

616.5
059

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra Medicină internă nr. 4

Vera ONU

URTICARIE

GHID PRACTIC

Chișinău, 2006

616.3
059

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra Medicină internă nr. 4

Vera ONU

URTICARIE

Ghid practic

660743
UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"
BIBLIOTECA *sl*

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2006

CZU 616.514 (035)

O – 59

Aprobat pentru editare de Comisia științifico-metodică de profil Medicină internă a MS și PS al RM, de Consiliul de Experti al MS și PS al RM, extras din procesul verbal nr. 6 din 02.12.2005

A colaborat: *Elena Chirvas*, secundar clinic, catedra Medicină internă nr. 4, USMF *Nicolae Testemițanu*

Referenți: *G. Bivol*, dr.șt.med., conferențiar universitar, șef catedră Medicină de familie a USMF *N. Testemițanu*
S. Matcovschi, dr.hab.șt.med., profesor universitar, șef catedră Medicină internă nr. 5, USMF *N. Testemițanu*

Ghidul practic cuprinde epidemiologia urticariei, clasificarea, etiopatogenia în funcție de forma bolii conform clasificării, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul.

Este recomandat medicilor alergologi și imunologi clinici, medicilor de diferite specialități, rezidenților și studenților facultăților de medicină.

Redactor: *Silvia Donici*

Machetare computerizată: *Veronica Istrati*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Onu, Vera

Urticarie: Ghid practic / Vera Onu; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. Catedra Medicină internă nr. 4. – Ch.: CEP *Medicina*, 2006. – 211 p.

Bibliogr. p. 205–210 (81 tit.)

ISBN 978-9975-918-67-1

Tiraj: 100 ex.

– 1. Boli - Urticarie

616.514 (035)

© CEP *Medicina*, 2006

© V. Onu, 2006

ISBN 978-9975-918-67-1

URTICARIA

Definiție

Urticaria (U) (din gr. *urere* – a arde; *urtica* – urzică) reprezintă un sindrom cutaneo-mucos caracterizat prin elemente eruptive reliefate, denumite papule (din gr. *papul* = bubuliță, coș), înconjurate de o zonă eritematoasă de dimensiuni diferite (milimetri-centimetri), însoțite, de regulă, de prurit (uneori senzații de arsură); sindromul urticarian este produs de permeabilizarea capilară crescută, secundară unei descărcări de mediatori mastocitari.

Angioedemul (AE) (*edemul angioneurotic* – edemul Quincke) reprezintă un echivalent (clinic și histopatologic) al urticariei, fiind, de fapt, o extensie în suprafață și profunzime a elementului morfologic urticarian. Urticaria și angioedemul se asociază în 46–49% de cazuri.

Actualitatea

Actualitatea urticariei este determinată de următorii factori:

- răspândirea largă;
- necesitatea unui complex vast de măsuri diagnostice, preponderent în caz de evoluție cronică a maladiei;
- prezența unui grup numeros de bolnavi cu diagnosticul de urticarie cronică idiopatică;
- absența unor standarde curativ-diagnostice unice în urticarie;
- tratamentul de lungă durată (antihistamine, glucocorticoizi, etc.) în caz de urticarie cronică recidivantă, îndeosebi în urticaria idiopatică.

Prevalența

U și/sau AE sunt frecvent întâlnite la toate vârstele, afectând cel puțin o dată în viață circa un sfert din populație (Bousquet și col., 1993) sau 15–20% (Lahti, 1994). După datele autorilor ruși, suferă de urticarie 15,5–31% din populație.

Urticaria se poate dezvolta în primii 2 ani de viață. Caracteristicile evoluției U la copilul mic sunt:

- evoluția acută în majoritatea cazurilor (15% pot evolua și cronic sau recidivează);
- asocierea frecventă a leziunilor hemoragice și a AE;
- declanșarea de către consumul de lapte, la copii sub 2 ani, alimente, medicamente (25%) și infecții (37,5% cazuri);
- lipsa unei relații cu „atopia personală”.

După vârsta de 60 ani, se constată o incidență relativ moderată a U(mai rar) și a AE legată de factorii medicamentoși și infecțioși (în special infecții urinare, secundare bolilor prostatei la bărbați).

Incidența bolii este mai mare la femei, raportul F/M, în majoritatea statisticilor, este de $\frac{3}{1}$ și $\frac{4}{1}$. Explicațiile posibile ar fi particularitățile endocrine (de exemplu, estrogenii au un rol cert urticarogen), vulnerabilitate crescută la stres la femei.

În structura maladiilor alergice U și AE constituie 15–22% (Адо А.Д., 1976).

Conceptul de sindrom urticarian (SU)

Apariția destul de frecventă a U și AE în unele boli sistemice (de exemplu, colagenoze), precum și etiologia lor extrem de variată permit gruparea lor, acestor manifestări cutaneo-mucoase, în așa-numitul sindrom urticarian (Iamandescu, 1986).

Un argument important în favoarea acestei grupări îl constituie și apariția lor cel mai des împreună (50% cazuri – Czametzki) cu valoare de sindrom plurietiologic și cu manifestări variate ca aspect, dar având ca bază edemul dermatoepidermic și subcutanat.

Noțiunea de SU este deosebit de operațională și din alte considerente. În primul rând, SU poate fi inclus în cadrul unor afecțiuni mai grave, sistemice ca, de exemplu, colagenozele sau bolile limfoproliferative care prezintă adesea și sindrom urticarian însoțit de crioglobulinemie.

În al doilea rând, etiologia urticariei și/sau a angioedemului este aceeași, indiferent de tipul leziunii predominante sau apărute în exclusivitate. De exemplu, un SU declanșat de un medicament se poate manifesta sub forma unui angioedem, iar cel apărut după un aliment

histaminogen poate fi reprezentat exclusiv de o erupție de urticarie, urmată facultativ, pe parcurs, de angioedem al feței, etc.

În al treilea rând, cu excepția anumitor forme de AE (ereditar, de ex.) sau U (colinergică, de ex.), tratamentele U și AE nu se deosebesc, deoarece în ambele eficiența antihistaminicelor este adesea înaltă, iar cazurile refractare la această medicație (urticaria severă, generalizată, însoțită sau nu de angioedem masiv, edemul glotic, SU din boala serului) beneficiază de corticoterapie și de adrenalină.

Clasificarea urticariei și a angioedemului

Există clasificări etiologice și patogenice ale U și AE. Multitudinea factorilor cauzali și incertitudinea mecanismelor patogenice ale multor forme de urticarie nu permit însă întotdeauna referirea lor cu precizie la un grup anumit. Sunt evidențiate 3 forme de urticarie și angioedem:

- 1) alergică
- 2) pseudoalergică
- 3) mixtă

Clasificarea după Адо А. Д., 1976; Пыцкий В. И. și alți. 1984; Либерман Ф., Кроуфорд Л., 1986, sistematizată de Д.К. Новиков:

I. Forma alergică (imunologică):

1. Neinfecțioasă: alimentară, medicamentoasă, chimică, habituală, epidermală, polenică, provocată de insecte.
2. Infecțioasă (infecțios-dependentă și infecțios-alergică): bacteriană, fungică, virală, parazitară.
3. Autoalergică (autoimună).

II. Forma pseudoalergică (non-imunologică):

1. Neinfecțioasă (alimentară, medicamentoasă, chimică, provocată de insecte)
2. Infecțioasă (bacteriană, fungică, virală, parazitară).
3. La agenți fizici (la frig, la căldură, la agenți mecanici, radiația solară, aquagenică).
4. Colinergică.
5. Endogenă: metabolică, imunodeficitară (deficit de C_1 – inhibitor), dishormonală (premenstruală etc.), psihogenă.

III. Mixtă: urticaria pigmentară, mastocitoza sistemică, urticaria din afecțiunile sistemice (tumori, leucoze):

- după evoluție:
 - a) acută (3-4 zile)
 - b) subacută (5-6 săptămâni)
 - c) cronică recidivantă (> 5-6 săptămâni)
- după gravitate:
 - a) ușoară
 - b) de gravitate medie
 - c) gravă
- după localizare:
 - a) de focar
 - b) generalizată.

O clasificare recentă a urticariei și a angioedemului pe criterii etiologice se prezintă astfel:

1. Urticarii de cauze genetice:

- prin anomalii ale complementului – edem angioneurotic ereditar prin anomalii calitative sau cantitative ale inhibitorului de C₁ sau C₂-esteraza; deficit al inhibitorului C_{3B};
- urticarii fizice – urticarii familiale la frig, de contact, dermografism familial;
- urticarii metabolice – protoporfiria eritropoietică, sindromul Muckle-Wells – Șnițler (urticarie, amiloidoză ereditară, surditate).

2. Urticarii sistemice:

- în boli infecțioase, virale, fungice, bacteriene, parazitare;
- în colagenoze majore;
- în criopatii;
- în vasculite cu complexe imune circulante normocomplementenemice și hipocomplementenemice;
- paraneoplazice (hemopatii, limfoame și cancere);
- în gammapatii monoclonale (boala Waldenström, mielom multiplu etc.) și amiloidoze sistemice;
- urticaria din sindromul hipereozinofilic cu edem;
- urticaria din mastocitoze;

- urticaria din boli metabolice și endocrine.

3. Urticaria la înțepături de insecte.

4. Urticaria de contact – urticarii imunologice, non-imunologice sau idiopatice induse de factori alimentari, vegetali, animalii și chimici.

5. Urticaria la factori fizici:

– *mecanici:*

- dermografisme;
- urticarie la presiune;
- urticarie și AE vibrator.

– *termici:*

- urticarie la căldură: de contact, reflexă (colinergică);
- urticarie indusă de efort;
- urticarie la frig: de contact, reflexă;
- urticarie aquagenică;
- urticarie actinică.

6. Urticarie postmedicamentoasă.

7. Urticarie alimentară.

8. Urticarii microbiene și micotice.

9. Urticarie la pneumoalergeni.

10. Urticarii psihice.

11. Urticarii idiopatice

12. Urticarii polifactoriale.

După aspectul morfologic al erupției, urticaria poate îmbrăca mai multe forme clinice pe care le enumerăm în raport cu incidența acestora:

- *urticarie circinată* – cu evoluție centrifugă și tendință centrifugă de vindecare centrală;
- *urticarie geografică;*
- *urticarie vezico-buloasă;*
- *urticarie micropapuloasă* (caracterizată prin papule mici cât gămălia de ac, extrem de pruriginoase) localizate în general în pe-lerină, induse de efort fizic, căldură și stres.

В.И. Пыцкий și col. (1999) evedențiază încă câteva variante ale urticariei alergice și pseudoalergice, însoțite de afectarea tractului gastrointestinal.

Modalități evolutive

Cel mai frecvent U și/sau AE evoluează acut, în cca 30% din cazuri (Lahti, 1994), cu tendință de remisiune spontană la câteva ore sau 1–2 zile. În 25% din cazuri (Greaves, 1995), există tendința la o evoluție cronică, fie continuă (peste 6 săptămâni de la debut), fie cu recidive frecvente (de regulă 1–3 pe săptămână). Se constată (Iamandescu, 1993) o tendință de evoluție subacută (sub 2–3 săptămâni), declanșată de către medicamente sau alimente etc.

Autorii români (V. Filip, I. Iamandescu), încadrează în urticaria cronică orice urticarie care nu a cedat spontan sau sub tratament în decurs de maxim 2 săptămâni. Această delimitare, mai redusă decât se obișnuiește astăzi în literatura de specialitate, are explicație. În urticariile acute, cauza declanșatoare, de regulă, este cunoscută. Acțiunea ei este limitată la ore sau zile. Singura explicație a unei urticarii acute prelungite peste acest interval de timp este persistența alergenului. Ei nu admit posibilitatea transformării unei urticarii acute în una cronică. Puseul urticarian acut poate constitui forma de debut a urticariei cronice sau să declanșeze urticaria cronică pe un teren urticarian „pregătit”.

Urticaria acută este de fapt o descărcare accidentală de histamină sau de alți mediatori aflați în depozitele celulare ale organismului. Ea apare brutal, punând uneori în pericol viața pacienților, dar trece tot atât de repede precum s-a instalat. Urticaria cronică, după părerea lor, apare inițial sub această formă, chiar dacă debutul ei este aparent acut. Faptul că tratamentul uzual aplicat în urticariile acute nu reușește să stopeze evoluția naturală a urticariei cronice decât pe perioada aplicării acestuia și uneori nici atunci, nu este un argument în favoarea acestor presupuneri. Orice urticarie, care evoluează mai mult de 2 săptămâni de la debutul ei, este cronică de la început.

ETIOLOGIA

Urticaria și angioedemul sunt afecțiuni polietologice.

Relația U și AE cu alergeni în contextul polietologic al SU

Statisticile referitoare la etiologia U și/sau AE arată că la mai puțin de 20% dintre bolnavi poate fi incriminată o cauză alergică. Este clar stabilit faptul că urticaria este independentă de terenul atopic, fiind doar facultativ asociată la acesta.

Terenul atopic este mai frecvent întâlnit în unele forme etiologice, cum ar fi U de contact la pseudoalergeni sau U alimentară alergică încrucișată (între unele umbelifere ori miere și polen de mesteacăn), precum și o mare parte din cazurile de U și AE la agenți fizici (cca. $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ dintre bolnavi, Iamandescu, 1986).

Lucrările de specialitate reclamă factorul alergic în urticaria cronică în proporție de până la 15%. După părerea autorilor români (V. Filip, Iamandescu), aceste date sunt exagerate. Ba mai mult decât atât, ei consideră că acest factor este neglijabil și nu apare mai frecvent la urticarieni cronici, decât într-o populație normală. După diverși autori, în aproximativ 50% din urticariile cronice există un procent ridicat de IgE serice totale (Jacobs D și colab.). Toate acestea, nu fac dovada etiologiei alergice a acestor urticarii.

În cazuistica autorilor români, 18,5% dintre urticarieni cronici au avut antecedente eredocolaterale alergice și 24,9% urticariene. Ei consideră că însumarea acestor două manifestări, care reprezintă 43,4%, merită să fie luată în considerare și pare totuși să dovedească faptul că urticarieni cronici moștenesc o anumită structură biologică particulară, care-i face să reacționeze deosebit față de indivizii normali, deși nu neapărat imunologic.

Modalitatea diferită a indivizilor de a reacționa la mesajele primite din mediul extern presupune existența unui anumit teren biologic, ca de pildă: terenul atopic, terenul alergic, terenul urticarian.

Factorii și afecțiunile ce pot dezvolta urticaria
(H.M. Бережная și coaut., 1986)

Forma urticariei	Factorii etiologici
Acută	Medicamentele, alimentele, substanțele chimice, mușcătura de insecte, bolile infecțioase (parazitare, virale, fungice, bacteriene), transfuziile
Cronică	Focarele latente ale infecției (amigdalite, colecistite etc.), afecțiuni ale tractului gastro-intestinal și ale ficatului, bolile de collagen, vasculitele alergice, boala serului, patologia endocrină (afecțiunile glandei tiroide, sindromul hipotalamic, particularitățile ciclului menstrual), formațiunile de volum (boli limforeticolare, tumori viscerale, postactinice și după chimioterapie), acțiunea factorilor fizici (rece, cald, apă, raze solare, presiunea), urticaria pigmentară, amiloidoza

Terenul urticarian

Terenul urticarian presupune existența unor caractere distincte, predispozante pentru un anumit fel de răspuns la mesajele din mediul extern. În cazul în care mesajul, ce declanșează și întreține urticaria cronică, este alimentul, „terenul” urticarian se caracterizează prin:

– anomalii funcționale sau suferințe organice ale tubului digestiv, ale receptorilor, care primesc mesajul alimentar. Aceste anomalii de receptori nu sunt definitive. În momentul când ele se redresează, spontan sau cu tratament, mesajul alimentar va fi recepționat normal. Aceasta explică și perioadele de acalmie ale celor cu urticarie cronică;

– insuficiența rezervei lor funcționale, care constă în neurolizarea mesajelor alterate ale mediului extern, este de fapt principala anomalie a acestui teren urticarian.

„Terenul” urticarian al unui individ cu urticarie cronică psihogenă s-ar putea caracteriza printr-o abundență de mediatori care polarizează mesajul spre centrul limbic și hipotalamic, și printr-o sărăcie de blocați, fapt ce ar favoriza răspunsul neuro-endocrin periferic.

Din cele expuse reiese că terenul urticarian poate avea mai multe caracteristici:

- particularitatea de a modifica mesajul normal al mediului extern;
- posibilitatea unei transmiteri mai rapide, „fără blocaje”, a mediatorilor de la diferite niveluri la mastocit;
- probabilitatea unei abundențe și a unei mai mari specificități a receptorilor de membrană ai mastocitului la stimuli diverși;
- receptori vascolari mai numeroși și cu prag mai scăzut pentru mediatorii vasodilatatori.

PATOGENIA

Multitudinea de factori etiopatogenici pot interveni în declanșarea sindromului urticarian și angioedemului prin mecanism imunologic sau non-imunologic.

Urticariile alergice (imunologice)

U și AE propriu-zis alergice pot fi determinate de implicarea hipersensibilității imediate de tip I și de asocierea hipersensibilității imediate de tip I cu hipersensibilitatea de tip III.

1. Urticariile alergice prin implicarea hipersensibilității imediate de tip I.

În aceste cazuri este certă participarea anticorpilor reaginici IgE care prin mecanismul cunoscut produc în final degranulare mastocitară sau eliberarea altor mediatori. Factorii declanșatori sunt foarte variați:

- sensibilizare pe cale respiratorie la polen sau alte pulberi vegetale;
- sensibilizare la unele alimente sau medicamente;
- sensibilizare la frig, mediată de IgE;
- mai rar, implicarea așa-numitelor mecanisme colinergice, vibratorii prin expunere la radiațiile solare sau, în cazuri și mai rare, forme de alergizare prin contact;
- sensibilizarea prin înțepături de insecte.

2. Prin asocierea hipersensibilității imediate de tip I cu hipersensibilitatea de tip III.

Este vorba de reagine IgE și de implicarea complexelor imune circulante (CIC). Cele mai frecvente U și AE cu acest mecanism au la bază sensibilizarea față de unii produși medicamentoși sau înțepături de insecte. U la bolnavii cu boala serului se dezvoltă după mecanismul CIC (Fedenco E. S., 2000). În acest caz mediatorii se eliberează în urma activării sistemului complementului prin complexul antigen-anticorp.

Mecanismul dezvoltării urticariei în cadrul transfuziilor este de tip citotoxic (Феденко E.C., 2000).

Urticarii pseudoalergice (non-alergice, non-imune)

Este vorba de eliberarea de mediatori de tip histaminic, fără implicarea verigii IgE, sau de alterarea procesului de degradare a acidului arahidonic, cu blocarea prostaglandin-sintetazei, prin inhibiția căii lipooxigenazice.

Factorii, ce pot declanșa U și AE pseudoalergice, sunt: medicamente (opioacee, unele miorelaxante); substanțe de contrast (pe bază de iod); resorbția unor toxine de la nivelul intestinului, mai ales la copii cu malabsorbție; diferiți factori infecțioși (bacterieni, parazitari – girdiază, helmintiaze; candidoze).

Mecanismul fundamental în apariția U și AE este reprezentat de realizarea unei hiperpermeabilități vasculare pe locul de apariție a leziunilor cu extravazarea consecutivă a plasmei, inclusiv a unor componente ale acesteia (de ex. C_{3a} sau C_{5a} – Rihoux), și diapedeza unor celule cu rol major în inflamația alergică (bazofile, eozinofile, neutrofile și limfocite TcD₄₊, plachete și macrofagi).

Elementul central în apariția papulei urticariene, însoțită de eritem și prurit (triada Lewis, reprodusă experimental prin administrarea intradermică de histamină) este **mastocitul**. Degranularea acestuia, declanșată de stimuli imunologici și neimunologici, reprezintă sursa unor mediatori vasoactivi, preformați sau neoformați, având, în ultima instanță, o acțiune vasodilatatoare capilară și/sau venulară, responsabilă de apariția edemului localizat al papulei, ca și o acțiune stimuloare antidromică, realizând eritemul reflex din jurul papulei.

Ceea ce caracterizează mecanismele patofiziologice ale apariției edemului localizat în derm și hipoderm, ca substrat al U și AE, este secvențialitatea lor (fragmentată în faza precoce și tardivă a reacției alergice sau pseudoalergice) și tendința la escaladare a inflamației prin participarea a numeroase celule secundare, atrase la locul leziunii după degranularea mastocitului (IgE – dependentă sau nespecifică). Ulterior se realizează un „cerc vicios” prin eliberarea unor factori chemotactici, atrăgând noi celule, și de histamină, plus o serie de citokine, conducând la o nouă degranulare mastocitară.

Dinamica proceselor patofiziologice în urticaria acută

Tehnica aspirării bulei epidermice (*blister suction technique*), combinată cu tehnica prelevării imaginilor cu ajutorul camerei de luat vederi (*skin chamber technique – Michel și Dubertret*), a permis studierea dinamicii celulare și a rolului mediatorilor eliberați în apariția și evoluția unei inflamații locale de tip papular, produsă prin injectarea intradermică de polen la un individ sensibilizat la acest alergen.

Deși datele obținute sunt specifice patofiziologiei urticariei alergice, ele ar putea fi extrapolate și la urticaria nealergică, dată fiind implicarea mastocitului ca *primum movens* al reacției urticariene chiar și în cazul originii nealergice (activarea nespecifică) a acesteia.

Astfel, Zweiman descrie următoarea succesiune de evenimente:

a) *declanșarea degranulării mastocitare* (începe după 15 sec și devine foarte pronunțată după 3 minute), cu eliberarea de mediatori printre care histamina și triptaza (aceasta din urmă fiind caracteristică pentru faza imediată a reacției alergice);

b) *migrarea neutrofilelor și a eozinofilelor în focar*, după circa o oră, cu eliberarea consecutivă de mediatori, având în proteina bazică majorată din eozinofil (MBP) un reper temporal, instalat cu 5 ore înainte de inițierea reacției;

c) *migrarea celulelor mononucleare* (fagocite) timp de 8–12 ore;

d) *acumularea* în jurul vaselor mici din derm a *limfocitelor T*, predominant CD 4+ (la circa 24 ore). O parte mică din aceste celule exprimă receptori pentru interleukina – 2 (IL-2), semn al activării lor.

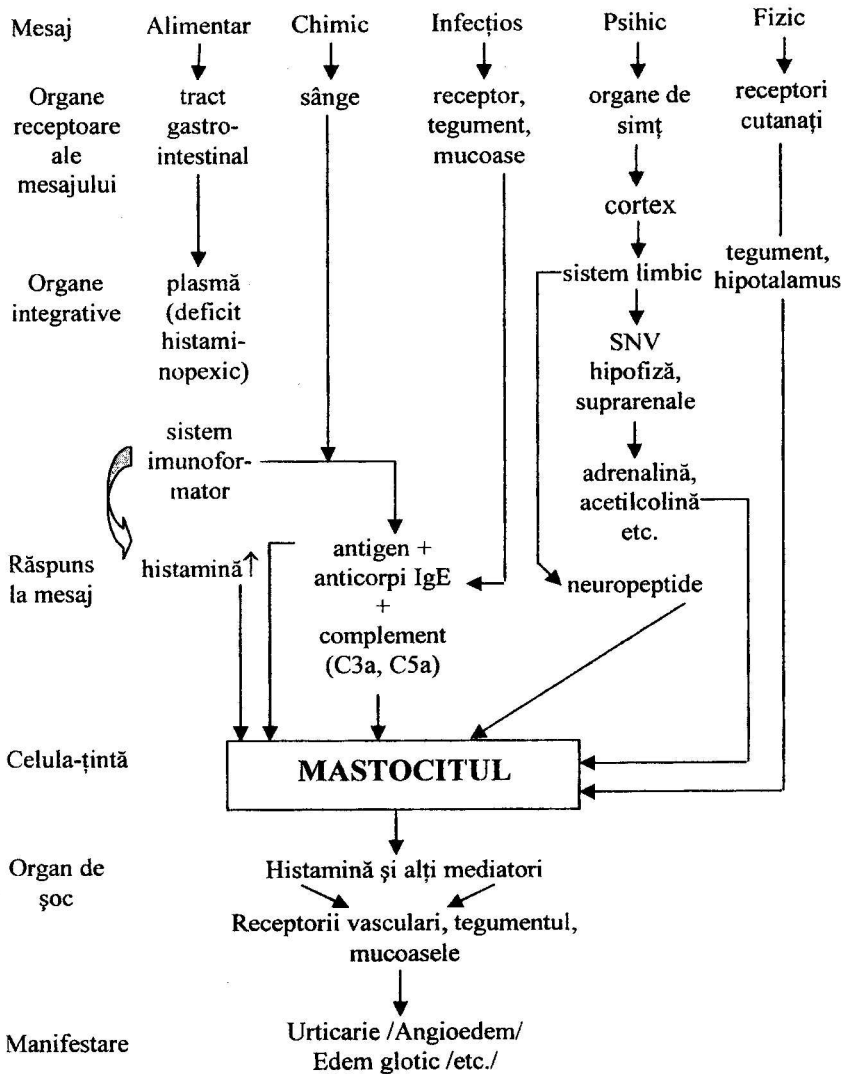
Interacțiunea dintre limfocitele T CD 4+ și eozinofile (ambele tipuri de celule infiltrate la locul reacției) conduce la eliberarea crescută a MBP (proteina bazică majoră), dar și a altor mediatori.

Exprimarea moleculelor de adeziune ELAM-1 (endotelial leucocyte and adhesion molecule-1) și ICAM-1 (intercellular adhesion molecule – 1) mediază adeziunea eozinofilelor de celule endoteliale. Ea este determinată de histamină și de unele citokine. În funcție de diferitele forme etiologice de urticarie, diferite de urticaria alergică de contact la polen, cu care este analoagă, această declanșare experimentală a U (prin injectarea intradermică a alergenului), există și alte „variante celulare”, referitor la componența infiltratului inflamator, dar, de regulă, amorsarea reacției de către mastocitul stimulat (de antigeni sau agenți nespecifici) este indispensabilă. Referitor la *mediatorii vasoactivi* și la *factorii chemotactici* pentru celulele inflamației, există un numitor comun reprezentat de: *histamină, mediatorii lipidici (LTB₄, prostaglandina D₂, leucotrienele C₄ și D₄, factorul de agregare plachetar 3), triptaza și chimaza* (ambele fiind caracteristice pentru mastocitele cutanate), iar „variantele mediatorilor” nuanțează, în special, formele de urticarie fizică.

Componența celulară a reacției urticariene

a) Mastocitul. În reacția urticariană participarea mastocitului (*schema 1, tabelele 2, 3*) este elementul primar de la care se dezvoltă rapid eliberarea mediatorilor vasoactivi și a factorilor chemotactici, care atrag celulele activate ale inflamației, în cadrul unui cerc vicios de mediatori „proprii” (dar și „nespecifici”, în primul rând histamina și mediatorii lipidici).

**Mastocitul, „celula-țintă” a tuturor cauzelor care produc urticaria
(V. Filip)**



Tabelul 2

Mecanismele potențiale de activare a mastocitelor în urticarie și angioedem

Tipul	Cauza	Mediatorii
Hipersensibilitate imediată IgE – determinată	Alergenii, IgE modificată, IgG ₄ , anti-IgE autoimune sau FCεRIα, FcεRII (CD23) pe trombocite, limfocite, eozinofile	Histamina, Lt, PG D ₂ FAT, factorul hemotactic eozinofilic al anafilaxiei, factorul histamineliberator. unde: FAT – factor de activarea a trombocitelor
Activarea clasică a complementului	Complexele Ag-Ac (IgM, IgG ₁ , IgG ₂ sau IgG ₃)	C _{3a} C _{4a} , C _{5a} (anafilatoxine) induc eliberarea mediatorilor din mastocit
Activarea directă a mastocitelor	Morfina, codeina, tubocurarina clorură, polimixinele, tiamină, produsele alimentare ce conțin factori de eliberare a histaminei	Opioidele acționează prin receptori specifici, cu eliberarea ulterioară a histaminei; restul inductorilor nespecific activează membrana celulară, ceea ce provoacă eliberarea sau producerea mediatorilor mastocitelor
Sistemul chinin-producător al plasmiei	Activarea calicreinei plasmatice sau tisulare, sau sistemului de coagulare, colagenul, membrana bazală a capilarelor, endotoxine	Activarea bradichininei sau trombinei, în special în edemul angioneurotic ereditar

Tabelul 3

Stimulatorii degranulării mastocitelor pielii

Imuni	Neimuni	
	Endogeni	Exogeni
Antigene Autoanticorpi pentru IgE Autoanticorpi pentru receptorii IgE	Anafilatoxinele: C _{3a} , C _{4a} , C _{5a} . Hormonii: gastrina, somatostatina, estrogenii	Medicamentele: aspirina și alte preparate antiinflamatorii, blocanții transmisiunii neuromusculare, opioidii, polimixina B, tiamina, vancomicina

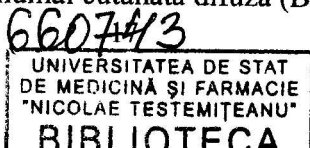
	Neuropeptide: neurotensin, substanța P, peptida intestinală vasoactivă. Citokinele: IL-1, ATP și ADP	Substanțe röntghencontrastante Veninul de origine animală Unele poliamine Polilizina Factorii fizici: lumina, căldura, frecarea, presiunea, frigul, vibrația.
--	--	---

Există o anumită specificitate tisulară a diverselor subseturi de mastocite. Cele cutanate, au proprietatea de a fi degranulate nu numai de către serul anti-IgE sau Calcium Ionophore (ca și mastocitele pulmonare), ci și de către stimuli „specificali” cu acțiune numai la nivel tegumentar – substanța P, Morfina și Polilizina. Întrucât urticaria, ca și angioedemul, au numai parțial o etiologie alergică, pentru înțelegerea mecanismelor declanșate de către agenții etiologi nealergici, trebuie menționați alți stimuli capabili să inducă degranularea mastocitară („stimuli secretagogi”). Este posibilă producerea de U și/sau AE prin exces de histamină, rezultând din aport crescut (alimente, substanțe bogate în histamină) sau din eliberarea crescută sub acțiunea bacteriilor (ex. alimente histaminogene + stres psihic sau exacerbarea florei intestinale, etc.)

Prezintă importanță și faptul că deși mastocitele cutanate ale bolnavului urticarian nu diferă morfologic de cele ale subiecților sănătoși, ele au o capacitate sporită de degranulare („*releasability*”) (Bousquet și col. 1993).

Rihoux evidențiază fenomenul de „amestec” la nivelul tisular al produșilor de degranulare mastocitară cu unele componente plasmatice (de ex. C_3 + triptaza \rightarrow C_{3a} și kalikreina + kininogen \rightarrow bradikinina), fapt ce sporește, prin activarea unor precursori (cei subliniați), agresivitatea mediatorilor eliberați de mastocit (în cazul de față apar anafilatoxina C_{3a} și bradikinina, cu proprietăți vasoactive marcate).

Un caz particular de implicare a mastocitului în patogeneza urticariei îl constituie mastocitozele, fie sub formă de mastocitoame solitare sau multiple, fie sub forma mastocitozelor generalizate, cu implicare sistemică sau numai cutanată difuză (Beate Czarnetzki).



b) Alte celule implicate în patofiziologia U și/sau AE. Studiile efectuate până în prezent referitoare la implicarea altor celule în patofiziologia U și/sau AE sunt sărace, iar datele care se referă la participarea eozinofilelor sau neutrofilelor, ca și a celorlalte celule activate în cursul fazei tardive, enumerate anterior de Zweiman, au drept corespondent numai o parte din cazurile de U (și acelea induse experimental prin injectarea intradermică de alergeni).

O mențiune separată se face pentru *eozinofile*. Prezența lor în dermul superficial este datorată atât factorilor chemotactici eliberați de mastocit (LTB₄, ECF și PAF), cât și unor citokine secretate de limfocitele helper T CD₄ + care apar mai devreme la locul injecției intradermale de alergen (Rihoux). Stimularea eozinofilului de către IgG conduce la eliberarea EPO, în timp ce stimularea prin alergen combinat cu IgE fixate pe receptorii de mică afinitate (Fc ε R II), fixați pe eozinofile, declanșează eliberarea preferențială de proteină cationică (ECP), alături de proteina bazică majoră (MBP). Există forme clinico-etilogice de U și AE în care participarea eozinofilelor este majoră, ca, de exemplu sindromul hipereozinofiliei Gleich și în urticaria tardivă la presiune. Eozinofilele sunt implicate în U cronică, alături de neutrofile (Greaves, 1995).

Celelalte celule participante la reacția urticariană sunt: *neutrofilele* (implicate în patogenia U cronice și în cea tardivă la presiune), *bazofilele*, *monocitele*, *limfocitul T CD₄+* și *celula endotelială*. Aceasta din urmă participă prin exprimarea moleculelor de adeziune (ELAM-1 și ICAM-1), mijlocind adeziunea și apoi diapedeza eozinofilelor, și prin eliberarea prostaglandinei 2 (Lahti).

Mediatorii reacției urticariene

Consecutiv degranulării mastocitului are loc eliberarea unui cocktail de mediatori vasoactivi și chemotactici (Rihoux), atât din *mastocit* (mediatori preformați și neoformați, derivați din membrană), cât și din *plasma transvazată* (anafilatoxinele complementului: C_{3a} și C_{5a}) sau din *structurile nervoase locale* (neuropeptidele).

Pe lângă histamină și factorii chemotactici, un rol deosebit, evidențiat în ultimii ani, îl joacă diversele enzime provenite din plasmă (ex. α-*antitripsina I*) și din mastocit (*chimaza*, *triptaza*) sau din ce-

lulele activate, migrate la locul reacției urticariene. Citokinele (dintre care IL-1 este implicată particular în urticariile sistemice și U tardivă la presiune) au un rol chemotactic pentru aproape toate celulele inflamației (deși Bousquet și col., 1993, recunosc lipsa unor dovezi ferme referitoare la participarea celorlalte citokine, exceptând IL-1 și L-6 care au și un puternic efect chemotactic).

În cazul urticariei cronice, mesajul ajunge la organele efectoare distorsionat. El produce în organele integrative o serie de transformări anormale, încheiate printr-un răspuns patologic. Acesta, la rândul său, se polarizează asupra unui organ de șoc, care este reprezentat, în ultimă instanță, de tegument (mesaj → organ receptor → organ integrativ → organ efector → organ de șoc).

Solicitarea psihică, prezentă la 90% din bolnavii cu urticarie cronică sub forma unui stres permanent, poate perturba activitatea nervoasă superioară, funcțiile vegetative. Mesajul senzitiv poate fi de două feluri. Prima categorie o formează mesajele de ordinul I, adică mesajele auditive, olfactive, gustative, vizuale. Cea de a doua categorie (de ordinul II) o constituie mesajele senzitive termice, dureroase și de presiune.

La toți stimulii recepționați, cortexul răspunde printr-o serie de mediatorii cum sunt: dopamina, adrenalina, serotonina, histamina. Hipotalamusul, în funcție de mesajul primit, va răspunde la rândul lui printr-o serie de mediatorii care vor fi transmiși la organele efectoare fie pe cale nervoasă, fie pe cale endocrină. În cazul mesajelor de ordinul I, recepționate în situații de stres, are loc o transmitere a răspunsului de la hipotalamus prin intermediul sistemului simpatic. În stresul major, sistemul vegetativ simptomatic va declanșa secreția de glucocorticoizi și catecolamine, iar în stresul minor și repetat – de acetilcolină. În cazul de la urmă, acetilcolina acționează direct asupra vaselor mici, producând vasodilatație sau direct asupra mastocitului, declanșând degranularea acestuia.

Neuropeptidele eliberate în cazurile de stres unic sau continuu vor acționa direct pe mastocit. În cazul mesajelor senzitive de gradul II, reprezentate de presiune, durere sau temperatură (cald, rece), mesajul este recepționat și transmis pe calea nervilor aferenți la or-

ganul integrator (cortex-hipotalamus). Acesta răspunde pe calea nervilor vegetativi, care eliberează mediatori acetilcolinici, care la rândul lor vor produce vasodilatație pe vasele mici periferice sau vor forța eliberarea de granulații mastocitare cu acelaș efect.

