

## Urticaria crónica y autoinmunidad

Marta Ferrer Puga<sup>1</sup>, Daniel Muñoz Lejarazu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Alergología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.* <sup>2</sup>*Servicio de Alergia. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.*

### Introducción

La urticaria crónica se caracteriza por episodios recurrentes de lesiones eritemato habonosas pruriginosas, evanescentes y con una duración de al menos 6 semanas en que los episodios ocurren diariamente o están presentes con una frecuencia mayor de dos veces/semana<sup>1</sup>. Frecuentemente se asocia a angioedema que se produce cuando afecta a la dermis profunda y al tejido celular subcutáneo, y comparte con la urticaria los mismos mecanismos fisiopatológicos (exceptuando el angioedema hereditario por deficiencia del factor C1-inhibidor del complemento y de forma característica no se acompaña de erupción eritemato-habonosa).

Se calcula que un 20% de la población ha sufrido en algún momento de su vida un episodio de urticaria aguda<sup>2</sup>. La incidencia real de la urticaria crónica idiopática en nuestro medio está siendo estudiada en estos momentos por este Comité.

El origen de esta enfermedad se desconoce. Un 80% de pacientes queda sin diagnóstico etiológico, siendo clasificadas como urticaria crónica idiopática. Del otro 20%, un 15% por ciento corresponde a urticarias físicas y un 5% a otro tipo de urticaria. Se han postulado múltiples teorías para explicar el origen de esta enfermedad, casi siempre recurriendo a alérgenos ocultos, difícilmente demostrables o muy ubicuos (aditivos alimentarios, Aspirina, etc.). También se ha responsabilizado a factores infecciosos<sup>3,4</sup>, siendo el *Helicobacter pylori* el más reciente, si bien las últimas publicaciones demuestran claramente que no existe una relación causa-efecto<sup>5</sup>.

### Fisiopatología de la reacción eritemato-habonosa

La lesión anatomopatológica que encontramos en una biopsia de urticaria crónica idiopática consiste en un infiltrado linfocítico perivascular no necrotizante con

una acumulación de mastocitos. La celularidad de este infiltrado, además de mastocitos, incluye monocitos y linfocitos T helper<sup>6</sup> con un predominio de células CD4 o CD8 ya que varía enormemente según cada paciente<sup>7</sup>.

La lesión elemental tiene gran importancia a la hora de entender la fisiopatología de esta enfermedad. Los mastocitos son responsables en una fase inicial de la liberación de histamina, PAF, leucotrienos y otros mediadores. Pero no sólo liberan estas sustancias, sino que también son capaces de producir citoquinas y quimocinas que son las que originan el reclutamiento de las células que nos encontramos en el infiltrado, y que condicionan la cronicidad del proceso.

En los últimos diez años se ha demostrado que en un 50% de pacientes con urticaria crónica idiopática parece tener un origen autoinmune. A continuación describimos el proceso por el que se ha llegado a postular esta teoría.

## **Urticaria crónica y autoinmunidad**

La primera sugerencia de una posible etiología autoinmune de la urticaria crónica partió de 1983 cuando Leznoff<sup>8</sup> y colaboradores hicieron la observación de que habían detectado una alta incidencia (12% a 14%) de tiroiditis de Hashimoto en aquellos pacientes afectados de urticaria crónica; muchos de ellos poseían además anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina siendo por otra parte eutiroides. Este hecho llevó a pensar que quizá la urticaria crónica se tratara también de un proceso autoinmune.

Hide y colaboradores<sup>9</sup>, del equipo de Malcom Greaves de Londres, dieron el siguiente paso decisivo cuando demostraron que al inyectar suero autólogo de pacientes con dicha enfermedad, se producía una reacción cutánea similar a la que induce un alérgeno. Demostraron asimismo que al incubar sueros de pacientes con urticaria crónica idiopática con basófilos de donantes sanos, estos basófilos liberaban histamina, y que dicha liberación por una parte se incrementaba al tratar los basófilos con ácido láctico (que elimina la IgE de la membrana celular del mastocito) y por otra parte disminuía al preincubar las células con IgE humana (que ocupa de nuevo los receptores de IgE). Todo ello les llevó a concluir que en el suero de pacientes con urticaria crónica existía un factor, probablemente una inmunoglobulina, dirigida frente al receptor de IgE que provocaba la activación de los basófilos<sup>10</sup>. Observaron que en un grupo de enfermos para activar al basófilo se necesitaba de la presencia de IgE, por lo que se piensa que un 20% de pacientes tiene además anticuerpos anti-IgE.

