. En un estudio realizado en población iraní⁽⁴⁰⁾ no se encontró una diferencia importante en la frecuencia de cuatro polimorfismos de este gen entre sujetos con urticaria y un grupo control. No obstante, otro estudio observó que los pacientes con UCE tienen una mayor expresión de filagrina que los sujetos control, tal vez debido a que uno de los metabolitos finales de la degradación de la filagrina es la histidina, un metabolito precursor de la histamina⁽⁴¹⁾.

Hay una relación estrecha entre los cambios del endotelio y la inflamación cutánea; los niveles del factor de crecimiento endotelial y vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y algunas caderinas parecen estar aumentados en el endotelio de los habones^(24, 42), pero no en la piel sana o el suero de los pacientes⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. El VEGF es producido por múltiples células como mastocitos y eosinófilos, es responsable de efectos como permea-

bilidad vascular y vasodilatación y sus niveles, en algunos pacientes, presentan una correlación directa con la gravedad de la enfermedad⁽⁴⁶⁾. Otro estudio enfocado en la evaluación de las biopsias de los pacientes con UCE, analizadas por inmunohistoquímica, reportaron un aumento significativo de células VEGF+ en muestras de piel con habones en comparación con las muestras de piel no afectada⁽²⁴⁾. Resultados similares se han observado para algunos péptidos vasoactivos como la calcitonina⁽²⁴⁾.

Parece haber una mayor activación de los mastocitos y basófilos en la piel de los pacientes con UCE⁽⁴⁷⁾, pero no es claro si hay un aumento en el número de estas células en los habones de estos mismos pacientes⁽⁴⁸⁾. Los mastocitos se dividen en dos tipos de acuerdo con el contenido de quimasa y triptasa de sus gránulos (solo quimasa para el 1% de la población y triptasa/quimasa para el 99% restante). En los gránulos también se encuentra contenida la histamina⁽⁴⁹⁾. En un estadio maduro expresan el receptor c-kit⁽⁵⁰⁾, importante para los procesos de diferenciación, proliferación y activación⁽⁵¹⁾. En su membrana se expresan múltiples receptores que responden a los estímulos endógenos o exógenos que pueden inducir la liberación de histamina y otros mediadores que generan la inflamación en la piel: los receptores de alta y baja afinidad para la IgE y la IgG (FcγRII, FcγRIII, FcεRI y FcεRII o CD23), los receptores de reconocimiento de patrones patógenos, como los receptores tipo Notch, NLR y tipo *toll* (TLR1-9), los receptores de fracciones del complemento como C3a y C5a^(52, 53), los receptores de leucotrienos (H₁₋₄, CysLTR₁₋₇), los receptores asociados al sistema nervioso (MrgX2) o paraneuropéptidos y los receptores que intervienen en la presentación antigénica (OX40L, CD40L, CD80, CD86, MHCI, MHCII), que en conjunto aumentan el proceso inflamatorio (**figura 1**)^(51, 54). Los basófilos son generados en la médula ósea a partir de mieloblastos⁽⁵⁵⁾; comparten muchos de los receptores descritos en los mastocitos^(52, 55, 56) y sus gránulos también contienen histamina. Usualmente se encuentran de forma circulante, aunque pueden trasladarse a los tejidos como la piel durante los procesos inflamatorios. Una vez los gránulos preformados de los mastocitos y basófilos son liberados, si el estímulo persiste, ocurre la formación tardía (6 horas luego del inicio de la inflamación) de mediadores lipídicos como el leucotrieno 4 (LTC₄), el factor activador plaquetario, las quimiocinas y las citoquinas como la interleucina 5 (IL-5) e IL-13^(55, 57, 58).

La vía mejor descrita en la activación de mastocitos y basófilos es el entrecruzamiento del receptor FcεRI^(59, 60). Luego de la unión de IgE o el reconocimiento de

