

Chronic spontaneous urticaria – the usefulness of assessment tools in clinical practice according to the EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 guideline

[Camelia Felicia Bănărescu](#), [Laura Haidar](#), [Carmen Panaitescu](#)

First published: 20 decembrie 2021

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.6.4.2021.5818

Abstract

Chronic spontaneous urticaria is a common and debilitating skin disease that affects the quality of life and performance at work and at school. The goal of the treatment is the complete control of the disease with the absence of signs and symptoms, as well as the normalization of quality of life. This can be assessed by using an extensive set of functional tools in clinical practice including: urticaria activity score (UAS7), angioedema activity score (AAS), urticaria control test (UCT), angioedema control test (AECT), chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL), angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) and the dermatology life quality index (DLQI). Many unmet questions and needs remain to be addressed, such as the development of routine diagnostic tests for chronic autoimmune type I and type IIb urticaria, global dissemination and consistent use of tools to assess disease activity, impact and control, and more effective and well-tolerated long-term treatments for this condition. This article summarizes data on the pathophysiology of spontaneous chronic urticaria, current therapeutic strategies, and new treatment options, with an emphasis on the effectiveness of the tools used in daily practice and on what are the patients responsibilities for documenting the disease. A consensus is needed on the diagnosis, management and treatment of chronic urticaria in order to improve the practice in hospitals and among specialists, with the acceptance of the role of the interprofessional team in order to improve the care of patients with chronic spontaneous urticaria.

Keywords

chronic spontaneous urticaria, quality of life, disease control, disease activity, patient care management, treatment algorithm

Rezumat

Urticaria cronică spontană (UCS) este o boală cutanată frecventă și debilitantă, care afectează calitatea vieții și performanța la locul de muncă și la școală. Scopul tratamentului în urticaria cronică spontană este controlul complet al bolii cu absența semnelor și simptomelor, precum și normalizarea calității vieții. Acest lucru poate fi apreciat prin utilizarea unui set extins de instrumente funcționale în practica clinică,

dintre care amintim: scorul de activitate al urticariei (UAS7), scorul de activitate al angioedemului (AAS), testul de control al urticariei (UCT), testul de control al angioedemului (AECT), chestionarul privind calitatea vieții în urticaria cronică (CU-Q2oL), chestionarul privind calitatea vieții în angioedem (AE-QoL) și indicele dermatologic de calitate a vieții (DLQI). Multe întrebări și nevoi nesatisfăcute rămân de abordat, cum ar fi dezvoltarea testelor de diagnostic de rutină pentru urticaria cronică spontană autoimună de tip I și de tip IIb, diseminarea globală și utilizarea consecventă a instrumentelor pentru a evalua activitatea, impactul și controlul bolii, respectiv dezvoltarea mai multor tratamente eficiente și bine tolerate pe termen lung pentru această afecțiune. Acest articol cuprinde date cu privire la fiziopatogeneza urticariei cronice spontane, strategiile terapeutice actuale și noile opțiuni de tratament, cu accent pe eficiența instrumentelor de evaluare a urticariei spontane cronice în practica de zi cu zi și care sunt atribuțiile pacienților cu privire la documentarea bolii. Este nevoie de un consens cu privire la diagnosticul, gestionarea și tratamentul acestei afecțiuni, pentru a îmbunătăți practica din spitale și printre specialiști, cu acceptarea rolului echipei interprofesionale, în vederea îmbunătățirii îngrijirii pacienților cu urticarie cronică spontană.

Cuvinte cheie

urticarie cronică spontană calitate a vieții control al bolii activitate a bolii management al pacientului algoritm de tratament

Introducere

Urticaria cronică spontană este cea mai frecventă formă de urticarie cronică, cu un impact negativ asupra mai multor aspecte ale vieții pacienților. Potrivit ghidului actualizat EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (Zuberbier et al., 2021), această afecțiune poate apărea la orice vârstă și se caracterizează prin apariția spontană a unor episoade de erupție localizată sau generalizată alcătuită din papule centrale înconjurată de un eritem reflex, cu aspect și dimensiuni variabile sau sub forma unor plăci ori placarde eritemato-edematoase, intens pruriginoase și agravate de grataj. Urticaria cronică spontană poate afecta orice zonă a corpului și are o durată de șase săptămâni sau mai mult, erupțiile apărând în absența unor factori declanșatori identificabili. Pacienții pot prezenta papule, angioedem sau ambele. Angioedemul se caracterizează prin apariția unor episoade de edem cu evoluție rapidă, care interesează straturile profunde ale pielii, spre deosebire de urticarie, care se localizează la nivelul straturilor superficiale. Este localizat preferențial la nivelul regiunii periorale, periorbitale, genitale sau la nivelul extremităților, dar poate afecta orice altă regiune a corpului. Se estimează că 66% dintre pacienții cu urticarie cronică spontană experimentează de-a lungul vieții episoade de angioedem, iar asocierea cu urticaria semnifică adesea o durată mai lungă a bolii față de pacienții care prezintă doar urticarie (Sussman et al., 2018).

Această afecțiune reprezintă o povară substanțială nu doar în rândul pacienților afectați, ci și pentru sistemele de îngrijire a sănătății. Efectele bolii depășesc simptomele fizice și reduc semnificativ calitatea vieții celor afectați, cu un impact major asupra somnului, a performanței la locul de muncă și a interacțiunilor sociale. Pacienții prezintă adesea

depresie, anxietate și stres emoțional. Sistemele de sănătate se confruntă cu costuri ridicate în gestionarea pacienților cu această afecțiune, inclusiv vizite frecvente, farmacoterapie, absențe de la locul de muncă și pierderea productivității (Fricke et al., 2020). Ca urmare a modificărilor asupra calității vieții și a costurilor de îngrijire, este esențial să se ofere pacientului o remisiune rapidă și completă a simptomelor și inițierea unui tratament corect cât mai rapid posibil (Alcantara Villar et al., 2020).

Manifestările clinice reprezentate de papule, prurit și angioedem sunt consecințe directe ale degranulării mastocitelor și ale eliberării de mediatori inflamatori preformați, neoformați și de neuropeptide (Chang et al., 2021). Studii recente au contribuit la caracterizarea mai bună a două endotipuri ale urticariei cronice spontane: autoimunitatea de tip I (sau autoalergie), mediată de imunoglobulinele E (IgE) față de autoalergene, și autoimunitatea de tip IIb, care se datorează producției de autoanticorpi (Maurer et al., 2020).

Prevalența urticariei cronice

Un studiu recent asupra prevalenței urticariei cronice (Fricke et al., 2020) a relevat trei aspecte majore: (1) urticaria cronică este la fel de frecventă la copii, precum și la adulți, (2) prevalența este în creștere și (3) există diferențe substanțiale de prevalență între regiunile geografice. În Europa, peste 5 milioane de persoane prezintă simptome persistente de urticarie (Alcantara Villar et al., 2020), iar o analiză a studiilor privind evoluția bolii a evidențiat faptul că, dintre pacienții cu această patologie, 50% vor continua să prezinte simptome persistente după 6 luni, 20% după 3 ani, 20% după 5 ani și mai puțin de 2% după 25 de ani (Beltrani, 2002). În cazuri rare, urticaria cronică spontană poate dura până la 50 de ani (Maurer et al., 2011). Peste 50% dintre pacienții cu urticarie cronică spontană prezintă cel puțin o recurență postterapie.

Mecanismele implicate în patogeneza urticariei cronice spontane

Nu a putut fi evidențiat un mecanism patogenetic unic pentru toate formele de urticarie, dar se consideră că mastocitul este celula centrală în patogeneza bolii. Activarea mastocitelor în urticaria cronică spontană poate fi produsă prin mecanisme autoimune, alergice sau idiopatice. Activarea alergică clasică implică legarea încrucișată a alergenelor de anticorpii IgE fixați pe receptorii de înaltă afinitate pentru IgE (FcεRI) de pe suprafața mastocitelor, pe când mecanismul autoimun este determinat de activarea patologică a receptorilor IgE de către imunoglobulinele G (IgG) anti-IgE sau antireceptori IgE. Activarea mastocitului duce la eliberarea diversilor mediatori vasoactivi, dintre care cel mai cunoscut este histamina (Metz et al., 2012).