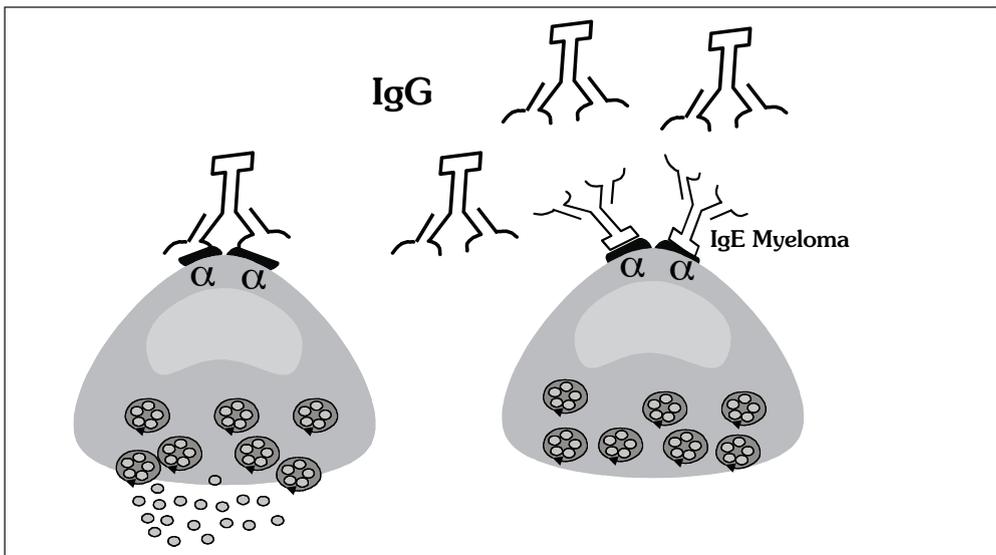
El siguiente paso fue dado por Kaplan y colaboradores<sup>11,12</sup> que demostraron que la activación de basófilos se producía por la interacción de ese anticuerpo con la subunidad alfa del receptor de IgE. Lo hicieron observando que al incubar sueros de pacientes con urticaria crónica con basófilos de células leucémicas de rata que habían sido transfectadas con la subunidad  $\alpha$  del receptor de IgE, se liberaba  $\beta$ -hexosaminidasa.

A su vez, el grupo de Stingl en Viena<sup>13</sup> purificó mediante columna de afinidad IgG de sueros de pacientes afectados de urticaria y encontró que en un 37% de ellos se halla inmunoblotting positivo frente a una banda de 30-35kD correspondiente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IgE. Además demostró que la activación no se producía mediante un mecanismo anti-IgE de la misma forma que lo hace un alérgeno.

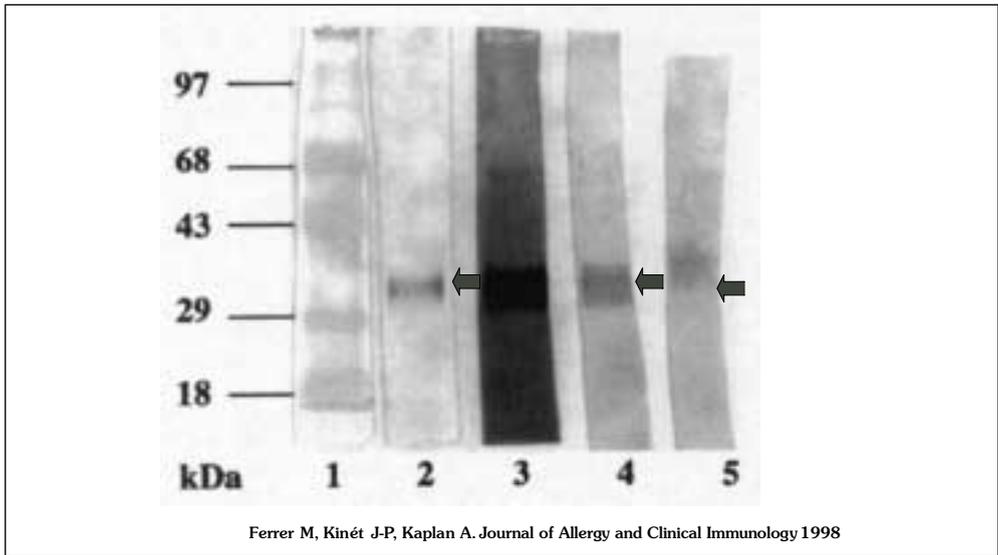
Este mecanismo lo representamos esquemáticamente en la figura 1.