S-a demonstrat și patogenia *urticariei cronice autoimune*. Administrarea intradermală de ser autolog bolnavului cu urticarie cronică produce formarea de erupții urticariene caracteristice. Se presupune că la baza urticariei autoimune stă formarea de autoanticorpi – IgG, îndreptați împotriva receptorilor cu afinitate înaltă către fragmentul – F_{cα} IgE (F_{cε}RI), dispuși pe mastocite (bazofile, tisulare). Legarea autoanticorpilor – IgG la astfel de receptori conduce la degranularea mastocitelor.

Maladiile limfoproliferative și bolile țesutului conjunctiv (LES, artrita reumatoidă, sindromul Şegren) pot fi însoțite de dezvoltarea urticariei cronice sau AE. Cauza este formarea de complexe imune, activarea complementului și degranularea mastocitelor sub acțiunea C_{3a} și C_{5a}.

Dezorganizarea și solubilizarea zonală a granulelor mastocitare cu eliminarea ulterioară a conținutului lor în mediul extracelular la stimuli variați (de exemplu, frecare), în asociere cu creșterea histaminei în plasmă în timpul fricției, determina *dermagrofismul patologic*.

Se presupune mecanismul colinergic de perturbare a reglării termice în cadrul *urticariei colinerģice*, cu producerea ulterioară a refluxului neurogen.

La bolnavii cu urticarie colenerģică, în locurile afectate ale pielii, se evidențiază creșterea densității receptorilor muscarinici și a nivelului de histamină în plasmă și scăzut al inhibitorilor de proteaze (Patterson P., Grămăr L.C., Grinbergher P.A., 2000; Greaves M.W., 2000; Kontou-Fili K. et al., 1997).

În caz de *urticarie dobândită idiopatică la rece*, după acțiunea frigului în materialul biopsiei pielii și în sânge se determină histamină, factorii hemotoxiei, PGD₂, FAT, factorul necrozei tumorale α. În afară de aceasta, are loc eliberarea histaminei IgE – induse.

Urticaria dobândită secundară la rece este legată de crioglobulinemie, crioibrinogenemie, aglutinine la rece.

Histologic în *urticaria indusă de presiune* se determină CD₄, eozinofile, degranularea mastocitelor, molecule de adeziune (Greaves M.W., 2000).

Urticaria solară se dezvoltă la acțiunea undei de lumină asupra tegumentelor de la 290–310 (RUV) până la lumina vizibilă. Fototestul cu ser autolog induce dergranularea mastocitelor în piele și eliberarea histaminei. *Urticaria solară secundară* este legată de defectul genetic al metabolismului porfirinei la pacienții cu porfirie eritropoietică. Acest defect conduce la fotoactivarea sistemului complementului și apoi la diapedeza eozinofilelor prin eliberarea prostaglandinei 2 (Lahti).

Histopatologia urticariei și a angioedemului

Alarmante sub aspect clinic, urticaria generalizată și edemul angio-neurotic sunt foarte sărace și necaracteristice din punct de vedere lezional.

Papulele dermice edematoase, colorate roz, lucios, cu margini nete sau pseudopodice, cu dimensiuni variabile, unice sau diseminate, totdeauna intens pruriginoase, uneori creând o senzație de tensiune dureroasă, sunt impresionante, dar au o evoluție fugace. Această evoluție se referă atât la debut cât și la durată.

Leziunile apar și progresează rapid și tot în aceeași manieră regresează fără să lase urme la nivelul tegumentului. Dacă aceste leziuni tegumentare sunt examinate histologic în momentul evoluției lor maxime, pe locul papulei s-ar putea observa:

- dilatarea capilarelor și a venelor superficiale;
- edem seros dermic, datorită exsudatului vascular;
- disocierea țesuturilor laxe, în special a celor situate perivascular, printr-un lichid cu conținut proteic redus;
- leucocite, limfocite în număr redus și uneori polinucleare eozinofile în număr mai ridicat;

– mastocitele, atunci când pot fi observate, sunt golite în majoritatea lor (sau în procentaj variabil) de granulațiile bogate în mediatori.

După aspectul clinic au fost descrise o multitudine de „leziuni” tegumentare care fie că sunt de dimensiune mică și localizate la locul de presiune (ca în urticaria colinergică), fie că sunt generalizate (ca în urticaria parazitară) sau gigante și „ascund” modificări histologice minime. În decurs de 1–2 zile atât aspectul clinic, cât și modificările histologice se „șterg” treptat, aspectul tegumentului revenind la normal atât „la suprafață”, cât și în „profundime”.

Excepție de la această regulă fac erupțiile urticariene ce se însoțesc de sufuziuni sanguine, așa-numita urticarie hemoragică, ce lasă pigmentări tegumentare cu modificări care dispar în timp.

În concluzie, leziunile histologice din urticarie și edemul angio-neurotic nu sunt caracteristice, ele putând să apară și în alte situații patologice însoțite de creșterea permeabilității vasculare. Cu atât mai mult, leziunile histologice fugace nu pot da indicații cu privire la etiologia sindromului urticarian.

Clinica urticariei și a angioedemului

Aspectele clinice caracteristice ale urticariei (U) și angioedemului (AE)

Întrucât SU realizează aspecte variate în funcție de gradul de asociere dintre urticarie și/sau angioedem (mergând până la prezența exclusivă a unuia dintre ele) și deoarece chiar formele clinico-lezionale de urticarie pot să varieze foarte mult, se impune analiza SU după următoarea sistematizare: SU complet, cu caracterele sale generale, SU incomplet (angioedem exclusiv, urticarie fără angioedem) și apoi, într-o altă categorie, variantele de urticarie și/sau angioedem care în funcție de etiologia lor realizează aspecte clinice particulare.

Sindromul urticarian complet

Sindromul urticarian complet cuprinde atât simptome lezionale sub formă de urticarie și angioedem, însoțite de prurit și/sau eritem, precum și o serie de simptome generale unele induse de aceleași cauze ca și SU, altele de substanțele vasoactive care produc hiperpermeabilizarea vasculocapilară.

Erupția urticariană

a) *Elementul caracteristic* lezional din urticarie, abordabil la nivelul examenului obiectiv, este *papula urticariană*, care apare ca o proeminență a tegumentelor, rezistentă și solidă la presiune, neconținând lichid și fiind spontan rezolutivă. Nu lasă cicatrice (Degos).

Adiacent, se dezvoltă o zonă de eritem care înconjoară baza edematoasă a papulei. Aspectul tipic al papulei urticariene este de „urzicătură” (de unde și etimologia urticariei de la cuvântul latinesc „urtica”).

b) *Dimensiunile* papulelor urticariene variază de la diametrul unei gămălii de ac (1–2 mm, micropapule) până la la câțiva cm (macropapule asemănătoare cu unele mușcături de insecte), culminând cu plăci urticariene mari, unice sau mai ales realizate prin confluența elementelor în veritabile placarde („nappes”).

c) Pentru diagnosticul urticariei interesează cel mai mult *descrierea papulelor edematoase* care, după Degos, sunt provocate de edemul corpului papilar, conținând un infiltrat celular minim (adesea acesta este total absent) și fiind etalate în plăci sau în plăgi roze sau albicioase (uneori cu centrul mai clar). Papulele edematoase au o consistență fermă dar elastică, fiind renitente și reductibile în parte la presiune. Evoluția lor este de obicei fugace.

d) *Forma* elementelor papuloase este cel mai des rotund-ovală (regulată sau nu), realizând uneori un aspect policiclic. Alteori apar leziuni serpiginoase sau de tip „figurat”.

e) Uneori, papulele urticariene pot fi *asociate cu alte leziuni* dermoepidermice, așa ca: cruste, scuame, vezicule, bule, pustule, necroze, apărute fie accesoriu, fie secundar (Degos). Se însoțesc

însă frecvent de leziuni de grataj, iar în urticaria cronică de hiperpigmentare sau chiar de lichenificare.

f) *Mobilitatea și reversibilitatea* lezională sunt apanajul urticariei acute, în care elementele izolate urticariene dispar în câteva minute sau ore dar, de regulă, alte elemente apar în aceleași sau alte zone, prelungind puseul urticarian (Degos).

În urticaria cronică putem avea aceleași caracteristici referitoare la mobilitatea și reversibilitatea leziunilor urticariene, dar acestea apar și dispar uneori zilnic de-a lungul a săptămâni și luni de evoluție, bolnavul având aproape continuu erupție urticariană. În alte forme de urticarie cronică asistăm la o ireversibilitate lezională, aceleași papule urticariene persistând zile întregi, iar pruritul generat de ele sau independent modifică suplimentar teritoriul, de obicei indemn, dintre papule (excoriații, cruste, hiperpigmentare, lichenificare etc.).

g) Uneori, edemul dermic, substrat al urticariei, *poate progresa în profunzime și infiltra țesutul subcutanat*, trecându-se de la urticarie la angioedem în același teritoriu și realizându-se secvența: prurit-urticarie-angioedem-dispariția pruritului (înlocuirea cu înțepături sau usturimi-arsuri).

h) De regulă, urticaria este *precedată și însoțită de prurit și eritem*.

i) *Sediul* erupției urticariene este variabil; practic ea poate apărea în orice regiune a corpului, inclusiv pielea capului. Predominant, urticaria apare pe membre, dar și pe trunchi (mai ales pe jumătatea superioară) sau în regiunea feței, de obicei regiuni la care se poate efectua mai ușor gratajul solicitat de prurit (cu crearea unui cerc vicios urticarie-prurit-urticarie).

Angioedemul (edemul Quincke, edemul angioneurotic)

a) Reprezintă o *leziune fundamental similară* cu urticaria (edem, dar localizat mai profund, în țesutul subcutanat) cu o delimitare mai puțin conturată. Este declanșată de aceleași mecanisme patogenice și agenți etiologici ca și urticaria, cu care apare adesea împreună.

b) Spre deosebire de urticarie, în angioedem *lipsește pruritul*, dar el poate constitui o „aură” a angioedemului, înlocuit mai apoi cu

înțepături, dureri (date de distensia țesutului lax, infiltrat), arsuri sau parestezii.

c) Angioedemul are *trăsăturile semiologice generale ale edemelor* din cursul unor afecțiuni generale, fiind, de regulă, simetric și putând să apară în orice regiune a corpului, bogată în țesut lax. Trăsături distincte ale tuturor cazurilor de angioedem sunt: contur nedepresibil (fără godeu la presiune) al edemului, deosebirile sale categorice de edemul cardiac (localizat cu predilecție în părțile declive) și asemănarea sa mai degrabă cu edemul discrinic (din hiperestrogenism) mai puțin cu cel de tip nefrotic (care se poate exclude ușor prin lipsa proteinuriei). Răspunsul prompt la corticoterapie (care în celelalte edeme, mai puțin cel hepatic ar putea crește retenția hidrosalină) și la antihistaminice, constituie de asemenea o trăsătură distinctă.

d) Există câteva *variante principale tipice de angioedem asociat cu urticarie*:

– angioedemul feței cu localizare la nivel palpebral, labial ± mentonier ± lingual (de regulă, în acest din urmă caz, și glotic);

– angioedemul generalizat, cu aspect de anasarcă, dar lipsit de revărsate seroase și mai rar interesând membrele inferioare. Această variantă de angioedem cuprinde în majoritatea cazurilor fața, extremitățile membrelor superioare ± scrotul și penisul.

e) În SU, apariția angioedemului are loc de regulă după *prurit, eritem și urticarie* și exprimă de obicei o *nuanță de gravitate* suplimentară a tabloului clinic, având în vedere că scaladarea simptomatologiei poate atinge nivelul edemului glotic sau meningean cu complicațiile severe de ordin respirator și neurologic.

Această secvență prurit-eritem-urticarie-angioedem al feței sau generalizat – angioedem glotic poate apărea, fie bine delimitată temporal, fie doar schițată, datorită succesiunii rapide a etapelor componente în cadrul tabloului clinic al șocului anafilactic.

La unii bolnavi se observă suita următoare: micropapulă pruriginoasă-macropapulă pruriginoasă-angioedem nepruriginos, în aceeași zonă.

Pruritul și eritemul

În cadrul SU ele pot domina scena, ca de exemplu în unele parazitoze sau în alergii la polen, făină, mucegaiuri, peri de animale etc. (manifestate prin urticarie de contact). De regulă, ele apar înaintea urticariei și/sau angioedemului și dispar ultimele; alteleori, pot înlocui temporar urticaria și angioedemul.

Enanțemul urticarian

a) După cum în bolile eruptive contagioase a fost creat termenul de enanțem, care să desemneze afectarea de către erupție a mucoaselor, tot așa în U și AE sînt grupate, într-un subsindrom cu același nume, o serie de simptome subiective sau obiective determinate de *localizarea edemului urticarian la nivelul mucoaselor*, în special digestivă și orofaringolaringiană.

b) Indiferent dacă *substratul lezional* este reprezentat de papula urticariană sau de placarde mai difuze și mai profunde de edem, în ambele situații apar tulburări caracteristice segmentului afectat.

c) *La nivelul mucoasei orofaringolaringiene* sunt descrise:

– prurit lingual și faringian (uneori vizualizarea unor mici papule urticariene pe mucoasa jugală și sublinguală), senzația de umflare a limbii și obiectivarea acesteia prin edem lingual voluminos însoțit de dispnee;

– dispnee inspiratorie de grade variate, până la blocaj inspirator (necesitând în caz extrem traheotomie!) + disfonie (care poate avertiza din timp asupra pericolului de edem glotic), toate aceste simptome fiind specifice afectării mucoasei laringiene, în special celei din vecinătatea glotei.

d) *Mucoasa tractului digestiv* (în care se cuprinde și zona orofaringiană) este afectată mai frecvent, dar mai discret, de sindromul urticarian:

– la nivel esofagian enanțemul urticarian este cel mai bine exprimat sub formă de: disfagie minimă (și cu senzație de „nod în gât”), mai ales de dureri retrosternale cu caracter de apăsare, mai rar constricție nelegată obligator de mese și sugerând adesea o durere anginoasă, cu toate că nu este legată nici de efort;

– la nivel gastric, enanțemul urticarian generează senzații subiective de „greutate epigastrică”, mergând până la dureri colicative; uneori bolnavii acuză balonare și grețuri ușoare. Crieș descrie chiar hemoragii gastrice în unele cazuri de U și AE la penicilină;

– la nivel intestinal tot durerile (cu caracter difuz abdominal, dar cu maxim de intensitate mezogastrică) sunt cele mai sugestive pentru sindromul urticarian. Tulburările de tranzit sunt atribuite mai degrabă efectului descărcărilor de mediatori (în primul rând histamina) asupra motilității intestinale.

e) *Modificările respiratorii* ce însoțesc SU sunt mai curând efectul aceleiași descărcări de mediatori care se desfășoară concomitent asupra pielii și mucoasei respiratorii. La nivelul celei din urmă substratul lezional este reprezentat de un spasm al musculaturii netede (crize de astm), hipersecreție bronhică și nazală, și edem difuz al mucoasei, pe toată aria conductelor nazale și a ramificațiilor bronhice. Este vorba nu de un enanțem urticarian, ci de un sindrom de etiologie alergică sau pseudoalergică, având la bază o obstrucție nazală și bronhică și fiind asociat cu SU. Această asociere poate să apară atât în urma acțiunii unui alergen medicamentos (de ex. aspirină, penicilină etc.) sau alimentar, dar mai ales în cazul expunerilor la pneumalergeni de tipul polenului; perilor de animale, dafniilor, mușcăiurilor, prafului etc.

Simptome generale în cadrul sindromului urticarian

Eliberarea de substanțe vasoactive în cursul degranulării mastocitare (indusă ori nu imunologic), participarea uneori a complexelor imune, precum și a altor substanțe eliberate ca urmare a leziunilor tisulare produse de infecții, stimuli mecanici, supraîncălzire, efort etc. produc nu numai prurit, U și/sau AE, ci și variate simptome la nivelul întregului organism. Domină reacțiile sistemice de tip histaminic.

Astfel în cursul unui puseu acut de U sau AE au fost ocazional și pasager descrise (Crieș, Rajka):

- a) febră (precedată sau însoțită de frison);
- b) cefalee, amețeli;
- c) greață + vărsături, colici abdominale, tenesme rectale sau scaune diareice repetate;

- d) indispoziție, chiar stare depresivă la unii bolnavi;
- e) dispnee ± disfonie (în caz de edem glotic);
- f) creșterea acidității gastrice;
- g) tahicardie și modificări ECG, în cazuri severe: subdenivelări ale intervalului S – R, aplatizarea undei T₂, ca și alte modificări ale aceleiași unde în diferite derivații (autori citați de Rajka).
- h) colici abdominale generate de contracții uterine (acestea mai frecvente în cazurile cu iminență de șoc anafilactic la penicilină însoțite de SU);

i) tenesme vezicale (uneori micțiuni repetate), poliurie etc. În legătură cu simptomele generale, menționăm următoarele:

- cele mai severe apar în SU care precede sau survine aproape concomitent cu șocul anafilactic sau iminența de șoc anafilactic (la medicamente sau înțepături de himenoptere) sau în reacțiile adverse la medicamente, de tip boala serului;

- intensitatea simptomelor generale este de regulă proporțională cu extinderea erupției urticariene sau a angioedemului;

- în urticaria cronică, simptomele generale descrise nu apar decât sporadic, corespunzând cu exacerbările de tip acut. Fondul cronic al bolii se exprimă mai mult la nivelul aspectului lezional local (hiperpigmentare, lichenificare, excoriații etc.) dar pot exista simptome generale specifice, nu pentru SU, ci pentru boala care constituia cauza urticariei cronice. În urticaria cronică idiopatică, simptomele generale de tipul celor prezentate pot lipsi complet, dar și aici se întâlnește de regulă o simptomatologie psihonevrotică pregnant exprimată sau cel puțin o tonalitate afectivă particulară și un fond psihic anxios;

- în SU secundar unor boli sistemice grave (de ex. colagenoze), simptomele generale aparțin bolii de bază.

Sindromul urticarian incomplet

În situații la limita superioară și inferioară a gravității sindromului urticarian, ca și în situații etiologice speciale ori dictate de particularități încă insuficient elucidate ale circulației locale, apar manifestări abia schițate ale SU, adesea cu caracter „eliptic”.

Astfel, pruritul sau eritemul (însoțit sau nu de prurit) pot să constituie singurele manifestări care, alături de instalarea unei stări de colaps, chiar în lipsa unor informații anamnestice pledând pentru o etiologie alergică sau *allergic-like*, să sugereze instalarea unui edem glotic sau al unui șoc anafilactic.

Uneori urticaria sau angioedemul apar solitare, cu sau fără prurit precesional ori concomitent, în baza unor mecanisme încă neclarificate, cel puțin pentru unele situații în care nu pot fi invocate nici particularități relevante ale agentului etiologic și nici ale mecanismelor patogenice implicate.

Din acest motiv, elementul care hotărăște specificul lezional, într-un sindrom a cărui ultimă verigă patogenică generatoare de urticarie și/sau angioedem este hiperpermeabilitatea vasculară cu edemul dermoepidermic (uneori și subcutanat) consecutiv, îl constituie particularitățile de ordin circulator locoregionale. Tot astfel se poate încerca și explicarea faptului că un subiect face urticarie și/sau angioedem la față, altul pe membre și abdomen etc.

În cele ce urmează vom căuta să descriem situațiile în care elementele SU complet apar dispersate sau asociate în mod variabil.

Pruritul și eritemul pruriginos

Ceea ce trebuie subliniat în legătură cu SU incomplet este că atât pruritul cât și eritemul pot fi considerate ca echivalențe urticariene numai dacă ele au mai apărut împreună cu urticaria și/sau angioedemul în alte ocazii. Dacă pruritul, în special, sau eritemul nu au mai fost însoțite de urticarie și/sau angioedem și evoluează de mai multă vreme, este bine să se cerceteze mai întâi o eventuală etiologie nealergică (boală Hodgkin sau o limfocitoză, un sindrom icteric, un diabet zaharat, o nefropatie veche cu retenție azotată etc.). La bătrâni, după excluderea afecțiunilor de mai sus, poate fi luată în considerare posibilitatea unui prurit senil.

a) Pruritul însoțește obligatoriu leziunea urticariană și lipsește aproape constant din tabloul clinic al angioedemului. Absența lui în cazul unui sindrom eruptiv vag descris de bolnavi poate avea două explicații:

- tratamentul bolnavului cu antihistaminice;

– prezența unei alte afecțiuni, de regulă dermatologice sau infecțioase eruptive, fără sindrom urticarian.

De altfel, pruritul constituie adesea o aură chiar și a unor sindroame la care el nu participă în momentul desfășurării lor. De exemplu, în unele cazuri de astm bronșic criza poate fi precedată de un prurit oculonazal sau chiar toracic, iar în unele cazuri de angioedem, inclusiv glotic, pruritul poate avertiza asupra declanșării pu-seului.

În urticaria cronică pruritul poate înlocui o mare parte din timp cele două elemente majore ale SU (U și AE), contribuind adesea, mai ales la asocierea unei componente de urticarie factice (dermografism), la provocarea unor papule urticariene secundare gratajului.

În urticaria colinergică pruritul (mai ales după un efort moderat sau minim), poate să nu mai fie urmat de urticarie, la fel și în unele cazuri de urticarie prin expunere scurtă la frig.

O *urticarie plurisindromică de cauză alergică*, cum este cazul expunerii la polen a unor bolnavi cu polinoză, se poate manifesta la nivelul mai multor formațiuni: oculconjunctival, rinotraheobronhic, cutanat, pe piele pruritul putând să apară și fără urticarie și/sau angioedem.

La nivelul mucoaselor (oculonazală, faringiană, bucală, genitală) pruritul apare foarte frecvent solitar, chiar dacă în zonele respective există și elemente de urticarie greu depistabile.

b) *Eritemul* ca înlocuitor, cu rol echivalent, al urticariei și/sau angioedemului apare cel mai frecvent în alerggia medicamentoasă, sub două forme:

– *generalizat* sau pe porțiuni întinse, în special în jumătatea superioară a trunchiului și pe față, fiind însoțit de prurit;

– *localizat*, fie palmoplantar, ca și pruritul descris anterior, sau în anumite zone, mereu aceleași, fapt ce a condus la denumirea de *eritem fix medicamentos*. Această noțiune clinică etiologică tinde să înglobeze atât cazurile în care reacția alergică la medicament este reprezentată de un eritem pruriginos izolat, cât și cazurile însoțite de alte leziuni (inclusiv de tipul SU complet, care au ca notă comună sediul fix invariabil și legătura cu medicamentul).

În urticaria colinergică, haloul eritematos perimicropapular poate domina scena clinică și chiar înlocui leziunea urticariană, constituindu-se placarde întinse de eritem pruriginos. În urticaria solară, eritemul poate reprezenta leziunea predominantă.

Urticaria fără angioedem

a) Constituie cea mai frecventă modalitate de apariție a SU, putând evolua în puseuri *de același tip lezional* (fără angioedem) de-a lungul vieții unui individ sau sub *formă cvasipermanentă*, în cazul urticariei cronice fără exacerbări sub formă de angioedem.

b) În afară de această modalitate de apariție exclusivă a urticariei cu caractere lezionale tipice descrise la SU complet, mai există puseuri urticariene fără angioedem care îmbracă un *caracter particular al erupției* și care vor fi descrise în capitolul următor:

- urticaria colinergică
- urticaria dermatografică (*urticaria factitia*)
- urticaria pigmentară
- urticaria solară
- urticaria de contact la agenți fizici (frig, cald, presiune)
- urticaria de contact la agenți inhalanți

c) În evoluția urticariei, fie recidivantă, fie cronică, cea mai obișnuită formă lezională este *erupția urticariană solitară, intricată cu puseuri de angioedem ocazionale și episodice* care apar, de regulă, atunci când intensitatea agentului etiologic (sau contextul „de teren” favorizant) ating cote maxime.

Putem afirma că SU incomplet (de obicei, sub formă de urticarie) este regula, iar cel complet excepția, la același bolnav cu numeroase puseuri de SU în decursul vieții.

Angioedemul fără urticarie

a) Apariția angioedemului fără urticarie are valoare diagnostică mai mare decât cazul invers, deoarece există *multe afecțiuni cu caracter ereditar caracterizate exclusiv prin apariția de angioedem în condiții precizate sau nu*.

Acest fapt impune o diferențiere, cu implicații terapeutice, de angioedemele care apar în SU incomplet la bolnavii care alteleori au

prezentat și urticarie o dată cu angioedemul. Afecțiunile cu angioedem exclusiv sunt următoarele:

– AE ereditar prin absența inactivatorului fracțiunii C₁_a complementului C₁ (C₁ INH);

– AE ereditar prin absența inactivatorului C₃b (prin această absență are loc o activare a căii alterne a complementului) (Alper și colab. 1972, cit. de Kaplan, 1979);

– AE ereditar la vibrații (Kaplan, 1976);

– AE cronic idiopatic.

b) În alte cazuri, AE poate apărea *solitar chiar dacă agenții etiologici respectivi declanșează la alți bolnavi și/sau numai urticarie*. Astfel de exemple sînt:

– unele cazuri de angioedem la medicamente, psihogen, alimente sau alimente histaminogene, înțepături de insecte etc.;

– angioedemul din unele infecții cronice cu germeni gram-negativi, în special infecțiile urinare cronice (poate apărea ca unică manifestare a unui SU);

– AE care însoțește unele infecții ale feții (de exemplu, sinuzite maxilare) trebuie diferențiat de edemul limfangitic inflamator infecțios prin propagare directă de la focarul supurativ subiacent.

La cercetarea agentului etiologic în caz de AE izolat se vor lua în considerare prioritar: medicamentele, alimentele, stresul, infecțiile de focar și, în ultimă instanță, formele rare ereditare.

c) Caracterelor clinice, *mecanismele fiziopatologice și tratamentul angioedemului solitar*, nu sunt totdeauna aceleași cu cele întâlnite în AE care apare împreună cu urticaria în SU complet. Astfel, în AE solitar întâlnim:

1. Durata mai mare a simptomelor (reversibilitatea mai redusă).

2. Lipsa pruritului, culoare mai deschisă (în AE alergic + urticarie, culoarea AE este adesea violacee).

3. Localizare electivă: externă (în cazul etiologiei exogene) și la nivelul mucoaselor (glotică în special) în cazul etiologiei endogene (adesea infecțioasă și în AE ereditar).

4. *Implicarea frecventă a activării complementului* la diferite niveluri ale celor două căi ale sale și a eliberării de mediatori a căror

acțiune depășește specificul reacțiilor date de histamină (inclusă și ea printre substanțele vasoactive eliberate în urma activării complementului, datorită participării celor două anafilatoxine C'3a și C'5a). În AE de etiologie infecțioasă este întâlnită și o participare a serotoninei, fapt cu implicații terapeutice.

5. Ineficiență frecventă a antihistaminicelor (de regulă, beneficiază de corticoterapie și uneori de antiserotoninice).

Forme semiologice particulare de urticarie

Degos distinge următoarele aspecte clinice particulare de urticarie:

a) **Urticaria gigantă.** Este reprezentată de plăci urticariene mai proeminente și mai întinse, dispuse în regiuni variate ale corpului. Nu interesează, de regulă, mucoasele și nici țesutul subcutanat (deci nu este similară cu AE, care printre altele denumiri o avea și pe aceea de urticarie gigantă).

b) **Eritemul marginal aberant Marfan** este reprezentat de plăci, mai mici sau mai mari, cu caracter papular edematos, cu aglomereare „în pată de ulei” a căror periferie are aspect festonat sau de „curbe cu rază mare” (macrociclic). O astfel de erupție sugerează, de regulă, etiologia medicamentoasă.

c) **Urticaria liniară „în benzi”** apare în cazul urticariei mecanice dermografice (*urticaria factitia*) fiind cauzată atât de grataj, cât și de presiunea vestimentară la nivelul centurii, sutienului etc.

d) **Urticaria veziculobuloasă (Kaposi)** este o formă rară. Ca urmare a intensității mari a procesului exsudativ, pe suprafața plăcii urticariene apar vezicule sau chiar bule. Este întâlnită în unele cazuri de toxidermie, având atunci un caracter diseminat; când este localizată, evocă un contact chimic sau vegetal sau o înțepătură de insectă.

e) **Urticaria hemoragică.** În această formă intensitatea exsudatului este maximă, permițând și extravazare de hematii. Ulterior, pe lângă papulele urticariene, se văd macule și plaje pigmentate maronii, generate de hemoliză. Este o variantă foarte rară și nu trebuie confundată cu asocierea sindromului urticarian cu cel purpuric dintr-o serie de boli sistemice grave cu formare de proteine patologice (crioglobuline, acroglobuline etc.).

f) **Urticaria pigmentată** (Kaposi, Tillbury-Fox) este întâlnită uneori la copil și trebuie diferențiată de urticaria pigmentară, care apare în mastocitoză.

Urticaria și angioedemul – simptome cu caractere lezionale particulare

U și AE simptom apar într-o serie de boli sistemice, de obicei, grave (boli de colagen, limfoproliferative, infecții cronice sistemice, mastocitoză etc.) și simptomele lor se intrică cu cele ale bolii de bază al căror debut îl pot adesea preceda. Clasificarea de față interesează doar acele cazuri în care U și/sau AE prezintă la examenul clinic aspecte particulare, capabile să ușureze diagnosticul bolii de bază.

a) **Urticaria pigmentară** apare în general la copii, în cadrul mastocitozei. Consecutiv unor accese de prurit intens, pe zonele tegumentare respective apar papule urticariene sau noduli adevărați formați din acumulări de mastocite tisulare în dermul superficial. În urma evoluției acestora, rămân hiperpigmentări persistente, care treptat se extind și la zonele neafectate de manifestările papulonodulare. De asemenea mai sunt prezente echimoze și dermatografism accentuat (Crip). La copii se mai descriu și vezicule, iar la adulți telangiectazii.

b) **Urticaria și/sau angioedemul din boala serului** (sau alergia medicamentoasă cu complexe imune). În boala serului pe lângă febră, poliartralgii și mialgii, adenopatii și stare generală alterată, există și un sindrom urticarian complet cu prurit și edem, care apar la debut și AE + U generalizată, dar cu tendință la cantonare periarticulară.

Urticaria și angioedemul de contact

Urticaria de contact este definită de von Krogh și Maibach ca „un răspuns sub formă de eritem + papulă, localizat și fugace, apărut la câteva minute până la 1 oră după expunerea unei porțiuni cutanate intacte la anumiți agenți absorbiți rapid”. În același cadru pot fi incluse și formele produse de agenți fizici.

Într-o sferă mai largă a noțiunii se includ și reacțiile declanșate de contactul cu mucoasa respiratorie sau digestivă, în cazul inhalării și respectiv ingerării unui anumit agent alergen.

Vom reține următoarele aspecte despre urticaria de contact:

– simptomele alergice locale generate de contactul agentului etiologic cu tegumentele (sau mucoasele) sunt de *tip imediat* (nu de tip tardiv ca în dermatita de contact) și îmbracă aspectul urticariei (mai frecvent) și al AE;

– există și *reacții alergice generale* sau de tip alergic, până la șocul anafilactic, induse de absorbția la nivelul cutanat și vehicularea de către sânge a alergenului cauzal (de ex., veninul de insectă);

– apariția urticariei de contact este condiționată de prezența leziunilor pe *zone descoperite* (în special în regiunea mâinilor care manipulează diferite substanțe);

– pe lângă *alergeni* (în special pneumalergeni: polen, praf, peri de animale etc.), trofialergeni (lapte, ouă, topice medicamentoase, de ex., cele pe bază de neomicină, gerovital etc.) pot fi luați în discuție și agenți etiologici care acționează prin *mecanism neimunologic*, cum sunt substanțele urticarigene ale unor plante (urzică, alge) sau substanțe iritante ale unor animale (de ex. meduzele, unele artropode etc.) și, mai ales, o serie de substanțe chimice volatile, unele utilizate ca aditivi alimentari, în special aromatizanți sau conservanți (acid benzoic, acid și aldehydă cianamică, balsam de Peru, oțet, acid butiric, diverși alcooli etc.);

– acțiunea urticarigenă a acestor substanțe poate fi verificată prin *teste epicutane sub ocluzie*, care pot da atât reacții locale (papule urticariene), cât și generalizate (urticarie diseminată), iar uneori și reacții la nivelul altor organe de șoc (de ex. astm sau rinoconjunctivită, ca în cazul alergiei la polen, făină etc.);

– o *eczemă preexistentă* poate facilita permeabilitatea, deci și o urticarie de contact, și invers, aceasta din urmă poate contribui la menținerea unei eczeme cronice.

Urticaria asociată cu dermita de contact

Deși aparent cele două leziuni sunt diametral opuse atât ca mecanism, cât și ca modalitate de exprimare clinică, ele pot co-exista. Se știe că dermita de contact reprezintă o manifestare a imunității celulare a pielii, având ca principali agenți etiologici medicamentele (în special penicilina) și substanțele chimice (detergenții, epoxirezinele din industria electronică, lubrifianții, metalele grele,

unele țesături) venite în contact cu pielea. Leziunile caracteristice dermitei de contact sunt îngroșarea epidermului, eritemul, spongioza intraepidermică cu edem și formare de vezicule însoțite de un infiltrat dermic cu limfocite și macrofagi.

Turck explică apariția elementelor de uiticarie prin aceea că în infiltratul limfocitar macrofagic, datorită stimulării prin contact continuu cu antigenul de contact, o parte din limfocite se transformă în plasmocite care pot secreta anticorpi umorali „locali” în piele. Prezența acestora conduce la cronicizarea anumitor leziuni de tip urticarian în aceste zone, expuse antigenelor de contact și având deci un aspect clinic dublu: de urticarie cronică și de dermită de contact.

Sindromul de vasculită urticariană

În 1979 și 1981 Kaplan a sistematizat datele clinice și de laborator care individualizează acest sindrom ce poate fi confundat cu o serie de afecțiuni de colagen și cu vasculitele alergice propriuzise. Astfel, manifestările clinice de bază sunt reprezentate de urticarie ± angioedem (care poate atinge gravitatea edemului glotic) asociate cu o discretă purpură și având un caracter persistent. Sindromul survine la femei cu vârste cuprinse între 30–50 ani și are la bază leziuni de vasculită urticariană, iar prin imunofluorescență se evidențiază depozite de imunoglobuline M și complement la nivelul membranelor bazale și de IgM la nivelul vaselor dermice.

Elemente clinice ajutătoare sunt: coexistența artralgiilor (± artrite), simptomelor abdominale, neurologice și nefrologice, ca și prezența uneori a astmului. Testele de laborator evidențiază VSH crescută, dar și absența factorului reumatoid sau α anticorpilor anti-nucleari; complementul poate fi scăzut sau normal.

Reversibilitatea simptomelor

a) **Evoluție total reversibilă** cu caracter fugace al leziunilor, ca în majoritatea puseurilor acute sau în unele forme cronice cu puseuri nocturne sau matinale (mai ales la AE) și acalmie peste zi (multe din cazurile cu etiologie predominant psihogenă). În unele forme de urticarie cronică asociată cu giardioză, unele puseuri de scurtă durată apăreau după fiecare masă, indiferent de calitatea acesteea.

b) **Evoluție parțial reversibilă** cu persistența pruritului și/sau a unor leziuni minime urticariene, cu elemente rare, izolate și de dimensiuni reduse papuloase, ori de angioedem discret exprimat. Acest aspect lezional este, după Degos, atributul obligatoriu al urticariei cronice chiar când aceasta evoluează frust, cu câteva puseuri mai severe în decurs de 6 luni sau câțiva ani. Același autor respinge prima variantă de urticarie cronică (puseuri acute total reversibile, cu evoluție zilnică timp de săptămâni sau chiar luni).

c) **Evoluție fără reversibilitate lezională pe toată durata puseului.**

Această modalitate evolutivă se referă la aspecte de ordin clinic grupate în două categorii:

– Apariția de *noi papule urticariene sau de leziuni de angioedem în alte zone* cutaneomucoase, pe măsură ce elementele eruptive dintr-un teritoriu anterior învadat dispar, creându-se astfel o continuitate a manifestărilor clinice. Această variantă evolutivă este întâlnită, de regulă, în urticaria acută și cronică.

– Persistența *unor leziuni secundare graiajului* (hiperpigmentație, excoriații, cruste hemactice, lichenificare) care apar în teritoriile afectate de puseurile urticariene anterioare sau în zonele de prurit intens sau expuse la alți agenți de sumăție (în special fizici). Această modalitate este întâlnită în special în urticaria cronică și mai rar în cea acută prelungită.