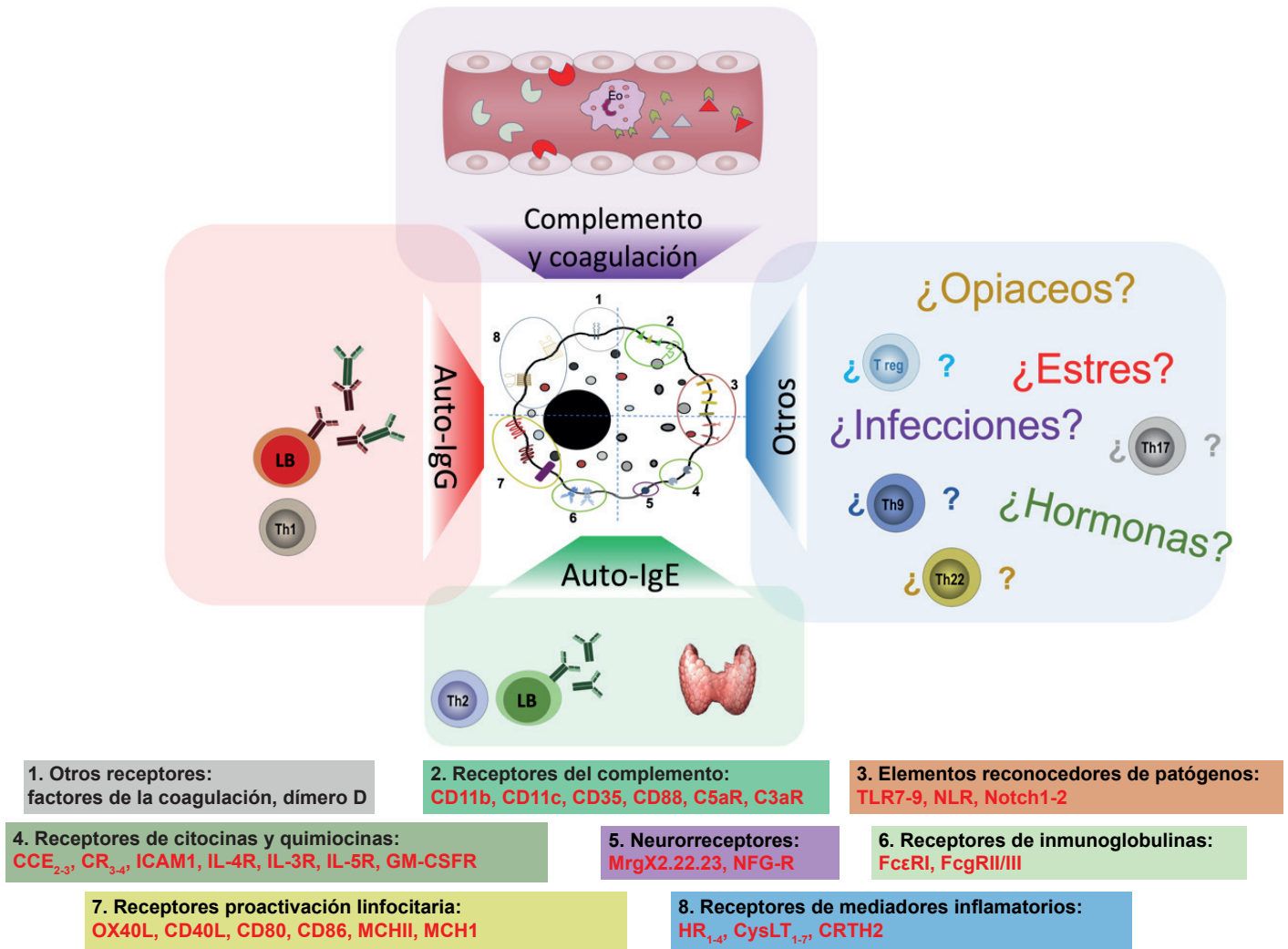


Figura 1. Patogénesis de la urticaria. Los mastocitos y basófilos (centro) son claves en la formación de los habones y el angioedema de los pacientes con urticaria. Múltiples receptores de membrana (círculos enumerados) se han asociado con la enfermedad y generan diferentes vías de activación; la presencia de auto-IgG, auto-IgE y la vía del complemento conforma los mecanismos mejor conocidos. Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y comparten diferentes mediadores y ligandos.

anticuerpos dirigidos contra el mismo receptor FcεRI, ocurre el entrecruzamiento de dos o más receptores⁽⁶¹⁾, lo cual promueve una serie de eventos que regulan la liberación de mediadores preformados o mediadores sintetizados *de novo*, entre ellos los leucotrienos y las prostaglandinas^(60, 62-68). El entrecruzamiento de los receptores FcεRI también induce señales de inactivación de mastocitos y basófilos que se van amplificando en la medida que la señal que inició la activación perdura, pero que demora más en desaparecer, por lo que permite una regulación negativa del proceso⁽⁶⁷⁾.

En la UCE, se ha sugerido que la pérdida del balance entre las vías de señalización intracelular de la activación y la regulación de mastocitos y basófilos es un mecanismo fundamental en la generación de la UCE, lo que produce un estado de hiperactividad de mastocitos y basófilos en estos pacientes⁽²²⁾; sin embargo, poco se conoce del punto exacto donde ocurre esta disregulación intracelular. Igualmente, un estudio sugiere la presencia de tres fenotipos de basófilos que se activarían ante diferentes señales mediadas⁽⁶⁹⁾, lo que sugiere que en diferentes pacientes interviene más de un

mecanismo y que los estímulos extracelulares son importantes en la patogénesis de la enfermedad. Debido a este y a otros resultados, la mayoría de los estudios actualmente se han enfocado en las interacciones de los receptores de membrana con sus posibles ligandos. A continuación, revisaremos algunas de estas vías de señalización.

Anticuerpos IgE contra autoantígenos

Frecuentemente los pacientes con UCE tienen enfermedades autoinmunitarias (7% a 15%), como la tiroiditis de Hashimoto, el vitíligo, la diabetes, la artritis reumatoide y el lupus^(70, 71). Igualmente, presentan una mayor frecuencia de eventos asociados a las respuestas mediadas por IgE^(8, 72) y la liberación de histamina^(73, 74). A partir de esta observación, surgió la hipótesis de que la UCE puede tener un mecanismo autoinmunitario^(75, 76). El descubrimiento de autoanticuerpos IgE e IgG parece confirmar esta hipótesis: En el caso de la IgE, varios estudios sustentan que los pacientes con UCE tienen una concentración mayor de IgE total y también una mayor frecuencia de atopia^(7, 77, 78). También se ha podido observar la presencia de autoanticuerpos IgE contra autoantígenos tiroideos como la tiroperoxidasa (TPO) en el 15% a 40% de los pacientes con UCE^(23, 79-81), lo que se ha descrito como una reacción “autoalérgica”⁽⁸²⁾. Varios estudios *in vitro* muestran que la IgE anti-TPO puede inducir la activación de mastocitos y basófilos^(18, 81) y un estudio realizado por Sánchez y colaboradores⁽²³⁾ demostró que la inoculación de TPO en la piel de pacientes con UCE e IgE anti-TPO puede inducir la formación de habones en la piel; adicionalmente, esta reacción podía reproducirse en sujetos sanos si había una transferencia pasiva de suero con IgE anti-TPO a nivel subcutáneo. Maurer y colaboradores, mediante análisis de micromatrices con proteínas, evaluaron 9374 proteínas humanas y encontraron que 417 de estas eran reconocidas por autoanticuerpos IgE en los pacientes con UC⁽⁸³⁾; la más frecuentemente encon-