Posteriormente se demostró<sup>14</sup> y corroboró que en un 40% de pacientes con urticaria crónica se hallaban autoanticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI  $\alpha$ ). En la figura 2 reproducimos el inmunoblotting hallado, en ella se puede observar cómo en la misma banda que la correspondiente a la subunidad alfa (columna 2) se halla con un suero de paciente con urticaria crónica a diferentes concentraciones (columna 3 a 5). Asimismo, los sueros de pacientes con urticaria crónica al ser incubados con mastocitos cutáneos eran también capaces de activarlos, y producir liberación de histamina. Lo hallaron en una frecuencia similar a la encontrada con basófilos, en un 50% de los sueros estudiados. La liberación producida en mastocitos se correlacionaba significativamente con la hallada al incubar los mismos sueros con basófilos de sangre periférica (figura 3).

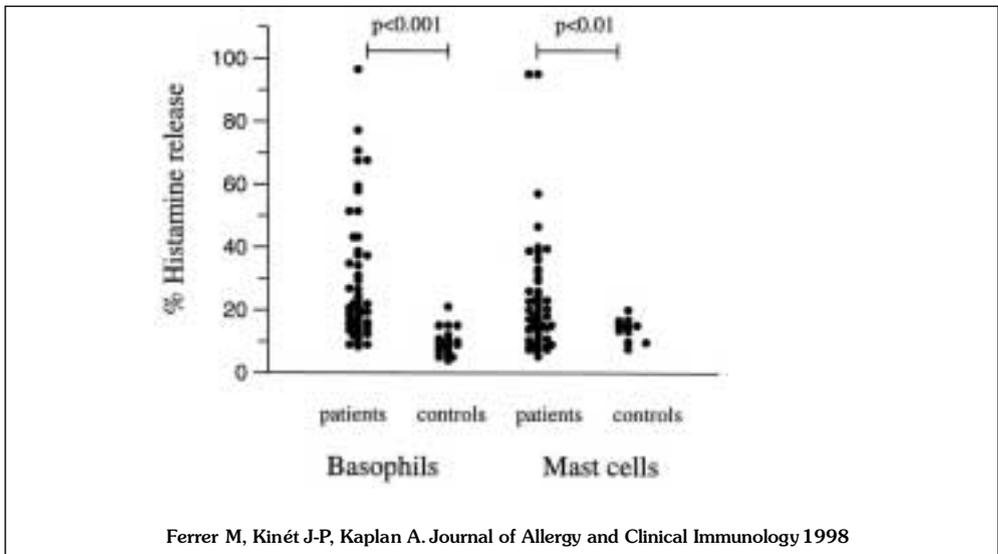
En 1997 el grupo de nuevo Stingl en Viena<sup>15</sup> detectó que en varias entidades patológicas dermatológicas (pénfigo vulgaris, dermatomiositis) se encontraban también anticuerpos anti-(Fc $\epsilon$ RI  $\alpha$ ); sin embargo, estos anticuerpos son inactivos ya que al incubar los sueros de pacientes con dermatomiositis o pénfigo, no son capaces de activar a los basófilos. Este mismo grupo a continuación realizó inmunoblotting de los sueros y detectó que así como en las entidades dermatológicas distintas a la urticaria las subclases de IgG correspondían a IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>, los sueros de pacientes con urticaria poseían un perfil claramente diferente consistente en subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>. Este hallazgo derivó la investigación hacia el complemento, ya que son precisamente las subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> las que poseen capacidad de activar el complemento. Finalmente apoyaron esta hipótesis demostrando que al decomplementar los sueros que previamente activaban a los basófilos, dejan de ser activos,



**Figura 1. Mecanismo autoinmune de la urticaria crónica:** Los autoanticuerpos IgG son capaces de dirigirse contra la subunidad alfa del receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI), y la unión al receptor origina la degranulación de la célula del mismo modo que lo produce un alérgeno.



