

**Alergiile cutaneo-mucoase
la copil și la adult:
*urticaria și edemul Quincke***

Profesor Victor BOTNARU

Alergiile cutaneo-mucoase la copil și la adult: *urticaria și edemul Quincke*

Obiective pedagogice

- Diagnosticarea unei urticarii și unui edem Quincke
- Argumentarea tratamentului

- FIZIOPATOLOGIE
- DIAGNOSTIC
- DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL
- DIAGNOSTIC ETIOLOGIC
- TRATAMENT

- **FIZIOPATOLOGIE**
- DIAGNOSTIC
- DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL
- DIAGNOSTIC ETIOLOGIC
- TRATAMENT

Leziunea din urticarie reprezintă un **edem** dermic (*urticaria superficială*) sau dermo-hipodermic (*urticaria profundă*) datorat unei vasodilatări cu sporirea permeabilității capilare consecutive unui aflux de mediatori ai inflamației.

Principalul mediator este **histamina**, dar mai sunt implicați și mulți alții: complementul, prostaglandine, leucotriene, citokine, serotonina, tiramina, kinine, substanța P...

Surse de proveniență a mediatorilor sunt:

- celulare (mastocite, bazofile, eozinofile, celulele endoteliale...)
- plasmatică
- nervoase
- Histamina și tiramina mai pot proveni și din anumite alimente.

Se disting două tipuri de mecanisme:

1. imunologic (cu implicarea unei sensibilizari prealabile)
2. nonimunologic; declanșarea urticariei depinde de susceptibilitatea individuală (notion de seuil de degranulation des mastocytes).

Mecanismele imunologice:

- hipersensibilitatea imediată de tip anafilactic mediată prin IgE sau IgG4 (tipul I);
- hipersensibilitatea prin activarea complementului cu sau fără formarea de complexe imune circulante

Mecanismele non-imunologice sau farmacodinamice:

- aportul sau eliberarea de histamină;
- deficitul inhibării mediatorului (α -1-antitripsină, C1 esterază...);
- colinergic

- FIZIOPATOLOGIE
- **DIAGNOSTIC**
- DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL
- DIAGNOSTIC ETIOLOGIC
- TRATAMENT

Clinic

1. *urticaria superficială*: edem dermic

papule și plăci eritematoase cu marginele clare,
fugace (<24h), migratoare și pruriginose

Leziunile uneori lipsesc la momentul consultației, dar prin interogatoriu se stabilesc caracteristicile clinice.

Biopsia cutanată nu este necesară.
(decât în cazurile foarte rare de suspiciune de vasculită urticariană)



Urticarie acută: leziuni circinate



Urticarie acută

Clinic

2. *urticaria profundă* (edemul Quincke, angioedemul)

- edem hipodermic
- tumefiere fermă, prost delimitată, nepruriginoasă și neeritematoasă, ce provoacă o senzație de tensiune dureroasă
- Atingere cutanată sau de mucoase; poate fi izolată sau asociată cu urticaria superficială, acută sau cronică.

urticaria profundă

- *poate fi generalizată*
- La nivelul feței atinge predominant pleoapele și buzele
- Localizarea pe mucoasele orolaringiene este cea ce determină prognosticul. Apariția disfoniei și a hipersalivației (prin tulburări de deglutiție) este un semn de alarmă care poate preceda asfixia (edem glotic).
- edemul Quincke poate fi semnul inaugural al șocului anafilactic.



Manifestări asociate urticariei

- hipertermie moderată
- dureri abdominale
- artralгии

se pot observa atât în urticaria superficială, cât și în cea profundă, în special în formele profuze



Urticarie profuză



- FIZIOPATOLOGIE
- DIAGNOSTIC
- **DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**
- DIAGNOSTIC ETIOLOGIC
- TRATAMENT

Diagnosticul diferențial

Probleme de diagnostic diferențial apar rareori deoarece diagnosticul este în general evident.