Mecanismele de activare a mastocitului

Mastocitele sunt celulele efectoare primare în urticarie, degranularea lor ducând la eliberarea imediată a mediatorilor preformați (histamină, heparină, triptază), iar apoi și a mediatorilor neoformați (prostaglandine, leucotriene, factorul de activare a trombocitelor) și a citokinelor (IL-3,-4,-5,-6,-8,-13, GM-CSF, TNF-alfa), care pot accentua și perpetua procesul inflamator (Puxeddu et al., 2017). Degranularea

mastocitară de la nivelul pielii este considerată a fi evenimentul inițial în dezvoltarea modificărilor cutanate, reprezentate de stimularea nervului senzitiv, vasodilatație și extravazare plasmatică, precum și recrutarea de bazofile, eozinofile și limfocite T, responsabile de apariția papulelor, pruritului și angioedemului (figura 1).

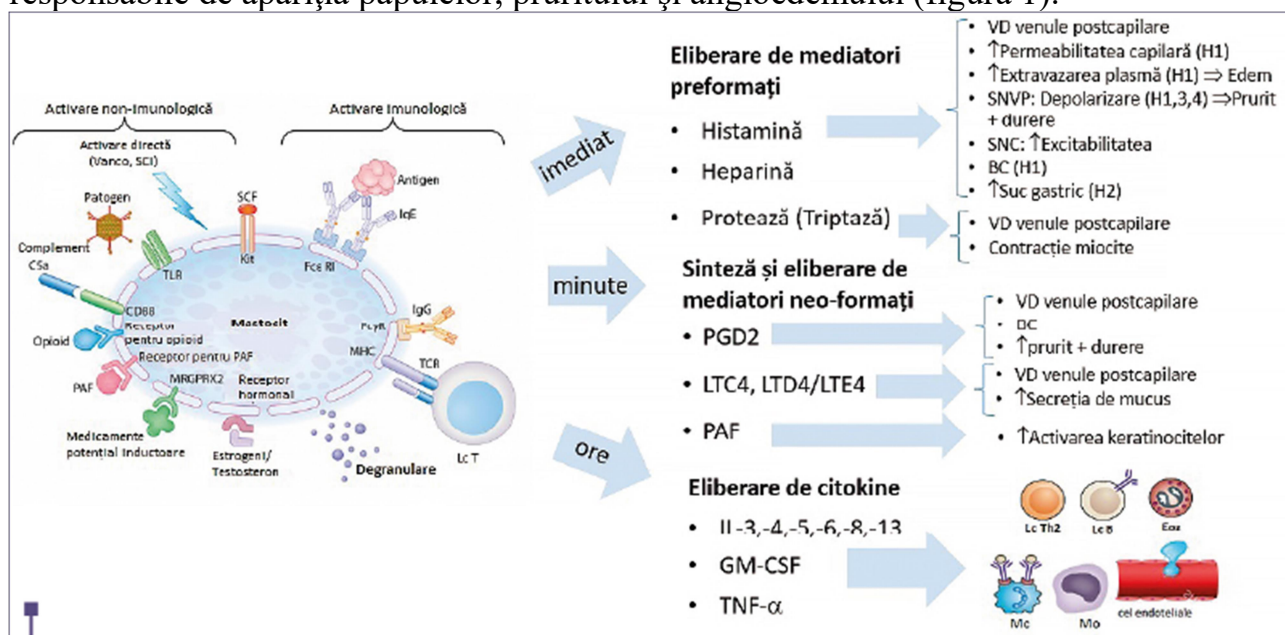


Figura 1. Principalii mediatori mastocitari și efectele lor în urticaria cronică spontană. BC – bronhoconstricție; CD – marker de citodiferențiere; GM-CSF – factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage; IL – interleukină; Lc T – limfocit T; LT – leucotrienă; MHC – moleculă de histocompatibilitate; PAF – factorul de activare plachetară; PG – prostaglandină; SCF – factor celulă stem; SCI – substanțe de contrast iodate; SNC – sistemul nervos central; SNVP – sistem nervos vegetativ parasimpatic; TCR – T cell receptor; TNF – factorul de necroză tumorală; Vanco – vancomicină; VD – vasodilatație. Prezentare educațională cu modificare după Spoerl et al., 2017

Mecanismele imunologice de activare a mastocitului în urticaria cronică spontană

Au fost identificate și caracterizate două tipuri de semnalizări care declanșează degranularea mastocitului: autoanticorpii IgE față de autoalergene și autoanticorpii care vizează receptorii activatori ai mastocitului (figura 2). Aceste două tipuri de hipersensibilitate autoimună, adică autoimunitatea de tip I (numită și autoalergie) și autoimunitatea de tip IIb, au fost identificate ca fiind cauza relevantă la majoritatea pacienților cu urticarie cronică spontană (Maurer et al., 2020).

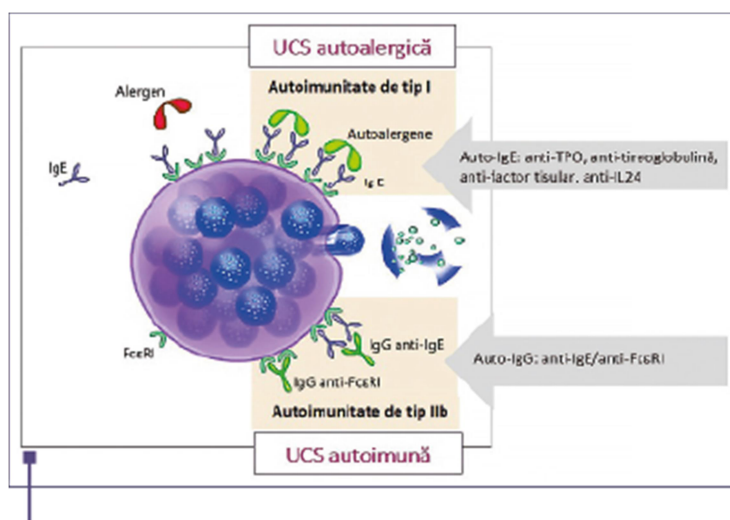


Figura 2. Endotipurile urticariei cronice spontane

În urticaria cronică spontană autoimună de tip I, mastocitele prezintă pe suprafață anticorpi de tip IgE autoreactivi fixați pe receptorii specifici de înaltă afinitate FcεRI, iar legarea încrucișată a autoantigenelor de acești anticorpi induce activarea și degranularea mastocitelor. Un autoalergen frecvent implicat în apariția acestui endotip este reprezentat de tireoperoxidază (TPO). De asemenea, există un număr mare de autoantigene, altele decât TPO, dintre care multe sunt exprimate la nivelul pielii și includ tireoglobulina, factorul tisular și interleukina 24 (IL-24) (Maurer et al., 2020). În rândul pacienților cu urticarie cronică spontană există o prevalență crescută a tulburărilor autoimune, hipotiroidismul autoimun fiind cel mai frecvent dintre acestea, observat la până 9,8% din cazuri. Alte afecțiuni asociate includ: artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, boala celiacă și diabetul zaharat de tip 1 (Dabija et al., 2021).

În 1988, Gruber și colab. au descris prima dată în contextul sindromului urticarian mecanismul de hipersensibilitate de tip IIb, în care autoanticorpii, de obicei IgG sau imunoglobulinele M (IgM), se leagă de antigenele unei celule-țintă (figura 2), demonstrând autoanticorpi IgG anti-IgE (Gruben et al., 1988). Cinci ani mai târziu au fost descriși autoanticorpii IgG față de receptorul FcεRI de pe mastocite și de pe bazofile, la pacienții cu urticarie cronică spontană (Hide et al., 1993). Recent s-a constatat că pacienții au, de asemenea, autoanticorpi de tip imunoglobuline A (IgA) anti-FcεRI, iar o mare parte dintre pacienți au mai frecvent autoanticorpi IgM anti-FcεRI (60%) decât IgG anti-FcεRI (24%). Un nivel crescut de IgM anti-FcεRI, dar nu și de IgG anti-FcεRI, a fost corelat cu un număr scăzut de bazofile și eozinofile, cunoscuți ca markeri ai activității crescute a bolii (Altrichter et al., 2020).

Există dovezi indirecte care sugerează că pacienții cu autoimunitate de tip I și de tip IIb diferă prin caracteristicile bolii, markerii de laborator și răspunsul la tratament. Astfel, pacienții cu urticarie cronică spontană care exprimă markeri ai autoimunității de tip IIb (autoanticorpi, test de activare a bazofilelor și/sau testarea cutanată cu ser autolog) prezintă o activitate a bolii mai intensă, o durată mai lungă, precum și rate mai mari de

autoimunitate asociată (Maurer et al., 2020). Până la 40% dintre pacienții cu această afecțiune prezintă un răspuns pozitiv la testul cutanat cu ser autolog (ASST), prin care serul injectat în derm poate induce urticarie. De asemenea, o treime dintre pacienți au un test de activare a bazofilelor (BAT) pozitiv și autoanticorpi anti-IgE sau anti-FcεRI în ser (Dabija et al., 2021). Bazopenia și eozinopenia pot fi, de asemenea, mai frecvente în rândul acestor pacienți. Raportul IgG anti-TPO/IgE pare a fi cel mai bun predictor al autoimunității de tip IIb (Schoepke et al., 2019), alături de alți markeri despre care s-a sugerat că ar fi diferiți în autoimunitatea de tip IIb față de tipul I (de exemplu, proteina C reactivă sau anticorpii antinucleari).

