

Correlación entre urticaria crónica y coagulación

Gigia Roizen G.

Sección Inmunología, HCUCH.

SUMMARY *Chronic urticaria (UC), defined as recurrence of wheals with or without angioedema for more than 6 weeks, is a quite common disease that may severely worsen the quality of life. Although the actual pathophysiological mechanisms are still unknown, what we do know is that the main cells involved in their pathology are mast cells and eosinophils. The present article reviews recent findings showing an additional pathogenic mechanisms in UC patients: activation of the coagulation cascade resulting in thrombin production. Several investigators have demonstrated the activation of coagulation that is due to the involvement of eosinophils and a tissue factor pathway with generation of thrombin potentially contributing to an increased vascular permeability. CU patients often present with elevation of coagulation and fibrinolysis markers, such as prothrombin fragment F1+2 and D-dimer, which correlate with the disease severity. Preliminary data indicate that anticoagulant treatment with heparin and warfarin may be effective in reducing the symptoms of this disorder.*

Fecha recepción: diciembre 2015 | Fecha aceptación: marzo 2016

DEFINICIÓN

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad común caracterizada por el desarrollo de habones y angioedema o ambos, que ocurre por más de 6 semanas en forma continua o recurrente y que se produce por la liberación de mediadores vasoactivos liberados por los mastocitos en la dermis^(1,2). Se ha estimado una prevalencia en la población general de 0.5-5% y una incidencia de 1.4% al año⁽²⁾.

PATOGENIA DE LA UC

La UC es provocada por una activación inapropiada de los mastocitos, lo que genera la liberación de

mediadores preformados contenidos en gránulos, como la histamina y proteasa neutras, las que van a provocar vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, estimulación de terminales nerviosas y producción de neuropéptidos⁽³⁾.

Luego de la activación del mastocito, se liberan mediadores sintetizados de novo, como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, citoquinas y quimioquinas, que dan inicio a la fase tardía. Esta fase se caracteriza histológicamente por vasodilatación e infiltrado perivascular de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células mononucleares. El perfil de citoquinas se caracteriza por un incremento de IL-4, IL-5, INF- γ , lo que sugiere una respuesta mixta Th1/Th2. Esta respuesta

mixta demuestra que los linfocitos T CD4⁺ de los pacientes con UC, se activan y liberan citoquinas frente un estímulo inespecífico.

Las células inflamatorias infiltrantes liberan más mediadores proinflamatorios que reclutan y activan otros tipos de células, amplificando y extendiendo la respuesta. Llama la atención que pacientes con UC presentan niveles de expresión aumentados de citoquinas y moléculas de adhesión tanto en piel sana como en piel lesionada, lo que sugiere que estos pacientes tendrían un mínimo nivel de inflamación, latente y persistente que podría explicar el bajo umbral de reacción de los mastocitos a diversos gatillantes⁽⁴⁾.

ETIOLOGÍAS DESENCADENANTES DE UC

Existen múltiples etiologías que podrían desencadenar esta enfermedad. Según el último *position paper* de EAACI/GA2LEN/EDF/WAO⁽¹⁾, las etiologías pueden dividirse en dos grandes grupos. Las UC inducibles físicamente y las espontáneas (UCE). Lamentablemente, esta última representa hasta un 60% de las UC, determinándose en un bajo porcentaje la causa precisa de la enfermedad⁽¹⁾.

Dentro de las etiologías de la UCE están las infecciones crónicas, destacando los parásitos y dentro de ellos, los más frecuentemente involucrados serían *Blastocystis hominis* y *Anisakis simplex*. Dentro de las infecciones virales, el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus Epstein Baar, virus *Herpes simplex*, entre otros. Dentro de las infecciones bacterianas, destaca principalmente *Helicobacter pylori*. Otras enfermedades que podrían manifestarse con una UC son alteraciones del sistema inmune, destacando crioglobulinemia, enfermedad del suero, enfermedades mediadas por inmunocomplejos, lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, síndrome de Sjogren, polimiositis, enfermedades tiroidea autoinmune. Incluso algunas neoplasias, particularmente enfermedades

malignas linforeticulares y desórdenes linfoproliferativos, así como un tumor ovárico podrían tener esta manifestación clínica⁽⁵⁾.