Uneori se poate discuta:

- eczema acută a feței, care se deosebește prin absența leziunii mucoaselor și, în special, prin fixitatea leziunilor și «zemuirea» lor, ceea ce nu se observă nicicând în urticarie
- pemfigoidul în stadiul de placarde urticariene prebuloase
- eritemul polimorf
- boala Still, care se caracterizează clasic prin erupții febrile cu tendință vesperală, maculoase sau uneori pseudo-urticarie

forme clinice

manifestări ASOCIATE

O hipertermie moderată, dureri abdominale sau artralгии se pot asocia atât la urticaria superficială, cât și la urticaria profundă, în special în formele profuze

Variante MORFOLOGICE

Formele figurate sunt secundare vindecării centrale și extinderii centrifuge a plăcilor. Dimensiunile inelelor sau arcurilor de cerc formate în aceste fel pot fi foarte variate.

Formele veziculo-buloase sunt rare, dar posibile atunci când edemul este foarte important.

Formele micropapuloase sunt evocatoare pentru urticaria colinergică.



forme clinice

FORME EVOLUTIVE

urticaria acută

Cel mai des este vorba de un episod unic și rapid rezolutiv.

Nici un examen complementar nu este necesar.

Se va căuta la interogatoriu un element declanșator în orele precedente erupției. Medicamentele și anumite alimente sunt **principalele cauze** ale urticariei acute.

urticaria cronică

Urticaria se numește cronică dacă puseele, cel mai des cotidiene, evoluează de peste 6 săptămâni.

Urticaria recidivantă se definește printr-un interval liber mai mult sau mai puțin prelungit între fiecare pusee. Interogatoriul și examenul clinic rămân elemente esențiale pentru demarșul etiologic.

Principalele medicamente responsabile de urticarie

- beta-lactaminele
- anestezice generale (curare)
- AINS, aspirina
- IECA
- substanțe de contrast iodinate
- seruri
- vaccinuri

Medicamentele pot determina urticarie prin mecanism:

- **alergic** (reacția de hipersensibilitate de tip I sau tip III) sau
- **non-alergic** atunci când medicamentele precum *Morfina, Codeina, Papaverina, Vit B1* eliberează histamina prin acțiunea lor directă asupra principalelor rezervoare de histamină (mastocitele și polinuclearele bazofile)

acidul acetil salicilic (aspirina) poate declanșa urticaria prin ambele mecanisme (alergic și non-alergic)

- **AINS** pot agrava o urticarie cronică și/sau edemul Quincke sau le pot declanșa
- Mecanismul nu este clar precizat. Se pare că acțiunea inhibitorie pe calea ciclo-oxigenazei și devierea metabolismului acidului arahidonic pe calea lipooxigenazei, cu creșterea de leucotriene, ar reprezenta mecanismul patogenic (ceea ce explică succesul terapeutic cu antileucotriene la anumiți bolnavi).
- Circa 25-55% din urticariile cronice sunt agravate sau declanșate de AINS.



Urticarie declanșată de AINS

IECA

- Edemul Quincke este întâlnit la 0,1-0,5% din pacienții care urmează tratament cu *IECA*; survine după câteva săptămâni de tratament, uneori după luni sau ani.
- O atingere viscerală izolată este posibilă.
- Patogenia este puțin cunoscută, însă pare să intervină bradikinina, al cărei catabolism este blocat de inhibitorii enzimei de conversie.

ANTIBIOTICE

- perenizarea unei urticarii la *antibiotice* poate fi determinată de urme din respectivele substanțe în lapte, carne;

forme clinice

FORME EVOLUTIVE

urticaria acută

cel mai des este vorba de un episod unic și rapid rezolutiv. Nici un examen complementar nu este necesar. Se va căuta la interogatoriu un element declanșator în orele precedente erupției. Medicamentele (*tabelu I*) și anumite alimente (*tabelul II*) sunt principalele cauze ale urticariei acute.

urticaria cronică

Urticaria se numește cronică dacă puseele, cel mai des cotidiene, evoluează de peste 6 săptămâni.

Urticaria recidivantă se definește printr-un interval liber ma mult sau mai puțin prelungit între fiecare puseu.

Interogatoriul și examenul clinic rămân elemente esențiale pentru demarșul etiologic.

urticariile fizice

Anumite urticarii sunt declanșate de stimuli fizici pe piele. Trebuie căutați sistematic la interogatoriu (factori declanșanți, topografia leziunilor) și confirmați prin teste fizice realizate după stoparea oricărui tratament antihistaminic (pentru cel puțin 4 zile).