Cercetările actuale sugerează că pot exista endotipuri suplimentare de urticarie cronică spontană, cu dovezi care indică un rol al factorilor căii de coagulare, receptorilor cuplați cu proteina G (MRGPRX2), bazofilelor, alarminelor și al altor semnale în patogeneza acestei afecțiuni. Sunt necesare mai multe studii pentru a clarifica dacă mecanismele de degranulare a mastocitelor din piele, altele decât activarea pe cale autoimună (autoimunitate de tip I și autoimunitate de tip IIb), susțin existența endotipurilor distincte și separate (Maurer et al., 2020).

Diagnosticul urticariei cronice spontane

Principalele obiectivele ale evaluării diagnostice includ: diagnosticul diferențial, evaluarea impactului, controlul activității bolii și prezența comorbidităților. Conform celei mai recente actualizări a ghidurilor clinice europene, procesul de diagnostic ar trebui să fie simplu, util, cost-eficient și bazat pe un istoric medical detaliat, asociat cu examenul obiectiv. Singurele teste suplimentare recomandate sunt hemoleucograma și unul dintre cei doi reactanți de fază acută: viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) sau proteina C reactivă. Autoimunitatea din urticaria cronică spontană poate fi demonstrată *in vivo*, prin testul cutanat cu ser autolog (ASST), sau *in vitro*, prin testul de activare a bazofilelor (BAT) – în prezent, singurele teste generale disponibile pentru determinarea autoanticorpilor anti-IgE sau anti-FcεRI. ASST nu se efectuează de rutină din cauza provocărilor practice, fiind un test de screening nespecific care evaluează prezența factorilor serici de eliberare a histaminei de orice tip, așadar nu doar a anticorpilor care eliberează histamina, iar realizarea lui necesită o atenție sporită, din cauza riscului de transmitere a infecțiilor, dacă, din greșeală, pacienții au fost injectați cu serul altcuiva. BAT evaluează eliberarea de histamină sau expresia markerilor de activare a bazofilelor donatorilor sănătoși ca răspuns la stimularea cu serul pacienților. Poate ajuta, de asemenea, la coevaluarea activității bolii și poate fi utilizat ca marker pentru răspunsul la tratamentul cu omalizumab sau ciclosporină A.

O atenție deosebită trebuie acordată altor afecțiuni în care papulele sau angioedemul pot fi prezente. La pacienții care prezintă doar papule (dar fără angioedem), trebuie exclusă vasculita urticariană și bolile autoinflamatorii. Pe de altă parte, la pacienții care prezintă doar angioedem recurent (dar fără papule), se iau în considerare următoarele diagnostice diferențiale: angioedemul indus de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), angioedemul mediat de bradikinină sau alt angioedem nonmastocitar, adică

angioedemul de tip ereditar 1-3 (Zuberbier et al., 2018) – figura 3.

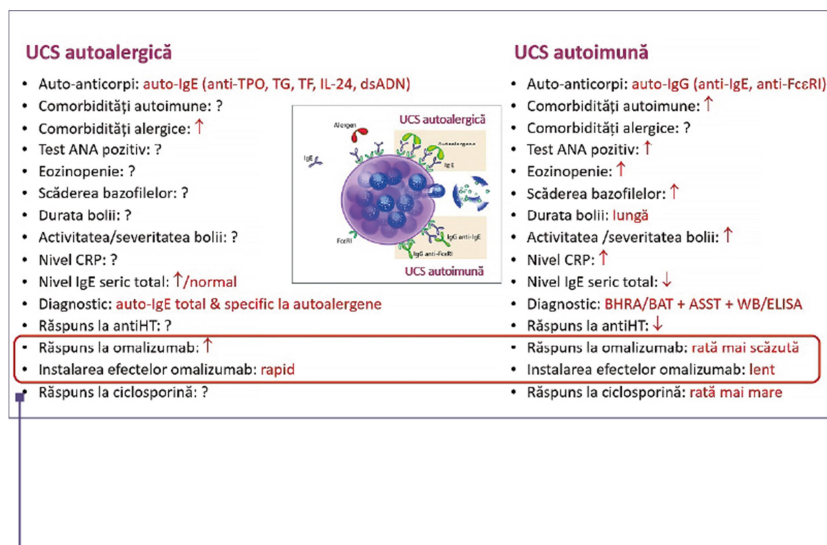


Figura 3. Algoritm de diagnostic diferențial între urticaria cronică spontană autoalergică și cea autoimună. ANA – anticorpi antinucleari; antiHT – antihistaminice; ASST – test cutanat cu ser autolog; BHRA/BAT – testul de eliberare de histamină din bazofile/testul de activare a bazofililor; CRP – proteina C reactivă; dsADN – ADN dublu catenar; TG – tiroglobulină; TPO – tireoperoxidază; UCS – urticarie cronică spontană; WB/ELISA – Western Blot/testul imunisorbant legat de enzimă. Prezentare educațională cu modificare după Zuberbier et al., 2018

Există o serie de factori clinici asociați cu un prognostic nefavorabil, dintre care fac parte angioedemul, urticaria cronică inductibilă, asocierea sau agravarea după utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și răspunsul inadecvat sau eșecul anterior al tratamentului (Alcantara Villar et al., 2020). Evaluarea inițială a activității bolii, a controlul bolii (UCT, AECT) și a calității vieții (CU-Q2oL, AE-QoL, DLQI) cu ajutorul chestionarelor (UAS, AAS) este indispensabilă în vederea stabilirii și ajustării tratamentului. Aceste chestionare sunt unelte utile care oferă informații importante despre statusul bolii și ajută la facilitarea, îmbunătățirea și standardizarea procesului de documentare pe această temă.

Evaluarea impactului și controlul activității bolii

Evaluarea activității bolii la pacienții cu urticarie cronică spontană este o problemă majoră, deoarece simptomele fluctuează considerabil de la o zi la alta. Prin urmare, tabloul clinic al unui pacient în momentul prezentării la medicul specialist este rareori reprezentativ pentru starea reală a bolii. În prezent, singura modalitate fiabilă de a evalua impactul și controlul activității bolii este determinarea simptomatologiei pe parcursul mai multor zile consecutive cu ajutorul instrumentelor de monitorizare, acestea devenind esențiale în optimizarea managementului bolii. Activitatea bolii (gravitatea simptomelor), impactul bolii (afectarea calității vieții) și controlul pe care îl au pacienții asupra afecțiunii lor sunt concepte strâns legate. O activitate ridicată a bolii se asociază cu scăderea calității vieții și cu niveluri scăzute de control. Cu toate acestea, activitatea bolii se corelează moderat cu scăderea calității vieții – cu alte cuvinte, unii pacienți prezintă o calitate a vieții semnificativ afectată, deși gravitatea simptomelor este destul

de mică. Alți pacienți prezintă o activitate crescută a bolii, dar o calitate a vieții moderat afectată. Obiectivele tratamentului eficient, reprezentate de absența semnelor și a simptomelor, de normalizarea calității vieții și de controlul complet, sunt dovedite cel mai bine când sunt evaluate cu instrumente adecvate.

Pentru pacienții care prezintă papule, angioedem sau ambele, selectarea corectă a instrumentelor de monitorizare este un lucru important. În prezența papulelor (cu sau fără angioedem), scorul de activitate al urticariei, testul de control al urticariei și chestionarele privind calitatea vieții în urticarie sunt instrumentele necesare de monitorizare în documentarea bolii. La pacienții cu angioedem predominant (cu sau fără papule), sunt utile următoarele instrumente: scorul de activitate al angioedemului, testul de control al angioedemului și chestionarul privind calitatea vieții în angioedem.

Activitatea bolii

Ghidurile internaționale recomandă utilizarea scorului de activitate al urticariei (UAS) pentru a evalua activitatea bolii și a monitoriza răspunsul la tratament, iar pentru pacienții cu angioedem recurent este disponibil scorul de activitate al angioedemului (AAS).