Ritmicitatea evoluției

a) **Evoluția discontinuă.** *Evoluție fugace*, puseu de scurtă durată, total reversibil, de regulă, în urticaria și angioedemul acut sau în unele forme de urticarie cronică de etiologie psihogenă);

– *Evoluție prelungită*, cu reversibilitate totală la sfârșitul puseului (de regulă, în urticaria și angioedemul acut);

– *Evoluție intermitentă, recidivantă* cu recăderi pe fondul unei acalmii totale în intervalul liber (unele forme acute sau subacute de urticarie și angioedem), mai ales în cazurile cu etiologie medicamentoasă, alimentară sau discrinică. Este forma acută recidivantă din clasificarea lui Wutrich.

b) **Evoluția continuă.** *Evoluția cvasipermanentă*, sugerând o determinare cauzală endogenă, de regulă, în cazul urticariilor cronice, dar și în unele forme acute prelungite (ca în boala serului, de exemplu);

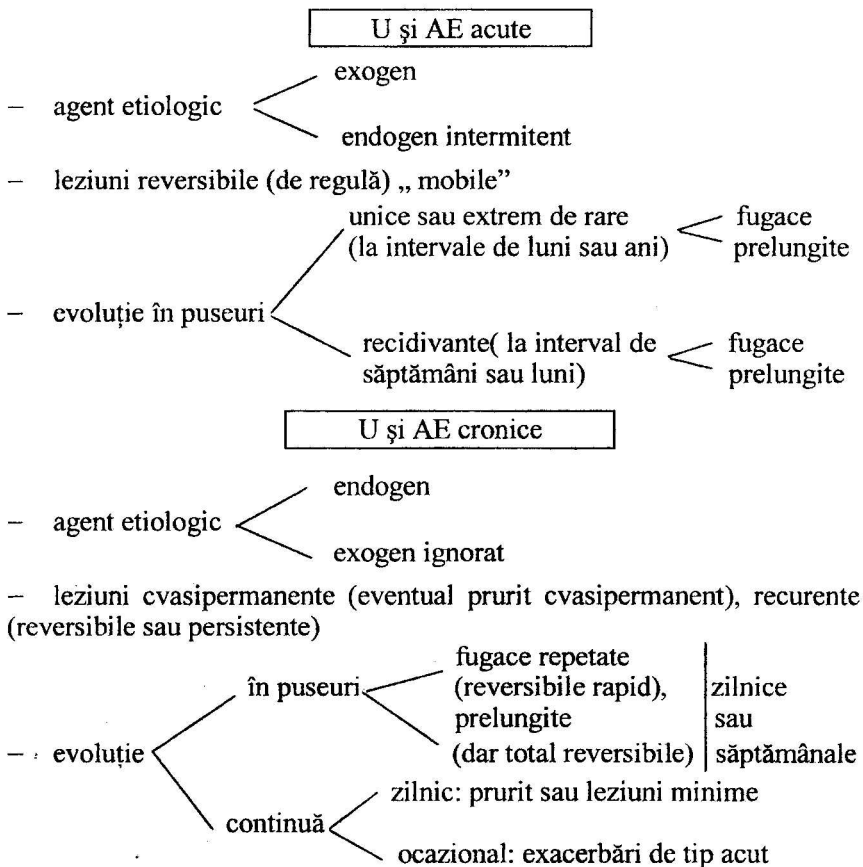
– *Evoluția continuă cu exacerbări pe fondul unei urticarii și/sau angioedem cronic* cu caracterele descrise anterior (persistența pruritului plus leziuni minime) prin supraadăugarea unor factori declanșatori, de regulă, exogeni.

Wutrich clasifică modalitățile evolutive ale urticariei și angioedemului în: acută, acută recidivantă și cronică.

Clasificarea modalităților evolutive ale urticariei și angioedemului este prezentată în *schema 2*.

Schema 2

Modalități evolutive ale urticariei și angioedemului



Urticaria și angioedemul la agenți fizici

Definiție și caracterele generale

Urticaria și angioedemul apar și după expunerea la acțiunea unor agenți fizici de ambianță generală sau de contact. Într-o clasificare sumară vom distinge agenți termici, mecanici, inclusiv vibrații, luminoși. În această categorie se mai include și o formă mai rară de urticarie aquagenică (a nu se confunda cu urticaria produsă de apă cu calități termice sau de presiune extremă).

Incidență

Incidența acestor forme etiologice de urticarie și angioedem atinge, după datele din literatură, 7–17%. Ea este însă cu mult mai crescută (peste 30% din formele de U cu evoluție prelungită), mulți bolnavi cu forme atenuate și pasagere nu se adresează la medic, aceste cazuri rămânând neînregistrate (Iamandescu – 1985).

Nu există vârste preferențiale, dar predomină decadele 2, 3 și 4, iar dintre sexe este afectat predominant (65–70 %) sexul feminin.

Asocieri etiologice

a) La etiologia urticariei și/sau angioedemului coparticipă *mai mulți agenți fizici*. De exemplu, în 124 cazuri de urticarie și angioedem idiopatice la frig, în circa 40% din cazuri asocierea frigului cu alți agenți fizici declanșanți (prin alternanță sau sumăți).

b) Coparticipă la etiologia dominantă, „fizică”, și agenți etiologici „tradiționali”: *alimente, pneumalergeni* și, mai ales, *medicamente* (în urticaria la frig, de exemplu, ating, de asemenea, cca. 40%) (Iamandescu, 1996)

c) Apariția cazurilor de urticarie și angioedem la agenți fizici are loc predominant în *momentele de agresionare* (infecțioasă, imunologică, psihică, etc.) a organismului. Mult mai rar, declanșarea sindromului urticarian de către agenți fizici (*schema 3*) coexistă sau precedează apariția unor boli grave (de regulă, autoimune sau boli limfoproliferative maligne).

Patogenie

Mecanismul de apariție este considerat de unii autori (Kaplan, Rajka) ca predominant alergic. În cazul „alergiei fizice” există o

particularitate foarte importantă a agentului etiologic: el este produs printr-un proces de natură fizică.

Acest produs al acțiunii frigului asupra proteinelor pielii (modificate sau metabolizii lor) posedă caracter antigenic (autoantigen = „alergen secundar” – Salzberger), fiind capabil să producă secreția de reagine (IgE crescute contra „autoantigenului” și transfer pasiv PK pozitiv). La un contact cu agentul fizic cauzal, IgE fixate pe mastocite reacționează cu „alergenul secundar” și are loc degranularea mastocitului cu eliberare de „mediatori vasoactivi”.

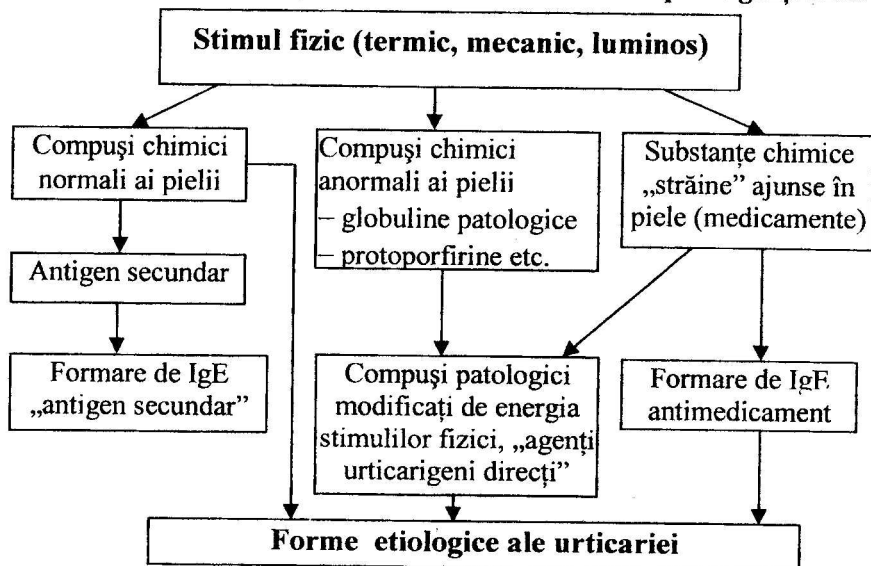
Evoluție și prognostic

Evoluția formelor idiopatice (majoritatea formelor de urticarie și/sau angioedem la agenți fizici) este spontană spre vindecare, nedepășind o medie de cca. 3–4 luni, dar având extreme *între câteva zile și 20–25 de ani*, dacă evoluează sezonier.

Multe cazuri evoluează frust și pasager, fiind descoperite anamnetic, în urma unei chestionări amănunțite a bolnavului.

Schema 3

Mecanismul de declanșare a sindromului urticarian prin agenți fizici



Urticaria și angioedemul la agenți termici

Atât frigul, cât și căldura, pot induce pusee de U și/sau AE acționând prin modificările termice ale aerului ambiant (U și AE de tip reflex) și direct la contactul cu tegumentele. Destul de frecvent se pot asocia (22%) U la frig cu cea colinergică, iar ca teren organic de apariție am remarcat frecvența crescută a infecțiilor tractului urinar și/sau digestiv la bolnavii cu aceste U la agenți termici.

Urticaria la frig UF (criourticaria și/sau crioangioedemul)

Poate apărea ca sindrom de sine stătător (*U la frig esențială* sau idiopatică, inducând facultativ și AE la frig) sau U și AE-*sindrom* incluse în boli sistemice grave (colagenoze, hemopatii maligne, etc.).

Datele, ce vor fi prezentate, se referă la UF esențială sau idiopatică (UF₁).

a) **Incidența în funcție de vârstă și sex.** Între sindroamele urticariene, UF₁ apare în cca. 10–15% din cazuri. Vârsta de apariție, predominant 20–40 ani cu extreme între 3 și 72 ani, iar repartiția după sex M/F = 2/3 (Iamandescu, 1985).

b) **Mecanisme patofiziologice.** La baza eliberării de substanțe vasoactive și enzime proteolitice, inductoare ale unei hiperpermeabilități vasculare din zona expusă la frig, stă degranularea mastocitară locală. Mecanismele implicate sunt: *imunologice*; *răspuns reagenic (schema 4)*.

Antigenele implicate, formate sub acțiunea frigului, ar putea fi:

★ preexistente în piele și mucoase („antigen primare”)

★ formate „ex tempore”, în momentul expunerii („alergeni secundari”) prin:

– modificarea structurii terțiare a proteinelor, ce devin antigenice;

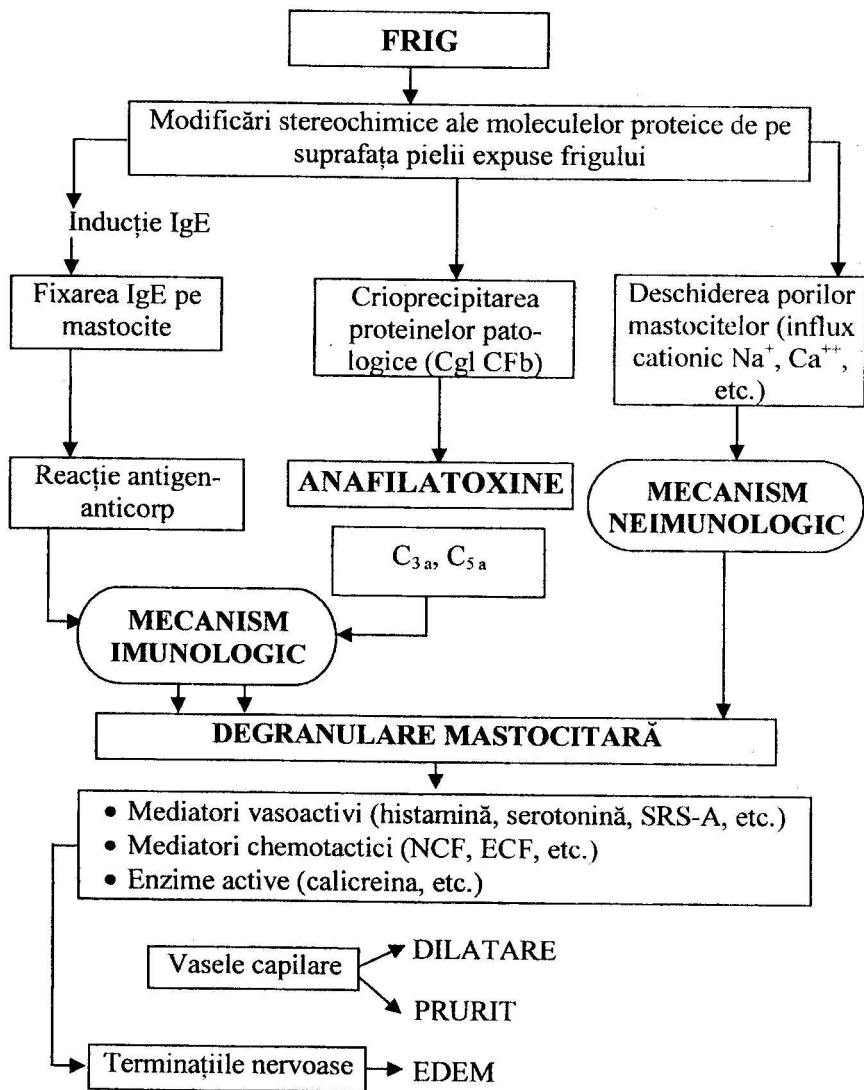
– formarea unor metaboliți care, în mod anormal, se conjugă cu o proteină, devenind autoantigen.

Reaginele sunt în special IgE și IgG. Evidențierea IgE totale în ser la o mare parte din bolnavi s-a făcut în momentul aplicării pe tegumente a cubului cu gheață (Rajka – 1978), inclusiv la unii bolnavi care în condiții bazale aveau un nivel normal al IgE serice.

Transferul pasiv al serului cu IgE și IgG la subiectul sănătos pozitivază la acesta testul cu gheață (schema 4).

Schema 4

Mecanisme etiopatogenice principale în urticaria la frig



Crioproteinele (crioglobulinele și criofibrinogenul)

Crioglobulinele (Cgl) apar la cca. 20% din bolnavii cu UF, reprezentând o clasă eterogenă de complexe imune sau de imunoglobuline alterate, ce au proprietatea de a precipita un ser sub acțiunea frigului. Tipul I conține Cgl monoclonale sau pure, iar tipurile II și III sunt Cgl mixte, fiind cel mai des complexe imune. Criofibrinogenul (CF) este inclus în grupa Cgl mixte tip III.

Prezența Cgl și/sau CF la individul normal, deși rară, poate fi benignă (Cgl sau CF idiopatice). De regulă, ele semnifică dezordine imunitare în unele boli autoimune, hemopatii maligne și în unele infecții cronice cu tendințe de diseminare, ca: lues, endocardită lentă, etc. CF apare destul de frecvent în unele neoplazii. Proprietatea Cgl și CF de a iniția activarea complementului la nivelul căii alterne a acestuia conduce la apariția anafilatoxinelor C_{3a} și C_{5a} care au proprietatea de a degranula mastocitul. Cgl și/sau CF pot să se combine între ele și cu UF_i sau UF sindrom, rezultând o gamă largă de asocieri.

Mediatorii au fost prezentați la capitolul „Patofiziologia urticariei”, cu un accent pe histamină, bradikinină și serotonină (aceasta din urmă ar explica efectul favorabil al unor antiserotoninice de tipul cyproheptadinei).

Mecanism neimunologic

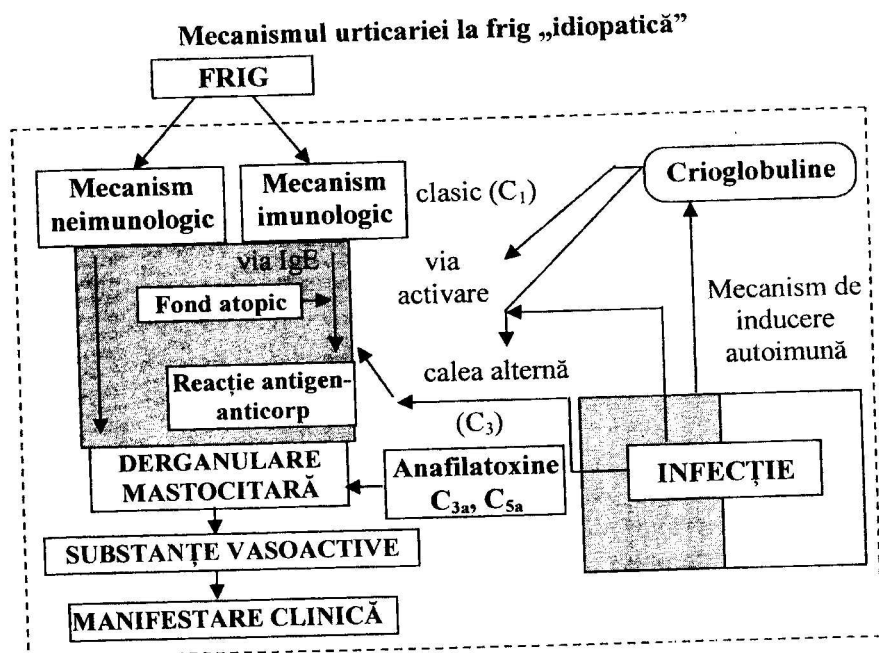
Există teorii privind posibilitatea agregării proteinelor modificate în piele sub acțiunea frigului și degranulării mastocitului (fără intermediul IgE și netransferabile la sănătos). Crioagregarea proteică ar putea fi și un element capabil să activeze nespecific complementul (eventual favorizat și de scăderea unor inactivatori ai C, într-un mod analog cu cel din AE ereditar).

Din cele expuse putem conchide că:

- mecanismul alergic apare ca dominant, reclamând medicație antialergică;
- implicarea complementului într-o parte din cazuri justifică ineficiența medicației antialergice în cazul acestora;

– evidențierea crioglobulinelor (deși, adesea, o simplă asociere benignă) obligă la investigații suplimentare în direcția unor boli sistemice severe (*schema 5*).

Schema 5



c) Particularități ale agentului etiologic

Temperatura scăzută a ambianței

Poate acționa asupra părților corpului expuse la frig, fie prin contact cu corpuri lichide sau solide reci (scufundarea, inclusiv a întregului corp în apă rece, ingestia unor băuturi reci asupra faringo-eso-fagului), fie prin contactul cu aerul rece.

Temperatura, capabilă să inducă sindromul criourticarian, este variabilă, unii subiecți acuzând apariția simptomelor la temperatura sub 0°C, alții chiar la +15°C în diminețile de vară. Din acest motiv, contează cel mai mult rapiditatea expunerii, inclusiv amplitudinea diferenței de temperatură.

Factorii externi adjuvanți: durata expunerii (de peste 5'), stimulii mecanici (de ex. sacoșe purtate pe ger) și stresul (cazuri citate de Dagos).

Factorii modificatori ai receptivității cutanate la frig:

– Boli sistemice cu UF-sindrom asociat („inclus”). Au fost amintite în cadrul etiologiei.

– Coincidențe prezumtiv cauzale în debutul UF_i.

Conform datelor din literatură (Criep, rajka, Soter, Kaplan, Degos, Stafford și Wise, Bousquet și col.), întâlnim UF după:

• Infecții bacteriene acute: scarlatină, angine pultacee, pneumopatii acute, febră tifoidă, sifilis și infecții urinare acute (Iamandescu, 1985).

• Infecții virale: rujeolă, varicelă și mononuclează infecțioasă.

• Medicamente: în special penicilina. De regulă, UF_i survine după „accidentul alergic” medicamentos, incluzând și furazolidonul (Iamandescu, 1993).

• Agenți chimici: unele insecticide.

• Alimente cu potențial alergizant crescut (crustacee, de ex.) sau aditivi alimentari.

Criopatiile și UF

Frigul declanșează manifestări de boală și în cadrul altor afecțiuni, care pot apărea separat sau în asociație cu simptomele de UF. Criep definește, sub numele de criopatii, „diferite grade și tipuri de intoleranță la frig, însoțite sau nu de crioproteinemie”. Ca și UF, celelalte criopatii (sindromul Raynaud, acrocianoza, purpura și anemia hemolitică la frig, etc.) pot apărea secundar altor boli (de regulă, cele menționate la UF sindrom), ori izolate ± crioglobuline, crio fibrinogen, aglutine la rece, hemolizine, etc. Spre deosebire de UF, unde „organul de șoc” este pielea, în criopatiile menționate el este reprezentat de vasele extremităților, elemente figurate ale sângeului, etc.; apariția concomitentă de UF poate fi un reper diagnostic și impune cercetarea obligatorie și a acestor eventuale asocieri morbide cu declanșarea de către frig a proceselor simptomatice.

Factori de teren în UF_i

Autorii români (1985, 1986, 1988) prezintă argumente în favoarea excluderii termenului de „idiopatică” pentru cazurile de UF fără încadrarea lor în bolile de sistem (forma „idiopatică” ar fi întâlnită la 67% din cazurile de UF, după Rajka).

Particularități clinice

- În formele tipice apar eritem, papule față de frig pe tegumentele neprotejate vestimentar și pe față, unde (ca și la nivelul extremităților) poate apărea un angioedem.

- Există forme clinice în care apar edeme + eritem + prurit ± papule pe tegumente în cazul imersiei mâinilor în apa rece, cu agravare în cursul spălatului.

U generalizată ± hipertensiune arterială a fost observată la imersia corpului în apa rece în bazin (inclusiv înec) sau chiar după duș rece.

- La nivelul mucoaselor poate apărea edem glotic sau esofagian (senzație de „nod” sau corp străin) la consumul de băuturi reci ori de înghețată.

- Leziuni de tipul urticariei colinergice pot surveni și prin expunere prelungită la frig, forma clinică fiind denumită de Kaplan „U colinergică la frig” (după aspectul lezional).

- Simptomele generale însoțesc formele severe de U și AE la frig, în cazul unor expuneri prelungite (în caz de șoc anafilactic observat la o santinelă). De regulă, apar: frisoane, grețuri, epigastralgii, dureri retrosternale, tahicardie, purpură, stări lipotimice (Criep).

Testul la gheață

- Cubul de gheață. Se aplică un cub (1=2 cm) de gheață pe fața anterioară a antebrațului, timp de 5' (sau 10' după alți autori). Bousquet și col. (1993) propun o variantă cu 3 cuburi aplicate simultan și ridicate după 5', 10' și 15' spre a putea diferenția momentul (invers proporțional cu severitatea) apariției modificărilor. Citirea rezultatelor se face în următoarele 10' de la ridicarea cubului. Codi-ficarea se face după cum urmează: slab pozitiv (eritem sau paloare însoțite de prurit persistent ± micropapule), pozitiv (edem violaceu

± papule pe aria aplicării cubului) și intens pozitiv (depășirea ariei cubului de către edem ± burelet exterior + „pseudopode”).

- Imersia mâinilor în apă rece (la 10°C), timp de 5’.
- Camera rece. Pacientul se introduce timp de 10’ la 0°–4°C.

După apariția frisoanelor, poate surveni U între 15’ și 80’ (Bousquet – 1993).

Formele clinice

- **U la frig dobândită:** 95% din cazuri. Distingem:

UF – formă comună („aerogenă”): indusă de aerul rece.

UF de contact – apare la atingerea corpurilor reci, la imersia unor părți ale corpului în apă rece (inclusiv dușuri reci) și ingestia de alimente reci.

- **UF genetică** (Degos, Soter, Kaplan)

Cuprinde două forme: imediată, maculoeritematoasă (apare la 30’ de la expunere) și tardivă (intervalul de apariție 8–10 ore), edematoeritematoasă.

Simptome însoțitoare generale: frison, artralгии, neutrofilie.

Poate avea și localizare de tip UF contact (± asociere cu U dermatografică).

Testul cu gheață și transferul pasiv sunt negative.

Histopatologie: infiltrate cu neutrofile (forma imediată) și monocite (forma tardivă).

Patofiziologice: la baza acestor forme ar sta un deficit de inactivator al fracțiunii C_{3b}.

- **UF de sumăție**, termen propus de autori români, inspirat din cazuistica urmărită, desemnând formule de UF asociate în momentul puseului: agenți fizici, mecanici, de ex. frecarea, în cursul spălăturii rufelor cu apă rece sau efortul fizic de alergare pe timp geros, stresul psihic, etc.

Evoluție și prognostic

– Tendința la vindecare spontană, în medie după 2 ani (în cazuri extreme: de la 2 săptămâni până la 12 ani).

– Caracter sezonier (primăvara și iarna ± toamna târzie) cu posibilitatea recidivei (destul de rară) în sezonul următor (sau în anii următori).

– După vindecare, posibilitatea reapariției (> 3 ani cu declanșare printr-un puseu indus de ampicilină).

– Prognostic favorabil, excepție UF – sindrom asociat unor boli sistemice grave.

Urticaria și angioedemul la căldură

Sfera noțiunii de U și/sau AE la căldură este ocupată aproape în totalitate de cazurile care prezintă sindrom urticarian la încălzirea generală a corpului, survenită fie din exteriorul, fie din interiorul organismului, realizându-se așa-numita *urticarie reflexă la cald (urticaria colinergică – UC)*. Numai un număr foarte redus de cazuri (după Wütrich în 1979) prezintă U urmat de edem pe locul aplicării unei surse de căldură pe tegumente, această formă de U + AE fiind denumită și *U de contact la căldură*.

Ceea ce unifică cele 2 forme de U la cald, în afara agentului etiologic comun, este modalitatea, diferită de ceilalți agenți fizici, de a realiza eliberarea de substanțe vasoactive și însăși natura acestora (acetilcolina în cazul U colinergice). În ambele forme nu s-a putut realiza fenomenul de transfer pasiv, iar modalitățile terapeutice sunt, în bună parte, diferite de cele aplicate în restul formelor de U și/sau AE la agenți fizici.

Urticaria colinergică

Urticaria colinergică înglobează toate tipurile de urticarie (fără angioedem în acest caz) cu aspect lezional caracteristic, apărute prin-un mecanism colinergic pus în mișcare de creșterea pasageră a temperaturii mediului intern al organismului sub acțiunea unor surse calorice externe sau interne. Provocarea erupției caracteristice are loc, deci, în toate circumstanțele care ridică temperatura corpului, 3 dintre ele având un rol predominant: *efortul*, *temperatura crescută* a mediului ambiant și *stres-ul acut*. Declanșarea U colinergice survine „matematic” sub acțiunea stimulilor menționați în perioada evoluției bolii (uneori pe o durată de ani), iar asocierea ei cu alte forme de U și/sau AE la agenți fizici este departe de a fi rară.

Testele cutanate cu eprubeta cu apă caldă sau la iradierea calorică sunt, de regulă, pozitive. De asemenea, testul la efort realizat,

fie pe cicloergometru, fie prin executarea unei alergări sau a unor genuflexiuni.

a) Incidență, vârstă, sex

UC reprezintă 5% din totalul urticariilor (Bousquet și col. – 1993), 10% din U cu evoluție cronică (Degos) și 20% din cazurile de U fizică. Boala apare cu predilecție la persoanele tinere (media de vârstă este de cca 18 ani), dar s-au înregistrat și debuturi la 45 ani (și chiar la 10 ani). Datele din literatură, sintetizate de Rajka și Körossy, prezintă o incidență crescută a UC la femeile tinere, între 15 și 30 ani, de tip simpaticotonic.

b) Mecanisme de producere

Încă în 1956 Herxheimer a implicat în geneza sindromului acetilcolina secretată de fibrele colinergice ce inervează glandele sudoripare stimulate în cadrul fenomenelor de termoreglare puse în acțiune de supraîncălzirea organismului.

Dovezile în favoarea implicării acetilcolinei (Ach) sunt furnizate de reproducerea simptomatologiei prin injecții i.d. cu acest mediator, ca și de prevenirea ei prin aplicarea locală de atropină. După Bousquet și col. (1993), nivelul periferic al anomaliei ar putea fi: o *secreție excesivă* de Ach, o *diminuare a enzimei sale inactivatoare* (Ach – colinesterază) sau o *anomalie a receptorilor Ach*.

Deși, la animal, Ach poate degranula mastocitul (cu eliberare de histamină și alți mediatori), nu s-a putut dovedi la om o acțiune directă a Ach asupra mastocitului (ibidem). Rolul histaminei în UC este, însă, dovedit prin creșterea histaminei în cursul puseului de UC, ca și de răspunsul acestuia la medicația antihistaminică (nu și rolul preventiv al acesteia!).

Rolul centrilor parasimpatici, hipotalamici și bulbopontiani a fost dovedit. Excitarea lor pe cale reflexă sau umorală de către încălzirea corpului (inclusiv în cursul emoțiilor), generează un impuls aferent colinergic la nivelul joncțiunii neuroglandulare a glandelor sudoripare (Degos, Kaplan – 1970). Apariția histaminei în pusee de UC, mai ales în cele severe, cu simptome generale histaminice, pare să fie legată de stimularea concomitentă (Kaplan) sau ulterioară (Parker) de către acetilcolină a vaselor sanguine din derm.

c) Particularități ale agenților etiologici

Agenții etiologici țin de tot ce poate conduce la încălzirea corpului, provocând, adeseori, transpirație: *efort, surse calorice externe sau interne (ingestie de băuturi fierbinți sau cu efect vasodilatator: alcool, condimente), medicamente vasodilatatoare și situațiile de stres psihic*. De regulă, are loc o sumă a acestor agenți fizici, dar este posibilă și ponderea simptomelor de către un singur agent etiologic (de ex. efort sau căldură ambientă).

Testul la cald evidențiază leziunile prin imersia mâinilor în apă caldă sau prin contact cu o eprubetă conținând apă caldă (37–56°C = „punct critic superior” – Bousquet).

d) Particularități de teren

Ca și în alte cazuri de U fizică, s-a putut evidenția pe lângă prevalența fondului psihic particular al acestor bolnavi (nu rareori erupția colinergică tipică apare în momente de stres), și menținerea în prim plan a frecvenței crescute a infecțiilor de focar în antecedente.

În aproape $\frac{1}{5}$ din cazuri U colinergică se asociază cu U cronică, ea însăși fiind o modalitate de U cronică, survenind numai în puseuri cu declanșare aproape zilnică, uneori la intervale mari, când pragul toleranței la efort sau căldură este mai ridicat. Asocierea cu U cronică se referă, în acest caz, la greșirea componentei coliner-gice, capabile să genereze puseuri cu leziuni caracteristice la căldură, efort și stres, pe fondul unei U cronice dominată de prurit și cu leziuni de U și/sau AE cu aspect mai puțin specific.

e) Particularități clinice ale urticariei coliner-gice

Caracteristica U coliner-gice este apariția ei în puseuri dominante de prurit și cu aspect lezional caracteristic.

- *Declanșarea* puseurilor de U colinergică poate fi indusă la același bolnav de agenți etiologici, aparținând celor trei categorii (căldură, efort, stres). Suma efortului cu căldura poate produce puseuri severe.

- *Timpul de latență* este de câteva minute, iar durata puseului este cuprinsă între 15–60 minute (Degos).

- *Aspectul lezional caracteristic*. U colinergică constituie una dintre cele mai specifice erupții urticariene, sugerând medicului avi-

zat diagnosticul chiar în lipsa relației anamnestice. Aspectul tipic este sugerat de micropapule edematoase de 2–5 mm, de culoare maronie-cărămizie, înconjurate de un halou eritematos ce poate depăși 1 cm (Crieș), de regulă, măsurând cca. 5 mm. Acest aspect al erupției poate fi reprodus prin injecții cu Mecholyl 1/5000 sau Pilocarpină. Leziunile menționate sunt însoțite de un prurit intens, care le precede instalarea. De regulă, lipsește angioedemul.

Variante lezionale (Degos):

- prurit colinergic izolat
- eritem difuz, „în strat”, intens pruriginos (eritem colinergic)
- flush al feței, cu edeme palpebrale sau periorbitale
- *Sediul erupției* este și el caracteristic, leziunile predominând în regiunea superioară a trunchiului și pe brațe. În formele cu eliberare asociată de histamină, pruritul ± erupția interesează și fața.

Erupția respectă palmele, plantele și regiunea axilară, adică zonele cele mai bogate în glande sudoripare.

• *Simptome generale.*

De regulă, sunt simptome de excitație colinergică: hipersialoree, dureri abdominale (cu caracter de crampe), uneori și diaree, stare generală de slăbiciune, se adaugă și fenomenele de tip histaminic: cefalee, flush al feței, palpitații (tahicardie).

f) Clasificare clinică

În urticaria colinergică se pot distinge 2 forme principale:

– *urticaria colinergică pură* (etiologie trifactorială: efort, căldură, stres psihic)

– *urticaria colinergică intricată*; în baza datelor din literatură, analog astmului alergic complicat, putem crea o grupă clinică de UC cu asocierea altor etiologii, în primul rând fizică, dar și „tradițională” (alimente, medicamente, etc.), ca și urticaria cronică

Vom clasifica tipurile clinice după cum urmează:

• *Dermografismul colinergic* la care se sumează acțiunea efortului și emoțiilor cu iritația prin frecare, constituind o intensificare a U dermatografice în condiții de efort și emoție.

• *U solară agravată prin efort* – formă de U solară agravată de caracteristicile efortului cu expunere la soare.

• *U colinergică + U la frig*: destul de frecvent întâlnită, constând din 2 variante:

– Combinarea expunerii la frig cu trecerea la căldură. În această situație lipsește agravarea sindromului urticarian la prelungirea expunerii la frig, înregistrându-se apariția leziunilor tipice de *U colinergică* și/sau AE după o expunere minoră la frig urmată de intrarea într-o încălzire încălzită

– Combinarea expunerii la frig cu efortul, responsabilă de înecul înotătorilor în apa rece (Rajka):

- *UC combinată cu AE vibrator*
- *UC asociată cu descărcări masive de histamină* (cu tahicardie, hipotensiune, Kaplan, 1989)
- *UC apărută pe fondul unei U alergice* (după îndepărtarea agentului cauzal)
- *UC intricată cu U cronic* (Degos, Greaves)
- *UC asociată cu anafilaxia de efort* (Bousquet și col., 1993)

g) Evoluție. Prognostic

U colinergică poate evolua pe fondul unei acalmii interaccusuale (când se respectă profilaxia față de căldură și efort și bolnavul este cruțat de evenimente stresante), timp de câteva luni, alteleori chiar și ani. Ea constituie o veritabilă infirmitate numai în cazuri extreme la care un efort minim (urcarea unui etaj, de exemplu) este capabil să declanșeze puseurile. De regulă, există un prag de apariție moderat la majoritatea bolnavilor, în timp ce la tineri el poate fi destul de ridicat, încât numai practicarea unor sporturi conduce la apariția leziunilor de *U colinergică*.

Urticaria de contact la căldură (UCC)

Analizând unul din cele 12 cazuri de UCC citate până în 1979 în literatură de specialitate, Wüthrich remarcă următoarele caractere:

– teste de provocare pozitivă (aplicarea unui cilindru metalic cu apă caldă la 44°C produce inițial U, apoi AE foarte bine delimitat)

– test intracutan la Mecholyll negativ

– absența haloului eritematos peripapular sau periedematos (ceea ce autorului i se pare sugestiv pentru neimplicarea histaminei în patogeneza UCC)

– absența provocării U mecanice (nici dermatografică, nici de presiune) sau la lumină

– absența indicilor de degranulare mastocitară

– testul de transfer pasiv negativ

– *scăderea moderată a inhibitorului fracțiunii C₁ și ușoară diminuare a fracțiilor C₃, C₄ ale complementului.*

Autorul pledează pentru mecanismul de activare a căii alterne a complementului în zona cutanată expusă, de contact cutanat cu o sursă de căldură, și a unei implicări numai parțiale a histaminei (nu și a Ach).

Timpu de apariție a permis distincția între două forme de UCC:

– imediată (Eberhardt, 1976): forma dobândită, idiopatică;

– tardivă (Michaëlsson și Ross, 1971): forma familială.

Urticaria și angioedemul la agenți mecanici

Sunt incluse în acest grup al alergiei fizice („alergie mecanică” Rajka) urticaria și/sau angioedemul produse prin diverse acțiuni mecanice iritative exercitate asupra pielii (presiune, frecare, grataj, înțepare).

Sindromul urticarian apărut în aceste condiții trebuie diferențiat de reacțiile fiziologice, manifestate prin eritem, în cazul unor presiuni mari, și de dermatografism care este un „stigmat neurovegetativ” propriu unor subiecți cu particularități emoționale mai pregnant exprimate. Dermatografismul se caracterizează prin reliefaarea, neînsoțită de prurit și rapid reversibilă, a zonei cutanate pe care se exercită o presiune moderată.