Dermografismul

Dermografismul poate fi izolat sau asociat unei urticarii. Este de cauză necunoscută și evoluția sa poate fi foarte îndelungată. Este declanșat de fricția cutanată. Se traduce prin striuri urticariene edematoase.



urticariile fizice

1. urticaria întârziată la presiune

Se traduce prin edem dermic și subcutanat dureros, survenind cel mai des la 3-12 ore de la supunerea pielii unei presiuni puternice (plantele picioarelor după un mers îndelungat, fesele după o aflare îndelungată în poziția așezat, palmele după purtarea unei greutăți...).

Evoluția este foarte variabilă, ajungând de la câteva săptămâni la mai mulți ani. Diagnosticul se confirmă prin reproducerea leziunii după purtarea (timp de 20 min) a greutăților de cel puțin 6 kg pe umăr, braț.

Citirea testului cu greutateți trebuie să fie tardivă.

2. urticaria colinergică

Leziunile sunt evocatoare deoarece este vorba de mici papule urticariene.

De la 1 la 5 mm în diametru, adeseori înconjurate de un halou de vasoconstricție distribuite în principal pe trunchi.

Declanșate de căldură, transpirație, emoții sau efort.

Durata lor rareori depășește 30 min



urticariile fizice

3. urticaria la frig

Afectează tipic mâinile și fața.

Circumstanțele declanșatoare sunt variate: apa sau aerul rece, ploaia, ninsoarea, scăldatul.

Diagnosticul se bazează pe reproducerea leziunilor prin testul cu gheață sau, în condiții de staționar, prin imersia brațului în apă cu gheață.

Această urticarie este cel mai frecvent idiopatică, sau uneori legată de o viroză, dar trebuie să impună căutarea unei disglobulinemii, unei crioglobulinemii, unei crio-fibrinogenemii sau a aglutininelor la rece.

Această urticarie impune protejarea de frig, evitarea alimentelor înghețate și multiple precauții pentru baie (risce de malaise).

4. urticaria acvagenă

Este rară, se declanșează la contactul cu apa.

Leziunile elementare amintesc cele din urticaria colinergică.

Se reproduce prin aplicarea pe piele a unei comprese umede la 37°C pentru 30 min



urticariile fizice

5. urticaria solară

Excepțional de rară, apare în primele minute de expunere la lumina vizibilă și/sau UV a zonelor de obicei acoperite și dispare în mai puțin de 1oră după trecerea la umbră.

Poate fi foarte invalidantă, declansata la cele mai mici expuneri solare, care uneori nu pot fi evitate.

Excepțional de rar se observă

6. urticariia la căldură și

7. urticaria la vibrație

urticaria de contact

Poate fi de mecanism imunologic IgE-dependent (latex, alimente, medicamente...) sau non imunologic (urzici, meduze...).

Leziunile apar rapid (sub 30 min) în punctul de contact cu proteinele alergizante, dar pot să se generalizeze secundar cu risc de șoc anafilactic.

Diagnosticul se confirmă prin teste deschise și/sau *prick-teste*, efectuate cu mare precauție (observare strânsă).

Alergia la latex este din ce în ce mai frecventă, în particular la personalul sanitar, persoanele cu atopie și la bolnavii multioperați. Această sensibilizare este la originea accidentelor peroperatorii legate de contactul cu mănușile de cauciuc ale chirurgului.

Testarea IgE specifice (RAST) și în special *prick-testele* confirmă diagnosticul.

urticariile de mediu

Înțepăturile de himenoptere (albine, viespi) sunt cauze frecvente de urticarii acute repetate. Repetarea lor expune la risc de șoc anafilactic (apicultori).

Prick-testele și, în special, testele intradermice cu extracte standardizate de venin permit confirmarea diagnosticului.

urticariile alimentare

Foarte multe alimente, dar și additive și conservanți, pot fi implicate în urticaria acută și mai rar în urticaria cronică, cel mai des printr-un mecanism non-imunologic: alimente histamino-eliberatoare, bogate în histamină sau în tiramină, consumate în cantități mari (false alergii alimentare).