trada fue la IL-24, la cual fue capaz de inducir la activación de basófilos de donadores sanos; también se ha descrito IgE dirigida a otras proteínas propias como el ADN de doble cadena o tiroglobulina^(84, 85). Aunque la relevancia clínica de varios de estos autoanticuerpos aún no es clara, los resultados globales sustentan que la IgE dirigida a antígenos propios hace parte de la patogénesis de la UCE en un grupo de pacientes.

Anticuerpos IgG contra autoantígenos

Los primeros estudios que evaluaron la respuesta IgG en la urticaria fueron realizados por Grattan y colaboradores a principios de los años 90, quienes demostraron que un 40% de los pacientes con urticaria crónica tenían IgG contra otra inmunoglobulina (IgE) o el FcεRI^(86, 87); además, un 85,7% de los pacientes con estos anticuerpos IgG podía activar los mastocitos y basófilos mediante pruebas de liberación de histamina⁽⁸⁸⁾. Aunque el porcentaje de estos anticuerpos varía en las diferentes poblaciones (30% a 60%)^(89, 90), la mayoría de los estudios concuerdan en que la presencia de IgG anti-IgE o anti-FcεRI es mayor entre los pacientes con UC que en la población general (0% a 25% de los controles) y que funcionalmente pueden participar en la liberación de histamina y, por tanto, en la formación de los habones y el angioedema^(89, 90).

También se ha demostrado que, en algunas poblaciones, los anticuerpos IgG contra proteínas de microorganismos son más frecuentes en los pacientes con urticaria, aunque su relevancia clínica es menos clara^(91, 92).

Mecanismo T_H1 y T_H2 en la urticaria crónica

Algunos resultados indican que puede haber un trastorno genético asociado a la activación o la respuesta

Puntos clave

- La urticaria crónica espontánea es una enfermedad multicausal; en los últimos años se ha podido esclarecer algunos aspectos respecto a su evolución.
 - En su inmunopatogénesis intervienen mediadores tanto de la inflamación tipo 1 como tipo 2 que pueden estar asociados con su pronóstico.
 - La respuesta humoral ha sido la más estudiada, pero en la respuesta celular parece haber factores que podrían estar relacionados con la cronicidad de la enfermedad.
-

Tabla 1. Citocinas en urticaria crónica espontánea

Citocina	Función	Estado en UC	Referencia
FNT- α	Efectos citostáticos y citotóxicos	Aumentada en suero y en otros estudios se reportan niveles normales	(27, 98)
	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación)		
	Neutrófilos: activación		
	Hipotálamo: fiebre		
	Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda		
	Músculo, la grasa: catabolismo (caquexia)		
IL-6	Glicoproteína con función proinflamatoria, pirógeno endógeno productor de proteínas de fase aguda	Aumentada en suero	(27)
IL-1 β	Citocina proinflamatoria, actúa como pirógeno endógeno, estimula la proliferación LB, LT y moléculas de adhesión	Aumentada en suero	(27)
IL-12P70	Sintetizada por monocitos y macrófagos, funciona como factor activador de células NK	Aumentada en suero	(27)
IL-10	Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias y bloquea la presentación de antígenos	Aumentada en suero, depende del tipo de paciente UC, +ASST o -ASST	(27, 99)
IL-15 e IL-21	IL-15: proinflamatoria IL-21: aumenta la proliferación de CD4+ y CD8+, posible papel en la regulación negativa de producción de IgE	Disminuidas en suero	(28)
IL-31	Inductora de prurito	Aumentada en suero	(29)
IL-17	Induce varios mediadores proinflamatorios, proteína de fase aguda y prostaglandinas Funciones tanto en inflamación como en autoinmunidad	Incrementada en suero	(27)
IL-18	Miembro de la familia de IL-1, promueve la activación T _h 1	Aumentada en suero	(30)

linfocitaria y la patogénesis de la urticaria. Se han identificado haplotipos en el cromosoma 2q33-34 en pacientes con UCE, que estaban relacionados con la expresión de moléculas CD28 e ICOS (“*inducible T-cell costimulator*”) que participan en la activación de los linfocitos T⁽⁹³⁾. También se detectó en una población de Corea que el polimorfismo -466T>C en el gen CRTH2 (gen del receptor de la prostaglandina D2) se asociaba a una mejor respuesta a los antihistamínicos⁽⁹⁴⁾.