Producerea de eritem și/sau papulă prin exercitarea unei presiuni asupra pielii este dependentă de un prag, apreciat după presiunea exercitată pe suprafața de tegument, stabilit ca fiind mai scăzut (sub 32 g/mm²) la bolnavii menționați față de 49 g/mm² și mai mult la subiecții normali.

Întrucât, practic, se întâlnesc două feluri de exercitare a presiunii asupra tegumentelor („statică” – presiune propriu-zisă, și „dinamică” – realizată prin frecare), opinăm pentru o clasificare binară a sindromului urticarian de etiologie mecanică, preluând termenii clasici de: „urticarie la presiune” și „urticaria factita” (Rajka), spre a-i folosi în definirea a două tipuri distincte de urticarie și/sau angioedem produse, de fapt, prin mecanisme patogenice asemănătoare, dar cu exprimare clinică diferită, după cum vom vedea în cele ce urmează.

Incidența urticariei și angioedemului de etiologie mecanică Vârsta și sex

Incidența este apreciată de diferiți autori în procente variind între 1–5% din populație (Rajka).

Cel mai afectat este sexul feminin, iar vârstele întâlnite sunt larg reprezentate, extremele fiind situate între 7 și 73 ani, cu o medie de 36 ani și cu maxim de frecvență în decadele 2–3 de viață.

Mecanismul patofiziologic

Stimulii mecanici acționează la nivel cutanat după schema generală de acțiune a agenților fizici, amorsând *mecanismul degranulării mastocitare* indirect, prin intermediul IgE, sau direct, eliberând în ambele situații substanțele vasoactive. Mediatorii implicați sunt *histamina* (pentru urticaria factita) și *sistemul kinină-kalicleină* (pentru urticaria la presiune, în producerea căreia se pare că degranularea mastocitară nu participă întotdeauna) (Rajka).

Bousquet și col. (1993) discută și alte posibilități patofiziologice: *implicarea prostaglandinelor* (pornind de la efectul favorabil al AINS în UM) și activarea complementului sugerată de hipocomplementemia evidențiată în cursul puseelor.

Din punct de vedere *histopatologic*, cele două tipuri de urticarie mecanică se caracterizează prin:

– *confluența micilor papule foliculare* strict de-a lungul liniei de presiune (de frecare) și existența unei zone adiacente hiperemice foarte largi – în urticaria factita

– realizarea unui *veritabil angioedem*, prin implicarea lezională și a țesutului subcutanat unde, ca și în peretele vascular, sunt cantonate și infiltrate cu neutrofile și eozinofile (în urticaria la presiune).

Particularități de teren

Ca și în celelalte forme de alergie fizică, urticaria și/sau angioedemul de cauză mecanică apar adesea pe un teren subminat de *infecții cronice de focar*, de *afecțiuni digestive cronice*, *discrinii* (de regulă, tireovariene) și pe un *fond psihic* particular asociat sau nu cu o simptomatologie nevrotică. Lahti (1994) subliniază efectul agravant (exacerbare lezională) al stresului în cca. 40 % cazuri de urticarie dermografică.

În statistica românească, în cele 53 cazuri de urticarie mecanică etiologia nu a fost unică, în majoritatea cazurilor (cca. $\frac{4}{5}$) declanșarea urticariei și/sau angioedemului având loc și sub acțiunea altor agenți etiologici, în primul rând a celor *fizici*.

Greaves, ca și Kaplan, subliniază frecvența asociere a urticariei dermografice și angioedemului la presiune cu urticaria cronică idiopatică (37% cazuri).

Particularități clinice și patofiziologice

În funcție de 4 parametri, *natura agentului mecanic* (frecare sau presiune), *aspectul lezional* (papule izolate sau confluențe, ori edem localizat), *timpul de apariție* a leziunilor (câteva zeci de secunde sau minute – 4–8–24 ore) și *substratul histopatologic* (interesare dermică sau hipodermică) pot fi delimitate două tipuri principale clinicomorfofiziopatologice de urticarie mecanică explicate în continuare:

Dermografismul (urticaria dermografică – „de frecare”)

Denumită de alți autori urticaria factita (Rajka) sau dermografism urticarian (Seropian), apare la 0,3% din populație, prevalența sa fiind dublă la femei. Evităm termenul de dermografism este bine ca acesta să fie rezervat pentru „dunga vasomotorie” (inițial

palidă, apoi hiperemică), nepruriginoasă, care apare la o serie de subiecți fără urticarie mecanică (5% după Bousquet), dar având o labilitate neurovegetativă constituțională.

La acest tip de urticarie mecanică se referă cazurile cu următoarele caracteristici lezionale:

– *apar rapid*, la câteva zeci de secunde sau câteva minute de la frecarea pielii, chiar și cu obiecte lipsite de duritate, inclusiv ștergerea cu prosopul, frecarea de unele părți ale îmbrăcăminții;

– *intensitatea stimulilor* mecanici, capabili să o provoace, este minoră spre deosebire de angioedemul de presiune în urticaria dermatografică;

– *aspectul leziunii* este papulos, de regulă liniar, dungat, cu eritem reliefat (inițial o dâră albicioasă) și este însoțit de prurit. Nu rareori se produc papule rotunde-ovalare pe o arie întinsă eritematoasă, ca în cazul ștergerii cu prosopul sau gratajul voluntar generat de un prurit adesea emoțional;

– pentru *obiectivarea urticariei demografice* se obișnuiește să se exercite o frecare moderată cu un pieptene sau o ștergere în dublu sens cu un prosop (o singură „cursă”) la nivelul feței interne a brațului; Bousquet și col. (1993) indică utilizarea unui *dermografo-metru*, un stilou cu vârful rotunjit (bont) prevăzut cu un resort cu o presiune variabilă;

– *leziunile sunt reproductibile în orice arie a pielii* și se produc strict la nivelul exercitării stimulării mecanice (Rajka); fără o intervenție intenționată, mai frecvent sunt interesate centura, regiunea externă a coapselor, etc. Rajka menționează și leziuni la nivelul mucoasei bucale;

– *sediul dezvoltării leziunilor* este *dermul*, iar aspectul liniar (cel mai frecvent întâlnit în urticaria dermatografică) rezultă din confluența unor mici leziuni papuloase foliculare situate strict pe traiectul de frecare;

Mecanismul de producere este cel mai adesea alergic, implicând IgE, iar mediatorul de acțiune este histamina, care mai poate să apară și ca răspuns direct la trauma mecanică. Aceasta modifică structura unor substanțe ale pielii care devin autoantigene, inducând

secreția de reagine. În urticaria dermatografică, numărul de mastocite din piele nu este crescut, fiind vorba, după cum s-a spus mai sus, de o exagerare a răspunsului histamino-eliberator la trauma mecanică (Rajka).

Circumstanțele etiologice de apariție au, în cazul urticariei dermatografice, câteva nuanțe suplimentare. Astfel, amorsarea episodului urticarian dermatografic poate fi indus de un medicament (mai ales penicilină), inhalarea sau manipularea unor substanțe chimice (insecticide, vopsele, etc.), de un aliment ori de un episod infecțios, ulterior persistând o sensibilitate urticariogenă la frecare. În cazul urticariei cronice, timp de săptămâni sau luni, bolnavii prezintă și urticarie dermatografică, ce amplifică, prin declanșarea ei prin grataj, tabloul lezional al urticariei cronice. Există și urticarie dermatografică simptomatică în unele boli ca distomatoza hepatică și mastocitoza (Criep).

Forme clinice

Bousquet și col. (1993) descriu următoarele forme clinice ;

a) „*Dermografism tardiv*”: se însoțește și de AE (+ senzații de arsură), debutând la 3–6 ore de la frecarea tegumentelor. Testul la presiune este negativ.

b) *Dermografism pasager*: după declanșarea unui puseu de U acută cauzată de o parazitoză cutanată ori sanguină, sau de administrarea unui medicament (penicilină sau aspirină). Această modalitate de amorsare a unei U dermatografice pasagere a fost întâlnită inclusiv și după alte medicamente: furazolidon, ampicilină și norfloxacina.

c) *Dermografism colinergic*: aspect lezional de tipul micropapulelor pe fond eritematos, întâlnite în U colinergică, dar care apar imediat după frecarea pielii.

d) *Dermografism la frig*. Frecarea pielii urmată de expunere la frig (nu și cazul invers) declanșează leziunile, care pot apărea și la câteva ore după frecarea pielii.

e) *Dermografismul mastocitozelor* (ca o manifestare unică a mastocitozei). Se asociază cu manifestări generale: cefalee, stare de rău, sincopă.

f) *Dermografism asociat cu alte urticarii fizice.*

g) *Dermografism asociat anomaliilor electromiografice*, de tipul hiperreactivității neuromusculare.

h) *Urticarie dermatografică simptomatică* în unele boli ca distomatosa hepatică și mastocitoza (Criep).

i) *Urticarie cronică idiopatică* (Barlow și col. – 1988).

Urticaria și/sau angioedemul la presiune

Reprezintă cea de-a doua formă principală clinicomorfofiziologică de urticarie mecanică, cunoscută în literatura de specialitate și sub numele de „urticarie tardivă la presiune” (*delayied pressure urticaria*) (Degos, Soter).

Caracteristice lezionale

– *apariția tardivă*, după 3–6–8 ore de la exercitarea unor presiuni (care trebuie să fie constantă, neîntreruptă), atingând vârful expresiei clinice peste 6–9 ore (Rajka). Denumirea de urticarie tardivă pretează la confuzie cu mecanismul hipersensibilizării de tip tardiv (tip IV) din clasificarea Gell-Coombs a tipurilor de reacții alergice. Această confuzie ar fi în totală neconcordanță cu faptul că și în această formă de urticarie mecanică, mecanismul patogenetic este cel mai adesea tot reaginic (deci de tip imediat), astfel încât termenul de „tardiv” trebuie acceptat numai referitor la timpul apariției leziunilor. În această privință, unii autori (Kaplan) subliniază că pe lângă aspectul tipic al latenței răspunsului urticarian (4–8 ore) există și cazuri la care leziunile apar mai devreme (câteva minute) sau după 24 de ore.

– *tipul de leziune* cel mai des întâlnit este angioedemul de consistență fermă, nepruriginos, însoțit mai degrabă de o senzație de arsură sau de durere și, mai rar, urticaria ca în cazul menționat de noi. Edemele apar pe locurile de presiune vestimentară, la nivelul feselor (de ex. după o lungă călătorie cu trenul) și chiar la nivelul tălpilor după ortostatism prelungit. Ele reproduc forma agentului cauzal și

durează mai multe ore. Acești bolnavi prezintă frecvent, în cazul purtării de greutate (serviete, sacoșe, etc.), leziuni palmare sub formă de edem însoțit și de prurit și, uneori, de papule urticariene. Ulterior, o dată cu progresarea edemului, apare și durerea, sugerând un erizipel (Rajka).

Evoluția în timp a angioedemului la presiune este mai redusă decât cea a urticariei dermatografice, deoarece există posibilitatea instalării unei perioade refractare de câteva zile (fenomene de extincție) după dispariția unui puseu. Referitor la existența la același bolnav a unei *reacții duale* (inițial apariția rapidă a unor leziuni de urticarie dermatografică, urmată la câteva ore de urticaria și/sau angioedemul la presiune), aceasta este destul de rar întâlnită.

– *simptome de însoțire* apar destul de rar, dar se pot întâlni în cazul unor leziuni de suprafețe întinse: cefalee, subfebrilitate, frisonete, stare de slăbiciune, iar analizele de laborator pot evidenția leucocitoză fără alte manifestări.

Mecanismul de apariție al angioedemului și urticariei la presiune este, de regulă, tot alergic (dovedit în 50% din cazuri) și anume **de tip imediat**, fapt atestat de demonstrarea prezenței IgE și a transferului pasiv (Kaplan, 1981). Mediatorii implicați, în afară de histamină (care a fost găsită în ser, în timpul puseelor), sunt următorii:

- kininele (responsabile de apariția tardivă a leziunilor)
- complementul, a cărui intervenție este argumentată de hipocomplementemia din cursul puseelor de UTP
- prostaglandinele suspectate (Bousquet și col., 1993) de a participa la apariția UTP, datorită efectului terapeutic favorabil al medicației AINS.

Bousquet și col. (1993) consideră necesară *căutarea sistematică a anticorpilor antinucleari* în U sau AE la presiune ca urmare a posibilității ca acest sindrom să preceadă sau să fie asociat unui lupus eritematos diseminat.

Histopatologic se remarcă apariția edemului în țesutul subcutan și prezența unui infiltrat discret cu neutrofile și eozinofile. Degranularea mastocitară poate fi absentă (Raka). În cazuri rare, se

evidențiază depozite granulare de C_3 la nivelul joncțiunii dermo-epidermice și în jurul vaselor (Bousquet și col., 1993).

Circumstanțele etiologice se referă, în primul rând, la modul de exercitare a presiunii, care este variat. Cel mai frecvent, urticaria și angioedemul la presiune apar pe locurile unde tegumentul este apăsător de diferite părți ale îmbrăcăminții: jartiere, șosete, sutiene, gulere de cămașă, bretele, etc. Asocierea presiunii cu acțiunea altor agenți fizici potențează răspunsul urticarian. De exemplu, pe zonele tegumentare expuse la soare, presiunea poate induce mai ușor edeme, decât la frig, purtarea sacoșelor induce un edem palmar mult mai accentuat decât la simpla expunere a mâinilor la temperaturi scăzute. Stresul psihic este un trigger frecvent întâlnit la debutul AE la presiune (Iamandescu – 1986).

Angioedemul vibrator

Foarte rar întâlnit. Poate fi inclus și el în sindroamele urticariene la stimuli mecanici ca urmare a inducerii sale de către stimuli mecanici vibratorii (de exemplu, vibrațiile generate de un mixer sau de un aparat electric de bărbierit). Simptomele constau în prurit intens, eritem și tumefacție locală la câteva minute de la exercitarea vibratorie a pielii, iar pacienții nu prezintă alte forme de urticarie mecanică (dermografică sau la presiune) (Kaplan, 1979). În unele cazuri, edemul apare mai târziu, fiind maxim după cca. 6 ore (Bousquet și col.).

Leziunile pot fi reproduse în laborator prin stimularea blândă a tegumentelor antebrățului timp de 4 minute cu un vortex special (Metzger și col.). După un astfel de experiment, s-a dovedit creșterea histaminei ce durează o oră sau câteva ore și se poate însoți de cefalee.

Angioedemul vibrator apare mai frecvent la bărbați (adulți), poate fi ereditar (moștenit prin transmisie autozomală dominantă) (Kaplan, 1979) sau dobândit, de obicei asociat cu urticaria colinergică (Colțoiu, 1983).

Evoluție

Urticaria mecanică apare adesea ca o *continuare a unui puseu* de urticarie acută (Darier) de etiologie alergică, adesea medicamentoasă (penicilina – Degos și celelalte medicamente deja menționate în statistica românească). Ea poate apărea și în cursul unor puseuri de *exacerbare a urticariei cronice*. Ambele circumstanțe de apariție, pe fondul unor leziuni urticariene acute sau cronice, au fost întrunite de Darier sub termenul de urticarie provocată. Forma de apariție este, de regulă, cea dermatografică. Ea poate fie urmată și de angioedem la presiune, fie în decursul anilor (Rajka), ori la câteva ore în cadrul unui *răspuns dual* la același agent mecanic.

La adolescenți poate apărea adesea, fără o circumstanță favorizantă aparentă, un angioedem la presiune, cu o evoluție de la câteva luni până la 2–3 ani și cu dispariție spontană (Degos).

Urticaria dermatografică de asemenea poate *dispărea spontan* după câțiva ani de evoluție. Se poate agrava în cazul unor tratamente cu penicilină sau cu alte medicamente.

În unele cazuri, în lipsa unui agent cauzal, urticaria dermatografică *poate trece în urticarie cronică idiopatică*, leziunile putând apărea și în absența stimulilor mecanici.

În angioedemul la presiune se poate observa și un fenomen evolutiv particular de scurtă durată (până la o săptămână). Este vorba de așa-numita *perioadă refractară* (fenomen de extincție), care succede unui puseu de angioedem produs de presiune. În cursul acestei perioade, excitanții mecanici (presiunea) nu mai produc leziuni.

În cazurile urmărite de români (majoritatea cu urticarie dermatografică), evoluția urticariei mecanice sub tratament a fost de circa 6 săptămâni. Anamneza unor cazuri a permis evidențierea unei tendințe de evoluție spontană spre vindecare în medie de 1 an cu extreme de 3 luni și 3 ani.

Urticaria solară

Reacțiile pielii la acțiunea razelor electromagnetice (dintre care razele X sunt foarte rar implicate în apariția sindromului urticarian,

generând mai frecvent dermite) se exprimă clinic printr-un evantai de manifestări induse de radiațiile luminoase. Manifestările clinice produse de razele solare variază de la banalul eritem solar și leziunile de U colinergică, generate de razele infraroșii (producătoare de căldură) până la manifestări eczematoase polimorfe (cel mai frecvent) sau urticariene (mult mai rar).

Incidența

U solară propriu-zisă („esențială”) este foarte rară, fiind întâlnită în special la femei cu vârsta cuprinsă între 20–40 ani, având și o componentă rasială (de ex. în Japonia apare mai frecvent la lumina vizibilă, iar în Europa la razele spectrului ultraviolet (Bousquet și col., 1993).

Particularități etiologice și mecanisme

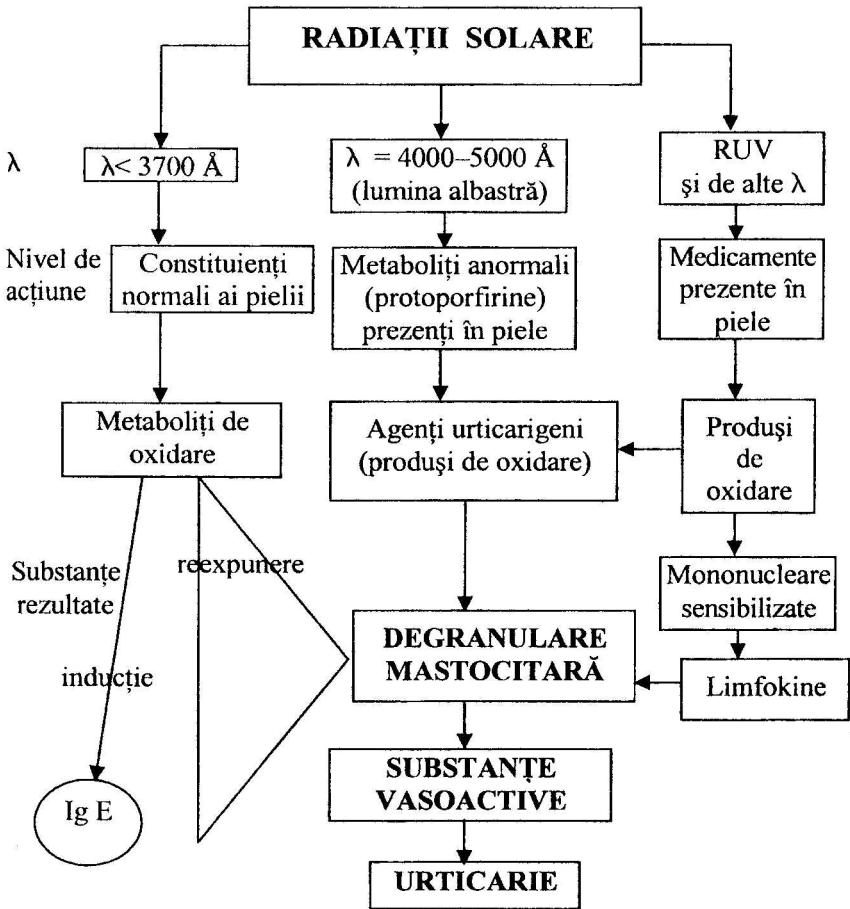
Razele care produc US aparțin spectrului vizibil și ultraviolet (raze ultraviolete A și B). Mecanismul apariției leziunilor urticariene poate fi alergic, de tip imediat – cu posibilitatea transferului pasiv – cu variante dictate de natura fotoalergenului (proteină a pielii modificată sub acțiunea oxidantă a luminii): specific și nespecific (Bousquet și col.).

Trebuie diferențiată U solară propriu-zisă de urticaria prezentă la bolnavii a căror piele conține fie medicamente sau substanțe chimice „fotosensibilizante” (cloropromazină, sulfamidele, tetracilină, etc.), fie metaboliți apăruți în unele condiții patologice (protoporfirine) a căror oxidare conduce la formarea unor agenți urticarigeni, cu potențial degranulant mastocitar. Reprezentarea schematică a acestor mecanisme este prezentată pe *schema 6*.

Factori de teren

Pe lângă particularitățile rasiale, ar mai putea fi implicați și factorii observați și în celelalte cazuri de U fizică: terenul atopic, antecedente sau asocieri de infecții cronice de focar și declanșări plurifactoriale ale urticariei (medicamente, alimente, stres psihic).

Modalități de declanșare a urticariei solare



Particularități clinice

Urticaria solară pură (mai potrivit ar fi urticaria solară propriu-zisă) este o formă idiopatică de urticarie la radiațiile solare.

Caracteristicile de bază ale acestei forme de urticarii sunt (după Degos, Kaplan, Rajka-Körossy):

– apariția după un *timp de latență* (de expunere la razele soarelui) foarte scurt, chiar și un minut, și dispariția de asemenea rapidă (poate dura doar 15 minute, în timp ce eritemul persistă cca. 2–3 ore);

– *cantonarea strictă* la zona de expunere (neprotejată vestimentar), respectând, însă, fața și dosul palmelor (Bousquet și col., 1993);

– aspectul lezional *caracteristic* : micropapule intens pruriginose situate pe un fond eritematos care treptat devine reliefat, constituind o bază edematoasă pentru erupția micropapuloasă asemănătoare cu cea din urticaria colinergică. Marginile zonei de eritem nu sunt bine delimitate, având aspect neregulat;

– *pruritul este intens* , apare rapid (precede urticaria cu cca. 30 secunde – Kaplan);

– după dispariția *urticariei nu se produce hiperpigmentație* ;

– *simptome generale* , cum sunt hipotensiunea (mergând până la colaps) și crizele de astm sunt menționate numai în cazul în care bolnavul este expus la soare o durată mai mare de timp și este afectată o suprafață cutanată întinsă;

– rareori poate apărea un *angioedem* în zona iradiată (de obicei față);

– testarea reactivității cutanate la lumina solară (*raze cu λ între 290 și 690 nm* , aplicate de un „simulator solar” – Greaves, 1995) se face prin expunere la radiații a unui „pătrat” cutanat cu latura de 2,5 cm la o distanță de 50–70 cm de sursă, utilizând filtre selective pentru λ capabilă să inducă apariția sindromului SU.

Forme clinice

a) *U solară propriu-zisă* , analizată mai sus, cu leziuni strict papuloase (\pm angioedem).

b) *U solară intricată cu leziuni de tip eczematos* (eczemă solară, erupție polimorfă la lumină - Haussmann).

c) *U solară cu „trigerr” fotosensibilizat* (endogen – metabolic ca în porfirie sau exogen – medicamentos) și cu intricare lezională (de regulă, modificări de dermatită eczematosă buloasă etc.).

d) *U solară – simptom* din cadrul unor afecțiuni autoimune (de ex., boală lupică, dermatomiozită) sau carentiale (pelagra). Și în

cazul acestor afecțiuni există o urticarie intricată cu alte leziuni cutanate, dar și cu simptome de afectare viscerală, specifice bolilor respective.

Urticarie aquagenică

Shelley și Ransley au desemnat sub acest termen o formă de urticarie apărută la contactul pielii cu apa, indiferent de temperatura acesteia.

Definiție, caractere clinice, patogenie

Criep o descrie ca o erupție micropapuloasă cu *caracter follicular*, asemănătoare cu cea din U colinergică, apărând după imersia în apă și având o distribuție predominant în ariile bogate în glande sebacee.

a) Pornind de la această localizare predilectă a leziunilor și de la reproducerea experimentală a tabloului lezional (injecții cu soluții de NaCl în apă distilată sau cu secreție sudorală, etc.), Rajka și Körossy consideră că această formă de urticarie este, de fapt, un răspuns de tip urticarian al pielii la propria sudoare. *Erupția este de tip colinergic și apare la emoții, efort sau căldură, dar în producerea ei, spre deosebire de U colinergică propriu-zisă, este invocată formarea unei substanțe la interacțiunea unui constituent al sebumului și apei, atât a celei de imersie a corpului, cât și din compoziția secreției sudorale.* Această substanță are proprietatea de a degranula mastocitele perifoliculare în momentul când apa (sau transpirația) se scurge în regiunile pilosebacee, fapt ce ar explica localizarea preferențială a U aquagenice în aceste zone.

b) Unii autori consideră UA o variantă de U colinergică pe un teren alergic (cu reacții alergice la inhalanți sau alimente).

c) Unii autorii (Kaplan, 1979, Păunescu-Podeanu și colab., Madeiras – 1996) consideră că prin această formă de U fizică trebuie desemnate numai acele cazuri la care U apare la imersia în apă indiferent de fenomenul de transpirație și temperatura apei. De ex., în cazul unei băi la temperatură ușor scăzută, însă nici rece, care să producă U la frig (dar cu alt caracter lezional), dar nici prea caldă, care să producă o erupție de U colinergică tipică. Această

variantă, neconfundabilă cu U declanșată de transpirație, trebuie denumită, după părerea noastră, U aquagenică propriu-zisă, ea îndeplinind caracteristicile preconizate și de Kaplan în 1979. Aceste caracteristici sunt: testul pozitiv cu comprese de apă distilată aplicate pe piele, absența indicilor de alte forme de U la agenți fizici (testele pentru celelalte forme de U fizică trebuie să fie negative: testul camerei cu temperatura de 33° x 10' sau testul cu gheață).

U apărută la transpirație este greu de diferențiat de U colinergică, ea având același tablou lezional și aceiași agenți etiologici (doar localizarea diferă) cu UC, încât este mai bine să fie considerată drept o variantă a U colinergice.

Forme clinice

Bousquet și col. (1993) descriu o formă familială de UA și 2 forme de UA asociate cu alte urticarii fizice (de ex., dermografism) și cu lucita polimorfă.

Urticaria și angioedemul de contact

Urticaria de contact este definită de von Krogh și Maibach ca „un răspuns sub formă de eritem și + papulă, localizat și fugace, ce apare la câteva minute – până la o oră după expunerea unei porțiuni cutanate intacte la anumiți agenți rapid absorbiți”. Aici pot fi incluse și formele produse de agenți fizici.

La extinderea regiunilor implicate, urticaria de contact ar putea include și reacțiile declanșate de contactul cu mucoasa respiratorie sau digestivă, de inhalarea și, respectiv, ingerarea unui anumit alergen.

Se pot reține următoarele aspecte în legătură cu așa-numita urticarie de contact:

– simptomele alergice locale generate de contactul agentului etiologic cu tegumentele (sau mucoasele) sunt de *tip imediat* (și nu tardiv ca în dermita de contact) și îmbracă aspectul urticariei localizate sau generalizate (mai frecvent) și al AE (eventual ambele, asociate);

– există și *reacții generale alergice* sau de tip alergic, mergând până la șocul anafilactic, datorate absorbției la nivelul cutanat și vehiculării de către sânge a alergenului cauzal (de ex., veninul de insectă);

– apariția urticariei de contact este sugerată de prezența leziunilor pe *zone descoperite* (în special în regiunea mâinilor care manipulează diferite substanțe);

Agenții etiologici sunt reprezentați de:

– *alergeni*, în special pneumalergeni (polen, praf, peri de animale), trofialergeni (lapte, cartofi, ou), topice medicamentoase (de ex. cele pe bază de neomicină, Gerovital, etc. sau latexul, fenilmercurul, etc.)

– agenți etiologici care acționează prin mecanism neimunologic, cum sunt *substanțele urticarigene* ale unor plante (de ex. urzică, alge), sau substanțe iritante ale unor animale (de ex. meduzele, unele artropode, etc.) și, mai ales, o serie de *substanțe chimice volatile*, unele utilizate ca *aditivi alimentari*, în special aromatizatorii sau conservanții (acid benzoic, acid și aldehydă cinamică, balsam de Peru, oțet, acid butiric, diverși alcoolii, etc.). De menționat că acidul benzoic și aldehyda cinamică pot acționa prin mecanism imunologic (Bousquet și col.)

– acțiunea urticarigenă a acestor substanțe poate fi verificată prin *teste epicutanate sub ocluzie*, care pot da reacții locale (papule urticariene), și generalizate (urticarie diseminată), iar uneori și reacții la nivelul altor organe de șoc (de ex. astm sau rinoconjunctivită, ca în cazul alergiei de polen, făină, etc.). Bousquet și col., 1993, propun următoarea succesiune: aplicarea substanței pe pielea sănătoasă și, în caz de răspuns negativ, pe pielea lezată (cu U), se practică:

• Patch-test edem piele sănătoasă + lezată (în caz de răspuns negativ)

• Prick-test + scratch test + IDR în caz că patch testul a fost negativ

– *eczema preexistentă* poate facilita permeabilitatea și deci o urticarie de contact, și invers, aceasta din urmă poate contribui la întreținerea unei eczeme cronice.

Urticaria asociată cu dermita de contact

Deși, cele două leziuni sunt diametral opuse atât ca mecanism cât și ca modalitate de exprimare clinică, ele pot coexista. Dermita de contact reprezintă o manifestare a imunității celulare tardive (tip IV) a pielii, având ca principali agenți etiologici medicamentele (în special penicilina) și substanțele chimice (detergenți din industria electronică, lubrifiantii, metalele grele, unele țesături) venite în contact cu pielea. Leziunile caracteristice dermitei de contact, îngroșarea epidermului, eritemul, spongioza intraepidermică cu edem și vezicule sunt însoțite de un infiltrat dermic cu limfocite și macrofagi.

Türk explică apariția elementelor de urticarie prin faptul că în infiltratul limfocitar macrofagic, ca urmare a stimulării prin contact continuu cu antigenul de contact, o parte din limfocite se transformă în plasmocite. Acestea pot secreta anticorpi umorali „locali” în piele. Prezența acestora conduce la cronicizarea anumitor leziuni de tip urticarian în aceste zone, expuse antigenelor de contact și având, deci, un aspect clinic dublu: de urticarie cronică și de dermită de contact.

Sindromul urticarie-vasculită

Acest sindrom poate fi confundat cu o serie de afecțiuni de collagen și cu vasculitele alergice propriu-zise.

Astfel, manifestările clinice de bază sunt reprezentate de urticarie ± angioedem (care poate atinge gravitatea edemului glotic) asociate cu o discretă purpură și având un caracter persistent. Sindromul survine la femei cu vârste cuprinse între 30–50 ani și are la bază leziuni de vasculită urticariană, iar prin imunofluorescență se evidențiază depozite *de imunoglobuline M și de complement la nivelul membranelor bazale și de IgM la nivelul vaselor dermice.*

Dintre caracteristici putem menționa: *durata > 24 ore, înlocuirea pruritului prin durere, purpură și hiperpigmentare postleziunală.*

Elemente clinice ajutătoare sunt: pusele febrile, coexistența artralgiilor (\pm artrite), simptomele abdominale, neurologice și, eventual, implicarea rinichilor, ca și prezența, uneori, a astmului.

Teste de laborator

Evidențiază VSH crescută, creșterea complexelor imune circulante, absența factorului reumatoid sau a anticorpilor antinucleari; complementul poate fi scăzut sau normal, iar biopsia cutanată evidențiază extravazarea hematiilor și prezența unor fragmente de nuclee ale neutrofililor (leucocitoclazie) (Greaves – 1995).

Sindromul vascularitei urticariene apare (Bousquet și col., 1993) în:

- lupus eritematos sistemic (LES); precede sau coexistă cu această boală + scăderea marcată a INHC₁ esterazei;
- sindromul Mac Duffie;
- sindromul Still;
- urticarie tardivă la presiune (cu sau fără hipocomplementemie);
- forme idiopatice, ce pot preceda LES.

Urticaria cronică idiopatică

Cadrul lărgit al urticariei cronice este trasat de durata minimă a evoluției unui sindrom urticarian, apreciată cvasiunanim la 6 săptămâni. În interiorul acestui cadru noțional, pot fi incluse (Iamandescu, 1997):

1. Urticaria fizică, evoluând intermitent, dar prelungit, în funcție de acțiunea agentului fizic (de regulă, contact zilnic – de ex. U mecanică colinergică, etc., dar și sezonier: U solară sau la frig).

2. Urticaria cu etiologie ignorată

2.1. Urticaria determinată de agenți infecțioși ignorați etiologic sau neidentificați.

2.2. Urticaria acută alergică sau pseudoalergică recidivantă (cu expunere ocultă la medicamente, de ex. antinevralgice) sau alimente, de ex. anumite legume sau aditivi alimentari, utilizate aproape zilnic de către bolnav, fără ca medicul să cunoască acest factor etiologic.

2.3. *Urticaria cronică idiopatică (UCI)* reprezintă ceea ce de fapt rămâne în sfera U cronice după desprinderea primelor 3 forme clinico-etilogice menționate.

Analiza U cronice urmează a fi întreprinsă cu referire numai la cea de la urmă formă clinică, a cărei etiologie este necunoscută doar sub raportul specificității agentului cauzal, deoarece mecanismul patogenetic pare să fie, conform unor date recente, autoimun, iar factorii declanșanți sunt, de regulă, nespecifici: stres, efort fizic, alimente histaminogene, agenți fizici, conservanți, etc.

Caractere clinice

Pe lângă evoluția cronică (continuă sau cu intermitențe ce apar minim săptămânal), există o serie de caracteristici clinico-lezionale în U cronică (Degos, Czarnetzki, Greaves).

Pruritul este intens și cvasipermanent (chiar și în absența leziunilor urticariene).

Agravare nocturnă (prurit ± erupție).

Elemente urticariene prezintă:

- papule netede edematoase, de culoare roză sau roșie;
- aspect clar al zonei centrale, imprimând un caracter inelar papulei;
- eritem adiacent constant de culoare roșie;
- caracter fugace (dispare la cca. 12 ore, peste 24 ore fiind suspectă o vasculită urticariană);
- leziuni secundare gratajului: hiperpigmentare ± escoriații ± lichenificări;

Asocierea în 50% de cazuri a angioedemului, care corespunde unui puseu sever pe fondul unei evoluții cronice moderate și poate avea ca etiologie unul din factorii agravanți nespecifici deja menționați.

Teste frecvente pozitive la agenții fizici, dar și la aspirină și alte AINS.

Histopatologie

Delimitarea necesară față de vasculita urticariană (VU) se face prin absența leziunilor vasculare și a leucocitoclazei sau extravazării hematiilor.

Celulele prezente sunt, de regulă:

- limfocitele T helper HLA-DR (perivascular) (Ellis și col. 1986)
- mastocite (numeroase) (Natbony și col. 1983)

În formele de tranziție pot apărea și neutrofile situate pericapilar (Greaves, 1995).

Patofiziologie

Cel mai vechi element evidențiat a fost histamina crescută în fluidul cutanat (Kaplan), iar datele ulterioare au adus în discuție posibilitatea implicării kininelor, a eicosanoidelor sau a neuropeptidelor (Greaves).

Cercetări recente au demonstrat prezența unor IgG cu funcție de autoanticorpi, după cum urmează:

– autoanticorpi anti subunitate alfa a receptorilor de tip Fc γ RI (fixați pe mastocitele cutanate sau bazofile cutanate (Hide și col. 1993 și Fiebiger și col. 1994).

– autoanticorpi anti IgG (Gruber și col. 1988).

Prin aceste cercetări s-au pus *bazele considerării U cronice idiopatice ca boală autoimună a mastocitului* (Greaves, 1995).

Diagnosticul UC idiopatice

Este un diagnostic de eliminare, axat pe decelarea următorilor agenți etiologici:

– agenți fizici → teste cutanate specifice

– agenți alimentari (în special aditivi, dar și unele „contaminări” oculte cu nichel sau alte oligoelemente → teste orale de provocare

– medicamente „uzuale” (AINS, inhibitorii enzimei de conversie, betablocante, etc.) realizând o declanșare sau întreținere ocultă a manifestărilor urticariene

– tiroidita autoimună asociată (prezentă în cca. 14% din cazurile de UC, față de 65% la o populație studiată).