**Figura 2. Immunoblotting:** Mediante esta técnica demostramos la presencia de anticuerpos IgG frente a la subunidad alfa del receptor de IgE. En la primera columna vemos la tabla de pesos moleculares, a continuación en la banda de 35Kd se observa la subunidad alfa (columna 1). Las siguientes columnas corresponden a un paciente con urticaria a diluciones seriadas (columnas 3, 4 y 5) en la que se observa una banda de IgG que se fija a esta proteína.



**Figura 3. Liberación de histamina por basófilos y mastocitos al incubarlos con sueros de pacientes con urticaria crónica:** La presencia de IgG frente a la subunidad alfa tiene además la capacidad funcional de activar a basófilos y mastocitos. En esta gráfica se representa la comparación entre la histamina liberada por sueros de controles sanos y pacientes con urticaria crónica en mastocitos y basófilos de donantes sanos.

idéntica observación se producía al preincubar dichos basófilos con octapéptidos que bloquean el receptor de C3a y C5a de los basófilos.

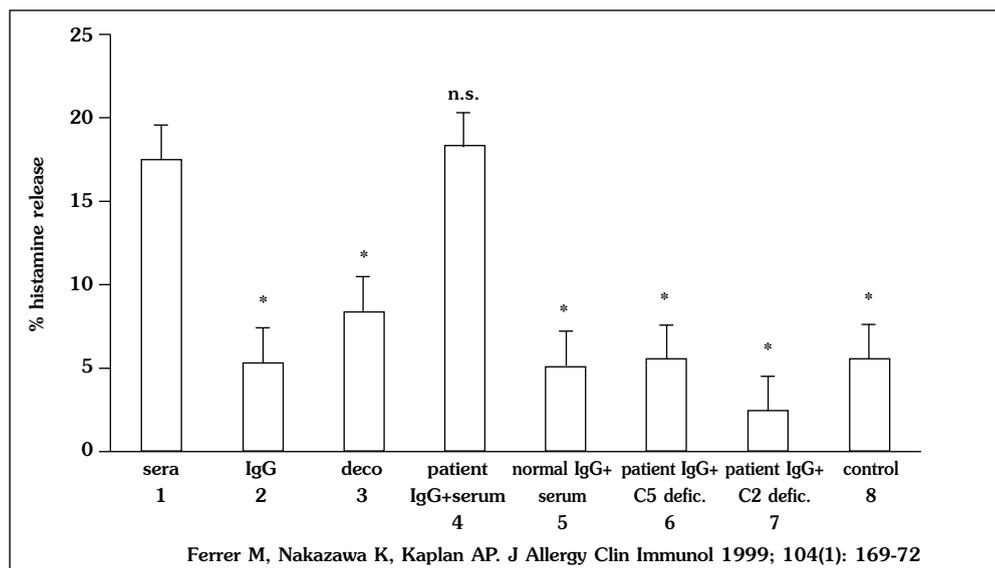
Algo más tarde se confirmó la hipótesis de que además de tratarse de una entidad autoinmune precisa del complemento<sup>16</sup>; recientemente se ha reafirmado esta hipótesis calculándose que el complemento es un cofactor que incrementa la liberación de histamina entre un 15 a un 39%<sup>17</sup>.

El papel del complemento se demostró de tres formas: (en esquema, están reproducidos estos resultados en la figura 4).

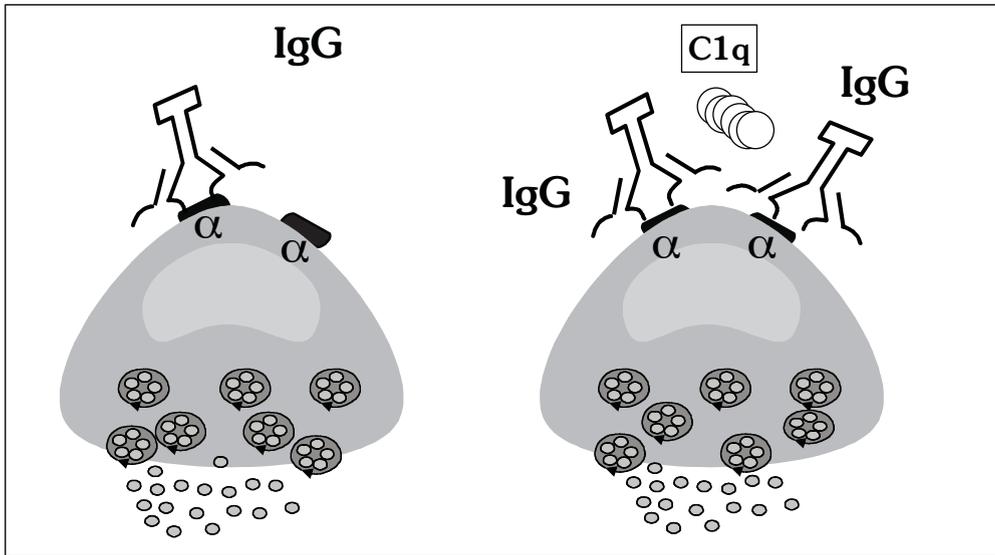
- Observando que al deplementar el suero pierde la capacidad de activar a mastocitos.