Diferentes citocinas de la respuesta T_h1 y T_h2 se encuentran aumentadas en los pacientes con urticaria crónica (tabla 1). Auyeung y colaboradores describieron la pre-

sencia de clones de linfocitos T, que reconocían como ligando al receptor de membrana Fc ϵ RI en el 27% de los pacientes con UCE; también describieron que el 43% de los pacientes presentó anticuerpos IgG contra el mismo receptor, lo que indica la activación de los linfocitos B para el mismo autoantígeno⁽⁹⁵⁾; además, observaron una elevación mixta de citocinas T_h1 (interferón γ [IFN- γ] en el 53% de los pacientes) y T_h2 (IL-5 en el 32% e IL-13 en el 11% de los pacientes) en un subgrupo de la población con UCE. Los pacientes con mayor tiempo de enfermedad (>36 meses) son los que presentaron una elevación mayor de los dos grupos de citocinas, mientras que los pacientes con menos tiempo solían

tener solo IFN- γ , lo que sugiere que tal vez la respuesta T_h2 sea un factor que ocurre de forma tardía e indica una duración más larga de la enfermedad ⁽⁹⁶⁾. Fiebiger y colaboradores ⁽⁹⁷⁾ observaron que de los anticuerpos IgG anti-Fc ϵ RI α , los mayormente expresados son las IgG1 (55%), que se asocian a una respuesta T_h1 , y las IgG3 (77%), que se relacionan con el cambio de isótopo a la respuesta T_h2 , resultados que apoyan que las respuestas T_h1 y T_h2 no son mutuamente excluyentes en la urticaria y pueden representar dos fenómenos que ocurren de forma secuencial o conjunta (**figura 1**).

En los pacientes con UCE, el BAFF está aumentado en comparación con los individuos sanos ⁽³¹⁾, lo que revela una relación de esta molécula de los linfocitos B en la patogénesis de la enfermedad ⁽¹⁰⁰⁾. Wang y colaboradores ⁽¹⁰¹⁾ observaron que los niveles de IFN- γ 1, una potente molécula bioactiva, estaban aumentados en los pacientes con urticaria y que los linfocitos CD8+ la expresaban en gran cantidad sobre el grupo control. Sin embargo, otro estudio que comparó sujetos sanos y pacientes con urticaria aguda o crónica encontró que los linfocitos CD8+ circulantes estaban disminuidos en este último grupo ⁽²⁸⁾. Estas diferencias entre los pacientes con UCE pueden reflejar diferentes momentos de la enfermedad o diferentes mecanismos causales.

Similar al estudio anterior, Chen Q y colaboradores ⁽¹⁰²⁾ observaron diferencias en el patrón de citocinas de diferentes grupos linfocitarios (T_h1 , T_h2 , T_h17 y T_h22) de acuerdo con si la prueba de suero autólogo era positiva o no; encontraron que entre los pacientes con UCE las citocinas del perfil T_h1 (INF- γ , IL-6) T_h2 (IL-4, IL-13) y T_h17 (IL-17) estaban aumentadas, aunque habían diferencias en la concentración de IL-17 entre los pacientes con prueba de suero autólogo positiva, en donde era mayor. Otros estudios señalan que los niveles de IL-4, IL-10, IL-13, IL-17 e IL-23 estaban disminuidos en el grupo con UCE independientemente del resultado de la prueba ASST ⁽¹⁰³⁾. Estos resultados en conjunto soportan que la UCE lleva a un desequilibrio en las citocinas y que la prueba de suero autólogo podría ser útil para diferenciar a los pacientes con un mecanismo principalmente T_h2 (ASST negativa) y a los pacientes con un predominio T_h1 / T_h17 (ASST positiva); sin embargo, el mecanismo causal puede variar entre las diferentes poblaciones, por lo que aún no se puede recomendar su realización de forma rutinaria en la clínica.

En el caso de los linfocitos T_h22 , algunos resultados no muestran diferencias séricas en los niveles de IL-22

⁽¹⁰²⁾, mientras que otros observan una disminución en estas células entre los pacientes con ASST(+) frente a los pacientes con ASST(-) ⁽¹⁰⁴⁾. Otras líneas linfocitarias han sido menos estudiadas: entre los linfocitos T reguladores, los CD4+/CD25+/FOXP3+ parecen estar disminuidos en los pacientes con UCE ⁽¹⁰⁵⁾. El número de linfocitos T_h9 circulantes y los niveles de IL-4 e IL-9 en sangre periférica tuvieron una correlación directa en los pacientes con urticaria aguda, pero no en la UCE ⁽¹⁰⁶⁾.

El complemento como vía de activación en la urticaria

Los mastocitos y basófilos expresan receptores del complemento, y cuando ocurre la unión de estos receptores con sus ligandos, se produce la activación de estas células con la liberación de sus mediadores preformados y secundarios. La activación de los receptores del complemento puede ocurrir de forma independiente a la presencia de anticuerpos (vía alternativa) o de forma dependiente de anticuerpos IgG. En los pacientes con urticaria, la degranulación de los mastocitos cutáneos secundaria al reconocimiento por anticuerpos IgG1 e IgG3 del autoantígeno Fc ϵ RI se ve potenciada por los receptores del complemento ⁽⁹⁷⁾; el entrecruzamiento de dos anticuerpos anti-Fc ϵ RI por su fracción cristalizante (Fc) logra la activación de la vía clásica del complemento, en donde componentes como C4, C2, C3 y C5 promueven la liberación de C5a, que al unirse su receptor, aumenta la liberación de histamina por parte de los mastocitos ⁽¹⁰⁷⁾. También se ha observado que los neuropéptidos (sustancia P, serotonina) y algunas citocinas (IL-6) pueden aumentar de forma paralela las concentraciones séricas de C3 y C4 sin requerir la presencia de anticuerpos ⁽¹⁰⁸⁻¹¹²⁾. Sin embargo, no siempre hay un efecto sinérgico entre las diferentes vías de activación de los mastocitos y basófilos; Ferrer y colaboradores observaron que, en mastocitos humanos, la saturación del Fc ϵ RI tras una preincubación con IgE disminuye la unión del anticuerpo IgG anti-Fc ϵ RI ⁽²⁵⁾.