Uneori, este vorba de o alergie adevărată, dependentă de IgE. Urticaria survine rapid după ingestie și responsabilitatea alimentului trebuie să fie pusă la îndoială după un interval de peste 3 ore.

Interogatoriul, analiza caietului alimentar, dozarea IgE specifice pentru alimentul respectiv (RAST), *prick-testele*, testele de reintroducere a medicamentelor (cu controlul echilibrului alimentar sub conducerea unui dietetician) confirmă/infirmă alergia.

Principalele alimente responsabile de urticarie

- pește
- carne de porc
- ouă
- crustacee
- lapte
- roșii
- căpșuni
- ciocolata
- arahide
- alune
- alcoolul
- fructe exotice
- coloranți, antioxidanți (sulfiți)

urticariile medicamentoase

Sunt o cauză destul de frecventă a urticariei acute și o cauză mai rară a urticariei cronice (AINS, IECA etc.).

Leziunile apar în minute sau ore după administrarea medicamentului și se pot însoți de manifestări sistemice. Toate medicamentele pot fi cauzatoare, indiferent de calea de administrare

Urticariile medicamentoase sunt puțin sensibile la tratamentele antialergice și se rezolvă mai îndelungat față de alte urticarii alergice; leziuni noi pot să mai apară timp de mai multe zile, deși medicamentul responsabil a fost stopat

urticariile medicamentoase

Urticariile medicamentoase pot releva diverse mecanisme :

– alergice (deci necesitând o sensibilizare prealabilă).

Explorările se fac *in vivo* (*prick-tests*, IDR), de către echipe specializate și în condiții de spital. Nici un test *in vitro* nu este valid pentru urticaria medicamentoasă;

– eliberare nespecifică de histamină (de exemplu, codeina)

– mecanisme farmacologice sau prin acumularea de metaboliți proinflamatorii: de exemplu, intoleranța la aspirină și la AINS.

De menționat apariția edemului Quincke la 1-5% dintre pacienții ce urmează IECA, cel mai des la câteva zile de la debutul tratamentului. Sunt contraindicate definitiv toate moleculele din această clasă terapeutică, dar la fel și blocanții receptorilor de angiotensină II.

urticariile infecțioase

Majoritatea virozelor (hepatita B, mononucleoza infecțioasă, CMV...) sunt cauze clasice, dar excepționale de urticarie, cel mai des acută.

Parazitozele (giardiaza, ascaridoza, toxocaroza...) sunt responsabile de urticaria cronică.

Responsabilitatea unui focar infecțios (granulom apical, sinuzită cronică, candidoză vaginală...) în urticaria cronică «idiopatică» este o noțiune învechită, bazată pe unele observații izolate, care mai probabil mărturisesc o asociere întâmplătoare

edemul angioneurotic

Legat de un deficit cantitativ (mai rar calitativ) de inhibitor de C1 esterază.

Se traduce prin episoade recidivante de angioedem fără urticarie superficială. Aceste episoade sunt evocatoare localizat pe pleoape și predomină pe extremități și pe organele genitale externe. Prognosticul este condiționat de atingerea laringeană.

Atingerea digestivă, frecventă și zgomotoasă, de tip dureri abdominale sau sindrom pseudoocluziv, este adeseori revelatoare.

Noțiunea de factori declanșatori este foarte evocatoare, în particular traumatismele (chirurgie, endoscopie) și anumite medicamente, printre care estrogenii.

Majoritatea cazurilor sunt ereditare cu transmitere autozomal dominantă, dar există și forme rare dobândite (neoplazii, infecții).

edemul angioneurotic

Diagnosticul se bazează pe dozarea inhibitorului de C1 și fracțiilor C2 și C4 ale complementului, care sunt scăzute, în timp ce fracția C3 este normală.

Tratamentul profilactic (dacă crizele sunt mai frecvente decât o dată pe lună) este următorul:

- androgene: danazol (*Danazol*). Majorează sinteza hepatică de inhibitor de esterază C1;
- acid tranexamic (*Exacil*) în caz de contraindicații. Este un antifibrinolic care inhibă consumarea fracției C1 a complementului.