- Comprobando que esta capacidad también se pierde al purificar IgG de sueros que previamente habían activado a los mastocitos. Si bien al mezclar dicha IgG purificada de pacientes con sueros de donantes sanos vuelve a recuperarse la capacidad de activar a mastocitos.

- Demostrando que la IgG purificada con suero deficiente en C5a o C2a no recupera la capacidad para activar mastocitos o basófilos, con lo que parece que se trataría de la vía clásica.



**Figura 4. Liberación de histamina por mastocitos: papel del complemento:** En esta gráfica se reproduce los experimentos que nos llevaron a implicar al complemento. En la primera columna se representa la liberación de histamina al incubar los mastocitos con suero de pacientes con urticaria crónica; las siguientes columnas corresponden a: IgG purificada de sueros de sueros de urticaria crónica deplementados, la misma IgG del paciente mezclada con un suero de control normal que no libera histamina, la IgG del suero control y con sueros deficientes en los factores C5, C2; finalmente se representa la liberación del suero control. Resumiendo los resultados: la IgG del suero no es suficiente para provocar la activación del basófilo, a través de estos experimentos demostramos que esa capacidad se debe al complemento, ya que se recupera al mezclarlo con suero normal y que al emplear su suero deplementado o sueros deficientes en factores C2 y C5 del complemento determinados la secreción de histamina no se produce.



**Figura 5. Papel del complemento:** La presencia de IgG del tipo 1 y 3 unidas a la membrana del mastocito o basófilo a través del receptor de IgE origina que dos moléculas de IgG estén a una distancia suficiente como para unirse al factor C1q del complemento y activar la cadena del complemento con la producción de C5 que sería responsable de la activación del mastocito.

Como se refleja en la figura 5 pensamos que las moléculas de IgG al unirse a la subunidad alfa del receptor de IgE activarían el complemento. La participación del complemento explicaría además porqué los pacientes con anticuerpos circulantes frente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IgE no tienen síntomas nasales, bronquiales u oculares ya que sólo los mastocitos cutáneos poseen receptor para el factor del complemento C5a<sup>18</sup>.

Finalmente, añadir que los estudios publicados más recientemente refuerzan mediante estudios inmunológicos de tipaje HLA y de expresión de receptores y características de linfocitos B y T de pacientes con urticaria crónica, un origen autoinmune de esta enfermedad<sup>19,20</sup>.

### Aproximación diagnóstica

Es bien conocido el hecho de que a pesar de que se desconoce el origen de la urticaria crónica, a los pacientes que acuden a nuestras consultas por este motivo les sometemos a infinidad de exámenes complementarios y extensas analíticas, y comprobamos cómo una y otra vez esos exámenes y analíticas son normales. La historia clínica detallada sigue siendo hoy por hoy el mejor medio para diagnosticar una urticaria crónica.

En este sentido es especialmente interesante el trabajo de Kozel y colaboradores<sup>21</sup>. En este trabajo estudian a 238 pacientes que acudieron a la consulta por urticaria crónica a lo largo de dos años; cada paciente es valorado por un dermatólogo

go que realiza la historia clínica y solicita únicamente un hemograma con Velocidad de Sedimentación Globular y anota el diagnóstico. A continuación el mismo paciente es estudiado por los autores del trabajo que además realizan al paciente una extensa analítica similar a la que se suele realizar a estos pacientes (hemograma y VSG, pruebas de función hepática, glucemia, proteinograma, niveles de complemento, ANA, serologías múltiples, parásitos en heces, etc.). El paciente era tratado y al cabo de 6 meses se contrastaban los diagnósticos. El resultado obtenido fue que con la simple historia clínica y un hemograma se llegó al diagnóstico en un 45,9% de casos, con la extensa analítica se diagnosticaron un 52,7% de pacientes, pero, y esto es lo más interesante, menos por una parasitosis intestinal, los datos de laboratorio no aportaron en ningún caso datos relevantes para el diagnóstico. El porcentaje de eficacia diagnóstica de la historia clínica fue del 86%.