La inactivación con calor de las proteínas del complemento en suero de pacientes con UCE disminuye la capacidad de este suero para inducir la liberación de histamina por los basófilos ⁽¹¹³⁾; sin la presencia de C2, la histamina no es liberada de mastocitos provenientes de pacientes con UCE ⁽²⁵⁾; depósitos locales en la piel de complemento han sido descritos en una tercera parte de los pacientes con UCE, lo que sugiere una reacción de hipersensibilidad tipo 3 ⁽¹¹⁴⁾. De estos estudios queda claro que el complemento puede actuar como factor

potenciador de otras vías, pero también podría ser por sí mismo una vía independiente que inicia la respuesta inflamatoria.

De forma sinérgica, la vía de coagulación intrínseca o favorecida por la liberación del factor tisular liberado por los eosinófilos puede activar a los mastocitos y promover la generación de C5a, lo que favorece la activación de estas células por la vía alternativa del complemento ⁽¹¹⁵⁾. Adicionalmente, múltiples estudios muestran un aumento del dímero D y la fibrina que está asociado a la gravedad de la urticaria ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾.

Receptores de tipo toll (TLR) y urticaria crónica espontánea

Se han descrito alteraciones en la activación de los TLR en la UCE; una vez ocurre el reconocimiento de las secuencias CpG por el TLR₉ en las células dendríticas plasmocitoides (pDC) de los pacientes, se genera una disminución en la expresión de IFN-α y una regulación negativa de los transcritos de mRNA para TLR₉ ⁽³²⁾. Una de las explicaciones de la regulación negativa del TLR₉

en pacientes con UCE sería por la acción de la IgE y los anticuerpos anti-FcεRI que estimulan a las pDC en la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y FNT-α), lo que simultáneamente reduce la expresión de TLR₉ y la producción de IFN-α por parte de estas células ⁽¹²⁰⁾. Además, la histamina liberada por mastocitos y basófilos puede actuar sobre los receptores H₂ de las pDC, lo que regula negativamente la producción de IFN-α en estas células y podría repercutir en favorecer la respuesta T_h2 ⁽¹²¹⁾.

También se ha observado una disminución de TLR₄ en células dendríticas CD14+ de pacientes con UCE en condiciones *ex vivo* ⁽¹²²⁾ por mecanismos similares a los descritos con TLR₄. Aunque no es claro cómo esta regulación a la baja de algunas moléculas TLR impacta en la urticaria, es posible que el bloqueo de estas señales, que comúnmente estimulan la respuesta T_h1, favorezca la respuesta T_h2 con un impacto aún no claro en la patogénesis de la UCE.

Tabla 2. Tratamiento de la urticaria crónica espontánea

Medicamento	Mecanismo de acción	Estado en UC	Referencia
Antihistamínicos H ₁	Bloquea la unión de la histamina a su receptor H ₁	Antihistamínicos H ₁ de segunda generación Eficacia comprobada en pacientes con media a moderada UC Alta evidencia de eficacia	(129, 130)
Corticosteroides orales	Inhibe la infiltración de leucocitos. La acción antiinflamatoria se debe a la producción de lipocortinas, inhibidoras de la fosfolipasa A ₂ , enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, que bloquea	Eficaz en pacientes resistentes a los antihistamínicos Se recomiendan solo por ciclos cortos Se evita su uso prolongado por efectos secundarios como: desmineralización ósea, diabetes, hipertensión, entre otros Uno de los más empleados es la prednisona	(131)
Anti-IgE	Anticuerpo monoclonal murino humanizado, que bloquea la IgE libre. Acción en UC poco entendida. Se propone como agente estabilizador del mastocito.	Control sintomático, sin cambiar el curso de la enfermedad No induce la curación, solo el control de los síntomas, siendo efectivo en cerca del 90% de los pacientes refractarios a antihistamínicos	(132)
Ciclosporina	Inhibe la actividad de la calcineurina, con lo que se suprime la producción de IL-2 y de otras citocinas. Regula negativamente las	Usada ampliamente en pacientes con UCE Eficaz en pacientes resistentes a los antihistamínicos Tiene toxicidad renal, hepática y hematológica, lo que limita su uso	(133)

Micofenolato de mofetilo	Bloquea la síntesis <i>de novo</i> de los nucleótidos de purina, inhibiendo de forma no competitiva y reversible la actividad de la deshidrogenasa iosina-monofosfato, la cual participa en la fase S del ciclo celular	Ha mostrado eficacia en pacientes con UCE. Aún hacen falta más estudios	(134)
Inhibidor de Syk	Bloquea la acción de la enzima citoplasmática Syk. Algunas evidencias que la degranulación de mastocitos se bloquea por la acción de estos	Aún no ha sido evaluada en UCE, pero sí en artritis reumatoide Posible blanco terapéutico para pacientes con UCE de difícil manejo A la fecha, se tienen 10 posibles componentes con posible uso oral	(135, 136)
Inductores de SHIP-2	Sin estudios a la fecha, pero su mecanismo de acción sería una regulación positiva de SHIP-2	Posible blanco terapéutico para UCE	(136)

Neuropéptidos y neurotrofinas

Los pacientes con UCE presentan frecuentemente estrés, ansiedad, alteraciones de la personalidad y depresión^(11, 123, 124); se desconoce si esta relación ocurre como consecuencia de la urticaria o tiene un origen causal común. Varios neuropéptidos como la sustancia P se encuentran aumentados significativamente en pacientes con UCE⁽³³⁾, pero otros estudios no reproducen estos hallazgos⁽¹²⁵⁾. Otras moléculas estudiadas son las neurotrofinas, una familia de proteínas que incluyen el factor de crecimiento neuronal (NGF, por sus siglas en inglés)^(126, 127). Los niveles de NGF han sido medidos en suero de pacientes con UCE y muestran una disminución significativa en pacientes que respondían óptimamente al tratamiento con desloratadina, en comparación con los pacientes resistentes a este tratamiento⁽³⁴⁾. Los estudios que midieron los niveles de otras neurotrofinas en las biopsias de habones de pacientes con UCE observaron una elevación y sugirieron un papel relevante para estas moléculas, que debe ser estudiado más a fondo⁽¹²⁸⁾.