Rol diagnostic au și determinările autoanticorpilor menționați mai sus.

Edemul angioneurotic ereditar – Osler (HAE -hereditary angioedema)

Constituie o entitate clinicoetiologică având la bază un defect genetic autozom-dominant, fără relații cu antigenele tisulare particulare HLA (Bousquet) și existent la nivelul inhibitorului fracțiunii C₁ a complemetului C₁INH), afectat fie cantitativ (cel mai adesea), fie calitativ.

Caractere clinice

Sunt dominate de caracterul ereditar al afecțiunii și de gravitatea unor sindroame determinate de predilecția localizării AE la nivelul regiunii faringo-glotice.

1.a. Aspect lezional: AE este alb, moale, pufos, nepruriginos (doar o senzație de jenă dureroasă redusă), masiv și circumscris.

1.b. Localizare: AE afectează, de regulă, concomitent tegumentele și mucoasele.

La nivelul pielii sunt afectate aceleași zone și la descendenți: fața (în special buzele, $\frac{2}{3}$ din cazuri) și extremitățile (uneori întreg membrul superior).

La nivelul mucoaselor:

– linguală și jugală;

– faringo-glotică. Este cea mai frecventă și generează un sindrom asfxic ce poate evolua rapid către exitus în lipsa tratamentului (inclusiv a traheotomiei). Statistici mai vechi (redate de V. Filip – 1986) indicau o mortalitate de 15% din cazuri;

– gastrointestinală. Este rară, dar severă ca urmare a deshidratării, mergând până la șoc hipovolemic, secundară vărsăturilor și scaunelor diareice, pe fondul unor dureri colicative abdominale ce pot simula un abdomen acut;

– vezico-urinară; foarte rară, putând conduce la retenție acută de urină; poate apărea azotemie extrarenală ca urmare a vărsăturilor și diareei.

Foarte rară, la nivel meningian, dar edemul cerebral se manifestă prin tulburări extrem de severe: cefalee atroce, afazie, hemiplegie sau stare comatoasă.

Mai rar decât asocierea localizărilor concomitente tegumentare și mucoase, pot exista HAE cu localizare numai tegumentară (față sau extremități) sau numai mucoasă.

I.c. Absența (sau extrema raritate) a asocierii urticariei și absența infiltratului celular la examenul histopatologic.

I.d. Durata și frecvența puseelor. HAE evoluează în pusee cu instalare rapidă (câteva ore) urmată de o remisiune lentă care nu depășește 24–48 ore. Mai rar, instalarea puseelor se face progresiv, permițând bolnavului să solicite ajutor medical. Frecvența puseelor este extrem de variabilă și neregulată, acestea existând câteva săptămâni sau 1–2 ani la același bolnav.

I.f. Factori declanșatori nu au putut fi precizați în mai bine de 50 % din cazuri, în restul cazurilor, (după Bousquet și col. 1993), pot fi considerate ca foarte probabile următoarele circumstanțe:

– traumatisme minore, în special ale degetelor (cu lezarea intimei vaselor din zona respectivă și activarea secundară a kalikreinei plasmatice cu un lanț consecutiv de modificări conducând la hiperpermeabilizarea vasculară și edem); manevre stomatologice sau boli ale oganelor respiratorii

– stresul

– infecții de natură variată

– unele medicamente AINS: Aspirina și Indometacina

– perioada catamenială, tratamentul cu contraceptive estrogenice au un rol agravant, după luna a III-a de sarcină puseele nu mai revin (J.R.Radu).

Patofiziologie

Este elucidată natura sindromului prin evidențierea fie a unui deficit permanent de C₁INH (85 % cazuri), fie a funcționării anormale a acesteia (15 % cazuri) (Bousquet și col. 1993).

C₁ esteraza reprezintă o proteină plasmatică (α_2 globulina cu structură glicoproteinică), cu rol activator asupra unor proteaze plasmatice de tipul calikreinei, plasminei și factorilor XI și XII. Acțiunea C₁ esterazei asupra fracțiunilor complementului C₄ și C₂ la omul normal este inhibată, de C₁INH. În plus, C₁INH menține la un nivel normal procesele de coagulare și de formare a bradikininei din kiniogen. În caz de deficit cantitativ sau calitativ al acestui inhibitor, activarea complementului (începută cu C₁ și apoi C₄ și C₂) parcurge întreaga secvență, conducând la eliberare, în ultimă instanță, a *histaminei* (prin anafilatoxinele C_{3a} și C_{5a}), a *bradikininei* (mediator fundamental în HAE) și a altor *peptide vasoactive*, rezultând, în cele din urmă, hiperpermeabilitatea vasculară locală, care este substratul AE.

Dovadă a implicării deficitului C₁INH servește apariția rapidă, chiar la subiecții normali, a unui edem local după injectarea regională cu C₁s purificat (V. Filip), ca și posibilitatea prevenirii (sau tratării) HAE prin administrarea de C₁INH sau a unei cantități de plasmă proaspătă care îl conține.

Diagnostic

Apariția recurentă a unui AE (nepruriginos, fără urticarie asociată) cu localizare tegumentară și glotică în contextul unor antecedente ereditare cu evoluție și aspect clinic asemănător, sugerează un HAE. Important pentru *diagnosticul de laborator* este faptul că în afara scăderii C₁INH, la bolnavii HAE se poate evidenția și scăderea componentelor C₄ și C₂, ca și creșterea masivă a nivelului bradikininei în timpul puseelor acute (V. Filip).

Câteva precizări, după J. R. Radu (1996):

– C₁INH se determină prin radioimunodifuzie și nefelometrie (valori normale 18–22 mg/dl), nivelul său este scăzut până la 85 % din pacienții cu HAE (tipul 1) și normale la 15 % din pacienți (tipul

2, la aceștia din urmă fiind incriminată activitatea funcțională redusă a $C'_{1}INH$).

– CH_{50} , $C1$ și $C3$ sunt normale

– $C2$ este scăzut numai în timpul puseului; în schimb $C4$ este scăzut atât în pusee cât și în afara lor

– genele $C'_{1}INH$ sunt anormale (spre deosebire de AE prin deficit de $C'_{1}INH$ dobândit).

În *diagnosticul diferențial* al HAE pot fi incluse (*tabelul 4*):

– stările de deficit de $C'_{1}INH$ dobândit din vascularitele urticariene asociate lupusului eritematos sistemic sau altor boli autoimune cu scăderea fracțiunilor $C1q$, $C1r$, $C1s$ (Bousquet și col. 1993) ca și din cadrul limfoamelor maligne, stări cu hipocomplementemie din sindroamele tip boala serului sau din unele boli neoplazice (V. Filip, 1986).

Referitor la HAE dobândit (*tabelul 5*), cele două subtipuri ale sale au la origine fie un catabolism crescut al $C'_{1}INH$, fie o activitate funcțională scăzută, fie acțiunea unor autoanticorpi anti $C'_{1}INH$. Deficitul ereditar de $C'_{1}INH$ trebuie diferențiat de deficitul dobândit prezent în *sindromul Caldwell* evidențiat în unele boli limfoproliferative maligne (Stafford). În acest caz, diferențierea celor două sindroame (HAE și Caldwell) are loc prin constatarea nivelului normal al $C'_{1}INH$ în cazul HAE (în stare de acalmie) și scăzut în sindromul Caldwell.

Au mai fost descrise și alte deficite dobândite de $C'_{1}INH$, cauzate de *autoanticorpii dirijați contra $C'_{1}INH$* (6 pacienți decelați de Mc Worter până în 1990).

Tabelul 4

Diagnosticul diferențial al EA ereditar și EA Quincke (după A.Д. Адо)

Semnele	EA ereditar	EA Quincke
Debutul maladiei	Din fragedă copilărie	Mai frecvent la adulți
Perioada prodromă	Exprimată	Absentă sau slab pronunțată

Ereditatea	Se transmite autozom-dominant. Membrii familiei din generație în generație suferă de edem glotic. Sunt cazuri de deces	În 30–40% pe verticală se atestă boli alergice
Factori declanșatori	Microtrauma, plaga, intervenție chirurgicală, stres	Diferiți alergeni
Debutul	Edemul se formează în decurs de câteva ore	Edemul se formează în decurs de câteva minute – o oră
Urticaria	Absentă	Frecvent prezentă
Localizarea	Căile respiratorii superioare și tractul gastro-intestinal	Diferită. În 25% – edem glotic
Caracteristica edemului	Palid, foarte dur, nepruriginos, masiv și circumscris	Mărimea și consistența variază. Culoarea poate fi palidă, pal-roză, uneori cianotică
Evoluția bolii	Remisie mai mult de un an frecvent atacuri neîntrerupte	Acutizarea depinde de contactul cu alergenul
Hormoni antihistaminici	Neefectivi	Efectivi
Prognostic	Nefavorabil	Favorabil
Inhibitorul – C ₁	↓, N, ↑	N
Inhibitorul C ₄ , C ₂	↓	N

Tabelul 5

Formele EA ereditar și dobândit (Roy Patterson)

Formele EA	Mecanismul	Diagnosticul
EA ereditar, tip I	Deficit de inhibitor – C ₁ autozom codominant; bradikinina și kinina (produsul posibil al C ₂ b).	Nivel scăzut de C ₄ , absent C ₄ în timpul accesului. Nivel scăzut sau absența C ₂ în acces

EA ereditar, tip II	Anafilatoxine ce stimulează eliberarea de histamină. C_1 – inhibitorul funcțional inactiv. Constituie 20% din totalul EA ereditare	Nivel normal de C_1 . Nivel scăzut de C_4 C_1 – inhibitor este prezent în sânge, dar este inactiv
EA dobândit	Nivel scăzut de C_1 q în urma activării excesive de C_1 (de ex. în limfoame), cu formare de Ig autoimune	Nivel scăzut de C_1 q Nivel scăzut de C_1 – inhibitor
EA dobândit autoimun	Autoanticorpi (IgG) către C_1 – inhibitor	Nivel normal de C_1 . Nivel scăzut de C_4 , C_1 – inhibitor. Absența anamnezei eredocolaterale

Principalele forme etiologice ale urticariei și angioedemului

Ceea ce caracterizează urticaria și angioedemul este sărăcia simptomatologiei în comparație cu multitudinea agresiunilor din mediul exterior ce pot declanșa aceste suferințe. Indiferent de cauza declanșatoare și de mecanismul prin care aceasta acționează, în final se ajunge la un punct obligatoriu care este mastocitul, celula care, asemănător unui depozit plin cu dinamită, face să „explodeze” erupția urticariană cu toate manifestările ei clinice.

Angioedemul și urticaria alergice

Manifestările alergice pot îmbrăca forme clinice foarte variate, mecanismul lor de producere fiind însă întotdeauna același. La baza oricărei reacții alergice stau următoarele etape:

- a. Alergenul;
- b. Reacția alergen-anticorp specific (sau limfocit sensibilizat);

c. Eliberarea mediatorilor sau a limfokinelor, substanțe responsabile de simptomatologia clinică.

Nu se poate vorbi de reacție alergică în lipsa acestor trei etape. Alergenul este constituit de foarte multe ori de o substanță anodină (praf, aliment, medicamente, polen etc.). În consecință, sistemul imunofocator va rămâne la majoritatea indivizilor insensibil la incitația acestor substanțe din mediu și neimunogenice. Numai anumite persoane reacționează printr-o manifestare alergică la contactul cu substanțele enumerate.

Această constatare impune concluzia că factorul principal în mecanismul patologic alergic nu este de cele mai multe ori o anumită substanță din mediu, nici mecanismul imunitar, care în general reacționează normal, ci o anumită trăsătură particulară, genetică, caracteristică, existentă la anumiți indivizi. Aceste persoane au capacitatea de a răspunde imunologic prin „fabricarea”, la incitația unei anumite substanțe anodine din mediu, de IgE în cantitate mult peste normă. Este știut că IgE sînt singurele Ig citotrope capabile să se fixeze pe celule, pe mastocite și leucocite bazofile. Aceste celule, la rîndul lor, posedă proprietatea de a elibera mediatori.

Contactul între alergen și anticorpii specifici (adică IgE specifice fixate pe aceste celule) conduce la descărcarea masivă de mediatori după un mecanism care este cunoscut și asupra căruia nu insistăm.

Urticaria alergică, evident, nu face excepție de la această regulă. Ca formă clinică de manifestare a unei reacții alergice, în majoritatea cazurilor urticaria se încadrează în reacția alergică imediată (după clasificarea lui Gell și Coombs). Pentru ca acest tip de reacție să aibă loc sunt necesare contacte repetate anterioare cu un anumit alergen. Se produce astfel „sensibilizarea” organismului la alergenul respectiv. Această sensibilizare constă de fapt în incitarea unei familii (clone) de limfocite B, care încep să fabrice anticorpi complementari împotriva alergenului sensibilizant.

Contactele repetate cu alergenul respectiv vor produce în organism creșteri progresive în titrul anticorpilor. Este vorba deci de contacte sensibilizante. Acestea pot fi repetate. Uneori este suficient

un singur contact cu o substanță străină față de organism pentru ca sistemul imunoformator, care a recepționat acest mesaj „de alarmă”, să producă anticorpi specifici de tip imediat, împotriva substanței alergenice.

Din punct de vedere practic, este imposibil de precizat când s-a produs contactul sau contactele sensibilizante. Ele trec, de regulă, neobservate până în momentul când titrul anticorpilor specifici alergenului sensibilizant atinge o anumită limită. În acest moment, un nou contact cu același alergen declanșează manifestarea alergică. Este vorba de contactul declanșant, mai precis primul contact declanșant, întrucât din acest moment ori de câte ori organismul dat va veni în contact cu același alergen se va declanșa aceeași manifestare alergică.

În cazul urticariei alergice, alergenul poate fi aliment (condiment), substanță chimică (medicament, conservant sau colorant alimentar etc.). În majoritatea cazurilor, calea de pătrundere a alergenului este orală; foarte rar, alergenul (de regulă medicament sau venin de insectă) pătrunde în organism injectat subcutanat (intramuscular sau intravenos). Urticariile alergice pot fi declanșate și pe cale inhalatorie sau prin contact direct al alergenului cu tegumentele bolnavului.

Schematic, urticaria alergică poate fi reprezentată ca o formulă matematică simplă:

Alergen + Organism =	
Etapa I (sensibilizantă)	(alimente, medicamente, venin de insectă, praf, polen etc.) predispus genetic la fabricarea de Ig E specifice în cantități mari
Etapa a II-a (declanșantă)	Alergen + Anticorpi IgE → Alergie clinică

Toate simptomele care anamnestic și ca mod clinic de manifestare nu se încadrează în această formulă, nu sunt suferințe alergice, adică nu au un mecanism imunologic de producere.

Foarte multe urticarii, mai bine spus majoritatea lor, nu au mecanism de producere imunologic, deși nu diferă cu nimic în ceea ce privește tabloul clinic de o urticarie imunologică.

Angioedemul și urticaria alergice la alimente

O trecere în revistă a literaturii de specialitate arată foarte clar că mulți dintre medici etichetează orice reacție adversă la alimente drept alergie alimentară. Alergia alimentară este o reacție adversă la anumite alimente, care presupune prezența în inițierea, dezvoltarea și perpetuarea ei a unui mecanism imunologic.

O problemă interesantă în alergia alimentară este tocmai organul de șoc. O lucrare statistică făcută de Dieguez (1978) pe 114 cazuri de alergie alimentară (dintre care 66 bărbați și 48 femei cu vârste cuprinse între 4 luni și 68 ani) arată că în 78% din cazuri organul de șoc a fost pielea, singură sau asociată cu alte simptome. Asocierea dintre urticarie și edem angioneurotic s-a înregistrat în 15,78% din cazuri. Alimentele, care au provocat cele mai multe reacții alergice, au fost ouălele, în 45,6% din cazuri, peștele – 25,4% din cazuri și laptele – 16,6% din cazuri.

Cel mai mare număr de alergii au fost depistate la pacienții cu vârste cuprinse între 1 și 15 ani, cu incidența cea mai ridicată între 1 și 8 ani. 70,1% dintre bolnavi au fost sensibilizați la un singur aliment, restul la 2 sau mai multe.

După tipul mecanismului imunologic care stă la baza alergiei alimentare, aceasta poate fi clasificată în două categorii:

a) mediată de IgE și care declanșează reacții alergice de tip imediat, de tip șoc anafilactic, manifestate prin simptome digestive, cutanate, respiratorii, migrenoase, generale. Nu este obligatoriu ca în alergia alimentară de tip imediat simptomele digestive să fie prezente sau să fie pe primul plan. Alimentul constituie alergenul, celula-țintă este mastocitul, iar organul de șoc poate fi orice organ.

b) nemediată de IgE. Un exemplu de acest tip de alergie, care implică alte mecanisme, este enteropatia glutemică sau boala celiacă.

Urticaria poate fi unul dintre multiplele simptome ale alergiei alimentare. Pentru a presupune că o urticarie este de cauză alimentară, iar alimentul este alergenul incriminat, trebuie să demonstrăm, în primul rând, legătura de la cauză la efect și, în al doilea rând, că alimentul suspectat este neapărat alergenic.

Urticaria alergică alimentară presupune de fapt o alergizare la un anumit aliment. Asta înseamnă că ori de câte ori este ingerat, acest aliment produce în minutele sau orele imediat următoare urticarie însoțită sau nu de edem angioneurotic. Acest episod urticarian poate dura câteva ore (chiar până la 24 de ore), dispare de cele mai multe ori spontan și nu mai apare decât în momentul ingestiei aceleiași aliment. În tot acest interval de timp (între cele două ingestii succesive ale aceleiași aliment), individul alergic rămîne complet asimptomatic.

Manifestarea cu promptitudine a simptomelor după introducerea unui aliment în dieta bolnavului nu înseamnă neapărat alergie la acest aliment. Foarte multe reacții adverse alimentare sunt considerate drept alergii tocmai pe acest criteriu.

Tratatele clasice de specialitate menționează anumite alimente ca fiind alergizanți puternici. Astfel sunt citate: laptele, peștele, portocalele, căpșunile, nucile, arahidele etc.

Amintim că alergiile sunt fenomene imunologice și se bazează pe aceleași legi ca și alte fenomene imunitare ale organismului. O dată indusă în organism, alergiile declanșează în sistemul imunitar o memorie imunologică ce poate persista timp indefinit. Alergia la penicilină este o dovadă în acest sens. La fel se întâmplă lucrurile și în cazul alergiilor alimentare. Pe durata vieții se poate produce o hiposensibilizare specifică naturală sau indusă uneori empiric.

Hiposensibilizarea se poate realiza și în mod științific, prin administrarea pe diverse căi a substanței alergizante în diluții progresive.

În majoritatea cazurilor, excluderea alimentului sensibilizant, în cazul unei alergii alimentare, conduce la dispariția simptomatologiei, numai pe perioada excluderii alimentului. Scoaterea alimentului alergizant din dieta zilnică a bolnavului alergic nu va conduce la dispariția stării alergice. După ani de zile de abținere, reintro-

ducerea în alimentație a aceluiași aliment va declanșa aceleași simptome. Mai mult decât atât, testele cutanate rămân intens pozitive la alimentul alergizant, ceea ce dovedește că titrul anticorpilor reagenici (de tip IgE) specifici la alimentul respectiv, se menține în continuare ridicat.

Alergia la lapte ilustrează unele din controversele amintite mai sus. Intoleranța laptelui de vacă se constată la un procent destul de ridicat de copiii hrăniți cu acest aliment. Acest procent variază între 0,3–7,5 %, unii autori menționează cifra de 40% din reacțiile alergice ale tractului intestinal (Wilken-Jensen K., 1958).

Este foarte greu de stabilit cu precizie procentul de copii cu adevărat alergici la laptele de vacă, întrucât la ora actuală nu există o tehnică precisă de laborator de identificare a adevăratului alergic și care ar face o delimitare clară între adevărata alergie și reacțiile adverse multiple la acest aliment în care tabloul clinic al reacției adverse la laptele de vacă este foarte asemănător unei suferințe alergice. Astfel, la scurt timp după ingestia de lapte pot apărea o reacție urticariană, edem angioneurotic și chiar fenomene de șoc anafilactic.

Astăzi se consideră că reacția adversă după ingestia de lapte este generată de anumite proteine cu potențial antigenic important: cazeina, beta-lactoglobulina, alfa-lactalbumina, albumina serică bovină și gamma-globulina bovină.

Diferite grupe de cercetători acordă prioritate uneia sau alteia dintre aceste proteine, unii menționând chiar acțiunea concomitentă a două sau mai multe fracțiuni (Goldman și colab., 1963).

O serie de studii făcute cu ajutorul RAST sugerează că proteinele nedigerate ale laptelui sunt mult mai reactive decât produsele de digestie. Se consideră că alergia la lapte, mai ales la copii, este secundară unor factori specifici imunologici ai tubului digestiv, cum ar fi imaturitatea sistemului digestiv, care permite proteinelor nedigerate să treacă neschimbate prin peretele intestinal, imaturitatea sistemului formator de anticorpi și dieta monotonă. La intoleranța laptelui de vacă pot contribui și alți factori, cum ar fi, de pildă, modificări ale mucoasei intestinale, permeabilizarea ei crescută, ereditatea, paraziții intestinali etc., care ar putea potența efectul antigenic al laptelui.

Într-un studiu făcut pe 82 de pacienți de către Gonzales de la Riguera și colab. (1978) s-a constatat că în alergia la lapte beta-lactoglobulina este fracțiunea cu cel mai mare potențial alergic (76,8% din cazuri), urmată de alfa-lactalbumina (59,7% din cazuri) și cazeina (în 42% din cazuri). Reieșind din testele cutanate (și o anamneză pozitivă de intoleranță la laptele integral de vacă), ei menționează și o polialergizare, în sensul că 39% din cazuri aveau testele cutanate pozitive la un singur alergen proteic lactat, 39% la doi și 22% la mai mulți alergeni proteici din laptele de vacă.

Trebuie menționat faptul că nici creșterea titrului de anticorpi la proteinele laptelui de vacă nu constituie un argument în favoarea alergiei la acest aliment, întrucât s-a dovedit că nu toți copiii, care aveau acest titru de anticorpi crescut, prezentau tulburări digestive la testul dublu-orb.

Se știe că scoaterea laptelui din alimentația copilului stopează simptomatologia în primele 24 de ore, iar cu timpul majoritatea acestor copii își pierd sensibilitatea la laptele de vacă. Se vorbește de o toleranță la antigenele proteice din lapte, indusă prin subpopulația de limfocite T supresoare.

O ipoteză interesantă asupra alergiei alimentare a fost înaintată de Boon și van Ketel (1982). Autorii au efectuat teste cutanate la peniciloyl-polylysine (PPL) și benzyl-penicillin G (PG). Acestea au fost pozitive în 24% din cazuri. Dieta fără lapte și produse lactate a avut efect favorabil în 50% din cazurile cu teste cutanate pozitive la penicilină. Reincluderea laptelui în dietă a condus la recăderi. Autorii consideră că în toate aceste cazuri urticaria cronică reprezintă o formă de manifestare a alergiei la penicilina conținută în lapte sau în derivatele de lapte, prin care acești indivizi s-au sensibilizat pe parcurs.

Deși posibilitatea unei alergizări la penicilinele conținute în produsele alimentare pare o ipoteză tentantă în declanșarea și menținerea urticariei cronice, ea nu poate fi o cauză comună sau măcar semnificativă în etiopatogenia acestei afecțiuni.

După unii autori (Hoffman D.R., Raddad Z.H., 1974), diagnosticul de alergie alimentară rămîne în sarcina anamnezei (dispariția

simptomelor după eliminarea alimentului sau alimentelor incriminate și agravarea acestora după introducerea unui singur aliment alergen în dieta bolnavului). Diagnosticul de urticarie alergică trebuie să răspundă, fără echivoc, la următoarele întrebări:

– este o alergie reală sau o reacție adversă alimentară, fără mecanism imunologic;

– este o alergie mediată de IgE sau se supune unui alt mecanism imunologic.

Fidelitatea metodelor de diagnostic în scopul identificării unei reacții alergice mediate de IgE depinde de trei factori:

a) testul de provocare trebuie să declanșeze o simptomatologie alergică ori de câte ori este încercat la persoana în cauză;

b) testul de provocare trebuie să fie declanșat de fiecare dată de alergenul causal;

c) timpul scurs din momentul provocării și până în momentul apariției simptomelor alergice trebuie să fie scurt, așa cum se întâmplă în toate cazurile de alergie de tip imediat (mediate de IgE).

Testul simplu sau dublu-orb pare să fie o metodă bună, obiectivă, în susținerea diagnosticului de alergie alimentară. Deși acest test nu explică mecanismul de producere a reacției adverse la aliment și nu este neapărat în favoarea etiologiei alergice, el este totuși de folos când urmărim „vinovăția” unui aliment în declanșarea simptomatologiei, adică a urticariei cronice.

Diagnosticul unei urticarii alergice de etiologie alimentară nu este ușor de precizat. Adesea mâncărurile sînt combinate, incluzând nu numai principii alimentare simple, dar și o sumă de ingrediente din compoziția alimentelor, mai ales a celor conservate, despre care cunoaștem prea puțin sau a căror prezență o ignorăm uneori complet. Anamneza minuțioasă, testele cutanate, regimul de excludere sau de includere progresivă, ca și testele de provocare (testul simplu sau dublu orb) ne pot fi de mare folos în precizarea diagnosticului etiologic. Din punct de vedere practic, etapele stabilirii diagnosticului etiologic în cazul unei urticarii alergice (sau bănuite ca alergice) la alimente, cu evoluție cronică, sunt:

a) anamneza este de cele mai multe ori infructuoasă, ea nepunând fixa cu precizie un anumit aliment declanșator al simptomatologiei. Bolnavii menționează, de regulă, 3–4 sau mai multe alimente care au declanșat în timp sau au exacerbat evoluția urticariei;

b) testele cutanate la alimentele incriminate ca alergice nu dau întotdeauna răspunsuri concordante cu anamneza. De regulă, procentul de teste cutanate pozitive este mai mare decât o justifică anamneza și testele de provocare. Unii autori susțin chiar că testele cutanate la alergenele alimentare pot fi periculoase din cauza reacțiilor sistemice pe care le pot induce.

Unii autori (Sachs) consideră că testul prin înțepare pozitiv are o valoare diagnostică semnificativă mai mare decât testul intradermic; alți autori (Oehling) susțin contrariul.

Oricum ar fi făcut, testul cutanat nu este întotdeauna concordant cu testul de provocare. Ambele teste pozitive au fost găsite aproximativ în 50% din cazuri. Cu cât extrasele alergice sînt mai purificate, cu atît testele cutanate sunt mai fidele.

Noi considerăm că între anamneză, testul de provocare și testele cutanate trebuie să existe o corelare strînsă și numai concordanța lor poate preciza diagnosticul etiologic de alergii alimentare, adică etiologia alergică alimentară a unui sindrom urticarian cronic dat.

Poate exista însă o discordanță între anamneză și testele de provocare (efectuate repetat după metoda simplă sau dublu-orb) pe de o parte și testele cutanate pe de altă parte. În această privință, toți autorii sunt de acord că „vina” este a alergenuului alimentar respectiv, care este incomplet purificat, întrucît specificitatea testelor cutanate este dependentă de gradul de purificare al alergenilor;

c) în ideea precizării etiologiei sindromului urticarian, în etapa următoare se poate trece la regimul de excludere a alimentelor incriminate ca declanșatoare a sindromului urticarian. Uneori simptomele dispar. Dacă simptomatologia persistă încă cel puțin 4–5 zile după excludere, proba este negativă, iar alimentele incriminate drept alergice nu au, cu siguranță, nici o contribuție la producerea sindromului urticarian. Dacă însă o dată cu excluderea alimentelor in-

criminate drept alergenic simptomatologia dispare, atunci evident că cel puțin unul din alimentele suprimate declanșează sindromul urticarian;

d) etapa următoare presupune introducerea treptată, pe rând, a unui aliment, din cele considerate ca „vinovate”, în dieta bolnavului. Dacă primul aliment introdus n-a declanșat nici o simptomatologie în primele 24 de ore, el va fi exclus din lista alimentelor presupuse alergenic, dar, pentru veridicitatea probei, va fi în continuare interzis. După o pauză de 2–3 zile, se va introduce un alt aliment din lista celor suspectate ca alergizante. Dacă nici acesta nu a produs nici un simptom în primele 24 de ore, se va face o pauză de 3–4 zile și se va introduce un al treilea aliment ș.a.m.d. Pentru a evita orice fel de eroare, alimentele incriminate drept alergenic vor fi introduse unul câte unul. Mai mult decât atât, celelalte alimente „suspecte” vor fi scoase din alimentație chiar dacă introducerea lor prealabilă nu a declanșat nici un simptom. În urma acestei probe, se poate întâmpla să avem un rezultat total negativ, în sensul că introducerea fiecărui aliment în parte în dieta bolnavului nu declanșează nici o simptomatologie;

e) etapa următoare a diagnosticului constă în introducerea în dieta bolnavului concomitent a câte două din alimentele incriminate drept alergenic. Se va recurge la combinații de câte două alimente până la epuizarea numărului de combinații posibile. Rezultatul poate fi în continuare negativ sau pozitiv. În prima eventualitate, se va continua investigarea combinând câte trei alimente incriminate. De regulă, experimentul nu va depăși combinația de trei alimente. În cazul când acest test (cu trei alimente combinate) dă rezultat negativ, posibilitatea ca încă unul sau mai multe alimente combinate cu cele trei să formeze un complex alergenic este de regulă exclusă. Se va conchide că nici unul din alimentele incriminate nu este vinovat de producerea simptomatologiei. În cazul când combinarea alimentelor declanșează simptomele, se va recomanda bolnavului pe viitor evitarea combinației respective;

f) în cazul când testul este pozitiv la unul din alimentele incriminate, acest lucru nu înseamnă neapărat că alimentul respectiv este

antigenic. Este posibil ca el să fie mai bogat în histamină, cum sunt de pildă căpșunile, conservele de pește, ciocolata etc. Pentru a dovedi antigenitatea alimentului dat, se va recurge la testarea cutanată cu acest aliment, prin scarificare sau injecție. Dacă acest test nu este concludent, se va încerca reproducerea unui test Prausnitz-Kiistner. În acest caz testul ar consta din injecția subcutanată de ser de la bolnavul alergic în țesutul subcutan al antebrațului unui martor sănătos. La câteva ore, în același loc se va injecta 0,2–0,5 ml din alimentul incriminat alergic. Dacă la locul injecției se produce, în decurs de câteva minute, un puternic fenomen inflamator, considerăm testul pozitiv. La locul injecției, unde s-a introdus o dată cu serul bolnavului alergic și anticorpii specifici, s-a produs o cuplare între acești anticorpi și alergenul testat (alimentul alergic). Această cuplare a dat naștere fenomenului inflamator local. Natura alergică a alimentului în acest caz este dovedită.

g) Radioallergosorbent Test (RAST). O apreciere critică a posibilităților, pe care le oferă procedeul RAST în diagnosticul alergiilor, a variabilității datelor obținute și a erorilor inerente, a fost făcută în 1980 de Academia Americană de Alergologie de către Evans, Oehling și colab. (1981) critică utilitatea metodei RAST în alerggia alimentară. Din studiile efectuate anterior s-a observat de altfel că nu există corelație netă, decât în cazurile cu o marcată hipersensibilitate între concentrația de IgE citotropice fixate în piele și organul de șoc, pe de o parte, și concentrația de IgE specifice circulante, pe de altă parte.

La 68 de pacienți (dintre care 20 alergici la pește, 20 la lapte și 28 la ouă) s-au efectuat testele cutanate: IgE totale (metoda PRIST), IgE specifice (RAST) și hemaglutinarea pasivă. Datele obținute cu ajutorul RAST sunt inferioare testelor cutanate. Autorul arată la utilitatea scăzută a RAST în alerggia alimentară, considerându-l un abuz nejustificat în stabilirea diagnosticului, cu atât mai mult că este o metodă de investigație costisitoare.

În timp ce Oehling și colaboratorii găsesc RAST pozitiv în numai 37% din cazurile cu alerggie alimentară, alți autori (Hoffman D. R., Haddad Z. H., 1974) îl consideră pozitiv în 75% din alergiile

alimentare (unele chiar la 13–14 alimente) studiate de acești autori la copii între 9 luni și 18 ani. Surprinzător este faptul că doi din pacienții studiați, cu eczeme severe, au avut RAST crescut la 13 din cele 14 alimente testate și RAST crescut la 13 alergeni inhalatori comuni. Titrul de IgE totale serice era la acești pacienți între 15000–120 000 U.I. ml.

Din multitudinea de alimente suspectate ca alergice, doar pentru trei s-au obținut rezultate pozitive demonstrate: batogul, boabele de soia și arahidele.

Natura alergică a acestor alimente a fost confirmată prin teste cutanate, transfer pasiv, test de provocare și RAST. Frațiunile alergice, proteice ale acestor alimente nu sunt distruse de enzimele sucurilor digestiv și, mai mult decât atât, ele pot fi absorbite neschimbate prin mucoasa intestinală.

Toate celelalte explorări de laborator cu caracter imunologic nu ne furnizează date precise. Astfel, testele de precipitare și hemaglutinare pasivă nu sunt specifice pentru detectarea anticorpilor de tip IgE. Testul de degranulare mastocitară este greu de executat. Dozarea de IgE serice totale, testul de transformare limfoblastică etc. sunt inutile, ele neavând nici o valoare în stabilirea diagnosticului etiologic de urticarie cronică alimentară.

Tratamentul urticariei alergice alimentare. Atât diagnosticul, cât și tratamentul urticariei alergice alimentare sunt probleme foarte dificile pentru medicul practician. În principiu, tratamentul urticariei alergice alimentare nu diferă de cel indicat în orice alergie. Primul pas în acest tratament este evitarea alimentului alergizant, lucru posibil când este vorba de un singur aliment, care a fost bine identificat. Această măsură conduce, de regulă, la dispariția simptomatologiei cutanate, digestive, respiratorii etc. Unii autori, care cred că poate exista și o polisensibilizare alimentară, consideră că detectarea tuturor alergenilor alimentari este greu de făcut, după cum este foarte greu de eliminat aceste alimente alergizante din alimentația bolnavului.

În literatură este descrisă eficacitatea cromoglicatului disodic (CGD) administrat *per os* în tratamentul preventiv al alergiei pro-

duse de alimente. Prezintă interes studiul efectuat de Kocoshis și Grybovski prin metoda dublu-orb pe un lot din 14 copii cu vârste cuprinse între 2-15 ani în scopul testării eficacității CGD în tratamentul alergiei alimentare. Unii dintre copii erau sensibili la lapte, iar alții la soia. Sensibilitatea la aceste alimente a fost demonstrată prin cel puțin trei teste de provocare, care au produs diaree la 48 de ore după ingestie. Tratamentul s-a început cu o dietă de eliminare, iar testul de provocare după 48 de ore de la începerea tratamentului cu CGD. Tratamentul cu CGD a fost eficace în 11 din 13 cazuri, în timp ce medicația placebo a oferit protecție în numai 3 din 9 cazuri.

Neffen H. și colab. (1980) au obținut rezultate foarte bune în 66% din cazurile de alergie alimentară însoțite de urticarie cronică după tratament cu Ketotifen 2 mg/zi repartizate în două doze egale. La toți pacienții incluși în acest grup, simptomatologia clinică apărea imediat (în mai puțin de 30 de minute de la ingestia alergenului alimentar). Aceasta presupune de fapt existența în toate aceste cazuri a unei reacții alergice de tip anafilactic. Alergenii alimentari incriminați în aceste cazuri au fost: ouălele, peștele, laptele, bananele, mazărea etc.

Ketotifenul, după părerea acestor autori, se poate administra și în scop de protecție cu 4 ore înaintea ingerării alimentului alergen, acest efect putând să persiste în jur de 6 ore.

În comparație cu Ketotifenul, rezultatele obținute prin tratamentul cu CGD sunt mai puțin concludente, acestea din urmă nereușind să blocheze reacțiile astmatice și manifestările urticariene care apăreau după ingestia anumitor alergeni alimentari. Explicația ar fi absorbția slabă a CGD (numai 0,8-1% din doza administrată) pe de o parte, iar pe de altă parte numărul redus de mecanisme ce induc alergia alimentară, fiind blocate de CGD. Spre deosebire de toate celelalte tipuri de urticarii, urticaria alergică nu este influențată în evoluția sa de stări emoționale (*stres*), de infecții cronice, de colopatii, de parazitoze intestinale coexistente etc.