Recientemente han sido publicados los consensos diagnósticos y terapéuticos para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria crónica por parte de la Academia Americana de Alergia Asma e Inmunología<sup>22</sup> y de la Asociación Británica de Dermatólogos<sup>23</sup>. En ambas se insiste en que las pruebas diagnósticas aconsejadas cuando la historia es sugerente de urticaria crónica idiopática son el hemograma más las pruebas que comentamos a continuación.

El Comité de Alergia cutánea de la SEAIC ha publicado recientemente asimismo una guía terapéutica que puede hallarse a través de la página web de la sociedad en las guías terapéuticas.

Sintetizando esos consensos o guías, la estrategia para llegar al diagnóstico de urticaria crónica idiopática sería la que recoge la figura 6.

Aunque no existen métodos diagnósticos estandarizados para detectar si un paciente pertenece al grupo de urticaria autoinmune (la detección de autoanticuerpos no se correlaciona con la capacidad de activar a basófilos y la capacidad de activar basófilos a su vez hoy en día sólo se realiza a nivel experimental), a nivel práctico podemos señalar varios medios indirectos que nos indican que el tipo de urticaria puede ser autoinmune:

- Realización del test autólogo: para ello se realiza una inyección intradérmica de suero en el antebrazo del paciente con control negativo –suero fisiológico- y positivo –histamina-. Se considera positiva la presencia de un habón y eritema de más de 3 mm que el control negativo<sup>9</sup>.

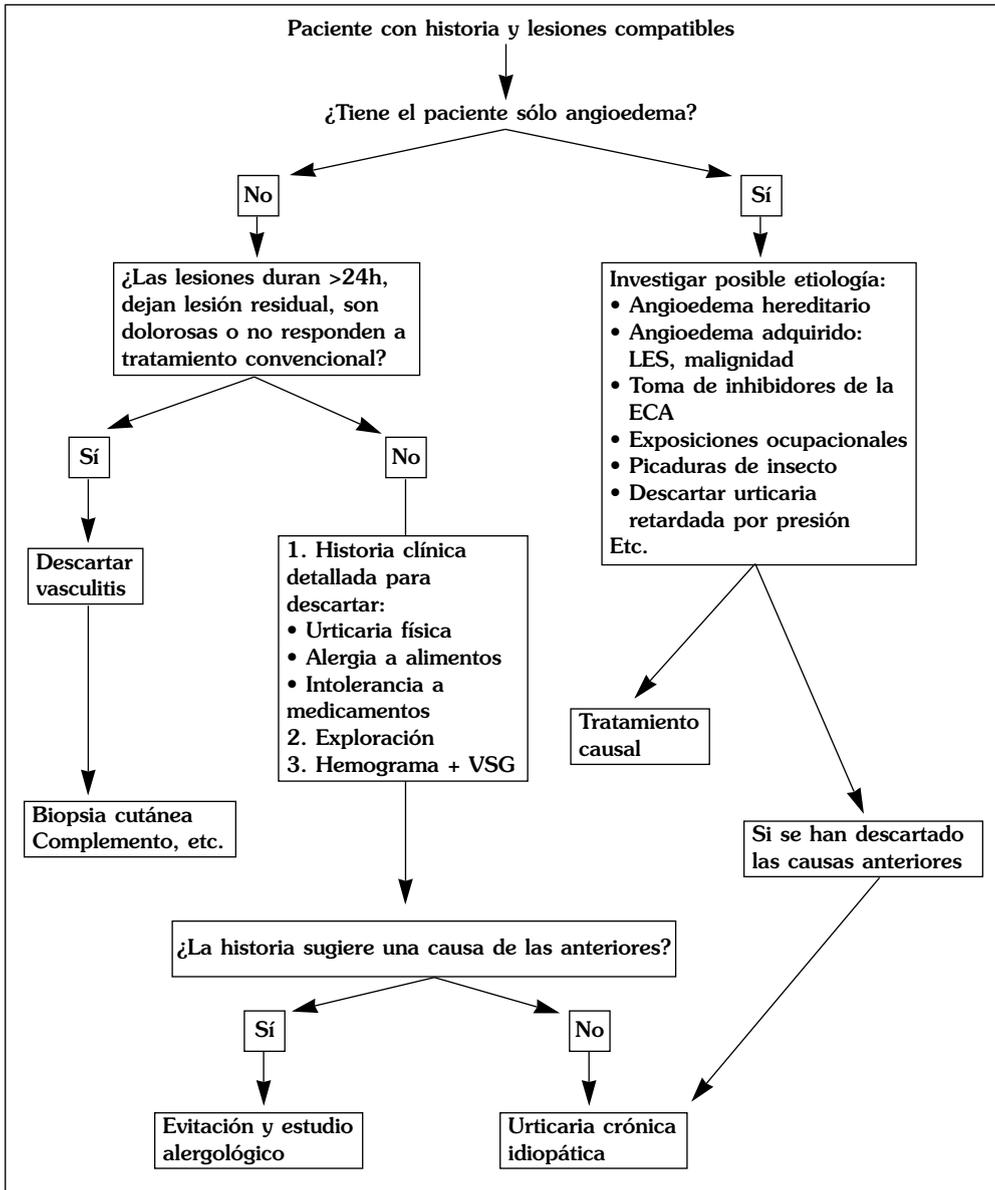
- Los pacientes con urticaria crónica de tipo autoinmune poseen una basopenia franca; si es posible, se puede además demostrar que esos basófilos responden escasamente al estímulo con anti-IgE<sup>24</sup>.