MENSAJES CLAVE Y EXPECTATIVAS PARA EL FUTURO

Los basófilos y los mastocitos, como productores principales de la histamina, desempeñan un papel efector

en la formación del habón y el angioedema en la urticaria. Parecen existir diferentes mecanismos que participan en la patogénesis de la UCE: la respuesta inmunitaria innata desempeña un papel clave, tanto por sus mecanismos efectores en la piel, como por su actividad en la presentación de autoantígenos. La respuesta IgE e IgE a los antígenos propios está presente en buena parte de los pacientes con UCE, lo que apoya una posible relación causal. De este conocimiento surgen posibles blancos terapéuticos (bloqueo de los neurotransmisores, desviación de la respuesta de citocinas) y diagnósticos que permitirían en el futuro diferenciar los mecanismos causantes de la enfermedad y ofrecer tratamientos personalizados para cada paciente (**tabla 2**), aunque es necesario estudiar más a fondo si los resultados encontrados en suero reproducen adecuadamente los procesos que ocurren en los habones.

REFERENCIAS

1. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(4):664-72.
2. 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;133(5):1270-7.
3. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology

- of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
4. Mitchell AE. Bidirectional relationships between psychological health and dermatological conditions in children. *Psychol Res Behav Manag*. 2018;11:289-98.
 5. Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Macías-Weinmann A, Ibarra-Chávez JA, Sánchez-Guerra D, Leal-Villarreal L, et al. [Quality of life in chronic urticaria and its relationship with economic impact and disease control in patients attended to at the University Hospital of Monterrey, Mexico]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(3):170-8.
 6. Thomsen SF, Pritzler EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):1048-55.
 7. 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;5(2):464-70.
 8. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:6703052.
 9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
 10. Rivas González AM, Velásquez Franco CJ, Pinto Peñaranda LF, Márquez JD. Urticaria Vasculítica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2009;16:154-66.
 11. 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. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018.
 12. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):443-50.
 13. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):35-9.
 14. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256-68.
 15. Platzer MH, Grattan CE, Poulsen LK, Skov PS. Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. *Allergy*. 2005;60(9):1152-6.
 16. Frezzolini A, Provini A, Teofoli P, Pomponi D, De Pita O. Serum-induced basophil CD63 expression by means of a tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy*. 2006;61(9):1071-7.
 17. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression--inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(3):552-60.
 18. Ye YM, Yang EM, Yoo HS, Shin YS, Kim SH, Park HS. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria. *J Korean Med Sci*. 2014;29(1):43-7.
 19. Blom T, Nilsson G, Sundstrom C, Nilsson K, Hellman L. Characterization of a human basophil-like cell line (LAMA-84). *Scandinavian journal of immunology*. 1996;44(1):54-61.
 20. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(3 Pt 1):328-38.
 21. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(3):332-9.
 22. Vonakis BM, Gibbons S, Jr., Sora R, Langdon JM, MacDonald SM. Src homology 2 domain-containing inositol 5' phosphatase is negatively associated with histamine release to human recombinant histamine-releasing factor in human basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):822-31.
 23. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):29-42.

24. 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*. 2014;44(8):1053-60.
25. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):169-72.
26. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):705-10.
27. Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenco FD, Prearo E, Maruta CW, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *International immunopharmacology*. 2008;8(10):1433-40.
28. Huilan Z, Runxiang L, Bihua L, Qing G. Role of the subgroups of T, B, natural killer lymphocyte and serum levels of interleukin-15, interleukin-21 and immunoglobulin E in the pathogenesis of urticaria. *The Journal of dermatology*. 2010;37(5):441-7.
29. Raap U, Wieczorek D, Gehring M, Pauls I, Stander S, Kapp A, et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Experimental dermatology*. 2010;19(5):464-6.
30. Puxeddu I, Italiani P, Giungato P, Pratesi F, Panza F, Bartaloni D, et al. Free IL-18 and IL-33 cytokines in chronic spontaneous urticaria. *Cytokine*. 2013;61(3):741-3.
31. Kessel A, Yaacoby-Bianu K, Vadasz Z, Peri R, Halasz K, Toubi E. Elevated serum B-cell activating factor in patients with chronic urticaria. *Human immunology*. 2012;73(6):620-2.
32. Futata E, Azor M, Dos Santos J, Maruta C, Sotto M, Guedes F, et al. Impaired IFN-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells induced by TLR9 activation in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1271-9.
33. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(11):2833-6.
34. Ozseker F, Buyukozturk S, Gelincik A, Depboylu B, Genc S, Giris M, et al. Neurotrophins: are they meaningful in chronic spontaneous urticaria? *Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2008;26(2-3):83-8.
35. 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;78(5 Pt 1):914-8.
36. Grattan CE, Boon AP, Eady RA, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;93(2-3):198-204.
37. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):484-93.
38. Kerstan A, Simon HU, Yousefi S, Leverkus M. Extensive accumulation of eosinophil extracellular traps in bullous delayed-pressure urticaria: a pathophysiological link? *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1151-2.
39. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280-91.
40. Soltani S, Saghadzadeh A, Movahedi M, Tavakol M, Sadr M, Farhadi E, et al. FLG single nucleotide polymorphisms in chronic idiopathic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(4):341-5.
41. Ye YM, Kim BE, Shin YS, Park HS, Leung DYM. Increased epidermal filaggrin in chronic idiopathic urticaria is associated with severity of urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(6):533-8.
42. Jagodzinska J, Polaniak R, Birkner E, Kasperska-Zajac A. Analysis of circulating vascular endothelial growth factor and its soluble receptors in patients with different forms of chronic urticaria. *Biomed Res Int*. 2015;2015:578383.
43. Metz M, Krull C, Maurer M. Histamine, TNF, C5a, IL-6, -9, -18, -31, -33, TSLP, neopterin, and VEGF are not elevated in chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci*. 2013;70(3):222-5.
44. 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.
45. Chen T, Guo ZP, Wang WJ, Fu LX, Sun QM, Zhou PM. Increased serum soluble vascular endothelial cadherin levels in patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(6):704-9.
46. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Muni-samy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Vascular endothelial growth factor levels in