Toate categoriile de urticarii au o cauză declanșatoare inițială, care adesea nu poate fi determinată cu precizie, retrospectiv. Pe parcurs însă, o multitudine de alți excitanți vin să se adauge pentru a

o întreține sau a exacerba puseurile urticariene. De la această regulă face excepție urticaria alergică care dispare complet în momentul înlăturării cauzei, adică a alergenului cauzal, declanșator al simptomatologiei alergice de tip urticarian.

În toate alergiile manifestate prin urticarii și declanșate prin excitanți introduși pe cale orală în baza unei analize foarte judicioasă conduse, se stabilește că de fapt aceste alergii sunt alimentare și nu digestive, ci generale, produse pe cale circulatorie. Iată argumentele în acest sens:

- apariția simptomelor în secunde sau minutele imediat următoare ingestiei alimentului incriminat alergen. În acest caz, se exclude posibilitatea pătrunderii acestui aliment în tubul digestiv, eventuala lui digestie, imposibilă în minutele următoare;

- în acest caz trebuie să admitem posibilitatea absorbției acestui aliment perlingual, chiar în cantități moleculare și, deci, introducerea lui în circuitul sanguin general.

Dacă această ipoteză este valabilă, atunci alimentul alergen se întâlnește cu anticorpii preformați în torentul sanguin și din combinarea lor reies toate fenomenele biochimice secundare și, evident, manifestările clinice caracteristice bolii alergice.

Acest lucru este cu atât mai verosimil cu cât trebuie să admitem un fapt ce nu trebuie dovedit și, anume, că alimentele pătrunse în tubul digestiv sunt descompuse în mod natural până la elementele lor de bază, și anume: aminoacizi, monozaharide, acizi grași. Ori, nici unul din aceste trei elemente nu pot să inducă, cu de la sine putere o stare alergică. Acest lucru nu trezește îndoială întrucât nici unul din componentele mai sus amintite nu pot constitui prin sine însuși componente alergice. Deci, dacă ar fi să admitem că alimentul este un alergen, atunci trebuie să presupunem două posibilități:

- alimentul ca atare pătrunde în sânge înainte de a fi digerat, posibil din cavitatea bucală, în cantități mici, moleculare și astfel declanșează fenomenele urticariene, alergice la alimente. Așa s-ar putea explica rapiditatea cu care se instalează fenomenele alergice (câteva minute). De altfel, pentru declanșarea unei reacții alergice

nu sunt necesare cantități mari de alergen (au fost descrise șocuri anafilactice induse de urme de penicilină rămase într-o seringă);

– din cauza unor defecte de digestie, anumite alimente nu sunt descompuse complet, pâna la cele mai simple principii alimentare. Incomplet degradate, anumite proteine pot stimula în timp sistemul imunoformator în a produce anticorpi specifici. În acest caz, simp-tomatologia se declanșează la câteva ore de la ingestia alimentului alergen.

Angioedemul și urticaria alergice produse de substanțe chimice

În epoca modernă de preparare semisintetică a alimentelor, *ingredientele* (accesorii din componența alimentelor, dar și a medicamentelor) devin, pe zi ce trece, tot mai frecvente și cu formule chimice foarte variate. În alimentele conservate se introduc curent în scopul conservării lor, precum și pentru a le corecta gustul, mirosul, culoarea o varietate de ingrediente.

Cercetări făcute în scopul de a preciza participarea ingredien-telor alimentare în reacțiile adverse au arătat că acestea nu sunt de neglijat. Este bine cunoscută intoleranța multor astmatici la tartra-zină, substanță introdusă în compoziția multor preparate alimentare pentru culoarea ei galbenă. Crizele de astm declanșate după alimen-tele conținând tartrazină sunt de mare intensitate și de lungă durată. Este totuși greu de spus dacă în urticaria cronică această substanță declanșează sindromul urticarian sau doar îl întreține. Un lucru este sigur și, anume, că ea îl poate exacerba prompt. Mecanismul acestor exacerbări este încă neelucidat. A fost observat faptul că cel puțin în unele cazuri de urticarie cronică, odată cu vindecarea ei, a dispărut și intoleranța la tartrazină. De aici s-a tras concluzia, nu întotdeauna întemeiată, că tartrazină n-ar constitui un alergen prin ea însăși.

Salicilații, substanțe cu largă întrebuințare la conservarea ali-mentelor, pot provoca și ei exacerbări similare în 20–45% din ca-zurile de urticarie cronică.

Ibero și colab. (1982), într-un studiu făcut asupra a 28 de copii, au stabilit că aditivele alimentare sunt în circa 58% din cazuri res-

ponsabile de reacțiile adverse alimentare, dintre care 34,21% erau generate de benzoați, iar 7, 81 % de acidul acetilsalicilic.

Freedman B. J. (1982) a tratat 32 de pacienți cu urticarie cronică numai cu regim simplu, din care au fost excluși așa ingredientii ca benzoații, coloranții artificiali ș.a. Autorul comunică rezultate excepționale în 81% din cazuri, fără nici un alt tratament. Concluzia logică pe care autorul o trage din acest experiment clinic este că aditivele alimentare joacă un rol major în urticaria și angioedemul cronic.

Rezultate asemănătoare au fost comunicate de către van Nunen și colab., pe un lot din 240 de pacienți cu urticarie cronică idiopatică cu sau fără angioedem, după 3 săptămâni de dietă din care au fost în totalitate eliminați acidul acetilsalicilic, benzoatul de sodiu, acidul benzoic, tartrazina, penicilina, salicilatul de sodiu și metabisulfitul. Prin această dietă au fost obținute rezultate foarte bune în 61% din cazuri (bolnavii rămânând asimptomatici pe parcursul tratamentului) și ameliorări în 13% din cazuri.

Aceste substanțe chimice se comportă ca haptene și pot deveni alergenice, legându-se de o proteină. În acest caz, consumate timp îndelungat, incită sistemul imunofocator în producerea de anticorpi specifici.

Adesea este foarte greu de depistat ingredientul capabil să inducă urticaria alergică. Atenția medicului și a pacientului se îndreaptă, de regulă, către alimentul declanșator (presupus declanșator) al urticariei, iar ingredientele sunt neglijate. Dar și în cazul când este bănuț sau chiar depistat, practic este imposibil de a dovedi mecanismul alergic de producere a urticariei de către acest ingredient. Și chiar dacă acest lucru ar fi posibil, consumul de timp și energie necesar pentru a dovedi acest mecanism este inutil. Eliminarea din hrana alergicului a alimentului, deci și a ingredientului respectiv, rezolvă rapid și eficient suferința fără vre-un tratament specific.

Angioedemul și urticaria alergice la medicamente

Se consideră că aproximativ 5% din bolnavi sunt spitalizați ca urmare a unor reacții adverse medicamentoase. Aceste reacții indesezirabile produse de medicament sunt condiționate de efectele secundare proprii medicamentelor respective, supradozajului, intoleranței, idiosincraziei sau alergiei.

Aproximativ 25–30% din reacțiile adverse la medicamente se manifestă prin leziuni cutanate. Urticaria este una dintre acestea și poate fi indusă de către medicament fie prin mecanism alergic (imunologic), fie prin mecanism nespecific.

Alergia medicamentoasă este relativ frecventă, întrucât ea reprezintă, după diverși autori, 30–40% din totalul reacțiilor adverse medicamentoase. Prin definiție, alergiia produsă de medicament are la bază un conflict imunologic. Acest lucru presupune o sensibilizare prealabilă a organismului la medicamentul respectiv sau la unul din produși care rezultă în organism din biotransformarea lui. Organismul astfel sensibilizat va produce anticorpi specifici împotriva acestui medicament (de regulă de tip IgE) sau limfocite T sensibilizate. În principiu, toate medicamentele pot provoca reacții alergice. Cele mai alergizante, însă, par a fi antibioticele (în special penicilinele), sulfamidele și aspirina.

Manifestările clinice produse de alergiia la medicamente sunt foarte variate. Ele pot viza anumite organe (piele, celule sanguine, ficat, rinichi, plămân etc.) sau pot fi sistemice (șocul anafilactic, vascularita, boala lupică).

Se știe că pentru a fi imunogenă o substanță chimică trebuie să fie mai întâi străină organismului și, în al doilea rând, să aibă o greutate moleculară mare, de regulă, peste 6 000. Medicamentele sunt, de regulă, compuși chimici simpli, total străini organismului, dar cu greutate moleculară mică. Este de asemenea știut că un compus chimic simplu nu poate induce formarea de anticorpi decât dacă este legat covalent de o macromoleculă, de regulă, proteică. În această situație medicamentul se comportă ca un antigen complet. Nelegat de o proteină el se comportă ca o haptenă care poate reac-

ționa specific cu anticorpii complementari lui, dar nu poate incita singur producerea de anticorpi.

În mediul biologic, medicamentele sunt molecule puțin sau deloc reactive. Uneori însă ele pot fi transformate în ficat în metaboliți reactivi. Este vorba mai ales de produși de oxidare, aldehide, capabile să reacționeze cu anumite proteine sanguine și să devină astfel antigene complete. Această biotransformare este dependentă de doi factori: „zestrea” enzimatică a individului și structura chimică a medicamentului.

Acest fapt poate explica o anumită predispoziție genetică a unor persoane sau familii la alergii medicamentoase.

Calitatea și intensitatea răspunsului imunologic depinde de o serie de factori printre care: structura chimică a medicamentului, calea de administrare, numărul administrărilor, potențialul imunologic al individului etc. În unele cazuri, medicamentul solicită factorii imunității umorale: limfocitele B, plasmocitele, producția de anticorpi de tip IgE, IgG etc., alteleori, imunitatea celulară: limfocitele T și limfokinele lor responsabile de manifestările alergice.

Conflictul imunologic ulterior dintre medicament și anticorpii complementari lui sau limfocitele sensibilizate va avea drept urmare manifestări clinice diverse și uneori imprecis definite.

Foarte schematic, reacțiile alergice la medicamente se pot încadra în tipurile importante de reacții imunologice (clasificarea lui Gell și Coombs) în care intervine atât alergia de tip imediat, umorală, mediată de anticorpi circulanți sau fixați pe mastocite, cât și alergia întârziată, tisulară, mediată de limfocite sensibilizate.

Reacția de tip I (reacția anafilactică):

- mediată de anticorpi de tip IgE (reagine)
- fixați pe mastocite, bazofile
- clinic: sindrom urticarian (urticarie și/sau edem angioneurotic)
- medicații alergizante: penicilinele, streptomcina, aspirina etc.

Reacția de tip II (reacția citotoxică):

- mediată de anticorpi de tip IgG și IgM – necesită antigeni bivalenți
- intervine în reacție complementul, care produce citoliza

– clinic: exantem medicamentos purpuric cu trombocitopenie, anemie hemolitică, leucopenie

– medicații alergizante: chinina, sărurile de aur, tetraciclina, cloramfenicolul, piramidonul

Reacția de tip III (tip boala serului):

– mediată de anticorpi de tip IgG și IgM

– se formează complexe imune care sunt fagocitate de granulocite – clinic: boala serului, vascularita alergică, exantem maculopapulos

– medicații alergizante: penicilinele, tiazidele etc.

Reacția de tip IV (alergică celulară de tip întârziat):

– mediată de limfocite T sensibilizate

– clinic: exantem maculos sau maculopapulos, exantem fix

– medicații alergizante: penicilinele, sulfamidele etc.

O asemenea clasificare făcută în scop didactic este evident artificială, întrucât în mecanismul de producere al alergiilor medicamentoase, fenomenele imunologice se intersectează, îmbrăcînd uneori forme complexe.

Reacțiile alergice de tip I (anafilactice) sunt generate de producerea excesivă de IgE. Acestea iau naștere în sistemul imunoformator al unor indivizi predispuși genetic, care sub influența unor medicamente produc acest tip de imunoglobuline. Caracteristica IgE este aceea de a se fixa prin fragmentul Fc pe mastocite tisulare sau pe leucocitele bazofile circulante, cu alte cuvinte sunt imunoglobuline citofile. Acest fapt le deosebește de celelalte imunoglobuline care sunt libere, circulante în umorile individului. Cuplarea antigenului medicamentos de IgE fixate pe membrana mastocitelor sau a leucocitelor bazofile declanșează degranularea acestor celule. Acest fenomen poate avea loc numai dacă cuplarea antigenului (medicamentul) de anticorpus specific (IgE) se face bivalent. Rezultatul acestei atracții și cuplări specifice este eliberarea brutală a granulelor mastocitare care conțin mediatori diverși (histamină, heparină, prostaglandine etc.), precum și factori chemotactici pentru eozinofile, neutrofile etc.

Manifestările clinice ale reacției alergice de tip I survin în secunde sau minutele următoare administrării medicamentului. Ele

sunt secundare efectelor pe care histamina (și alți mediatori) le produce local sau general în momentul eliberării lor din mastocit. Durata acestui tip de reacție este variabilă, de la 30 la 60 minute. De regulă, este fugace și cedează după întreruperea administrării medicamentului alergizant. Din această categorie de reacții alergice fac parte urticariile acute, edemul angioneurotic, socul anafilactic etc.

Medicamentele, cel mai des incriminate în acest tip de reacție, sunt penicilinele, novocaina, sulfamidele, vitamina B₁, piramidonul, aspirina, hormonii etc.

Reacțiile alergice de tip II (citotoxice) sunt provocate, de asemenea, de un medicament sau de un produs al acestuia rezultat din biotransformare, care se fixează covalent de membrana celulară a unor celule, de regulă elemente figurate ale sângelui. Se formează astfel un complex (medicament + celulă) care devine antigenic putând să inducă formarea de anticorpi de tip IgG sau IgM. Conflictul imunologic se va desfășura la suprafața celulei producând activarea locală a complementului și liza celulei respective. Acest tip de reacție poate explica anumite anemii hemolitice, leucopenii sau trombocitopenii survenite după administrarea de peniciline, alfa-metildopa, sulfamide etc.

Reacțiile alergice de tip III (prin complexe imune) sunt urmarea formării unor complexe imune între anticorpii de tip IgG și alergenul medicamentos prezent în exces în torrentul circulator. Aceste complexe, o dată formate, neputând fi eliminate rapid prin sistemul reticuloendotelial, se vor depune la nivelul membranei bazale a endoteliului capilar și, în special, în glomerulii renali, piele și sinovialele articulațiilor. Aceste depozite formate din complexe de antigen-anticorp, declanșează activarea locală a complementului și a anafilatoxinelor (C_{3a}, C_{5a}), care la rândul lor sunt capabile să inducă descărcarea depozitelor de mediatori. În aceste locuri, datorită factorilor chemotactici eliberați din endoteliul vascular învecinat lezat, se poate observa un aflux de neutrofile în decurs de câteva ore de la declanșarea reacției. Neutrofilele eliberează la locul reacției enzime lizozomale care depășesc prin acțiunea lor limita fiziologicului, dis-

trugând epiteliile vasculare și producând hemoragii locale sau chiar fenomene de tromboză (vizibile mai ales în glomerulii renali).

Cel mai des acest tablou clinic se poate observa după administrarea de peniciline, sulfamide, novocaină etc.

Reacțiile alergice de tip IV (hipersensibilitatea de tip întârziat) „pune în mișcare” imunitatea celulară. Locul anticorpilor este luat aici de limfocitul T sensibilizat. În contact cu antigenul, prezentat de către macrofag, limfocitele T se vor multiplica și se vor diferenția în limfocite T efector, capabile să secrete limfokine, în limfocite T cu memorie și în limfocite T dotate cu activitate citolitică.

Principalul rol al limfokinelor este să atragă la locul reacției imunologice, care are loc între alergen și limfocitul T sensibilizat, efector, monocite și macrofagi. Acestea, la rândul lor, inițiază și finalizează procesul inflamator local, neutralizând antigenul (alergenul).

Această reacție inflamatorie alergică, prin esență celulară, se desfășoară lent, atingând apogeul în 24–48 de ore, din care motiv și este numită reacție de tip întârziat sau de tip tuberculinic, deoarece se desfășoară după modelul intradermoreacției la tuberculină.

Prototipul reacției alergice de tip întârziat este dermatita alergică de contact. Ea poate fi produsă de antibiotice, anestezice locale etc.

Sindromul urticarian de natură alergică declanșat de medicamente se încadrează în tipurile I și III de reacție alergică.

Alături de aceste reacții alergice la medicamente, pot apărea o serie de manifestări clinice declanșate de medicamente, foarte asemănătoare cu manifestările alergice, dar fără substrat imunologic.

Indiferent de mecanismul de producere (alergic sau nealergic), interrelația dintre medicament și sindromul urticarian poate apărea sub următoarele forme clinice:

- medicamentul declanșează sindromul urticarian ori de câte ori este administrat;
- medicamentul exacerbează un sindrom urticarian preexistent;
- medicamentul cronicizează sindromul urticarian.

În primul caz, mecanismul de producere a urticariei poate fi imunologic (alergic). De regulă, în această situație manifestările

clinice sunt dramatice și apar imediat, la cantități deosebit de mici de medicament administrat.

În cazul al doilea, mecanismul prin care acționează medicamentul este de cele mai multe ori neimunologic. Anumite particularități clinice dau posibilitate medicului practician să deosebească mecanismul nealergic de producere a sindromului urticarian în aceste cazuri. Această distincție este importantă întrucât un medicament alergizant nu mai poate fi utilizat la bolnavul sensibilizat la acest medicament, în timp ce în cazul în care urticaria la un anumit medicament se declanșiază prin mecanism neimunologic, tratamentul patologiei de fond a bolnavului conduce la tolerarea, în majoritatea cazurilor, a medicamentului respectiv. Antiinflamatoarele nesteroidice pot declanșa sindromul urticarian, dar mai frecvent îl exacerbează pe cel cronic. Mai mult decât atât, antibioticele pot induce, pe acest fond de urticarie cronică, stări de șoc anafilactoid.

Antibioticele utilizate în nutriția animalelor variază în funcție de țară și autoritățile locale. În general, sunt folosite tetraciclinele (oxi- și clortetraciclina) și macrolidele (oleandomicina, spiramicina, tilosina). Unele țări preferă penicilinele, pentru costul lor redus. Utilizarea de antibiotice în hrana animalelor s-a soldat cu:

- creșterea accidentelor alergice, manifestate mai ales prin sindroame urticariene;
- creșterea progresivă a fenomenului de rezistență microbiană la antibiotice a unor germeni patogeni.

Trebuie ținut cont de faptul că aceste antibiotice, administrate animalelor, se elimină și se regăsesc în lapte, în derivatele obținute din lapte, în ouă etc.

Aceste circumstanțe îngreuează deosebit de mult munca medicului practician și chiar a alergologului, deoarece există posibilitatea unei alergizări „obscură” (prin alimente) la antibiotice, precum și a cronicizării simptomelor clinice de pe urma antibioticelor introduse în organism nu ca medicamente, ci ca proteine alimentare.

La ora actuală, nu dispunem de un test „in vitro” care să ne permită să diagnosticăm într-o manieră sigură o alergie medicamentoasă. Se pot utiliza, în unele cazuri, anumite teste de laborator care

permit a presupune că medicamentul respectiv a produs în organism anticorpi specifici sau limfocite sensibilizate dirijate specific împotriva lui.

Totuși, chiar dacă rezultatele la oricare din aceste teste sunt negative, nu se poate exclude alergia la medicamentul cercetat. Și, în mod invers, chiar dacă toate aceste teste dau rezultate pozitive pentru un anumit medicament, nu se poate susține cu certitudine că medicamentul respectiv este alergen.

Evidențierea IgE specifice

- RAST („radioallergosorbent test“)
- Testul de eliberare a histaminei leucocitare

Evidențierea IgG sau IgM specifice

- Hemaglutinarea
- Testul Coombs
- Fixarea complementului

Studiul imunității celulare

- T.T.L. (testul de transformare limfoblastică)
- Testul de inhibare a migrării macrofagilor.

Anumite dificultăți care reies din mecanismul intim al alergiei medicamentoase micșorează valoarea acestor teste și scad interesul practicianului față de ele. De exemplu:

– imposibilitatea medicului de a cunoaște, la un moment dat, alergenul real. Se știe că de foarte multe ori nu medicamentul în sine este alergen, ci un anume produs al biotransformării lui. Acest produs este cel care induce producția de anticorpi strict specifici lui. Anticorpii direcționați de haptena, care rezultă din metabolizarea în organism a medicamentului original, reacționează slab sau deloc cu acesta. Singura excepție de la această regulă sunt beta-lactamele care dau naștere ușor, chiar *in vitro*, unei grupări (peniciloil) foarte reactive cu proteinele. Acest radical este principalul determinant antigenic al penicilinei și este responsabil de multe reacții alergice la acest antibiotic.

– caracterul monovalent al compuşilor chimici constituie o altă dificultate care intervine în aprecierea fidelă a testelor imunologice de laborator. Pentru a produce o reacție alergică de tip ana-

filactic, un antigen trebuie să fie plurivalent. La ora actuală, nu există astfel de alergeni medicamentoși, în afară de penicilină, pentru care s-a putut obține un derivat de acest fel (peniciloil-polilizina) capabil să se comporte ca un antigen plurivalent.

– chiar dacă sunt relativ ușor de pus în evidență, anticorpii anti-medicațioși, simpla lor prezență în sânge, nu constituie o condiție suficientă pentru a se afirma natura alergică a unei reacții medicamentoase. Se pot pune astfel în evidență anticorpi specifici la pacienți care tolerează totuși medicamentul incriminat alergen. Prezența acestor anticorpi, expresia expunerii unui anumit subiect la medicamentul respectiv, nu constituie o dovadă pentru a afirma rolul patogen al acestuia. Astfel, A. de Weck citează într-un studiu (1972) că 95% din populația Elveției prezintă anticorpi antipenicilină.

Contrar testelor *in vitro*, care prezintă un interes redus în alergia la medicamente, testele cutanate se dovedesc utile în diagnosticul alergiilor de tip I din care face parte și sindromul urticarian de natură alergică. De aceea, diagnosticul etiologiei medicamentoase a unei manifestări urticariene se bazează pe investigațiile clinice și, în ultimă instanță, pe o anamneză minuțioasă și pe testele cutanate, acolo unde natura chimică a medicamentelor permite efectuarea acestora. În situațiile, în care se pot efectua testele de provocare, sunt, de asemenea, de un folos real în precizarea etiologiei unei alergii la medicament.

Insistăm asupra faptului că în afară de alte date privitoare la terenul patologic, alergic, atopic al bolnavului, precum și patologia lui de fond actuală, anamneza trebuie să răspundă precis la câteva întrebări, și anume:

– dacă sindromul urticarian este declanșat strict de medicamentul incriminat alergen, dacă încetează la scurt timp, ore-zile după întreruperea lui și reapare din nou în momentul când același medicament este administrat la același bolnav;

– dacă alături de medicamentul suspectat ca alergizant mai sunt și alte medicamente, alimente sau situații (*stres*, efort etc.), care declanșează aceleași simptome;

– dacă medicamentul exacerbează un sindrom urticarian pre-existent;

– dacă medicamentul incriminat ca alergizant a mai fost administrat înainte de apariția erupției urticariene și a fost tolerat;

– dacă același medicament a mai fost administrat la un interval variabil de timp după ce a declanșat sindromul urticarian și a fost totuși tolerat;

– și, în sfârșit, la ce interval de timp după începerea tratamentului (după a câta doză) s-a declanșat sindromul urticarian și la cât timp după ultima administrare.

Evident că răspunsurile la aceste întrebări au o valoare practică deosebită. Când manifestările clinice sunt declanșate strict de medicamentul suspectat ca alergizant și încetează o dată cu șansele ca acest medicament să producă sindromul urticarian prin mecanism alergic cresc evident. În celelalte situații trebuie căutată și o altă cauză care poate declanșa sau întreține sindromul urticarian.

În toate aceste cazuri, testele cutanate au o valoare incontestabilă atunci când medicamentul este solubil în apă și nu este iritant pentru tegumente. Testul cutanat efectuat solitar, fără martor, nu prezintă o valoare semnificativă. De asemenea pot exista teste cutanate fals negative sau fals pozitive. Și, în sfârșit, nu trebuie uitat faptul că testele la medicamente sunt de foarte multe ori periculoase, putând să declanșeze reacții de tip anafilactic. Tocmai din aceste motive noi nu efectuăm teste medicamentoase decât la cererea expresă a medicului curant și numai în timpul spitalizării, niciodată în ambulator. Chiar și în aceste condiții trebuie să se țină cont de câteva reguli:

– să fie evitate atunci când din anamneză reiese foarte clar că bolnavul a făcut șoc anafilactic la medicamentele sau medicamentul pe care vrem să-l testăm;

– testările cu medicamentele care comportă un risc major, cum sunt penicilinele, streptomcina, anestezicele locale, antalgicele, substanțele de contrast etc. trebuie făcute cu foarte mare atenție, în prezența medicului și după o prealabilă analiză minuțioasă a cazului;

– trusa de urgență trebuie să fie întotdeauna la îndemână, când se practică aceste teste.

Testele de provocare se efectuează în cazul în care nu se pot efectua testele cutanate. Această situație se impune când medicamentele de testat sunt iritante pentru piele sau când bolnavul a primit mai multe medicamente dintr-o dată dintre care unele nu se pot testa cutanat. Pentru aceasta, se întrerupe medicația bolnavului pentru o perioadă de 24–48 de ore. Uneori, acest lucru este greu de făcut din cauza suferinței *de bază* a bolnavului, care reclamă o medicație permanentă. Mai mult decât atât, testul de provocare nu este lipsit de pericol.

Ca și în cazul testelor cutanate, testul de provocare nu are valoare diagnostică dacă nu este dublat de testul martor la același bolnav. Tocmai de aceea noi obișnuim să facem testul cu medicație placebo și testul la medicamentul incriminat alergen fără ca bolnavul să știe care este testul real și care este martorul. Testul de provocare este cel mai valoros dintre testele de investigație utilizate în alergologia medicamentoasă, pentru că el reproduce la bolnav situația reală, obiectivă a impactului medicament-pacient.

Uneori, e greu de făcut dovada mecanismului alergic de producere a fenomenelor urticariene pe această cale.

În principiu, este absolut obligatoriu de a verifica o alergie la un medicament indiferent sub ce formă clinică se manifestă (astm bronșic, urticarie, edem Quincke, șoc anafilactic etc.), întrucât această alergie persistă timp indefinit în memoria imunologică a individului respectiv, iar medicamentul alergen trebuie scos din uzul terapeutic al alergicului. Această măsură poate fi în egală măsură avantajoasă și dezavantajoasă, întrucât este la fel de periculos să administreză unui bolnav alergic medicamentul alergizant, ca și să-l lipsești pe un bolnav de un medicament absolut indispensabil pe motiv că este alergizant când de fapt nu ești sigur de aceasta.

Testul de provocare trebuie făcut, însă, cu mare prudență și întotdeauna cu măsurile de reanimare la îndemână.

Tratamentul alergiilor medicamentoase de tip I exprimate prin manifestări clinice urticariene este profilactic. Se indică evitarea

abuzivă a medicamentelor. Anamneza scoate în evidență reacțiile alergice existente în antecedentele bolnavului. În cazul în care acesta a avut reacții de tip urticarian la penicilină, de pildă, se va interzice utilizarea în continuare a oricărei peniciline, dat fiind că asemănarea structurală a penicinelor este foarte mare, la fel și posibilitatea reacțiilor încrucișate de tip alergic (imunologic) la diferite peniciline.

În situații excepționale, se poate face hiposensibilizarea la antibiotice sub protecție de antihistaminice și eventual de cortizonice.

Tratamentul alergiei medicamentoase cu sau fără manifestări urticariene este preventiv. Se interzice utilizarea pe viitor în terapia bolnavului a medicamentului alergen. În cazul când are loc un episod acut de alergie medicamentoasă, acesta va fi tratat în funcție de gravitatea sa.

Antihistaminicele vor fi utilizate în caz de urticarie însoțită sau nu de edem angioneurotic. Când acesta din urmă este masiv, vor fi utilizate și cortizonice sub forma hemisuccinatului de hidrocortizon în doze de 100 mg, o dată sau de două ori pe zi administrat 2-3 zile la rând.

Dacă manifestările urticariene se însoțesc și de fenomene de soc anafilactic, se va administra și adrenalină de 1% subcutanat (0,1-0,2 ml) și se va instala perfuzie cu ser fiziologic sau glucoză de 5%, în care se va introduce adrenalină 0,5 ml. Perfuzia va fi menținută până la revenirea la normal a tensiunii arteriale și până la dispariția fenomenelor de șoc anafilactic.

După cum se poate observa, urticaria alergică indusă de substanțele chimice trebuie privită în toată complexitatea ei, având în vedere posibilitățile multiple prin care organismul poate veni în contact cu substanța chimică alergizantă prin alimente (ingrediente), prin contact etc.

Anamneza joacă un rol foarte important în stabilirea diagnosticului etiologic.

Angioedemul și urticaria alergice la înțepături de insecte

În fiecare an, mii de persoane suferă reacții moderate, ce pot lua uneori un caracter fatal de pe urma înțepăturilor de insecte. Majoritatea acestor reacții sunt alergice, iar medicul practician trebuie să fie pus în temă atât cu frecvența din ce în ce mai crescută a acestor reacții, cât și cu faptul că unele dintre ele pot pune în pericol viața omului.

Înțepăturile diverselor insecte pot cauza atât reacții locale, cât și generale, cu o gamă simptomatică largă, începând de la reacții urticariene mai mult sau mai puțin generalizate până la șocul anafilactic.

Reacții de tip imediat pot fi provocate de o multitudine de insecte, dar cele mai principale sunt albine și viespea. Aceleași insecte pot provoca și reacții de tip întârziat. Aceste reacții apar, de regulă, ca urmare a alergizării la conținutul salivar al insectei. Ele sînt însă rare și se manifestă prin erupții urticariene generalizate sau suferințe de tip boala serului.

Înțepătura de insecte poate produce însă și alte manifestări clinice cum ar fi, de exemplu, astmul bronșic, rinite, tulburări gastro-intestinale etc.

Vârsta medie a incidenței maxime a reacțiilor alergice sistemice la înțepături de insecte este de 30 de ani, dar au fost semnalate cazuri de reacții mortale chiar și la vârsta de 4 ani.

Starea atopică nu este absolut indispensabilă și se pare că nu constituie o „calitate” favorizantă a reacțiilor alergice care apar la înțepăturile de insecte. Aproximativ 70% din persoanele care fac reacții alergice la înțepături de insecte nu prezintă antecedente atopice.

Cele mai frecvente cazuri de urticarii sau reacții sistemice secundare înțepăturilor de insecte se semnalează în lunile iulie-septembrie, evident legate de activitatea maximă a insectelor.

Manifestările clinice generate de înțepăturile de insecte îmbracă o gamă largă de aspecte. La o persoană normală, înțepătura produce, de regulă, o durere vie locală, care poate dura o perioadă variabilă de timp (câteva minute sau mai mult). Pe măsură ce durerea

se atenuază, pe locul înțepăturii apare un eritem care se mărește progresiv, concomitent cu o zonă de indurație. Eritemul și edemul subiacent se însoțesc, de cele mai multe ori, de o durere surdă și senzație imperioasă de prurit. Toate aceste simptome regresează treptat până la dispariție în 24 ore. Uneori, însă, edemele produse prin înțepătura de insecte, mai ales cele de albină sau de viespe, dacă sînt localizate la un membru, pot dura câteva zile. Nu este exclus ca acestea să ascundă o alergie la veninul de insecte. Oricum, ele trebuie privite ca atare și investigate în acest sens.

Trebuie făcut diagnosticul diferențial între aceste înțepături unice, care generează tabloul descris mai sus, și înțepăturile multiple survenite în același timp la un individ, care se încadrează în reacțiile toxice ce pot surveni după 10 sau mai multe înțepături simultane produse de aceleași insecte la un singur individ. Acestea se manifestă atât prin fenomene cutanate, cât și prin reacții generale, ca de pildă: simptome gastrointestinale (greturi, diaree, dureri colicative, vărsături etc.), vertijă, cefalee difuză, febră, frison, sincopă, colaps etc. Adeseori este greu de diferențiat aceste simptome de șocul alergic. Din punct de vedere practic, este mai corect ca aceste cazuri să fie interpretate, cel puțin pentru început, ca reacții de tip anafilactic și să fie tratate respectiv.

Reacțiile sistemice, care apar după înțepătura de insecte, pot fi clasificate în două mari categorii: de tip imediat și de tip întârziat. Diagnosticul etiologic al reacțiilor de tip imediat se pune destul de greu deoarece ele sunt variate ca aspect clinic: urticarie generalizată, crize de astm bronșic, angioedem, simptome gastro-intestinale, rinite, șoc. Anamneza atentă este mai folositoare în aceste situații, decât oricare altă investigație. Cu cât este mai scurt intervalul de la înțepătură și până la apariția simptomelor clinice, cu atât manifestările sunt mai brutale și mai severe. De asemenea, experiența clinică a arătat că dacă un individ a făcut o reacție sistemică la înțepătură de insectă aceasta va crește în intensitate și severitate cu fiecare nouă înțepătură și practic este imposibil de prevăzut evoluția acestei situații. Există și situații inverse, când cu fiecare nouă înțepătură simptomele au un caracter din ce în ce mai atenuat, dar aceste

cazuri sunt rare. În literatura de specialitate se acordă o atenție deosebită acestor reacții anafilactice. Ele pot apărea la 10–75 minute după ce s-a produs înțepătura și dacă nu sînt luate imediat măsuri de tratament pot conduce la un sfârșit fatal.

De foarte multe ori, aceste reacții se manifestă prin urticarii generalizate, cu sau fără fenomene de angioedem, uneori însoțite de fenomene de edem glotic. Și în aceste cazuri tratamentul trebuie făcut energetic, la fel ca și în șocul anafilactic.

Reacțiile de tip întârziat, care survin după înțepătura de insecte, pot fi, la rîndul lor, locale sau sistemice. Răspunsul local întârziat se extinde și evoluează în următoarele ore după înțepătură cuprinzând o mare parte din regiunea înconjurătoare. Când aceasta s-a produs la unul din membre sau la extremitatea cefalică, alături de edem apare eritem și prurit, o senzație de greutate și de durere „mocnită” profundă, senzație de distensie, de tensiune locală. Suferința poate persista astfel o săptămână, iar regresivitatea simptomelor se face foarte încet.

Reacțiile sistemice de tip întârziat pot apărea după câteva ore sau, după părerea unor autori, chiar la 14 zile după ce a avut loc înțepătura de insectă. Mecanismul de producere a simptomelor în cazurile de la urmă este asemănător bolii serului, iar simptomatologia îmbracă un aspect similar: poliartralgie, limfadenopatie, febră, urticarie generalizată, uneori purpură. Au fost menționate și alte manifestări ale alergiei de tip întârziat, care apare după înțepăturile de insecte: sindrom nefrotic, encefalopatie, vasculită alergică, nevrită periferică etc. Insectele, care produc toate aceste simptome, sunt, de regulă, himenopterele, din categoria cărora cele mai frecvente la noi în țară sunt albinele și viespile.

Rareori diagnosticul etiologic nu este pus dintr-odată, de cele mai multe ori bolnavul precizînd momentul când s-a produs înțepătura. Este mai greu de făcut diagnosticul etiologic în cazul reacțiilor alergice de tip întârziat și tocmai de aceea trebuie avută în vedere, în fața unor astfel de manifestări, și această posibilitate. Pacienții „obișnuiți” cu reacțiile imediate (toxice, alergice sau banale), care apar după înțepături de insecte trec cu vederea și, chiar dacă-și

amintesc episodul „acut” al înțepăturii, nu-l bagă în seamă, crezându-l nesemnificativ. Medicul trebuie să insiste în anamneză asupra unor astfel de eventualități.

Țânțarii și puricii sunt adesea cauza unor leziuni pruriginoase, generalizate, secundare înțepăturilor produse de ele și a căror salivă are efect iritant la locul înțepăturii. Aceste leziuni nu sunt severe, iar diagnosticul este ușor de pus. Ele survin mai ales în cursul nopții. Înțepăturile de țânțar sunt localizate pe părțile descoperite, în timp ce înțepăturile de purici sunt grupate și sunt întâlnite mai ales pe părțile acoperite de haine. Ambele tipuri de leziuni sunt centrate de un mic punct hemoragic (locul înțepăturii). Rareori în diagnosticul etiologic se poate face confuzia cu erupțiile de tip urticarian.