- La presencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos.

- En general, el grupo de pacientes con autoinmunidad demostrada suelen ser invariablemente urticarias crónicas más severas, de larga evolución y corticoides dependientes.

## **Implicaciones terapéuticas**

En primer lugar esta hipótesis nos ayuda a informar al paciente de varios puntos cruciales, que influyen además en la buena evolución ya que al cabo de varios



**Figura 6.**

meses el paciente lo que de verdad necesita es una buena explicación detallada<sup>22</sup>. Cuando pensamos que se trata de este tipo de urticaria debemos insistir al paciente en varios puntos:

- Una vez descartada una posible alergia alimentaria, la dieta influirá poco o nada en la evolución del cuadro y añade una preocupación más al paciente.
- Si la analítica básica es normal y por la anamnesis no sospechamos ninguna

entidad clínica, se les debe explicar que no está causada por una enfermedad subyacente. Tampoco la causan situaciones de estrés, infecciones ocultas, etc. Se le debe explicar asimismo que la causa es una disfunción de su propio sistema inmune y que por lo tanto hoy por hoy no hay ningún factor externo responsable de la aparición de brotes.

- No conocemos el mecanismo íntimo, por lo que no existe tratamiento causal; cualquier tratamiento paliará los síntomas y, por lo tanto, reaparecerá la urticaria al suspenderlo y el hecho de que al suspender un tratamiento reaparezca no supone por lo tanto un fracaso terapéutico.

- Además hay que explicarle al paciente que la respuesta es individual, por lo que en ocasiones se requiere tiempo y varias alternativas terapéuticas para encontrar el tratamiento al que va a responder.

- Una vez establecida la pauta más eficaz, no debe suspenderse al desaparecer los habones. Al ser una enfermedad crónica, la terapéutica será eficaz si se toma de forma regular; no es correcto tratar una urticaria crónica con dosis de choque o pautas que se interrumpen, hay que prolongar el tratamiento durante varios meses antes de suspenderlo.

- Es una entidad que cursa con remisiones por largos años tras brotes también largos de duración.

A modo de orientación quizá una pauta a seguir podrá ser la siguiente:

Iniciar el tratamiento con un antihistamínico anti H1 de nueva generación; si no fuera suficiente o la respuesta es escasa, se puede añadir hidroxicina hasta 2 ó 3 comprimidos diarios de 25 mg, aunque normalmente no es muy bien tolerado por la somnolencia que produce. Si no es suficiente para controlarlo, algunos autores recomiendan añadir un antihistamínico anti-H2 como ranitidina, por ejemplo. Otra pauta posible si no hay respuesta con la combinación de dos antihistamínicos es sustituir la hidroxicina por doxepina (Sinequam).