Scorul de activitate al urticariei (Urticaria Activity Score 7; UAS7) (tabelul 1) reprezintă standardul de aur actual în evaluarea activității bolii la pacienții cu urticarie cronică spontană (Ohanyan et al., 2017), propus în ultima versiune a ghidurilor și validat (Zuberbier et al., 2018; Zuberbier et al., 2021). Este un sistem simplu de notare bazat pe evaluarea prospectivă, o dată pe zi, a intensității pruritului și a numărului de papule pe o scală de 4 puncte, marcate de la 0 la 3, un scor mare indicând simptome mai grave. Scorurile zilnice sunt însumate pentru a crea un scor UAS zilnic (de la 0 la 6), care, la rândul său, este însumat pe o săptămână pentru a crea UAS săptămânal (UAS7) cu un punctaj între 0 și 42. În funcție de punctajul obținut în urma utilizării acestui chestionar, urticaria cronică spontană se clasifică astfel: un scor UAS7 = 0 corespunde unei perioade de șapte zile fără papule și fără prurit; scorul UAS7 = 1-6 semnifică un control bun al afecțiunii (prurit ușor, fără papule sau <20/24 h); scorul UAS7 = 7-15 încadrează urticaria cronică spontană într-o formă ușoară (prurit minim, <20 papule/24 h); scorul UAS7 = 16-27 reprezintă forma moderată de urticarie cronică spontană (prurit deranjant, 20-50 papule/24 h); și respectiv o formă severă la un scor UAS7 = 28-42 (prurit intens, >50 papule/24 h). S-a constatat că un scor UAS7 de peste 7 indică un control slab al bolii și se recomandă modificarea tratamentului (figura 4), de asemenea, un scor UAS7 $\geq$ 16 asociat cu angioedem sau UAS7 $\geq$ 28 sugerează forma severă de urticarie cronică spontană.

Tabelul 1 Scorul de activitate al urticariei (UAS7) pentru evaluarea activității bolii

Scor	Papule	Prurit
0	Absente	Absent
1	Ușor (<20 papule/24 ore)	Ușor (prezent, dar nu deranjant sau supărător)
2	Moderat (20-50 papule/24 ore)	Moderat (deranjant, dar nu interferează cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)
3	Intens (>50 papule/24 ore sau zone extinse de papule confluențe)	Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)

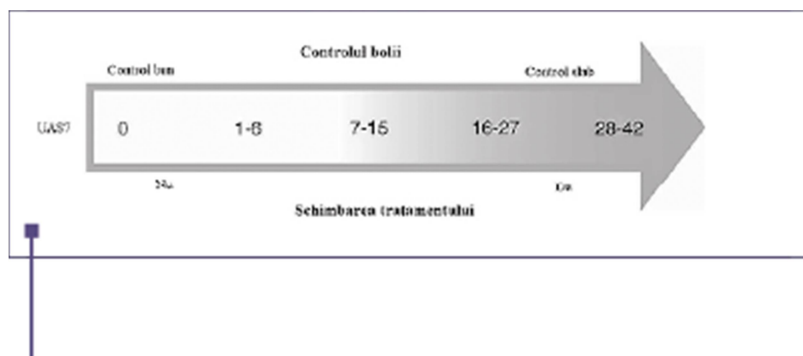


Figura 4. Asocierea între scorul de activitate al urticariei (UAS7), controlul bolii și modificarea tratamentului

UAS7 se bazează pe evaluarea semnelor și a simptomelor-cheie ale urticariei (papule și prurit), care sunt documentate de pacient, făcând acest scor deosebit de valoros. Deoarece activitatea urticariei variază frecvent, evoluția bolii este cel mai bine măsurată sfătuind pacienții să documenteze scorurile de autoevaluare la 24 de ore, o dată pe zi, șapte zile consecutive. UAS7 utilizat de rutină în practica clinică documentează aspecte privind severitatea afecțiunii și monitorizează rezultatele tratamentului. Deși s-a dovedit a fi un instrument util, are câteva limitări majore (Weller et al., 2014):

funcționează doar ca instrument potențial și nu poate fi utilizat în timpul primului contact cu pacientul;

evaluarea sa devine problematică dacă pacientul uită finalizarea acesteia într-o singură zi;

nu acoperă angioedemul, care este frecvent asociat sau chiar singurul simptom al bolii;

este conceput numai pentru pacienții cu urticarie cronică spontană, și nu pentru alte subtipuri de urticarie cronică, cum ar fi urticaria cronică inducibilă, deși mulți pacienți prezintă asocierea celor două;

nu a fost dezvoltat primordial pentru a evalua controlul bolii.

Scorul de activitate al angioedemului (Angioedema Activity Score; AAS) (tabelul 2) este un scor de evaluare a activității bolii, dezvoltat și validat în cazul pacienților cu angioedem recurent. Se bazează pe evaluarea prospectivă zilnică a semnelor și a simptomelor de angioedem, documentat de către pacient și evaluat ulterior atât de pacient, cât și de medic. AAS permite pacientului să estimeze fiecare dintre cei cinci factori-cheie din angioedem (durată, disconfort fizic cauzat, impactul asupra activităților zilnice și asupra aspectului, severitatea generală). Cuprinde șase întrebări cu patru opțiuni de răspuns pentru fiecare întrebare, cu un scor minim de 0, care semnifică o activitate scăzută, și un scor maxim de 15 pe zi, reprezentând o activitate ridicată a bolii. AAS7, AAS28 și AAS84 sunt scoruri de activitate a angioedemului care descriu activitatea bolii la 7, 28 și, respectiv, 84 de zile consecutive. Scorurile ar trebui documentate timp de cel puțin patru săptămâni, pentru a se obține o imagine bună asupra

activității bolii (Weller et al., 2015). În plus față de activitate, în practica clinică este important să se evalueze atât impactul bolii asupra calității vieții, cât și controlul bolii.

Tabelul 2 Scorul de activitate al angioedemului (AAS) pentru evaluarea activității angioedemului

Ziua		2	3	4	5	6	7
1. Ați avut un episod de edem în ultimele 24 de ore?	nu						
	da						
Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos despre acest episod de edem din ultimele 24 de ore. Dacă nu ați avut un episod de edem, lăsați-le necomplete.							
2. La ce oră/ore din zi a/au fost prezent/e acest/e episod/episoade de edem? (vă rugăm să selectați toate orele aplicabile)	0:00 – 8:00						
	8:00 – 16:00						
	16:00 – 00:00						
3. Cât de grav este/a fost disconfortul fizic provocat de acest/e episod/episoade de angioedem (de exemplu: durere, arsură, prurit)	fără disconfort						
	disconfort ușor						
	disconfort moderat						
	disconfort sever						
4. Sunteți/ați reușit să vă desfășurați activitățile zilnice în timpul acestui/acestor episod/episoade de angioedem?	fără restricții						
	restricții ușoare						
	restricții severe						
	fără activități posibile						
5. Simțiți/ați simțit că aspectul dumneavoastră este/a fost afectat negativ de acest/e episod/episoade de angioedem?	nu						
	puțin						
	moderat						
	sever						
6. Cum ați evalua severitatea generală a acestui episod de angioedem?	neglijabil						
	ușor						
	moderat						
	sever						

Controlul bolii

Testul de control al urticariei (Urticaria Control Test, UCT) (tabelul 3) este un scor dezvoltat și validat pentru a determina nivelul de control al bolii în ultimele patru săptămâni, în vederea aprecierii severității bolii. Conține patru întrebări cu câte cinci opțiuni de răspuns, punctate de la 0 la 4. Scorul UCT reprezintă suma tuturor celor patru itemi cu cea mai mică valoare posibilă de 0 (fără control) și, respectiv, cea mai mare valoare posibilă fiind 16 (control complet), fiind astfel adecvat pentru gestionarea pacienților în practica clinică de rutină. Un scor UCT = 16 semnifică un control complet al afecțiunii, cu ajustarea tratamentului de tip step-down, pe baza factorilor individuali, prin reducerea dozei sau prelungirea intervalelor dintre doze, dacă pacientul nu prezintă simptome timp de 3-6 luni. Un scor = 12-15 indică o afecțiune bine controlată și are în vedere continuarea sau optimizarea terapiei; în timp ce un scor UCT ≤ 11 semnifică un control slab al bolii cu indicația modificării tratamentului de tip step-up (control inadecvat la tratamentul cu antihistaminice de a doua generație ≥ 2-4 săptămâni și Omalizumab > 6 luni) (Ohanyan et al., 2017). Proprietățile suplimentare ale acestui instrument pot fi notate astfel: este un instrument retrospectiv, bazat pe documentarea de către pacient, independent de prezentările anterioare, simplu și rapid de completat, respectiv ușor de notat și interpretat pentru medicii specialiști (Weller et al., 2014).