Tratamentul crizelor este următor:

- acid tranexamic în caz de crize mai puțin importante;
- în caz de crize grave, este necesară spitalizarea pentru a perfuza inhibitor de C1 purificat, plasma proaspătă congelată, și/sau corticoterapie în doze mari.

Sindromul de vasculite urticariene

Este un sindrom anatomoclinic, care se poate stabili în prezența unei urticarii cronice și a unei imagini histologice de vasculită.

- Semnele cutanate

Sunt evocatoare, dar inconstante. Este necesară biopsia cu IFD. Elementele urticariene sunt de dimensiuni mici, puțin sau deloc pruriginoase, uneori înconjurate de un halou de vasoconstricție și sunt fixe, rămânând în același loc peste 24 h. Se poate asocia o purpură, care lasă o pigmentație postlezională tranzitoare.

- Semnele histologice

Vasculită cu necroză fibrinoidă a vaselor mici dermice (și nu doar o simplă turgescență a celulelor endoteliale).

- Semnele asociate

Hipertermie, artralgiile și tulburările digestive sunt frecvente. Manifestări pulmonare, renale, oculare..., la fel se pot observa și condiționează prognosticul.

- Biologic

Accelerarea VSH este frecventă.

Hipocomplementemia (CH50, C1q, C4, C2), care definește sindromul Mac Duffie, se observă în 50% cazuri.

Alte modificări, în special imunologice, fac necesară excluderea unei boli sistemice, în particular lupusul sistemic.

urticariile idiopatice

urticariile idiopatice reunesc majoritatea urticariilor cronice, deoarece peste 50-80% dintre ele nu sunt asociate cu nici o patologie subiacentă.

În acest context, se va ține cont că:

- cauzele urticariei pot fi intricate (urticariile multifactoriale)
- urticariile alimentare sunt probabil subestimate deoarece sunt dificil a dovedi
- factorul psihogen reprezintă un element favorizant, care trebuie căutat și luat în considerație

- FIZIOPATOLOGIE
- DIAGNOSTIC
- DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL
- DIAGNOSTIC ETIOLOGIC
- **TRATAMENT**

Tratamentul

Medicamente ce scad sinteza histaminei sau blocheză efectele ei

- **Antihistaminicele 1 (anti-H1)**

Moleculele de primă generație au acțiune anticolinergică și sedativă: difenhidramina (*Dimedrol*), *clemastin (Taveghil)*, dexclorfeniramin (*Polaramine*), hidroxizin (*Atarax*), chlorpiramin (*Suprastin*), mecitazine (*Primalan*). Ele sunt contraindicate în caz de glaucom și de adenom de prostată.

Moleculele de generația a doua sunt puțin sau deloc sedative și în general prescrise în prima intenție: cetirizin (*Virlix, Zirtec*), fexofenadin (*Telfast*), loratadin (*Claritine, Erolin*), mizolastin (*Mizollen*), oxatomid (*Tinset*), ebastin (*Kestin*). Alte molecule au fost recent recomandate: desloratadin (*Aerius*), levocetirizine (*Xizal*).

La copii sub 2 ani, se pot indica doar mecitazine și oxatomid. Peste 2 ani se mai pot administra cetirizine și loratadine. La gravide majoritatea anti-H1 sunt contraindicate. Dexclorfeniramina poate fi utilizată în primele 2 trimestre de graviditate. Cetirizine poate fi utilizată în timpul ultimelor trimestre de graviditate.

- **Antihistaminicele H2**

Izolată, ele nu au nici un efect, dar se pot prescri în asociere cu anti-H1 în urticariile cronice rebele

Tratament

Medicamente ce blochează degranularea mastocitelor

Ketotifenul (Zaditen) se utilizează în asociere cu anti-H1 și poate fi util în anumite cazuri de urticarie colinergică.

Cromoglicatul disodic este un antialergic cu efect local pe tubul digestiv. El poate fi prescris în anumite cazuri de urticarie prin false alergii alimentare, care nu dispar sub un regim de evitare.

Antagoniștii leucotrienelor (montelukast) au o eficacitate comparabilă cu cea a anti-H1 pe serii mici de pacienți. De subliniat că acest medicament antiastmatic (*Singulair*) nu are indicații în urticarie..