Si bien no es su manifestación más frecuente, la UC puede ser la presentación de una enfermedad alérgica IgE mediada, como alergia alimentaria o a fármacos⁽¹⁾.

URTICARIA AUTOINMUNE

Una de las etiologías de la UCE sobre la cual más estudios se han publicado en los últimos años, es la UC autoinmune (UCAi). Se ha observado que entre un 30-50% de los pacientes con urticaria crónica presentan anticuerpos IgG específicos contra la porción FcεRIα, que es una subunidad del receptor de alta afinidad de IgE. Y que alrededor de un 5-10% de los pacientes con urticaria crónica producen anticuerpos IgG contra la IgE propiamente tal.

El estudio para el diagnóstico de una UCAi se lleva a cabo por el test de suero autólogo que consiste en inyectar en forma intradérmica 0,05 ml de suero del paciente en la cara volar de su antebrazo. Se mide su tamaño a los 30 minutos, y se considera positiva cuando se produce una pápula eritematosa que crece 1,5 mm de diámetro sobre el control negativo⁽⁶⁾. Para poder tener un punto comparativo, podemos plantear que en una intradermoreacción para la evaluación de la alergia a un fármaco, se considera positivo un diámetro mayor a 3 mm sobre el control negativo o la duplicación del diámetro inicial de la pápula⁽⁷⁾. En ambos casos, la positividad sugiere la presencia de sustancias liberadoras de histamina en el suero del sujeto estudiado. Histológicamente, la lesión parece simular una respuesta mediada por IgE⁽⁸⁾.

Es interesante destacar que se observó que el test de plasma autólogo, que consiste en el mismo estudio realizado con plasma en vez de suero, tuvo resultados que diferían del test de suero autólogo.

Se ha observado que en pacientes con UCAi existe una positividad de un 80% en la prueba de plasma autólogo versus un 50% en la prueba de suero autólogo. Ya que la diferencia entre el plasma y el suero es la presencia o ausencia de fibrinógeno, respectivamente, se ha sugerido que la coagulación podría estar involucrada en la patogenia de la urticaria crónica⁽⁹⁾.

UC Y COAGULACIÓN

El conocimiento actual nos permite explicar esta relación, ya que se conoce hasta el momento que el factor tisular (FT), que activa la cascada de la coagulación, se encuentra presente en forma inactiva en el citoplasma de varias células hematológicas como monocitos, neutrófilos y plaquetas^(10,11). Además, se encuentra en grandes cantidades en el citoplasma del eosinófilo, una de las células protagonistas de la fisiopatología de la UC, tal como se describió anteriormente. Además la expresión de factor tisular liberada por eosinófilos puede ser potenciada por algunas citoquinas como PAF (*platelet activating factor*) y GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), moléculas que se encuentran aumentadas en la inflamación presente en la UC.

El eosinófilo además libera el mediador VEGF (*vascular endothelial growth factor*) que regula la angiogénesis, aumenta la permeabilidad vascular y produce dilatación, estando implicado en la fisiopatología de la urticaria crónica y de la coagulación a la vez⁽¹²⁾.

Los eosinófilos pueden ser activados por autoanticuerpos IgG contra el receptor de baja afinidad de IgE (FcεRII), los que en clínica pueden ser una de las etiologías de la positividad del test de suero autólogo. Estos autoanticuerpos han sido observados hasta en un 70% de los pacientes con UC, por lo que se asume que juegan un importante rol en la UC⁽¹³⁾.

Por un lado, la activación de los eosinófilos genera la producción de proteína básica mayor (PBM), que puede activar directamente la degranulación de mastocito, mientras que los eosinófilos son activados y reclutados por mediadores liberados por los mastocitos (IL-5, TNF-α, PAF y eotaxina), lo que amplifica la respuesta de ambos. Entonces, es esperable que la importancia que adquieren los diferentes tipos celulares varía según tipos de pacientes. En aquellos que tienen ac anti- FcεRI y ac anti-IgE, es esperable que el actor principal sea el mastocito; en cambio, en aquellos que tiene ac anti- FcεRII, lo sea el eosinófilo.