Tabelul 3 Testul de control al urticariei (UCT) pentru evaluarea nivelului de control al bolii

1. Cât de mult ați suferit din cauza simptomelor fizice ale urticariei: prurit, urticarie (papule) și/sau edeme (umflături) în ultimele 4 săptămâni?				
Foarte mult 0 puncte	Mult 1 punct	Oarecum 2 puncte	Puțin 3 puncte	Deloc 4 puncte
2. Cât de mult a fost afectată calitatea vieții dumneavoastră din cauza urticariei în ultimele 4 săptămâni?				
Foarte mult 0 puncte	Mult 1 punct	Oarecum 2 puncte	Puțin 3 puncte	Deloc 4 puncte
3. Cât de des tratamentul bolii nu a fost suficient pentru a controla simptomele urticariei în ultimele 4 săptămâni?				
Foarte des 0 puncte	Des 1 punct	Uneori 2 puncte	Rar 3 puncte	Deloc 4 puncte
4. În total, cât de bine v-ați controlat urticaria în ultimele 4 săptămâni?				
Deloc 0 puncte	Puțin 1 punct	Oarecum 2 puncte	Bine 3 puncte	Foarte bine 4 puncte

Testul de control al angioedemului (Angioedema Control Test, AECT) (tabelul 4) este un instrument validat pentru a evalua controlul bolii la pacienții cu angioedem recurent. Cuprinde patru întrebări cu cinci opțiuni de răspuns pentru fiecare, punctate de la 0 la 4, cu o perioadă de reevaluare la patru săptămâni (AECT-4wk) și la trei luni (AECT-3mo). Scorurile minime și maxime AECT sunt 0 și, respectiv, 16, un scor mare indicând un nivel mai ridicat de control al bolii. Așadar un scor AECT <10 puncte indică un control slab al angioedemului recurent, pe când un scor AECT ≥ 10 puncte semnifică un control bun al afecțiunii. Ambele versiuni AECT (cu perioadă de reevaluare la patru săptămâni și la trei luni) sunt punctate și interpretate identic (Weller et al., 2020).

Tabelul 4 Testul de control al angioedemului (AECT) pentru evaluarea nivelului de control al angioedemului

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut angioedem?				
Foarte des 0 puncte	Des 1 punct	Uneori 2 puncte	Rar 3 puncte	Deloc 4 puncte
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult a fost afectată calitatea vieții dumneavoastră din cauza angioedemului?				
Foarte mult 0 puncte	Mult 1 punct	Oarecum 2 puncte	Puțin 3 puncte	Deloc 4 puncte
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult v-a deranjat imprezibilitatea angioedemului dumneavoastră?				
Foarte mult 0 puncte	Mult 1 punct	Oarecum 2 puncte	Puțin 3 puncte	Deloc 4 puncte
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de bine a fost controlat angioedemul dumneavoastră prin tratamentul utilizat?				
Deloc 0 puncte	Puțin 1 punct	Oarecum 2 puncte	Bine 3 puncte	Foarte bine 4 puncte

Calitatea vieții

Simptomele urticariei cronice spontane au un impact negativ substanțial asupra multor aspecte ale vieții de zi cu zi a pacienților. Ghidurile internaționale actuale privind urticaria recomandă utilizarea instrumentelor pentru a evalua impactul bolii asupra calității vieții pacienților, dintre care amintim: chestionarul privind calitatea vieții în urticaria cronică (CU-Q2oL), chestionarul privind calitatea vieții în angioedem (AE-QoL) și indicele dermatologic de calitate a vieții (DLQI).

Chestionarul privind calitatea vieții în urticaria cronică (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire; CU-Q2oL) este primul și, în prezent, singurul chestionar de sănătate validat și conceput special în vederea evaluării deteriorării calității vieții legate de sănătate, inclusiv aspectele fizice, psihologice și practice ale acestei afecțiuni asupra pacienților cu urticarie cronică spontană. Este alcătuit din 23 de itemi, cu cinci opțiuni de

răspuns care sunt punctate de la 0 la 4, cu o perioadă de reevaluare la două săptămâni. Suma tuturor scorurilor disponibile pentru întrebări este apoi împărțită la scorul maxim posibil (în funcție de numărul de întrebări la care a răspuns pacientul) și ulterior înmulțită cu 100. Acest lucru se face pentru a limita influența articolelor lipsă asupra scorului total. Prin aplicarea acestei metode, scorul total este transferat la o scară de la 0 la 100. Valori mari ale scorului total CU-Q2oL indică o afectare mai mare a calității vieții (Ohanyan et al., 2017) (tabelul 5).

Tabelul 5 Chestionarul privind calitatea vieții în urticaria cronică (CU-Q2oL)

În ultimele 14 zile, cât de mult ați fost tulburat de următoarele simptome?					
	Deloc	Puțin	Uneori	Des	Foarte des
Prurit					
Papule					
Edem palpebral					
Edem al buzelor					
Indicați cât de des ați fost limitat în următoarele activități zilnice, în ultimele 14 zile.					
	Niciodată	Rar	Uneori	Des	Foarte des
Serviciu					
Activități fizice					
Somn					
Timp liber					
Relații sociale					
Luarea meselor					
Care sunt dificultățile și problemele legate de urticarie, în ultimele 14 zile?					
	Niciodată	Rar	Uneori	Des	Foarte des
Aveți dificultăți de adormire?					
Vă treziți noaptea?					
Sunteți obosit ziua pentru că nu ați dormit bine noaptea?					
Aveți dificultăți de concentrare?					
Vă simțiți nervos?					
Vă simțiți nefericit?					
Vă limitați alegerile alimentare?					
Vă deranjează simptomele de urticarie (papule) care apar pe corpul dumneavoastră?					
Aveți o rețineră în a ieși în locuri publice?					
Este o problemă în a folosi produse cosmetice (de exemplu, parfumuri, creme, loțiuni, spumant de baie, machiaj)?					
Aveți rețineră în ceea ce privește alegerile vestimentare?					
Activitățile sportive sunt limitate din cauza erupțiilor (urticariei)?					
Există efecte secundare de la medicamentele pe care le luați pentru urticarie?					

Chestionarul privind calitatea vieții în angioedem (Angioedema – Quality of Life Questionnaire; AE-QoL) (tabelul 6) este primul instrument de calitate a vieții documentat de către pacient și validat pentru evaluarea deteriorării calității vieții în ultimele patru săptămâni, specific angioedemului recurent. Conține 17 întrebări ce acoperă patru domenii: funcționare, oboseală/dispoziție, temeri/rușine și nutriție. Fiecare item prezintă cinci opțiuni de răspuns, notate de la 1 la 5. Suma tuturor scorurilor disponibile pentru întrebări este apoi împărțită la scorul maxim posibil (în funcție de numărul de întrebări la care a răspuns pacientul) și ulterior înmulțită cu 100. Acest lucru se face pentru a limita influența articolelor lipsă asupra scorului total; prin aplicarea acestei metode, scorul total este transferat la o scară de la 0 la 100, iar un scor de 100 indică cea mai gravă afectare posibilă a calității vieții. Scorul total AE-QoL nu poate fi calculat dacă lipsesc mai mult de 25% dintre întrebări (peste patru articole). Diferența minimă importantă din punct de vedere clinic, definită ca fiind cea mai mică diferență între scoruri în ceea ce privește îmbunătățirea calității vieții, este de 6 puncte (Kulthanan et al., 2019).

Tabelul 6 Chestionarul privind calitatea vieții în angioedem (AE-QoL)

În ultimele 4 săptămâni, indicați cât de des ați fost restricționat în anumite domenii de zi cu zi enumerate mai jos din cauza episoadelor de angioedem (indiferent dacă ați avut sau nu episoade de edem în acea perioadă).					
	Niciodată	Rar	Ocazional	Des	Foarte des
Serviciu					
Activități fizice					
Timp liber					
Relații sociale					
Luând masa sau consumând băuturi					
Prin următoarele întrebări dorim să obținem mai multe detalii despre dificultățile și problemele care pot fi asociate cu episoadele dumneavoastră actuale de angioedem (în ultimele 4 săptămâni).					
	Niciodată	Rar	Ocazional	Des	Foarte des
Aveți dificultăți de adormire?					
Vă treziți în timpul nopții?					
Sunteți obosit ziua pentru că nu ați dormit bine noaptea?					
Aveți dificultăți de concentrare?					
Vă simțiți depresiv?					
Trebuie să vă limitați alegerile alimentare sau băuturile?					
Este angioedemul o povară pentru dumneavoastră?					
Vă este teamă că un episod de edem ar putea apărea brusc?					
Vă este teamă că ar putea crește frecvența episoadelor de edem?					
Vă este rușine să ieșiți în public din cauza episoadelor de edem?					
Episoadele de edem vă fac să fiți jenat sau conștient de boală?					
Vă este teamă că tratamentul episoadelor de edem ar putea avea efecte adverse pe termen lung?					