- patients with chronic urticaria. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013;422:44-6.
47. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Current allergy and asthma reports*. 2009;9(4):286-90.
 48. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schinaglia 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.
 49. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-47.
 50. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *European journal of cancer*. 2002;38 Suppl 5:S3-10.
 51. Crivellato E, Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 2010;85(2):347-60.
 52. Zhang M, Murphy RF, Agrawal DK. Decoding IgE Fc receptors. *Immunologic research*. 2007;37(1):1-16.
 53. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunology letters*. 2010;128(1):36-45.
 54. Cardamone C, Parente R, Feo GD, Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol Lett*. 2016;178:10-4.
 55. Siracusa MC, Comeau MR, Artis D. New insights into basophil biology: initiators, regulators, and effectors of type 2 inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1217:166-77.
 56. Lorenz W, Doenicke A. Histamine release in clinical conditions. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1978;45(3):357-86.
 57. Kaliner M, Shelhamer JH, Ottesen EA. Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(3):283-9.
 58. Flower RJ, Harvey EA, Kingston WP. Inflammatory effects of prostaglandin D2 in rat and human skin. *British journal of pharmacology*. 1976;56(2):229-33.
 59. On M, Billingsley JM, Jouvin MH, Kinet JP. Molecular dissection of the FcRbeta signaling amplifier. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(44):45782-90.
 60. Lin S, Cicala C, Scharenberg AM, Kinet JP. The Fc(epsilon)RIbeta subunit functions as an amplifier of Fc(epsilon)RIgamma-mediated cell activation signals. *Cell*. 1996;85(7):985-95.
 61. Young RM, Holowka D, Baird B. A lipid raft environment enhances Lyn kinase activity by protecting the active site tyrosine from dephosphorylation. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(23):20746-52.
 62. Falcone FH, Knol EF, Gibbs BF. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(7):939-47.
 63. Pribluda VS, Pribluda C, Metzger H. Transphosphorylation as the mechanism by which the high-affinity receptor for IgE is phosphorylated upon aggregation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(23):11246-50.
 64. Yamashita T, Suzuki R, Backlund PS, Yamashita Y, Yergoy AL, Rivera J. Differential dephosphorylation of the FcRgamma immunoreceptor tyrosine-based activation motif tyrosines with dissimilar potential for activating Syk. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(42):28584-94.
 65. Kimura T, Hisano M, Inoue Y, Adachi M. Tyrosine phosphorylation of the linker for activator of T cells in mast cells by stimulation with the high affinity IgE receptor. *Immunology letters*. 2001;75(2):123-9.
 66. Gonzalez-Espinosa C, Odom S, Olivera A, Hobson JP, Martinez ME, Oliveira-Dos-Santos A, et al. Preferential signaling and induction of allergy-promoting lymphokines upon weak stimulation of the high affinity IgE receptor on mast cells. *The Journal of experimental medicine*. 2003;197(11):1453-65.
 67. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: the role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS letters*. 2010;584(24):4933-40.
 68. Bugajev V, Bambouskova M, Draberova L, Draber P. What precedes the initial tyrosine phosphorylation of the high affinity IgE receptor in antigen-activated mast cell? *FEBS letters*. 2010;584(24):4949-55.
 69. Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, Möbs C, Pfützner W. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2017.
 70. 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.
 71. Kim YS, Han K, Lee JH, Kim NI, Roh JY, Seo SJ, et al. Increased Risk of Chronic Spontaneous Urticaria