También se ha descrito que los linfocitos T CD4⁺, observados en la biopsias de pacientes con UC, podrían jugar un rol relevante activando a los mastocitos por mecanismos de contacto célula a célula, lo que ha sido demostrado en ensayos experimentales.

Estudios en modelos animales han demostrado que la trombina puede inducir degranulación de mastocitos eficientemente a través del receptor activado de proteasa (PAR). PAR es un receptor acoplado a proteína G, del cual se describen 4 tipos (PAR 1-4). Los mastocitos expresan PAR-1 y PAR-2. La trombina activa al mastocito vía PAR-1, mientras que el complejo TF + factor VIIa + factor Va + factor Xa lo activa vía PAR-2. Por otra parte, la triptasa derivada del mastocito es capaz de activar directamente a la protrombina, generando producción de trombina, lo que genera un círculo de retroalimentación positiva⁽¹³⁾.

Estudios experimentales señalan que la trombina no sólo es capaz de activar PAR- 1 en mastocitos, sino que también aumenta directamente la permeabilidad vascular y es capaz de activar a C5, saltándose la primera fase de la vía del complemento en ausencia de C3. Ésta podría constituir una nueva forma de activación del complemento. Recientemente se encontró niveles aumentados de C5a en pacientes con UC activa, lo que apoya estas observaciones⁽¹³⁾.

Finalmente a nivel celular los mediadores de la coagulación actúan sobre PARs, induciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α), que inducen la expresión de TF. Es así como coagulación e inflamación se activan mutuamente, aumentando la permeabilidad vascular⁽¹⁴⁾.

MEDICIÓN DE COAGULACIÓN A TRAVÉS DE DÍMERO D Y RELACIÓN UC-DÍMERO D

En concordancia con lo descrito anteriormente y posiblemente afirmando la interrelación entre la UC y la activación de la coagulación, se ha observado que en estos pacientes existe un cambio en los niveles de biomarcadores de la coagulación. Observándose un aumento de los fragmentos de la protrombina, F1+2, del factor VIIa de la coagulación y del dímero D.

Una vez que la trombina ha sido generada, actúa sobre el fibrinógeno, que es convertido a fibrina. La degradación de la fibrina o fibrinólisis ocurre posteriormente para lograr un equilibrio adecuado entre la coagulación y la anticoagulación fisiológica. Esta degradación de la fibrina es la que libera el dímero D. Así, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis y, por lo tanto, es un parámetro indirecto muy sensible de la activación de la cascada de la coagulación⁽⁹⁾.

Un dímero D negativo tiene un importante rol en la exclusión de la activación de la coagulación, siendo de gran utilidad en clínica.

En estudios que comparan los niveles del dímero D en pacientes con UC versus controles sanos, se ha observado que los niveles son significativamente mayores en el primer grupo de pacientes, afirmando la relación planteada anteriormente.

Además, al comparar los niveles de dímero D según la distinta severidad de la enfermedad, se observa que los pacientes con mayor severidad pre-

sentaban niveles significativamente más altos de este parámetro versus aquellos con menor severidad. De hecho, aquellos pacientes que requerían antihistamínicos en altas dosis más antileucotrienos, presentaban mayores niveles de dímero D en comparación con pacientes que requerían menores niveles de antihistamínicos⁽²⁾.

Incluso se ha observado que pacientes con urticaria crónica en los que posteriormente remite la enfermedad, disminuyen los niveles de dímero D, demostrando su clara relación con la enfermedad⁽¹⁵⁾.

Es importante destacar que no se ha observado una prolongación de tiempo de protrombina o del tiempo parcial de tromboplastina activada en estos pacientes, demostrando que a pesar de que la cascada de la coagulación está activada en ellos, la generación de trombina y la secundaria fibrinólisis están en un balance adecuado, resultando en la normalización de estos parámetros⁽²⁾.

El que estos parámetros estén normales es concordante con la observación de que a pesar de que los pacientes con urticaria crónica tienen activada la cascada de la coagulación, clínicamente no tienen riesgo de mayores eventos tromboticos o de hipercoagulabilidad. Algunos autores lo han explicado, ya que la coagulación y su respectiva fibrinólisis en estos casos ocurriría en el extravascular. Luego de la extravasación de los factores de coagulación plasmáticos a la dermis y una vez que la cascada es activada, la trombina se inactiva mediante la anti-trombina III⁽²⁾.