Indicele dermatologic de calitate a vieții (Dermatology Life Quality Index; DLQI) (tabelul 7) este cel mai utilizat instrument de calitate a vieții pentru tulburările dermatologice. Este un chestionar cu 10 itemi, validat în mod specific pentru urticaria cronică spontană, care evaluează experiența pacientului din ultima săptămână. Scorurile minime și maxime DLQI sunt 0 și, respectiv, 30 de puncte, iar cu cât scorul este mai mare, cu atât calitatea vieții este mai influențată (Ohanyan et al., 2017) (tabelul 7). Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punctul de vedere al impactului asupra calității vieții pacientului după cum urmează: un scor DLQI = 0-1 fără impact asupra vieții pacientului; DLQI = 2-5 cu impact mic asupra calității vieții; DLQI = 6-10 semnifică un impact moderat asupra calității vieții; scorul DLQI = 11-20 impact important asupra calității vieții; și la un scor DLQI = 21-30 impactul asupra calității vieții pacientului este extrem de sever.

Tabelul 7 Indicele dermatologic de calitate a vieții (DLQI)

În ultima săptămână, cât de mult ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană la nivelul pielii?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc		
În ultima săptămână, cât de jenat sau de conștient de boală ați fost din cauza pielii dumneavoastră?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc		
În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dumneavoastră de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei și a grădinii?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	
În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dumneavoastră de piele alegerea hainelor cu care v-ați îmbrăcat?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	
În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dumneavoastră de piele activitățile sociale sau cele de relaxare?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	
În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dumneavoastră să practicați un sport?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	
În ultima săptămână, afecțiunea pielii v-a împiedicat să lucrați sau să studiați?					
☐ Da	☐ Nu	☐ Nerelevant			
Dacă „Da”, în ultima săptămână, cât de mult a fost pielea dumneavoastră o problemă pentru serviciu sau pentru studii?					
☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc			
În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dumneavoastră dificultăți cu partenerul sau cu oricare dintre prietenii apropiați sau rude?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	
În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dumneavoastră dificultăți sexuale?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	
În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul afecțiunii dumneavoastră, de exemplu, prin faptul că locuința devine dezordonată sau vă ocupă mult timp?					
☐ Foarte mult	☐ Mult	☐ Puțin	☐ Deloc	☐ Nerelevant	

Pacienții necesită a fi evaluați cu privire la activitatea, impactul și controlul bolii la prima vizită și la fiecare control. Utilizarea instrumentelor în documentarea stării bolii și a răspunsului la tratament devine un instrument de rutină în practica clinică, cu mențiunea că unele dintre ele, de exemplu scorul UAS7, pot fi utilizate numai prospectiv, iar altele, de exemplu UCT, permit evaluarea retrospectivă. Potrivit ghidului actualizat EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (Zuberbier et al., 2018; Zuberbier et al., 2021), dintre instrumentele validate în practica clinică fac parte următoarele: scorurile UAS7, AAS; testele UCT, AECT și chestionarele CU-Q2oL, AE-QoL, cu utilitate în urticaria cronică spontană.

Managementul urticariei cronice spontane

Abordarea managementului urticariei cronice spontane constă în identificarea și eliminarea oricăror cauze subiacente, evitarea oricăror factori agravanți cunoscuți (de exemplu, AINS) și tratamentul farmacologic, pentru a preveni eliberarea de mediatori mastocitari sau efectele acestora. Identificarea unei cauze este de cele mai multe ori dificilă. Urticaria cronică spontană este adesea raportată a fi asociată cu o varietate de boli inflamatorii sau infecțioase. Orice boli infecțioase identificate (de exemplu, infecția cu *Helicobacter pylori*, infecțiile nazofaringiene sau paraziții intestinali) și procese inflamatorii cronice (de exemplu, gastrită, esofagită de reflux și inflamația căilor biliare sau a vezicii biliare) trebuie tratate corespunzător (Zuberbier et al., 2018). AINS pot provoca reacții de hipersensibilitate nonalergică și pot fi atât cauză, cât și factor agravant pentru urticaria cronică preexistentă; în acest caz, oprirea medicamentului poate ameliora simptomele la unii pacienți. Urticaria cronică spontană se confundă adesea cu dermatografismul, deoarece chiar și hainele largi pot produce fricțiune la nivelul pielii, iar gratajul neintenționat poate declanșa o urticarie aparent spontană.

Obiectivele tratamentului farmacologic în urticaria cronică spontană au în vedere tratarea simptomatologiei până la dispariția acesteia și utilizarea terapiei în doze necesare pe o perioadă cât mai scurtă. Principala opțiune în terapiile care au ca obiectiv ameliorarea simptomelor este reducerea efectului mediatorilor mastocitari (histamina, factorul de activare plachetară și mulți alți mediatori) asupra organelor-țintă. O mare parte a simptomelor sunt mediate în primul rând de acțiunea histaminei asupra receptorilor H1 situați pe celulele endoteliale și la nivelul nervilor senzitivi. Ghidul EAACI/GA²LEN/WAO 2018 (figura 5) recomandă ca terapie de primă linie pentru controlul simptomelor utilizarea antihistaminicelor H1 de generația a doua. Totuși, aproximativ 50% dintre pacienți rămân simptomatici, în ciuda tratamentului (Weller et al., 2014). A doua linie de tratament constă în creșterea dozei standard de antihistaminice de până la patru ori. În urma eșecului terapeutic de prima și de a doua linie, se recomandă adăugarea de omalizumab și ciclosporină A, ca opțiuni de linia a treia și, respectiv, a patra. La pacienții care prezintă exacerbări se recomandă cure scurte de corticosteroizi orali (nu mai mult de 10 zile), care pot ajuta la reducerea duratei și a activității bolii la pacienții cu exacerbări acute în urticaria cronică spontană (Alcantara Villar et al., 2020). Ghidul cel mai recent al EAACI/GA²LEN/WAO cu privire la

urticaria cronică spontană, elaborat și publicat în 2021, recomandă ca primă linie de tratament antihistaminicele H1 de generația a doua, în doze de până la patru ori dacă este nevoie, urmate de administrarea de omalizumab ca a doua linie de tratament, după două-patru săptămâni, dacă simptomele nu sunt ameliorate, sau chiar mai repede, dacă acestea sunt intolerabile; a treia linie de tratament este în continuare ciclosporina A.

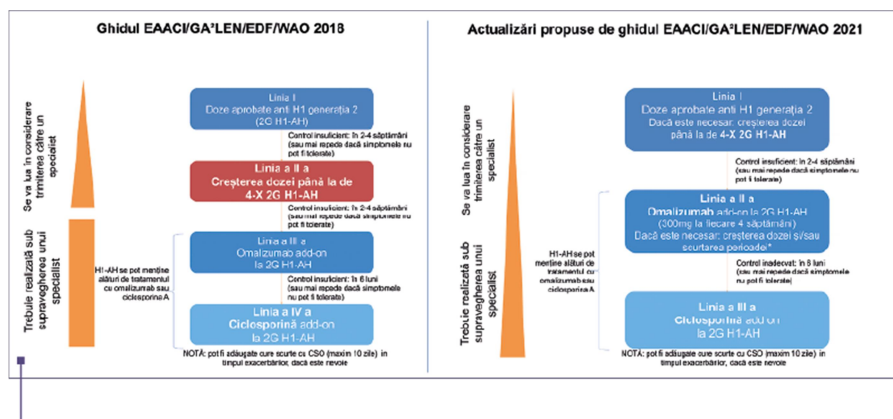


Figura 5. Algoritm de tratament în urticaria cronică spontană. Prezentare comparativă între ghidul EAACI/GA2LEN/WAO 2018, respectiv 2021.

Prezentare educațională cu modificare după Zuberbier et al., 2018 și Zuberbier et al., 2021

Antihistaminicele

Datele de siguranță disponibile până în prezent au demonstrat importanța tratamentului continuu cu antihistaminice H1 în această afecțiune. Utilizarea lor este susținută de mecanismul de acțiune, prin proprietatea antagonistă cu afinitate preferențială pentru forma inactivă a receptorului H1 al histaminei, cu stabilizarea în această conformație și deplasarea echilibrului spre forma inactivă. Cu toate acestea, simptomele pot fi relativ refractare la antihistaminice, deoarece în patogeneza bolii sunt implicați și alți mediatori (factorul de activare plachetară, leucotriene, citokine etc.), și se poate observa un infiltrat celular important, cu bazofile, limfocite și eozinofile; acestea pot răspunde complet la o cură scurtă cu corticosteroizi.