Alte medicamente

- antidepresantele triciclice: doxepine (*citaxon*)
- alte psihotrope: benzodiazepinele, antiserotonergicele.

Tratament

CORTICOSTEROZII

Sunt adeseori prescriși în asociere la un anti-H1 și pe o durată scurtă (3-5 zile) în urticariile acute extinse și foarte pruriginoase.

În aceste forme profuze se contează ca GCS să elibereze bolnavul cât mai rapid de prurit cu un risc destul de mic de efecte secundare. Prescrierea lor sistematică nu este recomandată. În schimb, utilizarea lor IV nu se discută în edemul Quincke.

Nu au loc în tratamentul de durată al urticariilor cronice

Indicații

urticaria acută superficială izolată

Anti-H1 timp de 1 săptămână eventual combinat cu corticosteroizi în primele zile (ultimii *per os sau* pe cale parenterală în formele profuze)

urticaria cronică sau recidivantă «IDIOPATICĂ»

Anti-H1 sunt prescrise constant de primă intenție.

Se stopează treptat după cel puțin 3 luni în caz de dispariție a puseelor. Prescripția lor poate dura mai mulți ani, eventual pe viață.

În caz de eșec după 4 săptămâni de tratament, se poate majora doza sau asocia o altă moleculă (alt anti-H1, anti-H2, ketotifen...). Se vor încerca mai multe combinații înainte de a concluda că tratamentul este ineficace .

Hidroxizina este adeseori eficace în urticaria colinergică.

Dermografismul, urticaria comună pot necesita administrarea de anti-H1, eventual asociat cu un anti- H2 timp de mai mulți ani.

Indicațiile

Edemul Quincke

În formele moderate începeți cu corticosteroizi:

Betametazon (*Celestene*) 1 à 2 amp. de 4 mg/mL sau dexametazon (conține sulfiți) sau metilprednisolon (*Solu-Medrol*): (20-40 mg) IM sau IV lent în funcție de gravitate.

Apoi, se utilizează un anti-H1: *Polaramine* 1 amp. IM sau IV, repetat la necesitate.

În caz de jenă laringiană: adrenalină în aerosol (*Dispne-inhal*).

În caz de dispnee (edemul glotic): adrenalină subcutan sau IM (0,25 mg - 0,5 mg, se va repeta la necesitate fiecare 15 min), oxigen și spitalizare de urgență în ATI.

Șocul anafilactic

Poziția Trendelenburg.

Adrenalină IM sau subcutan (SC) (0,25-0,5 mg, posibilă repetarea după 10 min) sau eventual IV lent sub observare hemodinamică (0,25-1 mg în 10 mL de ser fiziologic) în funcție de gravitatea stării de șoc.

Transferul prin serviciul de urgență (903) pentru monitorizare 24 h.

Abord venos pentru repleție volemică, oxigen, intubare...

Apoi, trecerea la corticosteroizi.

DE REȚINUT:

1. urticariile sunt un motiv frecvent de consult: 15% din populație sunt afectați cel puțin o dată pe parcursul vieții.
2. leziunea elementară este papula edematoasă «urticaria», pruriginoasă, fugace și migratoare.
3. Histamina este principalul mediator inflamator implicat în apariția leziunilor (atât în urticaria de origine imunologică, cât și non-imună).
4. Urticaria este un sindrom cu multiple cauze, uneori intricate, în particular în formele cronice.
5. Urticaria acută corespunde cel mai adesea un episod unic și nu necesită nici un fel de explorări complementare.
6. Cauzele fizice, medicamentele și anumite alimente sunt principalele cauze ale urticariei acute.
7. Edemul Quincke (angioedemul) este urticaria profundă, uneori cu risc (când afectează sfera orolaringiană).
8. Diagnosticul edemului angioneurotic ereditar este mai des tardiv. O pătrime (25%) dintre pacienți mor de un edem de laringe.
9. Sindromul de vasculită urticariană impune examinarea în vederea unei afecțiuni sistemice (în care apare secundar).
10. Adrenalina în injecție IM este tratamentul șocului anafilactic și al edemului Quincke cu insuficiență respiratorie.