Si tras estos pasos no hay una respuesta, el tratamiento más correcto teniendo en cuenta la etiología autoinmune serían corticoides sistémicos. Kaplan postula emplear dosis muy bajas a días alternos (5 mg de metilprednisolona por ejemplo), comenzando con una pauta inicial de 30 mg de metilprednisolona para ir descendiendo de forma muy lenta hasta llegar a esa dosis mínima que debe mantenerse durante dos o tres meses. Esta pauta puede encontrarse más extensamente explicada en las referencias 1 y 25.

En otro capítulo de esta monografía se desarrollan nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad.

## **Conclusión**

Con todos estos datos concluimos que, al menos en un 50% de casos, la urticaria crónica idiopática puede tener un origen autoinmune y que en la reacción se requiere la intervención del complemento. Queda no obstante un 50% de pacientes sin explicar la fisiopatología de su urticaria. Además, este dato todavía no nos ofrece una posibilidad terapéutica nueva ya que no modifica el tratamiento que se ha segui-

do hasta ahora, pero indudablemente ofrece un dato de gran interés y abre nuevas perspectivas para el tratamiento y la investigación futura de esta enfermedad.

## Agradecimientos

Esta investigación está subvencionada por el Fondo de Investigación Sanitaria (proyecto de investigación FIS 00/0587) y por el Gobierno de Navarra.

## Bibliografía

1. KAPLAN A. Urticaria and angioedema. In: Kaplan A, editor. *Allergy*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 537-92.
2. CHAMPION RH, ROBERTS SO, CARPENTER RG, ROGER JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81(8): 588-97.
3. BONAMIGO RR, LEITE CS, BAKOS L. Association of *Helicobacter pylori* and chronic idiopathic urticaria. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45(1): 9-14.
4. SCHNYDER B, HELBLING A, PICHLER WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119(1): 60-3.
5. CRIBIER BJ, SANTINELLI F, SCHMITT C, STOLL-KELLER F, GROSSHANS E. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135(11): 1335-9.
6. NATBONY SF, PHILLIPS ME, ELIAS JM, GODFREY HP, KAPLAN AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71(2): 177-83.
7. HERMES B, PROCHAZKA AK, HAAS N, JURGOVSKY K, STICHERLING M, HENZ BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 1): 307-314.
8. LEZNOFF A, JOSSE RG, DENBURG J, DOLOVICH J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119(8): 636-40.
9. HIDE M, FRANCIS DM, GRATTAN CE, HAKIMI J, KOCHAN JP, GREAVES MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328(22): 1599-604.
10. GRATTAN CE, FRANCIS DM, HIDE M, GREAVES MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21(6): 695-704.
11. GRUBER BL, BAEZA ML, MARCHESI MJ, AGNELLO V, KAPLAN AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90(2): 213-7.
12. TONG LJ, BALAKRISHNAN G, KOCHAN JP, KINET JP, KAPLAN AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(4): 461-5.
13. FIEBIGER E, MAURER D, HOLUB H, REININGER B, HARTMANN G, WOISETSCHLAGER M et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96(6): 2606-12.
14. FERRER M, KINET J-P, KAPLAN A. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRIα (alpha subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 672-6.

15. FIEBIGER E, HAMMERSCHMID F, STINGL G, MAURER D. Anti-FcepsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101(1): 243-51.
16. FERRER M, NAKAZAWA K, KAPLAN AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(1): 169-72.
17. KIKUCHI Y, KAPLAN AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Pt 1): 114-118.
18. ERDEI A, KEREKES K, PECHT I. Role of C3a and C5a in the activation of mast cells. *Exp Clin Immunogenet* 1997; 14(1): 16-8.
19. O'DONNELL BF, O'NEILL CM, FRANCIS DM, NIIMI N, BARR RM, BARLOW RJ et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140(5): 853-8.
20. TOUBI E, ADIR-SHANI A, KESSEL A, SHMUEL Z, SABO E, HACHAM H. Immune aberrations in B and T lymphocytes derived from chronic urticaria patients. *J Clin Immunol* 2000; 20(5): 371-378.
21. KOZEL MM, MEKKES JR, BOSSUYT PM, BOS JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134(12): 1575-80.
22. WANDERER WEA. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter from Joint task force of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology, ACAAI, and the JCAAI. *Ann of Allergy* 2000; 85(6): 520-544.
23. GRATTAN C, POWELL S, HUMPHREYS F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 708-14.
24. GRATTAN CE, WALPOLE D, FRANCIS DM, NIIMI N, DOOTSON G, EDLER S et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(12): 1417-24.
25. KAPLAN AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 175-179.