Datorită profilului bun de siguranță, antihistaminicele de generația a doua reprezintă prima linie de tratament în urticaria cronică spontană, cu posibilitatea de a crește doza administrată de până la patru ori doza standard (Zuberbier et al., 2021). De asemenea, se cunoaște faptul că apariția angioedemului, anticorpii antitiroidieni și un răspuns pozitiv la testul cutanat cu ser autolog se asociază în mod semnificativ cu o lipsă de răspuns la antihistaminice (Marin-Cabanac et al., 2017). În practica generală, antihistaminicele în doze recomandate de până la patru ori doza standard vor controla simptomele la o mare parte dintre pacienții cu această afecțiune, însă sunt necesare tratamente alternative pentru pacienții refractari la terapie. Înaintea trecerii la o terapie alternativă se recomandă așteptarea a două-patru săptămâni pentru a verifica eficacitatea reală (Zuberbier et al., 2018).

Posibilități terapeutice suplimentare pentru pacienții refractari la antihistaminice

Deoarece mastocitele reprezintă celulele efectoare implicate în patogeniza acestei afecțiuni, ținerea activității lor este o abordare de tratament promițătoare, iar ghidurile recente recomandă ca tratamente de linia a doua și a treia omalizumab, respectiv ciclosporină A. Omalizumab inhibă activarea mastocitară cu acțiune indirectă pe FcεRI, iar ciclosporina interferează cu transducția și semnalele de activare mastocitară (Maurer et al., 2020).

Omalizumab

Omalizumab este singura medicație biologică aprobată în prezent pentru tratamentul pacienților cu urticarie cronică spontană moderată până la severă și refractară. Omalizumab este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat recombinant, care se leagă de epitopii specifici din regiunea Ce3 (regiunea care se leagă la FcεRI) a moleculei de IgE, cu imunogenitate scăzută, inhibând astfel legarea IgE la FcεRI. Reduce rapid nivelurile de IgE libere cu peste 90%, rezultând o scădere ulterioară, mai lentă, a FcεRI la nivelul bazofilelor din sânge și a mastocitelor din piele. Eficacitatea tratamentului anti-IgE cu omalizumab susține atât patomecanismele autoimune de tip I, cât și de tip IIb din urticaria cronică spontană. Așadar, omalizumab reduce nivelul de IgE, factorul central al autoimunității de tip I, respectiv pe cel al receptorului său de înaltă afinitate FcεRI, ținta autoanticorpilor prezenți în autoimunitatea de tip IIb. La majoritatea pacienților cu această afecțiune, simptomatologia dispare din prima lună sub terapie cu omalizumab, iar aceasta este în concordanță cu autoimunitatea de tip I, în care anticorpii anti-IgE leagă rapid IgE liber, inclusiv IgE anti-autoantigene, iar complexul IgE/anti-IgE leagă autoalergenele, reducând astfel degranularea mastocitară. Pe de altă parte, unii pacienți necesită luni întregi pentru a răspunde la omalizumab, iar acest lucru corespunde autoimunității de tip IIb, în care reducerea IgE liber are ca rezultat inhibarea lentă a FcεRI aflat pe suprafața mastocitului de la nivelul pielii, ținta autoanticorpilor de tip IIb (Maurer et al., 2020). Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) recomandă omalizumab ca terapie add-on la adulții și adolescenții de 12 ani și peste, cu doză autorizată de 300 mg, prin injecție subcutanată la fiecare patru săptămâni, pe o perioadă de cel puțin șase luni, la pacienții cu răspuns inadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

Evaluarea eficacității și siguranței în ceea ce privește tratamentul cu omalizumab este posibilă cu ajutorul scorurilor validate, raportate de pacient prin utilizarea chestionarelor UAS7, AAS7, UCT, ACT, iar pentru calitatea vieții, CU2QoL și AEQoL. Chestionarul utilizat pentru a monitoriza activitatea completă și bine controlată a bolii este scorul de activitate al urticariei pe șapte zile (UAS7) de 0 și, respectiv, ≤ 6. Pacienții care nu răspund la tratament sunt în general considerați acei pacienți a căror valoare inițială UAS7 rămâne neschimbată după tratament sau care continuă să prezinte un UAS7 > 16 după șase doze de omalizumab a 300 mg la fiecare patru săptămâni. Răspunsurile parțiale sunt adesea definite prin reducerea UAS7 cu cel puțin 30%, dar cu mai puțin de 90% sau de către pacienții care prezintă un UAS7 > 6, însă cu o îmbunătățire a UAS7 în comparație cu valoarea inițială. Folosind testul de control al urticariei (UCT), valoarea-

limită pentru „boală controlată” este ≥ 12 , care este adesea considerată un răspuns complet la tratament (control complet = 16, urticarie controlată ≥ 12 , niciun control < 12). La pacienții care răspund la tratament se recomandă menținerea terapiei până la remiterea completă a simptomelor, iar cei care au răspuns parțial sau cei fără răspuns pot beneficia de ajustarea dozei de omalizumab, precum și de adăugarea sau trecerea la ciclosporină. Omalizumab utilizat peste șase luni ca tratament continuu a prevenit recurențele, a îmbunătățit calitatea vieții și a redus numărul episoadelor de angioedem.

Ciclosporina A

Ciclosporina A are, de asemenea, un efect direct, moderat, asupra eliberării mediatorilor mastocitari. Eficacitatea ciclosporinei A în asociere cu un antihistaminic H1 de generația a doua a fost demonstrată în unele studii, dar acest medicament nu poate fi recomandat ca tratament standard, din cauza incidenței mari a efectelor adverse, și poate fi utilizat în siguranță până la doi ani, astfel că ghidurile actuale poziționează ciclosporina drept terapie de ultimă linie în cazul pacienților cu forme severe și refractare la tratamentul combinat, antihistaminic indiferent de doză și omalizumab. Cu toate acestea, ciclosporina A are un raport risc/beneficiu mult mai bun comparativ cu utilizarea pe termen lung a steroizilor (Zuberbier et al., 2018). Este absolut contraindicată în timpul sarcinii și la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sau cu funcție renală scăzută. Doza recomandată de ciclosporină este de 2,5 până la 5 mg/kgc pentru pacienții refractari la omalizumab. Când această terapie devine necesară, este nevoie de efectuarea unor teste de rutină, cum ar fi hemoleucograma, teste de biochimie, teste funcționale renale și hepatice (Alcantara Villar et al., 2020).

Noi terapii în curs de evaluare pentru urticaria cronică spontană

Utilizarea omalizumabului pentru urticaria cronică spontană a reprezentat o descoperire majoră în îngrijirea pacienților cu această afecțiune. Cu toate acestea, răspunsul parțial și lipsa de răspuns la omalizumab la un subgrup de pacienți cu urticarie cronică spontană, care reprezintă până la 70% în unele studii, fac de dorit dezvoltarea unor tratamente alternative. Cunoștințele din ce în ce mai aprofundate despre patogeneză fac disponibile noi molecule-țintă și permit dezvoltarea de medicamente pentru urticaria cronică spontană. Pe lângă utilizarea unor terapii bazate pe anticorpii anti-IL-4/13, IL-5 și IL-17 deja disponibili pe piață pentru alte afecțiuni, se dezvoltă noi terapii țintite, care cuprind ligelizumab și inhibitorii de tirozin kinază. Aceste terapii țintite sunt în prezent în curs de studii clinice și vor fi disponibile în viitorul apropiat (Gimenez-Arnau et al., 2020).

Ligelizumab este un anticorp monoclonal IgG1k umanizat recombinat anti-IgE de mare afinitate, care a scăzut, dependent de doză și de timp, IgE-ul liber, FcεRI și IgE-ul fixat pe suprafața bazofilelor, cu răspunsuri superioare la testarea cutanată indusă de alergene în comparație cu omalizumab (Maurer et al., 2019). Odată legat de ligelizumab, IgE nu este capabil să lege receptorii FcεRI de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor, prin urmare este inhibată activarea acestor celule-țintă, fiind astfel prevenită eliberarea mediatorilor responsabili de inducerea simptomelor clinice. Ligelizumab are o afinitate

de aproape 50 de ori mai mare pentru IgE uman decât omalizumab și este mai eficient în blocarea degranulării mastocitelor dependentă de IgE (Trischler et al., 2021).