EVENTUAL TRATAMIENTO

Por lo tanto, se ha demostrado la clara activación de la cascada de coagulación en pacientes con urticaria crónica. De hecho, se ha observado que a mayor actividad de la UC existen mayores niveles de dímero D, lo que podría interpretarse como una mayor activación de la cascada de la coagulación.

Dado lo anterior, es lógico plantear que un tratamiento anticoagulante podría ser efectivo en disminuir la urticaria crónica.

La heparina es un anticoagulante que potencia el efecto de la antitrombina, una proteína plasmática que se une irreversiblemente a algunas enzimas serino-proteasas, especialmente el factor Xa y la trombina y bloquea su actividad. Varios estudios han indicado su efectividad en el tratamiento de la UC⁽¹⁶⁾. De hecho, estudios han observado que el tratamiento con heparina sería capaz de negativizar un test de suero autólogo previamente positivo y que además, podría inhibir la liberación de histamina por parte de los basófilos en pacientes con UC. Esto sugiere la posible existencia de una proteasa activada que es inhibida o neutralizada por la heparina⁽¹⁷⁾. Incluso se ha descrito en la literatura que la heparina podría unirse a la proteína catiónica del eosinófilo, un mediador liberado tras la activación del eosinófilo que estaría involucrado en la patogenia de la UC⁽¹⁸⁾.

Se ha observado incluso que los anticoagulantes orales mejoran clínicamente los síntomas de los pacientes con UC que no respondían a antihistamínicos⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIÓN

La UC es una enfermedad que si bien no es muy común, afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen en forma significativa. En este contexto, se han tratado de identificar las vías patogénicas implicadas con el fin de identificar un objetivo terapéutico. Una de las vías que se ha visto íntimamente relacionada con la patogenia de esta enfermedad, es la de la coagulación, observándose una relación directamente proporcional entre la severidad de la UC y el dímero D, marcador sensible de la activación de la cascada de la coagulación. Teniendo este conocimiento, varios estudios han mostrado el rol terapéutico de la anticoagulación en pacientes con UC, siendo particularmente importante en el caso de las UC severas refractarias a terapias usualmente utilizadas.

REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW *et al.* The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
2. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:162-7.
3. Tharp M. Chronic urticaria: Pathophysiology and treatment approaches. *J Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:162-7.
4. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:674709.
5. Gaassi N, Riera N, Rey G, Bracco M, Malbran A. Urticaria crónica. Evolución clínica, prueba del suero autólogo, recuento y activación de basófilos. *Medicina Buenos Aires* 2003;63:15-20.
6. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity* 2010;43:189-94.
7. Osterud B. Tissue factor expression in blood cells. *Thromb Res* 2010;125:S31-S34.

8. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, Manukyan D, Bidzhekov K, Albrecht S *et al.* Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood* 2007;109:995–1002
9. Tedeschi A, Asero R, Marzano AV, Lorini M, Fanoni D, Berti E *et al.* Plasma levels and skin-eosinophil expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2009;64:1616–22.
10. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Oliyova O, Kochergin N, *et al.* Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014;69:683–91.
11. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004;84:579–621.
12. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe Chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008;63:176–80.
13. Meyer-De-Schmid, Neuman A. A treatment of chronic urticaria with heparin. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 59:286-7.
14. Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. 2009 *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 75:187-9.
15. Criado P, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015;90:74-89.
16. María Antonieta Guzmán. *Alergias. Guía clínica. Segunda edición.* Editorial Mediterráneo: Santiago.
17. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Znoletti T, Miadonna A. Chronic urticarial: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-10.
18. Fredens K, Dahl R, Venge P. In vitro studies of the interaction between heparin and eosinophil cationic protein. *Allergy* 1991;46:27-19.
19. G. N. Konstantinou, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256–68.

CORRESPONDENCIA

Dra. Gigia Roizen Gottlieb
 Sección Inmunología
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 2 2978 8567
 E-mail: gigiarioizen@gmail.com