- in Patients With Autoimmune Thyroid Diseases: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):373-7.
72. Sánchez Jorge J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of drugs as triggers of exacerbations in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;0.
73. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a Guidelines-Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):177-82.e1.
74. Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla CF, Cardona R. [Cold urticaria: case series and literature review]. *Biomedica.* 2011;31(2):168-77.
75. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689.
76. Grattan C. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1165-6.
77. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Caraballo L, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Increased total and mite-specific immunoglobulin E in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):139-45.
78. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):177-84.
79. 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.
80. 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.
81. Shin YS, Suh DH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Serum Specific IgE to Thyroid Peroxidase Activates Basophils in Aspirin Intolerant Urticaria. *J Korean Med Sci.* 2015;30(6):705-9.
82. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity: Experience of a single center. *Dermato-endocrinology.* 2011;3(4):255-8.
83. 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.* 2017.
84. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies.* 2004;25(5):293-6.
85. 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. *International archives of allergy and immunology.* 2013;161 Suppl 2:154-8.
86. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1991;21(6):695-704.
87. 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.
88. Grattan CE. Histamine-releasing autoantibodies in chronic urticaria. *Skin Pharmacol.* 1991;4 Suppl 1:64-70.
89. 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.* 2017.
90. Lee MF, Lin TM, Liu SW, Chen YH. A rapid method of detecting autoantibody against FcεRIα for chronic spontaneous urticaria. *PLoS One.* 2014;9(10):e109565.
91. Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti H. pylori IgG antibody. *Allergol Int.* 2014;63(1):37-40.
92. Burak Selek M, Baylan O, Kutlu A, Özyurt M. Toxocara Canis IgG Seropositivity in Patients with Chronic Urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(4):450-6.
93. Brzoza Z, Grzeszczak W, Trautsolt W, Moczulski D. Inducible T-cell costimulator (ICOS) and CD28 polymorphisms possibly play a role in the pathogenesis of chronic autoreactive urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(8):863-7.
94. Palikhe NS, Kim SH, Ye YM, Hur GY, Cho BY, Park HS. Association of CRTH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamines in patients with chronic urticaria. *Pharmacogenomics.* 2009;10(3):375-83.
95. Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria

- target the IgE Fc receptor α subunit. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):761-8.e4.
96. 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.
 97. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *The Journal of clinical investigation.* 1998;101(1):243-51.
 98. Tedeschi A, Lorini M, Suli C, Asero R. No evidence of tumor necrosis factor-alpha release in blood of patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2006;61(4):510-1.
 99. Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F, et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *International archives of allergy and immunology.* 2002;128(1):59-66.
 100. Merluzzi S, Betto E, Ceccaroni AA, Magris R, Giunta M, Mion F. Mast cells, basophils and B cell connection network. *Molecular immunology.* 2015;63(1):94-103.
 101. 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.
 102. 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.* 2018;32(3):441-8.
 103. Degirmenci PB, Kırmaz C, Vatanserver S, Onur E, Nal E, Erdin S, et al. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(1):70-6.
 104. Moy AP, Murali M, Nazarian RM. Identification of a Th2- and Th17-skewed immune phenotype in chronic urticaria with Th22 reduction dependent on autoimmunity and thyroid disease markers. *J Cutan Pathol.* 2016;43(4):372-8.
 105. 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;53(12):e561-6.
 106. Zheng R, Qian L, Yu J, Li M, Qian Q. Analysis of the changes in Th9 cells and related cytokines in the peripheral blood of spontaneous urticaria patients. *Biomed Rep.* 2017;6(6):633-9.
 107. 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.
 108. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(6):665-72.
 109. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Czećior E, et al. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al].* 2013;62(3):309-12.
 110. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2011;41(10):1386-91.
 111. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for complement proteins C3 and C4: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2004;18(1):1-8.
 112. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *Journal of inflammation.* 2013;10(1):22.
 113. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(1):89-98.
 114. Sugita Y, Morita E, Kawamoto H, Horiuchi K, Yamada S, Koro O, et al. Correlation between deposition of immuno-components and infiltration pattern of polymorphonuclear leukocytes in the lesions of chronic urticaria. *J Dermatol.* 2000;27(3):157-62.
 115. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):705-6.

116. Grzanka R, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. Interplay between acute phase response and coagulation/fibrinolysis in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:27.
117. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(1):40-4.
118. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):19-36.
119. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(4):189-92.
120. Tversky JR, Le TV, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-alpha via Toll-like receptor 9. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2008;38(5):781-8.
121. Mazzoni A, Leifer CA, Mullen GE, Kennedy MN, Klinman DM, Segal DM. Cutting edge: histamine inhibits IFN-alpha release from plasmacytoid dendritic cells. *Journal of immunology.* 2003;170(5):2269-73.
122. 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;167(1):129-36.
123. Dimitrijevic M, Stanojevic S, Kustrimovic N, Leposavic G. End-point effector stress mediators in neuroimmune interactions: their role in immune system homeostasis and autoimmune pathology. *Immunologic research.* 2012;52(1-2):64-80.
124. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006;61(3):316-20.
125. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. *Clinical and experimental dermatology.* 2005;30(2):171-5.
126. Namura K, Hasegawa G, Egawa M, Matsumoto T, Kobayashi R, Yano T, et al. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol.* 2007;122(2):181-6.
127. Noga O, Englmann C, Hanf G, Grutzkau A, Seybold J, Kunkel G. The production, storage and release of the neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 by human peripheral eosinophils in allergics and non-allergics. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2003;33(5):649-54.
128. Rossing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2011;41(10):1392-9.
129. Belsito DV. Second-generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2010;9(5):503-12.
130. Grant JA, Bernstein DI, Buckley CE, Chu T, Fox RW, Rocklin RE, et al. Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(3):574-9.
131. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):386-90.
132. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):569-73.
133. 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.
134. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):767-70.
135. Boers M. Syk kinase inhibitors for rheumatoid arthritis: trials and tribulations. *Arthritis and rheumatism.* 2011;63(2):329-30.
136. Villoutreix BO, Laconde G, Lagorce D, Martineau P, Miteva MA, Dariavach P. Tyrosine kinase syk non-enzymatic inhibitors and potential anti-allergic.