Diferențele dintre aceste două molecule anti-IgE (omalizumab și ligelizumab) subliniază specificul patogenezei urticariei și a astmului. Din punct de vedere practic, este necesară evaluarea ligelizumabului pentru a se observa dacă acesta răspunde nevoilor nesatisfăcute în tratamentul urticariei – și anume, pacienții cu răspuns parțial și cei fără răspuns la omalizumab. Ligelizumab arată o suprimare de peste 95% a răspunsurilor la testul cutanat indus de alergene, la șase săptămâni după administrare, în comparație cu 41% pentru omalizumab. De asemenea, oferă o suprimare mai mare și de mai lungă durată a IgE liber pe suprafața bazofilelor circulante, în comparație cu omalizumab (Arm et al., 2014). Aceste descoperiri sugerează că ligelizumab poate fi mai puternic decât omalizumab în tratamentul urticariei spontane cronice. Deoarece ligelizumab și omalizumab recunosc epitopi de legare diferiți în domeniul IgE Cε3, ele prezintă abilități diferite de a inhiba interacțiunile IgE cu FcεRI și CD23 și, prin urmare, diferă foarte mult în activitățile lor funcționale de blocarea a activării celulelor efectoare și a sintezei de IgE. Ligelizumab poate oferi, de asemenea, beneficii terapeutice suplimentare prin inhibarea producției de IgE. Diferențele dintre mecanismele lor de acțiune sunt foarte importante *in vivo*, deoarece ligelizumab pare a fi mai eficient în suprimarea reacțiilor alergice dependente de FcεRI, în timp ce omalizumab poate fi mai bun la blocarea prezentării antigenelor și a proceselor de transport dependente de interacțiunile IgE-CD23 (Maurer et al., 2019). Un alt punct foarte important pentru siguranța pacientului este faptul că ligelizumab poate avea un risc redus de anafilaxie și un profil de siguranță mai bun în comparație cu omalizumab. Studiile arată că IgE poate fi un factor important de creștere și maturare pentru mastocite și, prin urmare, teoretic ar putea amplifica dezvoltarea răspunsurilor alergice, așadar aceste observații ridică posibilitatea foarte importantă ca blocarea IgE în bolile alergice să aibă efecte care se extind cu mult dincolo de inhibarea activării mastocitelor conduse de alergene prin FcεRI-IgE (Gasser et al., 2020).

Prin inhibarea diferitelor funcții ale mastocitelor mediate de IgE, este posibil ca terapia anti-IgE timpurie, cum ar fi omalizumab sau ligelizumab, să aibă potențialul de a „reseta” sistemul imunitar la pacienții alergici. Deoarece majoritatea studiilor au fost efectuate în sisteme de cultură celulară, ar fi interesant să vedem efectele blocării timpurii la animalele tinere. Potrivit studiilor, ligelizumab subcutanat o dată pe lună timp de cinci luni a arătat o relație clară doză-răspuns în ceea ce privește simptomele, iar cele mai frecvente reacții adverse, similar cu omalizumab, au fost reacțiile la locul injectării după administrarea subcutanată, urmate de infecții ale căilor respiratorii superioare și de cefalee. În prezent, ligelizumab este dezvoltat exclusiv pentru tratamentul urticariei cronice spontane, iar studiile care au început în mai 2016 au demonstrat că ligelizumab este sigur și eficient la doze autorizate de 72 mg și 240 mg (Maurer et al., 2019).

Concluzii

Urticaria cronică este o afecțiune eterogenă, persistentă, sever debilitantă și adesea slab controlată, care afectează în jur de 20% din populație de-a lungul vieții, cu o incidență reală mai crescută. Autoalergia și autoimunitatea de tip IIb par a fi endotipurile distincte ale urticariei cronice spontane care necesită teste țintite pentru a le identifica. Acest lucru este necesar pentru a optimiza tratamentul subgrupurilor de pacienți cu medicamentele disponibile și pentru a dezvolta tratamente mai specifice pentru endotipurile de urticarie cronică spontană. Sunt foarte importante un istoric detaliat, un examen obiectiv corect și excluderea altor diagnostice pentru a decide tipul afecțiunii și pentru a putea lua decizii ulterioare asupra măsurilor terapeutice adecvate. Utilizarea scorurilor de activitate și de monitorizare a ajutat la definirea mai precisă a efectelor și a impactului asupra pacienților. Tratamentul eficient presupune identificarea și eliminarea cauzelor și a factorilor declanșatori, dacă aceștia există. Acesta trebuie să fie inițiat cât mai rapid, cu cea mai scurtă durată posibilă, adaptat în funcție de vârsta și de starea pacientului, cu scopul de a induce dispariția completă a simptomelor. Deoarece severitatea acestei afecțiuni poate fluctua, iar remisiunea spontană poate apărea în orice moment, se recomandă, de asemenea, reevaluarea necesității unui tratament medicamentos continuu sau alternativ la fiecare trei-șase luni. O abordare multidisciplinară, bazată pe ghiduri, pentru gestionarea pacienților cu această afecțiune va ajuta la optimizarea îngrijirii medicale și a calității vieții pacientului, precum și la reducerea costurilor socioeconomice asociate cu managementul suboptimal.

1. Alcantara Villar M, Armario Hita JC, Cimbollek S, et al. A Review of the Latest Recommendations on the Management of Chronic Urticaria: A Multidisciplinary Consensus Statement from Andalusia, Spain. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Apr;111(3):222-228. doi: 10.1016/j.ad.2019.04.009, PMID: 31983389.
2. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020 Dec;75(12):3208-15. doi: 10.1111/all.14412, PMID: 32446275.
3. Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, Floch D, Groenewegen A, Maahs S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2014 Nov;44(11):1371-85. doi: 10.1111/cea.12400. PMID: 25200415.
4. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002 Oct;23(2):147-69. doi: 10.1385/CRIAI:23:2:147. PMID: 12221861.
5. Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M, Netchiporouk E. Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. *J Asthma Allergy*. 2021 Mar 9;14:187-199. doi: 10.2147/JAA.S249765, PMID: 33727832.
6. Dabija D, Tadi P. Chronic Urticaria. 2021 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310370.
7. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020 Feb; 75(2): 423–32. doi: 10.1111/all.14037, PMID: 31494963.
8. Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, Zbären N, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun*. 2020 Jan 8;11(1):165. doi: 10.1038/s41467-019-13815-w. PMID: 31913280.

9. Gimenez-Arnau A, Salman A. Targeted Therapy for Chronic Spontaneous Urticaria: Rationale and Recent Progress. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1617-1634. doi: 10.1007/s40265-020-01387-9, PMID: 32857360.
10. 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 Feb; 90(2):213–7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12462239, PMID: 2448392.
11. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993 Jun; 328(22): 1599–604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204, PMID: 7683772.
12. Puxeddu I, Pratesi F, Ribatti D, Migliorini P. Mediators of Inflammation and Angiogenesis in Chronic Spontaneous Urticaria: Are They Potential Biomarkers of the Disease? *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4123694. doi: 10.1155/2017/4123694. Epub 2017 Sep 5. PMID: 29038618.
13. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) – interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Oct 26;17(1):160. doi: 10.1186/s12955-019-1229-3, PMID: 31655579.
14. Marin-Cabanas I, Berbegal-de Gracia L, de León-Marrero F, Hispán P, Silvestre JF. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;346-53. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.012, PMID: 28219634
15. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x, PMID: 21083565.
16. Maurer M, Giménez-Arnau A, Sussman G, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1321-1332. doi: 10.1056/NEJMoa1900408, PMID: 31577874.
17. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020 Mar 11;181:321–333. doi: 10.1159/000507218, PMID: 32224621.
18. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;12(4):406-11. doi: 10.1097/ACI.0b013e328355365a, PMID: 22766620
19. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec; 140(6):1710-1713.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.050, PMID: 28625805.
20. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy*. 2019 Dec; 74(12): 2427–36. doi: 10.1111/all.13949, PMID: 31228881.
21. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or „Innate Hypersensitivity“? *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 7;18(6):1223. doi: 10.3390/ijms18061223. PMID: 28590439.
22. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018 Aug; 73(8): 1724–1734. doi: 10.1111/all.13430, PMID: 29460968.
23. Trischler J, Bottoli I, Janocha R, Heusser C, Jaumont X, Lowe P, et al. Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme. *Clin Transl Immunology*. 2021 Mar 15;10(3):e1255. doi: 10.1002/cti2.1255. PMID: 33747510.
24. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):2050-2057.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.038, PMID: 32173507.
25. Weller K, Groffik A, Church MK et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-72. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076, PMID: 24522090.

26. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Management of chronic spontaneous urticarial in real life in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:43-50. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x, PMID: 22150693.
27. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29 Suppl 3:38-44. doi: 10.1111/jdv.13200, PMID: 26053294.
28. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-414.