În general, leziunile tegumentare localizate sau generalizate, precum și manifestările sistemice, care apar în urma înțepăturilor de insecte, sunt ușor de diagnosticat pe baza unei anamneze minuțioase, făcute conștiincios. Când există totuși un dubiu și mai ales când se pune în discuție posibilitatea unui tratament hiposensibilizant, pentru confirmarea diagnosticului etiologic se vor face teste cutanate.

În toate cazurile de reacții cutanate localizate sau generalizate, precum și în reacțiile sistemice apărute după înțepăturile de insecte, testele cutanate trebuie făcute cu mare grijă, deoarece pot provoca accidente, uneori redutabile (caz de șoc la diluția de 1/100000). Este indicat ca testarea să înceapă cu diluții de 1/1 000 000, mai întâi prin înțepătură, apoi prin scarificare, și în cele din urmă prin injecție intradermică. Dacă testul cutanat este intens pozitiv la diluția de 1/100 000, hiposensibilizarea se va începe la diluția de 1/1 000 000. Testele cutanate vor fi citite la 15–30 de minute și la 24–48 de ore pentru a nu trece cu vederea anumite reacții alergice de tip întârziat.

Tratamentul reacțiilor care apar după înțepături de insecte va fi făcut în două etape:

– tratamentul imediat va fi cu atât mai complex cu cât starea generală a bolnavului este mai îngrijorătoare. Orice reacție sistemică însă, indiferent de gravitatea ei, va fi considerată ca urgență și se va institui tratamentul corespunzător. Chiar dacă în primul mo-

ment reacția generală are aspectul unei banale erupții urticariene generalizate, ea va fi privită cu toată seriozitatea, întrucât evoluția unei reacții anafilactice este imprevizibilă și uneori poate evolua către exitus.

Orice instituție medicală (cabinet de întreținere, circumscripție rurală sau urbană, policlinică, cameră de gardă etc.) trebuie să aibă în dotare o trusă „de urgență” cu un minimum de instrumentar și medicamente, absolut necesare pentru asemenea situații:

- 1 seringă de 1 ml;
- 2 seringi de 10 sau 20 ml;
- un garou;
- ace pentru injecții subcutanate și injecții intravenoase;
- tensiometru;
- hemisuccinat de hidrocortizon 25 mg, fiole, nr. 40;
- adrenalină, sol. de 1% fiole, nr. 3-4;
- glucoză de 5% și ser fiziologic, câte 2-3 pungi de fiecare.

Măsurile de urgență, care se vor institui în cazul unor reacții sistemice după înțepătura de insectă, trebuie învățate în prealabil „pe dinafară” în așa fel încât la momentul oportun ele să se desfășoare „automat”, fără ezitări. Orice pierdere de timp în aceste situații poate costa viața bolnavului. Printre manevrele de urgență se numără:

- se încearca, în primul rând, să se scoată acul insectei de la locul înțepăturii. Dintre toate insectele, care produc înțepături, numai albina lasă acul la locul înțepăturii. Scoaterea acestuia trebuie să se facă rapid înainte ca veninul să se scurgă din sacul situat în prelungirea stiletului albinei în locul înțepăturii. Este de preferat să se prindă acest ac între unghii fără să se preseze locul (și în nici un caz nu se va freca locul înțepăturii, întrucât acest gest duce la împrăștierea veninului). Se va încerca, dacă este posibil, să se sugă veninul de la locul înțepăturii. Dacă înțepătura s-a produs la una din extremități, se va aplica un garou deasupra ei pentru a împiedica pătrunderea veninului în circulația generală;

- se va injecta imediat, dacă înțepătura s-a produs pe unul din membre sau pe trunchi, 0,1-0,2 ml soluție de Adrenalină de 1% la locul înțepăturii. Aceeași doză se poate repeta după 5-20 de mi-

nute, dacă evoluția se înrăutățește sau nu are tendință să se îmbunătățească;

- este neapărat necesar ca în timpul imediat următor să se instaleze o perfuzie cu Glucoza de 5%, la care se va adăuga hemisuccinat de Hidrocortizon 100 mg; pe parcurs, în funcție de starea pacientului, se vor mai adăuga câte 100 mg, la nevoie. Dacă tensiunea arterială are tendință să scadă, se va adăuga în aceeași perfuzie 0,3–0,4 ml de adrenalină de 1%;

- perfuzia se va menține atâta timp cât tensiunea arterială nu revine la valori normale. La nevoie, se va adăuga soluție de ser fiziologic și adrenalină 0,2 ml;

- se va administra, de asemenea, un antihistaminic (Tavegyl, Hidroxizin) *per os* sau intramuscular. Este recomandabil să se administreze numai o jumătate din doza uzuală de antihistaminice având în vedere că tensiunea arterială poate să scadă și mai mult în urma administrării acestora;

- dacă concomitent cu reacția anafilactică se instalează un prurit generalizat, tenace, care nu cedează după administrarea de Adrenalină sau/și Hemisuccinat de hidrocortizon, se va injecta Calciu gluconat de 10%, lent, 10–20 ml intravenos;

- la nevoie, se va administra și oxigen sub mască.

În cazul când erupția urticariană este localizată numai la locul înțepăturii, se vor administra antihistaminice, comprese locale reci, eventual Hemisuccinat de hidrocortizon, 50–100 mg intravenos.

Pentru etapa de perspectivă, tratamentul hiposensibilizant stă în toate aceste cazuri pe primul plan. Acest tratament este apanajul specialiștilor, care în prealabil testează sensibilitatea pacientului și, în funcție de aceasta, instituie la doza minimă inițială și în mod gradat tratamentul hiposensibilizant.

Angioedemul și urticaria alergice prin alergeni inhalați

Alergenii inhalați (praful de casă, polenul, păr de animale, mușgaiurile etc.), deși destul de rar, pot constitui, totuși, agenți declanșatori ai sindromului urticarian. În toate aceste cazuri, însă, urti-

caria apare în puseuri acute fiind însoțită și de alte manifestări clinice caracteristice alergiei (rinite, crize de astm etc.). Depistarea alergenului cauzal în toate aceste cazuri este destul de simplă, întrucât simptomatologia se declanșează ori de câte ori bolnavul vine în contact cu alergenul cauzal și dispăre la scurt timp după ce bolnavul iese din „sfera de influență” a acestuia.

Angioedemul și urticaria alergice parazitare

Parazitozele digestive ocupă un loc deosebit de important în patologie. În urticaria cronică, parazitozele digestive pot ocupa un loc important. În cazuistica noastră, 56% din bolnavii urticarieni au prezentat parazitoze digestive. Cu toate acestea, în baza experienței clinice dublate de proba terapeutică, parazitozele digestive trebuie privite cu mult discernământ în interrelația lor cu sindromul urticarian. Acest lucru este justificat de faptul că deseori examenele parazitologice negative nu pot nega participarea acestora la procesul urticarian, iar pe de altă parte, examenele pozitive nu înseamnă neapărat participarea paraziților la suferința urticariană, întrucât este știut că se întâlnesc în populație destul de frecvent purtători sănătoși.

Trebuie de avut în vedere și faptul că parazitozele digestive nu participă direct la procesul urticarian. Ele pot provoca o serie de afecțiuni ca duodenite, colite, rectite, diskinezii biliare etc., care pot reprezenta factori de întreținere a unei urticarii cronice. În același timp, microtraumatismele exercitate de paraziți asupra peretelui intestinal pot constitui fără îndoială poarta de intrare pentru diferiți microbi. Aceasta explică dezvoltarea frecventă a colibacilozelor la purtătorii de paraziți intestinali.

Tulburările de digestie și de absorbție pe care paraziții le determină prin mecanisme variate, ca de pildă inhibarea unor mecanisme enzimatică, modificări histologice de mucoasă intestinală etc. pot favoriza absorbția unor principii alimentare incomplet digerate sau toxice. Acestea, la rândul lor, induc fie fenomene alergice, de sensibilizare, fie direct descărcări ale unor depozite naturale de histamină.

Toxinele, pe care le elimină paraziții, pe lângă rolul lor direct în producerea sindromului urticarian, pot fi și cauza unor tulburări neuropsihice mai mult sau mai puțin importante. La copiii mici mai ales au fost citate frecvent modificări de comportament, de memorie, de atenție sau de concentrație. Dar și la adulți, mai ales la femei, am întâlnit cazuri de sindroame depresive, obsesivofobice, maniacale, provocate de prezența a diverși paraziți digestivi.

Manifestările cutanate așa ca prurit simplu dar tenace, urticarie cronică, edem Quincke etc., se întâlnesc mai în toate parazitозele digestive asociate sau nu de manifestări digestive sau generale dintre cele mai variate.

Parazitозele, cele mai frecvent întâlnite și incriminate în urticariile cronice, sunt lambliazele, teniazele, ascaridoza, oxiuraza, trichineloza. Manifestările urticariene provocate de paraziți trebuie cunoscute de medicul practician și atribuite adevăratei lor cauze, pentru ca tratamentul instituit să fie rațional și eficace.

Lambliaza a fost întâlnită în urticaria cronică în proporție de 49,2%. Foarte mulți autori confirmă legătura dintre lambliază și urticarie. Într-un studiu întreprins de colegii români în legătură cu participarea lambliazei în procesul urticarian cronic, se menționează că din 256 cazuri însoțite de fenomene urticariene, relația parazit-simptomatologie clinică urticariană a fost stabilită în 65% din cazuri. Dovada acestei relații directe a fost făcută prin proba terapeutică.

Prezența ascarizilor în tubul digestiv poate provoca, de asemenea, manifestări cutanate (prurit, urticarie cu evoluție cronică etc.). În cazuistica română, această simptomatologie secundară unei infestații cu ascarizi a fost întâlnită în 11,5% din cazuri. De foarte multe ori simptomele cutanate au fost însoțite și de alte suferințe (digestive, nervoase etc.).

Un capitol neglijat în etiopatogenia urticariilor cronice este cel al micozelor. *Candida albicans* este întâlnită astăzi din ce în ce mai frecvent ca urmare a utilizării antibioticelor și cortizonicelor care modifică flora digestivă, scad rezistența organismului, favorizând astfel dezvoltarea acestei micoze. În candidoze manifestările de urticarie cronică se asociază, de regulă, cu tulburări digestive (sen-

zație de arsură esofagiană, dureri epigastrice, greată, meteorism, diaree, colici abdominale difuze). În cazuistica românească *Candida albicans* a fost întâlnită în 84,6% din cazuri. Participarea ei în producerea sindromului urticarian cronic a putut fi dovedită doar în 23,2% din cazuri.

O mențiune deosebită trebuie făcută pentru parazitul vegetal *Blastocystis hominis* a cărui acțiune patogenică este astăzi negată de majoritatea cercetătorilor. Considerăm acest punct de vedere nefondat. În cazuistica românească a fost întâlnit, de regulă, asociat cu giardiozele, în 24% din cazuri de urticarie cronică. Tratamentul giardiozei a ameliorat starea bolnavului fără să ducă însă la dispariția simptomatologiei în cazurile asociate cu *Blastocystis hominis*; tratamentul asociat a dat rezultate complete, în sensul vindecării urticariei cronice.

Modul în care paraziții intestinali produc și întrețin urticaria cronică este greu de dovedit. Mulți dintre cercetători afirmă că acest mecanism este imunologic, alergic.

Cercetările efectuate au arătat că paraziții induc la nivelul organismului în care trăiesc procese imunologice. Între parazit și gazdă există în permanență un conflict biologic care conduce la concesii reciproce, ce pot merge până la eliminarea totală a parazitului. Imunitatea presupune o serie de modificări biologice survenite într-o gazdă în urma unui contact anterior cu același parazit.

În gazdă, parazitul constituie prin el însuși și prin produsele lui de excreție o multitudine de antigene capabile să inducă anticorpi serici specifici.

Antigenele parazitului sunt:

- somatice, reprezentate de elementele structurale ale parazitului. Sunt comparabile cu endotoxinele bacteriene
- metabolice, constituite din excreții și secreții (ES). Pot fi asemuite cu exotoxinele bacteriene.

Antigenele parazitare sunt, de fapt, un complex de substanțe la incitarea cărora sistemul imunitar al gazdei fabrică anticorpi specifici. Acești anticorpi conferă gazdei un anumit grad de imunitate contra parazitului.

De cele mai multe ori, modificarea reactivității organismului gazdă se canalizează pe linia producerii de imunoglobuline specifice de tip IgE, care, după cum se știe, sunt suportul hipersensibilității de tip imediat. Mai mult decât atât, paraziții pot provoca în organismul gazdei și o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat în care locul anticorpului este luat de limfocitul sensibilizat.

Se poate trage concluzia că paraziții tubului digestiv devin antigenici atât prin existența lor, cât și prin produsele biologice secrete sau excretate de ei. Astfel, organismul este stimulat imunologic în trei direcții:

- de apărare imunitară tradusă prin producerea de anticorpi de tip IgM sau IgG. Aceștia au proprietatea de a produce, în contact cu antigenele paraziților, fenomenul de precipitare care are loc mai ales în jurul orificiilor tubului digestiv. Asemenea precipitate tulbură atât mobilitatea, cât și alimentarea paraziților.

Același fenomen imunologic servește și la identificarea paraziților în organismul uman. Astfel, încă din 1904 Isaac și Van den Velden arătau că un extract de *Diphyllobotrium latum* produce un precipitat dacă este pus în contact cu serul unui purtător de botriocefal. Același fenomen a fost apoi observat și în alte parazitoze.

Din aceeași categorie de teste, care utilizează anticorpi de tip IgG prezenți în organismul gazdă contra parazitului, fac parte și testele de aglutinare și fixare de complement.

Împotriva paraziților digestivi sunt secrete la nivelul tubului digestiv (și mai ales intestinal) cantități sporite de IgA specifice. Aceste mecanisme de apărare antiparazitara sunt mai dezvoltate la adult. Tocmai din acest motiv se explică gradul mai slab de infecțare a adulților față de copii în anumite parazitoze (oxiuri, ascarizi etc.);

- reacția de hipersensibilitate imediată. Anticorpii de tip IgE s-au dovedit a fi în exces la majoritatea celor infectați. Dozarea de IgE totale prin metoda RIST dă posibilitatea urmăririi eficacității unui tratament antiparazitara. Scăderea IgE totale serice după efectuarea tratamentului denotă de fapt îndepărtarea parazitului din organismul gazdă;

– în sfârșit, cea de a treia reacție produsă de parazit constă în fenomenele de hipersensibilitate de tip întârziat, fenomene inflamatorii care se pot întâlni în anumite tipuri de parazitoze și care sunt de fapt mediate celular.

Indiferent prin care din aceste trei căi, parazitozele intestinale pot acționa producând fenomene urticariene.

Urticaria poate apărea la cei infestați și prin fenomene nespecifice, neimunologice. Ea poate fi indusă secundar unor reacții de tip vasomotor, ca urmare a eliberării în torentul circulator al omului de toxine parazitare.

Angioedemul și urticaria nealergice (pseudoalergice)

După cum am menționat în capitolul precedent, pentru ca urticaria și angioedemul să fie considerate de natură alergică, trebuie să se facă dovada anamnestică și prin investigațiile paraclinice a acestui mecanism.

Toate manifestările urticariene, care nu se încadrează în „tiparul” mecanismului imunologic, nu sunt de natură alergică.

Din punct de vedere al manifestărilor clinice, nu există deosebiri între urticaria alergică și cea nealergică. Dacă declanșarea urticariei alergice este condiționată de un anumit alergen (aliment, medicament, substanță chimică, înțepătură de insectă etc.) urticaria nealergică poate fi declanșată de o multitudine de factori, ca alimente, medicamente, agenți fizici etc., dar poate apărea și în afara acestor condiții fără o cauză evidentă.

Uneori, condițiile, în care apare urticaria nealergică, mimează perfect „schema” de apariție a urticariei alergice. Cu alte cuvinte, este declanșată aproape constant de anumite substanțe, manifestările urticariene sau edemul angioneurotic nu se deosebesc cu nimic de cele alergice și, cu toate acestea, mecanismul de producere a sindromului urticarian nu este alergic. Tocmai pentru acest considerent noi am denumit acest tip urticarie pseudoalergică.

Dacă în sindromul urticarian nu se poate face dovada mecanismului imunologic, el trebuie încadrat, evident, în categoria urticariei

(sau a angioedemului) nealergice. O multitudine de cauze din această categorie pot provoca urticaria, fără să constituie în sine factori imunogeni. Unele alimente sau medicamente pot constitui cauze declanșatoare ale urticariei, nu prin natura lor alergică, ci prin condițiile favorizante pe care le oferă organismul la un moment dat. Tocmai datorită acestor condiții, uneori patologice (hepatite, infecții biliare sau urinare etc.), alteori fiziologice (menstră, sarcină, menopauză, pubertate etc.), se pot crea condiții capabile să descarce cantități crescute de mediatori sau să declanșeze mecanisme de altă natură decât cele imunologice capabile să genereze astfel de fenomene clinice.

Uneori, cauza urticariei nealergice este unică, alteori 2–3 sau chiar mai mulți factori se asociază simultan pentru a declanșa urticaria la același bolnav. În aceste condiții, stabilirea diagnosticului etiologic devine foarte dificilă, necesitând mult discernământ și uneori investigații laborioase de laborator.

Mecanismul, prin care se produce sindromul urticarian în toate aceste situații, constă în eliberarea de histamină și alți mediatori pe alte căi decât cele imunologice. Din această categorie fac parte unele urticarii produse de alimente, medicamente, mecanisme psihogene.

Menționăm că în toate aceste cazuri nici alimentul, nici medicamentul și nici *stres-ul* psihic nu constituie în sine substanțe antigenice, deci capabile să producă anticorpi și să inițieze un răspuns imunologic.

Angioedemul și urticaria pseudoalergice produse prin alimente

Dacă investigațiile efectuate asupra sindromului exclud posibilitatea unui mecanism imunologic, se va avea în vedere posibilitatea declanșării simptomatologiei prin mecanism neimunologic. În acest caz (și anume alimentul ca posibil factor de declanșare și întreținere a sindromului urticarian) problema trebuie analizată din următoarele puncte de vedere:

– alimentul poate furniza el însuși un aport masiv de histamină;

- ingredientele, mai ales conservanții și coloranții;
- alcoolul, al cărui rol în permeabilizarea mucoasei intestinale este cunoscut.

Alimentul bogat în histamină poate constitui factorul declanșator al unor urticarii acute. Am întâlnit de foarte multe ori în practica noastră puseuri urticariene acute, la aceeași persoană, declanșate de alimente diferite, dar care aveau toate „un numitor comun” – conținut ridicat de histamină (conserve de pește, pateu de ficat, moluște, căpșuni etc.). Aceste episoade acute de urticarie, care durau 2–3 zile, erau intercalate cu perioade lungi de acalmie, de săptămîni sau luni, când bolnavii în cauză puteau mânca orice fel de alimente, chiar și din cele histaminogene, care anterior provocaseră puseurile urticariene. De menționat că în majoritatea cazurilor episodul acut urticarian coincidea cu o perioadă prelungită de constipație sau cu un puseu colitic.

Alteori, ingestia de alimente histaminogene, care provocase sindromul urticarian, era însoțită și de ingestia concomitentă de alcool (bere, vin, țuică etc.).

Adeseori, în declanșarea acestor puseuri urticariene „colaborează” 2–3 alimente, dintre care unele sunt invariabil conservate (salam, afumături, conserve de pește etc.), altele greu digerabile (prăjeli, rîntășuri etc.), condimente iritante ale mucoasei intestinale (hrean, muștar, piper etc.) sau, în sfârșit, permeabilizante ale mucoasei intestinale, cum este alcoolul.

Fără îndoială că în aceste cazuri cantitatea masivă de histamină, introdusă în organism odată cu alimentele, joacă un rol important în declanșarea sindromului urticarian. Considerăm, însă, că alimentul ca atare numai în rare cazuri este factorul unic declanșator al urticariei acute. Indiferent dacă este unic sau în combinație, pentru a produce un sindrom urticarian, acesta trebuie să „colaboreze” cu un factor digestiv.

Regimurile de excludere au dat rezultate pozitive în toate aceste cazuri, bolnavul rămânând asimptomatic pe toată perioada în care alimentația lui n-a mai inclus alimentul incriminat ca declanșator al urticariei. Reintroducerea acestor alimente în hrana zilnică nu întot-

deuna este însoțită de reapariția simptomatologiei urticariene. Această stare de lucruri pare să confirme presupunerea că nu numai alimentul este responsabil de simptomatologia urticariană.

În toate aceste cazuri testele cutanate alimentare au rămas negative.

Absorbția în cantitate foarte mare a histaminei depășește barierele sale fiziologice de neutralizare. Circulând liber în torentul sistemic, acest mediator se va fixa pe receptorii vasculari ai vaselor mici din tegument și va produce aspectul clinic al sindromului urticarian.

Ingredientele alimentare pot constitui, de asemenea, sursa unor urticarii declanșate de alimente. Simptomatologia și în aceste cazuri este tipic alergică. Erupția urticariană, însoțită sau nu de edem angioneurotic, apare la câteva minute după ingestia alimentului în cauză. E greu de presupus dacă anume alimentul este cel care declanșează sindromul urticarian. Intervalul scurt de timp de la ingestia alimentului și până la apariția simptomelor este insuficient pentru ca alimentul să pătrundă în intestin, eventual să fie digerat, absorbit în torentul circulator și să declanșeze o reacție de tip imediat (mediată, evident de IgE).

Apariția acestei manifestări urticariene poate fi cauzată de absorbția unor substanțe prin mucoasa bucală (ocolind, astfel, calea digestivă), și eventual, integrarea lor în torentul circulator.

La observarea unor cazuri s-a constatat că alimente diferite produc, la aceeași persoană, aceleași reacții urticariene sau edem angioneurotic. Faptul era derutant întrucât alimentele incriminate erau foarte variate (conserve de carne, compot, fasole verde conservată, suc de țelină în cutii, suc de roșii la sticlă etc.). Compoziția chimică, de asemenea variată a acestor alimente, nu oferea nici o substanță comună capabilă să devină alergen, cu atât mai mult cu cât o mare parte din alimentele incriminate ca declanșatoare de urticarii nu erau proteine, ci hidrocarbonați.

Analiza tuturor acestor cazuri a condus la concluzia că „vinovat” de simptomele urticariene nu este alimentul în sine, ci conservantul, de regulă salicilatul sau un derivat al acestuia.

La unii bolnavi, evoluția cronică a urticariei poate fi condiționată de ingestia cu regularitate, în scop terapeutic, a unor medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, utilizate în calitate de conservant alimentar. În astfel de cazuri numai o anamneză minuțioasă poate conduce la descoperirea unor factori „mascați” care determină cronicizarea sindromului urticarian.

Rolul coloranților alimentari în producerea fenomenelor urticariene de tip pseudoalergic este cunoscut. În această privință, tartrazina a fost citată în repetate rânduri ca fiind declanșatoare a crizelor de astm bronșic sau a puseurilor de urticarie sau edem angioneurotic.

Un studiu făcut recent (Warin, Smith, 1982) în Anglia susține că proporția pacienților cu urticarie cronică, care fac exacerbări după tartrazină, a crescut în perioada anilor 1973–1976 de la 5% la 36%, ca urmare a creșterii consumului de alimente colorate cu această substanță.

Reamintim că în cazul reacțiilor alergice, declanșarea simptomelor are loc indiferent de cantitatea de alergen administrată. În cazul reacțiilor pseudoalergice, fenomenele clinice sunt declanșate de o cantitate care depășește un anumit „prag de toleranță”. De fapt tratamentul acestor puseuri de urticarie acută constă tocmai în excluderea alimentelor în compoziția cărora intră tartrazina.

A fost dovedit ca mecanismul de producere a simptomatologiei *like*-alergice de către tartrazină, nu are o natură imunologică. Tot mai multe dovezi pledează pentru mecanismul prostaglandinic de declanșare al acestor fenomene.

Rolul băuturilor alcoolice în declanșarea sindromului urticarian este controversat. Alcoolul ca atare nu poate constitui un alergen, dar poate permeabiliza mucoasa intestinală, favorizând pătrunderea unor compuși alimentari, bogați în histamină, sau incomplet degradați în torentul circulator.

Rolul băuturilor alcoolice în declanșarea și menținerea sindromului urticarian, trebuie privit din două puncte de vedere:

- posibilitatea de a permeabiliza mucoasa intestinală;

– posibilitatea de a induce un răspuns imunologic prin ingredientele care intră în compoziția lor (pentru miros, culoare sau corectarea gustului), precum și prin ciupercile care se găsesc, de regulă, în unele băuturi alcoolice (bere, anumite vinuri). Unii autori insistă asupra acestui ultim mecanism (Karvonen J., Hannuksela M., 1976).

Angioedemul și urticaria pseudoalergice produse de medicamente

Teoretic, orice medicament poate deveni alergen și, drept urmare, poate produce manifestări clinice alergice, printre care și urticaria. O largă gamă de medicamente pot induce manifestări clinice asemănătoare celor alergice, dar fără a avea la bază un mecanism imunologic (pseudoalergice). Asupra acestora din urmă vom insista în cele ce urmează.

Cel mai frecvent, aceste reacții pseudoalergice sunt determinate de antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene, substanțe de contrast, medicamente capabile să descarce depozitele naturale de mediatori.

În funcție de mecanismul de producere, aceste reacții se împart în 6 categorii:

– *Reacții pseudoalergice produse prin eliberarea masivă de endotoxine microbiene.* Acestea survin, uneori, după administrarea de antibiotice cu spectru larg în infecții grave cu germeni gram-negativi. Distrugerea brutală a germenilor va avea drept urmare eliberarea masivă de endotoxine care vor declanșa o serie de simptome: febră, erupție cutanată de tip urticarian, bronhospasm, scăderi de tensiune, șoc. Toate aceste simptome ar putea fi interpretate ca reacții alergice la antibioticul administrat.

Apariția simptomelor asemănătoare celor de tip alergic prezintă în aceste cazuri anumite particularități, și anume:

– apar, de regulă, la un medicament administrat bolnavului în cauză pentru prima dată;

– apar nu la prima doză administrată, ci la a patra, a cincea, deci după o perioadă de cel puțin 24–48 de ore de la începerea tratamentului cu medicamentul respectiv;

– simptomatologia se declanșează la o oră-două de la administrarea dozei menționate mai sus;

– manifestările clinice apar la bolnavi cu infecții cu germeni gram-negativi.

Analiza acestor condiții de apariție a reacției adverse la medicament încadrează această manifestare clinică în tipul de reacție Jarisch-Herxheimer. Se știe că acest tip de reacție, care apare după administrarea de medicament, nu este imunologică. Ea se declanșează la 6–72 de ore de la începerea tratamentului, timp în care medicamentul administrat este foarte bine tolerat.

Aceste manifestări clinice apar după tratamente cu antibiotice cu spectru larg, dar pot apărea și după orice fel de antibiotic administrat pentru infecții severe, mai ales, cu germeni gram-negativi.

În tabloul clinic, adesea grav, predomină febra, frisoanele, erupția de tip urticarian, uneori chiar și edemul angioneurotic masiv. Nu toate cazurile sunt însoțite de crize de bronhospasm sau de șoc, deși acesta din urmă poate surveni destul de frecvent, ca urmare a condițiilor favorizante create de fluxul de endotoxine și de starea alertată a bolnavului.

După remiterea accidentului produs de antibiotic, testele cutanate, inclusiv testul de provocare la antibioticul, care a produs accidentul, rămân negative.

Precizarea mecanismului de producere a manifestărilor clinice asemănătoare celor alergice, dar fără substrat imunologic, are o importanță practică deosebită. Se știe că în cazul unei alergii medicamentoase, medicamentul alergizant este înlăturat din arsenalul terapeutic al bolnavului. În aceste cazuri, de R.P.A., bolnavul poate beneficia, pe viitor, la nevoie, de același medicament care a produs accidentul, de cele mai multe ori, fără riscul unei reacții de tip anafilactic.

– *Reacții pseudoalergice produse de medicamente care descarcă rezervoarele de histamină și mediatori.* Se știe că anumite medicamente cum sunt, de pildă, histamina, morfina, polimixinele, vitamina PP, revulsivele, codeina, *rauwolfia*, *serpentina* etc., descarcă rezervoarele de histamină din organism și produc astfel vaso-

dilatație, edem, prurit, eritem, simptome similare cu cele induse de mecanismele alergice. Dacă aceste medicamente sunt administrate persoanelor care prin natura lor biologică descarcă ușor mediatorii (neurovegetativi, atopici etc.), aceste medicamente produc, la câteva minute până într-o oră de la administrare, fenomene clinice foarte asemănătoare celor alergice, uneori de tip anafilactic.

– *Reacțiile pseudoalergice produse prin dezechilibrul prostaglandinic* sunt deseori greșit considerate ca reacții alergice la medicamente.

Este știut că la unele persoane antiinflamatoarele nesteroidiene produc, la scurt timp după administrare (la câteva minute), reacții ca: urticarie generalizată, edem angioneurotic, criză de astm bronșic. Aceleași simptome apar, de regulă, la același bolnav la medicamente diferite ca structură chimică, dar făcând parte din aceeași mare grupă a antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Anamneza minuțioasă a arătat că la majoritatea acestor bolnavi nu este vorba de o alergie la aceste medicamente. Apariția fenomenelor clinice se poate explica prin inhibarea prostaglandinelor din grupa E și punerea în valoare a celor din grupa F.

O serie de date clinice pledează în favoarea mecanismului nealergic al acestor reacții:

– medicamentele amintite au o structură chimică foarte variată, dar o acțiune comună (antiinflamatorie);

– în cantități mici, aceste medicamente pot fi tolerate, ceea ce nu se întâmplă în cazurile de alergie de tip imediat, unde cantități infime pot produce chiar șoc anafilactic. Câteva tentative terapeutice făcute de colegii români în unele din aceste cazuri, au adus dovezi suplimentare ale mecanismului nealergic al antiinflamatoarelor nesteroidiene: toleranța Aspirinei, de pildă, într-un caz, după un tratament prelungit cu Ketotifen, sau inducerea toleranței după administrarea treptată, în doze progresive, de Algocalmin.

Mai mult decât atât, se consideră că în starea de reacție pseudoalergică, produsă de aceste medicamente, o pondere însemnată o joacă, influențând poate echilibrul prostaglandinic, anumite stări pa-

tologice, care o dată corectate, pot induce toleranța la aceste medicamente.

– *Reacțiile pseudoalergice mediate de complement* adeseori fac dificil diagnosticul diferențial cu alergiile medicamentoase. Astfel de cazuri s-au observat la utilizarea:

– substanțelor de contrast în radiologie. Acestea sunt, în majoritatea lor, derivați ai acidului triiodobenzenic. Literatura de specialitate citează apariția frecventă de reacții adverse după administrarea lor, așa ca: urticarie generalizată, edem angioneurotic, edem glotic, bronhospasm, hipotensiune, șoc. Aceste manifestări de tip anafilactic apar imediat, la câteva minute, de la administrarea intravenoasă a substanței de contrast.

Cantități foarte mici din substanța de contrast (aproximativ 0,5 ml) pot declanșa reacții periculoase. Sunt citate accidente produse de aceste substanțe în aproximativ 8% din cazuri. În SUA, circa 500 de persoane decedează de pe urma acestor accidente.

Cercetările efectuate în legătură cu mecanismul de producere a acestor accidente au arătat că o dată introdusă în organism substanța de contrast:

- se fixează pe albuminele serice inhibând anumite enzime, așa ca: beta-glucuronidaza, lizozimul, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza etc. Inhibiția acestor enzime este proporțională cu puterea lor de a se lega de albumine;

- se atașează de membrane inducând alterări la nivelul funcțiilor celulare ale hematiilor, neutrofilelor, eozinofilelor, endoteliului vascular etc.;

- activează pe cale neimunologică complementul.

Reacțiile pseudoalergice la substanțele de contrast apar de două ori mai frecvent la persoanele alergice decât la cele normale, dar sunt o serie de argumente care pledează pentru caracterul lor neimunologic:

- apar în majoritatea cazurilor la prima administrare;
- incidența nu este mai mare la cei care au mai contactat cu aceste substanțe;

- cei care au suferit de o reacție adversă la o substanță de contrast nu fac reacții mai severe la o nouă administrare a aceleiași substanțe;

- cele mai severe reacții produse de aceste substanțe au fost întâlnite la cei care anamnestic n-au avut nici un accident alergic.

În majoritatea cazurilor, mecanismul de producere a reacțiilor pseudoalergice la substanțele de contrast este nespecific, neimunologic. Simptomatologia clinică este produsă prin eliberare masivă de mediatori (histamină, serotonină, prostaglandine etc.), prin acțiune directă pe leucocitele bazofile circulante, pe mastocitul din țesuturi sau prin intermediul anafilatoxinelor generate prin activarea complementului de către substanța de contrast. Cum această ultimă cale se pare că este cea mai frecventă în producerea R.P.A, de regulă se consideră că ele sunt produse prin activare de complement.

– antibioticele, fără să fie alergizante, pot declanșa, la anumiți bolnavi, reacții adverse asemănătoare reacțiilor alergice. În cazuistica noastră am întâlnit situații când un antibiotic sau antibiotice diferite au declanșat reacții urticariene sau chiar șocuri anafilactoidale la scurt timp după prima, a doua sau a treia administrare la aceeași bolnavi. Este vorba de pacienți cu infecții urinare sau ale căilor biliare, care necesitau antibiotice în cure repetate. Aceste cazuri ajung la un moment dat într-un impas terapeutic, întrucât nu li se mai administrează nici un medicament (nu numai antibiotice) de teamă unei reacții de tip soc anafilactic.

Dacă, însă, este rezolvată cauza infecției, același bolnav va tolera antibioticele și orice fel de medicament care până atunci producea reacții adverse.

– *Reacții pseudoalergice induse psihic* se întâlnesc destul de frecvent în practica alergologică. Anamnestic, descrierea tulburărilor produse de administrarea unui medicament mimează o reacție alergică de tip imediat. Analiza obiectivă, minuțioasă, a acestor cazuri dovedește că de fapt simptomele sunt induse psihic și nu prin mecanism imunologic.

Pentru a elucida caracterul „subiectiv” al simptomelor acuzate de către bolnav, s-au utilizat teste placebo și teste medicamentoase fără ca bolnavul să știe ordinea administrării testelor.

– *Reacții pseudoalergice cu mecanism de producere necunoscut.* În literatură sunt descrise cazuri în care bolnavii prezentau fenomene urticariene sau edem angioneurotic apărute după ingestia unui anumit medicament. Anamnestic, aceste reacții induse de medicamente se încadrau în reacții alergice de tip imediat. De cele mai multe ori, bolnavii din această categorie nu sufereau de nici o afecțiune cronică și nici nu erau expuși la stresuri. Medicamentele intolerante fuseseră administrate pentru o afecțiune acută (lombosciatică, amigdalită acută, colică renală, cefalee, bronșită etc.).

Testele de provocare au arătat o toleranță perfectă la medicamentul incriminat alergen. Urmărirea acestor bolnavi pe parcurs a evidențiat reacții medicamentoase adverse. Presupunem că în toate aceste cazuri a avut loc o sumă de factori neobservată de bolnav și de medici, și care a putut induce, evident pe cale nespecifică, simptomatologia acuzată.

În consecință, după cum s-a putut vedea, există posibilitatea ca în anumite situații anumiți indivizi să declanșeze reacții asemănătoare celor alergice la diverse medicamente, fără ca aceste reacții să fie de fapt reacții alergice adevărate, adică să aibă la bază un mecanism imunologic de producere.

Pentru medicul de orice specialitate, cunoașterea acestui tip de reacții are o mare importanță practică. Se știe că bolnavul care este alergic la un medicament, în orice condiții ar fi, nu mai poate tolera medicamentul alergizant. Acest medicament este scos de pe lista medicamentelor care pot fi utilizate la bolnavul concret. Administrarea lui va declanșa reacții periculoase, iar repetarea administrării va da naștere la reacții alergice din ce în ce mai severe, până la șocul anafilactic mortal.

Reacțiile pseudoalergice la un medicament, în funcție de natura lor, pot să nu se mai repete. S-ar putea ca bolnavul să aibă nevoie imperioasă de aceste medicamente pe parcursul vieții lui.

Uneori este periculos să renunți la un medicament major pe motiv că poate provoca o reacție alergică gravă sau mortală. De aceea se impune o serioasă analiză a cazului înainte de a pune eticheta de „alergie medicamentoasă”.

Angioedemul și urticaria pseudoalergice produse prin infecții

Infecția poate juca un rol important în declanșarea urticariei sau în întreținerea ei.

Despre implicarea factorului infecțios în etiopatogenia urticariei am amintit în capitolul precedent. Implicarea acestui factor în patogenia urticariei acute, dar mai ales a celei cronice, trebuie privită din mai multe puncte de vedere și anume:

– infecția, ca factor declanșant al unui sindrom urticarian „brutal”, însoțit de manifestări generale (febră, frison, scăderea tensiunii arteriale, stare de șoc). Este vorba de fapt de o descărcare masivă de toxine microbiene sub influența unui tratament cu antibiotice cu spectru larg, la pacienți cu infecții, mai ales cu germeni gram-negativi;

– infecția poate, de asemenea, declanșa și chiar întreține sindromul urticarian (urticarie generalizată cu sau fără edem angioneurotic), sub influența unui medicament, printr-un mecanism în care complementul este implicat probabil pe o cale alternativă, de către anumite toxine microbiene, eliberate sub influența tratamentului;

– infecțiile căilor urinare, precum și cele ale căilor biliare, de asemenea pot produce sindroame urticariene fără ca în mecanismul acestora să intervină și medicamentul. În aceste stări sunt incriminate așa-numitele eliminări de colibacili, care la rândul lor descarcă depozitele de mediatori naturali, cu toate consecințele ce decurg din aceasta;

– focarele cronice de infecție (sinuzite, abcese dentare, ane-xite, infecții urinare etc.), chiar dacă nu constituie principalul factor de declanșare al urticariei, pot favoriza evoluția ei. Mecanismul, prin care aceste focare cronice întrețin sindromul urticarian, nu sunt cunoscute. Cert este că în unele cazuri de urticarie cronică însoțite

de infecții cronice, înlăturarea focarului de infecție a condus la întreruperea definitivă a urticariei;

– focarele infecțioase cantonate în diferite puncte ale tractului digestiv sunt de asemenea cunoscute ca posibili factori de întreținere a unui sindrom urticarian. Apendicita cronică sau acută, colitele, infecțiile biliare au reprezentat, în unele din cazurile studiate, factori favorizanți ai unui sindrom urticarian cronic care a cedat numai după tratamentul factorului infecțios digestiv.

Angioedemul și urticaria pseudoalergice produse prin afecțiuni ale tubului digestiv

Factorul digestiv, mai bine zis afecțiunile tubului digestiv, este semnalat de mulți autori în producerea urticariei cronice. Printre acestea se numără: constipația, colitele, diskineziile biliare, litiaza biliară, hipoclorhidria etc. O activitate proteolitică scăzută a sucului duodenal a fost menționată de Peker și Goetzki (citați de Juhlin L.) care au sugerat ideea că absorbția proteinelor nedigerate ar putea fi un factor care contribuie la menținerea urticariei cronice.

Patriarca G. și colab. (1978), studiind 145 de pacienți cu urticarie cronică, găsesc modificări funcționale și morfologice ale tractului digestiv, vizibile la radioscopie gastroduodenointestinală în 70,4% din cazuri, modificări endoscopice în 33,3%, modificări ale acidității gastrice în 56,5% și leziuni histologice ale mucoasei duodenale în 75% din cazuri, constând în inflamație cronică nespecifică, metaplazie, infiltrație eozinofilică sau cu mononucleare, edem sau atrofie de mucoasă. În opinia autorilor acestui studiu, inflamația mucoasei, metabolismul modificat al acesteia, precum și modificările morfologice sau numai fiziologice ale tractului gastrointestinal, joacă un rol important în apariția și persistența urticariei.

Patologia digestivă la urticarienii studiați de colegii români a fost prezentă în 73,75% din cazuri. Dintre acestea:

– gastritele hipoacide singure sau în asociație cu alte afecțiuni organice sau funcționale ale tubului digestiv în 97,20% din cazuri;

- colitele, în special constipația, sau alte suferințe digestive în 92,83% din cazuri;
- ulcerul duodenal sau gastric în 37,80% din cazuri;
- diskineziile biliare, de regulă hipotone, însoțeau gastritele cronice sau ulcerele gastrice sau duodenale în 85,23% din cazuri;
- litiaza biliară în 15,93% din cazuri.

Este evident că fiecare din aceste tulburări ale tubului digestiv în parte nu pot declanșa sindromul urticarian, dar o dată urticaria declanșată, ajută la menținerea și cronicizarea ei.

Angioedemul și urticaria nealergice de cauză psihogenă

Vom cuprinde în sfera noțiunii de urticarie și/sau angioedem psihogen acele forme etiologice în care factorul psihologic își asumă în mod exclusiv sau în parte cu alți agenți cauzali responsabilitatea declanșării sindromului urticarian, având însă o particularitate constantă și, de regulă, dovedită. Etiologia psihogenă este uneori prezumtivă, prin context situațional (care o sugerează și prin excluderea altor etiologii).

Clasificarea formelor de urticarie și/sau angioedem de etiologie psihogenă

Cazurile de urticarie și angioedem care apar în mod repetat la excitanți psihici, de regulă negativi, se grupează în următoarele variante etiologice psihogene:

1. Urticaria și angioedemul cu declanșare exclusiv psihogenă.

Sunt cazuri rare și, fiind surprinse într-o primă etapă a evoluției sindromului urticarian, pot ulterior să-și lărgescă gama agenților etiologici declanșanți (de ex., la medicamente, alimente etc.).

Aici pot fi incluse și unele reacții pruriginoase urmate uneori (în caz de stres important) de urticarie și care apar, de asemenea, în cazul unor emoții, nefiind reproductibile și cu alți agenți etiologici, fiind însă minimalizate de către bolnav, datorită intensității și duratei lor reduse.

2. Urticaria și angioedemul de etiologie facultativ psihogenă.

Din acest grup fac parte forme etiologice la care stresul psihic poate

declanșa urticaria și angioedemul la un bolnav la care și alți agenți etiologici (fizici, alimentari, medicamentoși, pneumalergeni etc.), pot fi incriminați în alte ocazii ca având un rol cauzal.

În genere, dacă evoluția unui sindrom urticarian este de lungă durată, factorul psihogen se implică tot mai mult în manifestările bolii, ele însele psihotraumatizante, ajungând în unele cazuri să ocupe un rol dominant și chiar să poată fi incriminate în mod evident în exacerbările de tip acut.

Există frecvent situații de „stres acut” (emoții violente, așa ca spaimă, supărare, apărute în cazuri variate: certuri, accidente, pierderi de valori materiale, insulte, eșecuri la examene sau concursuri etc.), care generează, de regulă, erupții de urticarie și/sau angioedem „zgomotoase” ca intensitate și diseminare, dar cu o evoluție rapidă spre remisiune (adesea spontană). Uneori, astfel de circumstanțe de stres pot constitui factorul declanșant (de amorsare) al evoluției unei alte forme etiologice de urticarie și/sau angioedem, de ex. la agenți fizici (urticarie dermografică, la frig), la medicamente, la unii pneumalergeni etc. Această din urmă postură, de factor de amorsare a unei urticarii și/sau angioedem de alte etiologii, în care apare stresul psihic „acut”, se cere totuși demonstrată. Singurul argument în favoarea acestei supoziții este raportul cronologic dintre evenimentul respectiv și reproducerea ulterioară a sindromului urticarian după fiecare expunere la frig, presiune etc.

Situațiile de „stres cronic” sunt mai nocive și prin intermediul lor factorul psihogen se implică mai profund și mai persistent în etiologia urticariei și/sau angioedemului. Ele sunt generate, în esență, de două tipuri de suprasolicitări:

– nervoasă (în sfera cognitivă), de obicei o activitate profesională epuizantă, cu variate și imprevizibile „ruperi de ritm” și fără o „recuperare” judicioasă;

– afectivă, având un spectru situațional mai divers, ca de ex., nemulțumiri sau insuccese în activitatea profesională, conflicte conjugale, divorțuri, decesele celor apropiați, boli sau schimbarea locuinței, sesiuni de examene, aspirații ce nu corespund cu posibilitățile etc.

Stresul cronic amorsează, mai frecvent decât cel acut, evoluția altor forme etiologice de urticarie și angioedem.

La bolnavii urticarieni se disting mai frecvent următoarele trăsături de personalitate:

1. Tendințe interpretative pe un fond de susceptibilitate crescută.
2. O dispoziție ușor depresivă.
3. Tendințe egocentrice, de autoafirmare, concomitent cu posibilitatea apariției unor manifestări clinice și chiar comportamentale de tip isteric.
4. Tendințe obsesive și fobice, pe un fond psihic în general anxios (anxietatea înregistrând valori crescute la peste 86% din bolnavii urticarieni).
5. Agresivitate, la unii bolnavi înclinație către violență.

Într-un context general se admite că bolnavul urticarian prezintă o mare labilitate, neurovegetativă și psihică. Experiența clinică atestă existența unor puseuri urticariene întricate cu o simptomatologie nevrotică sau antecedente de urticarie la bolnavii nevrotici.

Simptomele nevrotice frecvent întâlnite la momentul debutului sindromului urticarian sunt: cefalee, iritabilitate, depresie, astenie, anxietate, amețeli, dismenoree și insomnie, tulburări obsesiv-fobice, isterie, parestezii, senzații de „nod în gât” etc.

Trăsături psihice ale bolnavilor urticarieni cu rol favorizant în declanșarea psihogenă a sindromului urticarian

În cele ce urmează, considerăm necesar să se facă următoarele distincții, valabile pentru toți bolnavii urticarieni (nu numai pentru cei cu urticarie psihogenă):

1. Bolnavii, la care factorul psihogen poate declanșa în mod alternativ sau sumativ urticarie și angioedem cu un teren psihic favorizant, prezintă unele particularități la nivelul: (a) structurii personalității (abordabilă prin teste psihologice); (b) comportamentului (detectabil de către medicul curant și de către psiholog în cazuri mai dificil de interpretat); (c) simptomelor nevrotice prezente la unii pacienți (abordate obligator de medicul curant și psiholog, dar adesea încredințate și psihiatrului).

2. Foarte des bolnavii, mai ales cei cu urticarie cronică, neagă prezența în biografia lor a unor evenimente de stres sau dacă le recunosc, nu le atribuie nici un rol etiologic.

3. Foarte mulți bolnavi ajung să declanșeze prin mecanism reflex condiționat unele erupții urticariene, iar ticul gratajului acționează reflex la cea mai mică stare de încordare (fenomen valabil mai ales pentru cei cu o structură obsesivă a personalității).

4. Persistența bolii, fie sub forma unor episoade recurente, fie sub formă cronică, ca și efectele, ele însele deprimante ale medicației antihistaminice, atrag modificări secundare ale personalității prin recul somatopsihic. Astfel apar stări depresive destul de pregnant exprimate, iar unii bolnavi dau dovadă de o agresivitate până atunci anihilată.

La finele discuțiilor cu privire la terenul psihic al bolnavilor cu urticarie și/sau angioedem de etiologie psihogenă, se cuvine o ierarhizare a relațiilor dintre sindromul urticarian și trăsăturile dezadaptative față de stres ale bolnavilor urticarieni.

1. Majoritatea bolnavilor cu urticarie și/sau angioedem prezintă o vulnerabilitate constituțională față de stres, determinată de unele trăsături distincte ale personalității, care depășesc deseori limitele normalului, dar care nu pot fi reduse la un anumit tip de personalitate, comun tuturor bolnavilor urticarieni.

2. Amplitudinea maximă a acestor „devieri de la normal” este înfîlmită la bolnavii cu urticarie psihogenă, care se apropie în multe privințe, chiar din punct de vedere „cantitativ”, de cei cu afecțiuni nevrotice (fără urticarie sau angioedem).

3. La bolnavii cu urticarie și/sau angioedem de etiologie psihogenă coexistă foarte frecvent o simptomatologie nevrotică, în majoritatea cazurilor nevroze veritabile.

4. Asocierea urticariei psihogene cu nevroza dezvăluie etiologia psihogenă și constituie o indicație pentru o medicație psihotropă asistată de o psihoterapie simplă (accesibilă medicului curant) sau complexă (abordabilă de către psiholog și/sau psihiatru, ambii însă în colaborare cu medicul curant).

5. În aceste cazuri nu trebuie absolutizat rolul factorului psihogen în detrimentul altor factori organici, de teren (de ex. digestivi, endocrini, infecții cronice urinare, parazitoze etc.), deoarece riscăm să înregistrăm eșecuri terapeutice chiar atunci când conduita față de anihilarea fondului psihogen a fost corectă. Tratamentul complex, adresat tuturor factorilor etiologici, este o axiomă valabilă pentru orice tentativă terapeutică a urticariei și/sau angioedemului.

Modalitățile de acțiune ale excitanților psihici în cadrul complexului agenților favorizanți sau declanșanți ai urticariei și angioedemului

Cel mai frecvent, excitanții psihici sunt reprezentați de știrile afective negative, inclusiv situațiile de tensiune emoțională (încordare) crescută, dar și acestea sunt dependente de rezonanța lor afectivă din partea bolnavului.

1. *Excitanții psihici acționează în sensul potențării mecanismelor alergice.* Această acțiune este extrem de importantă în cazul urticariei și angioedemului de cauză predominant alergică, situație etiologică bine individualizată și destul de răspândită. Trebuie luate în vedere următoarele aspecte:

a) *Terenul psihic al bolnavilor alergici.* Este cunoscut faptul că în „constituția alergică”, pe lângă o serie de particularități de ordin bioumoral, definitorii pentru alergici (de exemplu, capacitatea de a produce facil IgE), există și un teren psihic mult discutat în literatura despre astm, la care și Iamandescu, 1980, a adăugat o serie de considerații personale. Nu trebuie omisă posibilitatea coexistenței unor gene purtătoare de caracteristici imunologice proprii viitorului alergic cu gene inductoare ale unor trăsături morfofuncționale ale sistemului nervos ce vor constitui suportul unei vulnerabilități constituționale față de stres. Pe acest fond cu dublă „meiopragie” (imunologică și psihică), factorii psihotraumatizanți din experiența individului vor acționa ulterior în sens amplificator pentru vulnerabilitatea la stres și vom asista la o a doua etapă a relației dintre psihic și alergie.

b) *Factorii psihotraumatizanți participă la „așternerea patului alergic” (la edificarea stării de alergie).* Stresurile repetate, ca și

contactul repetat cu alergenele, își pot conjuga acțiunea în procesul de instalare a stării de alergie. De exemplu, tulburările vasomotorii din stresurile exprimate la nivelul mucoaselor respiratorii și digestive permit pătrunderea viitorului alergen (urmată din timp de sinteza de reagine, în cazul alergiei de tip imediat, de exemplu). Indiferent de calea pe care se realizează penetrația antigenelor, o reacție alergică la un aliment, pneumalergen, medicament etc., se poate exprima și sub formă de urticarie și angioedem, iar anamneza furnizează adesea argumente atât pentru un contact prealabil repetat antigenic, cât și pentru existența unor veritabile situații de stres majore, care au precedat apariția urticariei și angioedemului la alergenele respective. Observațiile, chestionarele tip teste psihologice ale bolnavilor cu urticarie și/sau angioedem la medicamente au arătat existența unor veritabile drame sufletești, anterioare declanșării manifestărilor de alergie medicamentoasă, corelate cu existența unor personalități cu pregnante trăsături psihice dezadaptative, chiar nevrotice, aflați de mult timp în evidența serviciilor de psihiatrie (Iamandescu, 1979).

Dacă în prima etapă (exemplificată cel mai bine la copilul mic alergic) factorul psihic era un „martor indiferent” al unei constituirii alergice, coexistând deci cu predispoziția sistemului imun pentru alergie, în cea de-a doua etapă el este un „coparticipant”, alături de mulți alți factori (nu numai de stimulare antigenică repetată), la edificarea stării de alergie.

c) *Factorii psihici amplifică reacția alergică (inclusiv urticaria la alergene).* De regulă, atunci când stresurile coincid cu contactul cu alergenul, acțiunea lor face ca reacția alergică să fie mult mai intens exprimată.

2. *Excitanții psihici acționează prin intermediul altor agenți etiologici nealergici ai urticariei și angioedemului.* După cum rezultă și din clasificarea etiologică a urticariei și angioedemului, există o multitudine de agenți cauzali direcți (un exemplu bine individualizat îl constituie agenții fizici) ai sindromului urticarian, dar și o vastă gamă de circumstanțe etiologice cu probabilitate mare (adesea greu de demonstrat) de a fi incriminate etiologic.

Încercând o selecție a situațiilor, în care se poate demonstra rolul factorului psihic în declanșarea urticariei și/sau angioedemului, vom cita urticaria colinergică la care excitantul real (sau de ultimă instanță) este creșterea pasageră a temperaturii corpului. La circumstanțele, capabile să realizeze această stare, pe lângă efort sau încălzirea intensă a mediului ambiant, se referă și emoțiile.

În instalarea unor disfuncții ale aparatului digestiv (de ex. colon iritabil, colite cronice disbacteriene, diskinezii biliare etc.), ce au un rol favorizant în dezvoltarea unei alergii microbiene sau în creșterea anormală a permeabilității față de unele antigene alimentare, se cunoaște rolul favorizant jucat de stresurile psihice. De asemenea, în geneza tulburărilor tireovariene, implicate și ele în apariția unor sindroame urticariene, joacă un rol și traumele psihice.

Lista exemplelor poate fi continuată, dar este important să subliniem că stresul influențează nu numai instalarea afecțiunilor enumerate, ci și ritmează uneori momentele lor de acutizare. Deseori, am întâlnit secvența: stres – episod dispeptic (biliar sau intestinal) – urticarie.

3. *Excitanții psihici acționează prin descărcări nespecifice de mediatori (acțiune declanșantă directă a urticariei și angioedemului).* Clinic s-a observat că excitanții psihici își asumă integral într-un moment anume responsabilitatea de declanșarea sindromului urticarian. În aceste cazuri, urticaria și/sau angioedemul recunosc exclusiv sau numai în parte (alternativ cu alți agenți etiologici) o cauză a apariției lor în circumstanțele de stres negativ sau chiar în emoții pozitive violente.

Exemplul unor bolnavi, care fac urticarie când vorbesc în public sau al unei eleve la care erupția urticariană apare „când ia o notă mică”, sunt ilustrative pentru apariția imediată a sindromului urticarian. În alte situații apare un angioedem la câteva ore după stresul psihic și relația causală este pusă sub semnul îndoielii, chiar dacă ulterior repetarea unei astfel de secvențe cronologice apare mult mai convingătoare. Pentru medicul practician declanșarea psihogenă a unei urticarii „sare în ochi” atunci când bolnavele (de regulă, urticaria psihogenă se întâlnește cel mai frecvent la sexul feminin) își

exteriorizează erupția urticariană (sau angioedemul) în timp ce relatează situații psihotraumatizante din cursul existenței lor.

Astfel, există trei posibilități de integrare a excitanților psihici în lista factorilor etiologici ai U și AE:

a) acțiunea sumativă cu factorii amintiți;

b) acțiune izolată (separată) în două variante:

– acționează alternativ (de ex., urticarie la alimente și la stres);

– acționează exclusiv, asumându-și în întregime etiologia sindromului urticarian;

c) se implică în urticariile cronice, cu mecanisme declanșante endogene, insuficient conturate (sau greu de argumentat).

Mecanismele prin care excitanții psihici acționează în declanșarea urticariei și angioedemului

1. *Mecanismele fiziologice de declanșare a urticariei și/sau angioedemului psihogen.* Interrelațiile afectiv vegetative cu sediul la nivelul sistemului limbic convertesc reacțiile emoționale în „exprimări neuroendocrinovegetative” care însoțesc orice emoție, indiferent de intensitate. „Descărcările” periferice la nivel cutaneo-mucos întâlnesc, în cazul urticariei și/sau angioedemului, un teren particular favorizant al sindromului urticarian. Excitanții emoționali au punct de plecare cortical sau subcortical (în special hipotalamic), iar la nivelul vascularizării cutanate, a terminațiilor efectorii neurovegetative sau aferent senzoriale din teritoriul cutanat, pot avea loc următoarele fenomene:

a) creșterea afluxului sanguin în unele teritorii cutanate (de ex. tulburările vasomotorii cu eritem ale feței și ale gâtului în caz de emoții, mai ales la femei);

b) acțiune la nivelul centrilor termoreglării cu încălzirea consecutivă a tegumentelor și congestie locală cu hiperpermeabilizare capilară și edem papilar (ca în urticaria colinergică);

c) excitație colinergică, cu eliberare de acetilcolină, implicată și ea în fiziopatologia reacției urticariene atât direct cât și indirect prin creșterea eliberării de histamină;

d) eliberarea de neuropeptide cu rol degranulant mastocitar (a se vedea în continuare).

Ultimele două modalități conduc la degranularea mastocitară prin mecanisme neimunologice.

2. *Mecanismele psihofiziologice ale declanșării urticariei psihogene*. Referitor la această problemă, se cer menționate următoarele:

a) sistemul limbic, considerat de Duret drept „epicentrul interrelațiilor psihosomatice”, este responsabil de convertirea excitațiilor psihice (cel mai des de factură emoțională) în reacții neurovegetative cu adresă multiplă, practic la toate organele și aparatele, inclusiv la nivel cutaneomucos;

b) modificările biochimice la nivel sanguin induse de stres, concretizat prin eliberarea unor mediatori diverși, inclusiv ai reacției alergice (unii dintre ei), declanșează un șir de reacții cutaneomucoase obișnuite pentru toți indivizii, ce au un rol favorizant în apariția urticariei și/sau angioedemului numai la cei predispuși în virtutea unor particularități de ordin local cu exprimare predominant vasculo-capilară.

În urticaria și/sau angioedemul de etiologie psihogenă există, deci un teren urticarian predispozant, valabil pentru toți bolnavii cu urticarie și/sau angioedem, însă el este „bombardat” într-un mod mult mai brutal și frecvent de mediatorii induși de stresul psihic.

3. Neuropeptidele, printre care și așa-numita „substanță P”, studiate în ultimii ani, au proprietatea de a produce și degranularea mastocitară (fenomen demonstrat de Kiernan în 1977, citat de Foreman).

S-a mai demonstrat că fibrele senzoriale de tip C periferice, nemielinizate, conțin o serie de peptide cu rol de neurotransmițător. Pe lângă substanța P, există și alte neuropeptide capabile să elibereze histamină din mastocite, printre care somatostatina, peptidul vasoactiv intestinal (VIP), „*Calcitonine Generelated Peptide*” (CGRP).

Foreman propune un model capabil să explice modul în care poate surveni degranularea mastocitară sub acțiunea neuropeptidelor din piele. Astfel, pornindu-se de la o excitație de natură chimică endogenă, mecanică sau termică, apărută la nivelul așa-numitor „re-

ceptori polinodali” cutanați, impulsul nervos călătorește atât spre centru, cât și antidromic, pe calea ramificărilor terminale ale nervilor senzitivi, eliberând la capetele acestora neuropeptidele. Acestea se răspândesc în vecinătate, ajungând la mastocite pe care le degranulează, eliberând histamina și alte substanțe vasoactive.

Important este că neuropeptidele au proprietatea de a activa și alte celule implicate în inflamație (macrofagii, neutrofilele și unele limfocite T, Foreman).

Aceste date de ultimă oră, inclusiv demonstrarea proprietății endorfinelor de a degranula mastocitul, și a deprimării funcției limfocitului după privațiuni, inhibarea anticorpogenezii și hipersensibilității de tip tardiv în hipnoză și condiționarea după modelul pavlovist (după autori citați de Brostoff, 1985), ideea rolului psihicului în apariția U și/sau AE găsește în prezent argumente de ordin bichimic, completându-se astfel cu o bază materială suzukițiile impuse de atâtea observații clinice anterioare.

Particularități clinice

Dacă în urticaria cronică, de etiologie prezumptivă psihogenă, se remarcă un polimorfism lezional și chiar evolutiv, există forme clinice de urticarie și/sau angioedem în care etiologia psihogenă poate fi sugerată de:

a) reversibilitatea totală a simptomelor într-un timp scurt;

b) orarul fix (de regulă, vesperal sau nocturn) în cazul urticariei și/sau angioedemului cu evoluție cronică (prin mecanism reflex condiționat) sau legat direct de momentul traumei psihice, în cazul etiologiei psihogene exclusive sau facultative (demonstrată);

c) aspectul și localizarea leziunilor prezintă caractere specifice în urticaria colinergică sau nespecifică în celelalte urticarii și/sau angioedeme psihogene, deși în cazurile de la urmă se remarcă o tendință de cantonare a leziunilor la nivelul feței și extremităților superioare ale trunchiului;

d) asocierea unor simptome nevrotice mai mult sau mai puțin sistematizate, ca de altfel și a unor tulburări comportamentale, care adesea atrag atenția medicului chiar în cursul anamnezei. Acest din urmă aspect este întâlnit și în urticaria cronică de etiologie prezumptiv psihogenă.

Particularități terapeutice

Urticaria și/sau angioedemul de etiologie psihogenă necesită o abordare terapeutică axată pe individualizarea cazuisticii încadrate la acest capitol încât o „conduită-tip” nici nu poate fi concepută. Totuși există o serie de puncte comune fiecărui tratament individualizat al urticariei psihogene, după cum există și unele particularități specifice diverșilor agenți terapeutici medicamentoși. Din aceste puncte de vedere distingem:

1. *Principii terapeutice în urticaria și/sau angioedemul de etiologie psihogenă.*

a) trebuie să existe o certitudine (sau cel puțin argumente foarte puternice) în favoarea etiologiei psihogene, bazată pe excluderea unor cauze „organice” ale sindromului urticarian;

b) psihoterapia simplă de susținere trebuie să precede orice abordare terapeutică a unor astfel de bolnavi la care „sugestia armată” terapeutic poate avea un rol spectacular, prin potențarea efectului medicamentului pe calea „punții interpsihice” dintre medic și bolnav;

c) utilizarea medicației psihotrope nu trebuie să conducă la abandonul corectării terenului urticarian, ea putând fi cuplată, cel puțin după datele noastre, cu administrarea unor cure de histaminoglobulină sau cu tratarea unor disfuncții digestive, infecții urinare etc.;

d) deși este bine ca medicul curant să-și asume și abordarea psihologică a bolnavului, există destule situații în care este necesară colaborarea cu un psiholog cu o pregătire clinică adecvată;

e) în cazurile, în care coexistă simptome nevrotice izolate sau chiar afecțiuni nevrotice, este indicată o abordare terapeutică tot de către medicul curant și numai în caz de rezistență terapeutică sau tablou clinic al unei grave afecțiuni nevrotice, se poate cere sprijinul medicului psihiatru. Ambele rezerve față de psihologi sau psihiatri nu pun în discuție competența acestora, ci modul în care ar putea reacționa bolnavul care vrea să-și vindece urticaria și nu nevroza (cu care de foarte multe ori ajunge să se obișnuiască).

2. Mijloace terapeutice diferențiate.

a) în toate sindroamele urticariene psihogene este legitimă indicarea *hidroxizinelor* (eficiență maximă în unele forme de urticarie colinergică). Acesta prezintă efecte anxiolitice îmbinate cu proprietăți antihistaminice și poate produce remisiuni, fie ele și pasagere. În timpul acestor remisiuni (corelate și cu efectele psihotrope ale hidroxizinelor), bolnavul devine mai accesibil la celelalte mijloace terapeutice, în primul rând, la psihoterapie. Pe aceleași principii, însoțită însă de efecte secundare mai mari (inclusiv somnolența), se bazează și administrarea în urticaria psihogenă a *levomepromazinei*, cu efecte majore în pruritul psihogen și în cazul asocierii unei nevroze anxioase cu elemente obsesivofobice.

Ambele preparate pot da reacții paradoxale de agitație intensă. Cazurile cu astfel de reacții au o notă de pitiatism în structura personalității;

b) în puseurile urticariene sau de angioedem se poate folosi atât ca medicație de urgență, cât și ca tratament „de cură”, pe o durată de 7–10 zile, *calciul bromat*. Indicațiile sale efective sunt constituite de urticaria și/sau angioedemul psihogene care apar pe un teren spasmofilic sau asociate cu nevroze, cenestopate sau pitiatice;

c) medicația anxiolitică ocupă un rol central în tratamentul urticariei și/sau angioedemului psihogene ca urmare a prezenței la aproape 90% din bolnavi a unei anxietăți sporite (constituțională), printr-un recul somatopsihic, de experiența psihotraumatizantă a unor puseuri prelungite de urticarie și/sau angioedem ori a unei evoluții cronice a sindromului urticarian.

Dintre numeroasele preparate medicamentoase anxiolitice, se preferă cele din *grupul benzodiazepinelor*, în special diazepamul și rudotelul, acesta din urmă având avantajul de a fi și un „tranchilizant de zi”. În tratament staționar administrăm doze mai mari (trei comprimate/zi din fiecare), iar în cel ambulator 1–2 comprimate/zi, priza de seară conținând o tabletă.

d) Medicația antidepresivă este de încercat în urticaria și/sau angioedemul cu evoluție cronică la care se suspectează o etiologie psihogenă, inclusiv în formele cronice, aparent idiopatice, dar cu o

posibilă condiționare reflexă. Din păcate, atât *imipramina* și derivații ei, cât și aminele triciclice (*amitriptilina*) sunt destul de grevate de efecte secundare de tip alergic, cel mai adesea urticarian.

Fără a exclude aceste medicamente (mai ales în cazul asocierii lor cu Hidroxizin sau Levomepromazina), se poate spune că viitorul în acest domeniu aparține *Maprotilinei (Ludiomil)*, antidepresiv ideal pentru alergici în general, datorită proprietăților sale antihistaminice și anticolinergice asociate;

e) asigurarea unui somn normal, cel puțin ca durată, este absolut necesară în urticaria psihogenă dat fiind apariția, de regulă, vesperală și nocturnă a puseurilor de urticarie și/sau angioedem cu această etiologie, ca și a predilecției exacerării pruritului în timpul nopții față de perioada diurnă când alte focare de excitație corticală fac să se estompeze perceperea senzațiilor pruriginoase.

Se preferă *Nitrazepamul* sau *Noxironul* atunci când utilizarea antihistaminicelor sau anxioliticelor în doze suficient de active nu reușește să combată și insomnia bolnavilor cu urticarie psihogenă. De asemenea, se poate spera în înlăturarea acestui simptom supărător și prin utilizarea hidroxizinelui și/sau levomepromazinei, atunci când ele au indicațiile pe care le-am menționat anterior.

În concluzie, particularitățile terapeutice ale urticariei și/sau angioedemului de etiologie psihogenă constau în:

- accentul pe psihoterapie de susținere;
- tratarea atentă a celorlalți factori favorizanți în sindromul urticarian;
- folosirea medicației psihotrope nuanțată după simptomele-tintă de bază: anxietate, depresie, insomnie, prurit etc.;
- tratarea afecțiunilor nevrotice asociate în cadrul unei scheme terapeutice mai generale, dar cu atenție la efectele secundare alergice ale psihotropelor indicate.

Angioedemul și urticaria de natură endocrină

Deoarece implicațiile glandelor endocrine în geneza sau favorizarea evoluției SU sunt discutabil interpretate în literatura de specialitate, vom analiza o serie de probleme al căror substrat, în bună parte este încă teoretic (și ipotetic).

Experiența clinică atât a omnipracțienilor, cât și a specialiștilor alergologi sau endocrinologi, a permis sesizarea unor dovezi clinice privind relația dintre diferitele afecțiuni endocrine, sau „circumstanțe” endocrine, și SU.

În primul rând, sunt cunoscute exacerbările crizelor urticariene și a celor astmatice premenstrual, în primul trimestru de sarcină sau la menopauză (în faza de hiperestrogenism relativ), ca și frecvența crescută a bolii alergice la hipogenitali și în unele afecțiuni endocrine (hipoparatiroidism etc.). Observarea efectului pubertății și gravidității asupra U și AE a demonstrat aspecte contradictorii, în timp ce menopauza intervine prin declanșarea sau agravarea SU preexistent.

În al doilea rând, efectul extrem de favorabil al medicației cortizoice în alergია de orice natură, ca și efectul adesea prompt al adrenalinei în formele medii și ușoare, ridică problema unei carențe hormonale la astmatici, responsabilă de producerea bolii.

Mecanisme ipotetice generale

Un prim mecanism, insuficient demonstrat, ar fi acela al participării, în strânsă legătură cu factorii neuropsihici, la realizarea stării de alergía față de alergeni diferiți de cei hormonal.

Un al doilea mecanism ar consta în alergizarea față de unii hormoni fiziologici (în special cu structură steroidă), fapt demonstrat de reacția pozitivă Prausnitz-Kustner față de acești hormoni, ca și de succesul hiposensibilizării specifice respective.

Un al treilea mecanism, deosebit de primele, care vizau realizarea unei hipersensibilizări, este nespecific, paraalergic, și privește declanșarea puseurilor de urticarie și/sau angioedem prin coborârea nespecifică a pragului de apariție a manifestărilor clinice ale SU.

Cercetările din ultimii ani au evidențiat rolul reglator al hormonilor steroizi gonadici: progesteron, estrogeni și androgeni (Grossman cit. de Brostoff, 1985) asupra sistemului imun. Mai mult, se poate spune că există o relație reciprocă între hormoni și sistemul imun (dovadă fiind efectul castrării asupra timusului). De asemenea, Blallock (cit. de același autor) a arătat că interferonul are, pe lângă o activitate endorfinică, și activități ACTH-, MSH- și TSH-like.

Aceste mecanisme se desfășoară în funcție de hormonul considerat și de conjunctura celorlalți factori, în sens favorizant sau defavorizant asupra reacției urticariene. De asemenea, trebuie precizat că în cadrul acestor mecanisme, hormonii influențează (și sînt influențați în același timp) starea sistemului nervos de relație și vegetativ, dar pot acționa și direct asupra sistemului imun, mai ales asupra organului de șoc cutaneomucos (de fapt capilarele de la acest nivel).

Intervenția specifică a fiecărei glande endocrine

O privire generală asupra raporturilor dintre alergii și afecțiunile endocrine a fost efectuată cu ani în urmă de Hajos (tabelul 6).

Tabelul 6

Intervenția diferitor hormoni și stări glandulare în alergogeneză sau modularea alergică

Simptome alergice		
accentuate de	diminuate de	neinfluențate de
Tiroxină	Epinefrină	Hormoni gonadici (în absența disfuncțiilor)
Hipertiroidism	ACTH	Gonadotropină
Insulină	Corticosteroizi	Efectul DOCA
Adrenalectomie	Pituitrină	
Ovarectomie	Mixedem	
Hipofizectomie	Hipotiroidism	
Tulburări gonadice (inclusiv menopauză)	Tiroidectomie	
	Graviditate	
	Diabet zaharat (valabil numai pentru astm)	

În urma studiilor a numeroși autori, această interpretare generală a fost nuanțată după cum urmează:

a) *Corticoadrenalele*. Multă vreme a domnit părerea înaintată de Selye, odată cu expunerea unei concepții unitare privind

sindromul de adaptare, că alergia (în special astmul) este găzduită de un teren hipoadrenal, făcând parte din bolile de adaptare. Unii autori (Molles, Robson, Andersson) au constatat slăbirea activității hipofizocorticosuprarenale, manifestată prin scăderea 17-CS în timpul crizelor de astm sau un răspuns scăzut al corticosuprarenalelor la ACTH chiar în afara crizelor. Alți autori neagă existența unei insuficiențe corticosuprarenale în timpul crizelor de astm, depistând un nivel crescut al cortisolemiei atât în timpul crizelor, cât și în intervalul intercritic. În urticarie și/sau angioedem nu au fost întreprinse astfel de studii.

În opinia Marianeii Stan, scăderea funcției corticosuprarenale, depistată de unii autori, poate fi corelată cu epuizarea acestor glande, produsă de boala cronică, accesele repetate și cu corticoterapia abuzivă hipofizofrenatoare. În acest caz, insuficiența corticosuprarenală odată instalată va agrava evoluția astmului și a urticariei (în cazul urticariei cronice).

Important este că bolnavii alergici addisonieni beneficiază de corticoterapie atât pe linia afecțiunii de bază (insuficiența CSR), cât și a manifestărilor alergice.

b) *Tiroida*. Tiroida ar avea rol important în geneza SU (pruritul și urticaria la hipertiroidieni sunt o realitate clinică evidentă). Autori sovietici (Podviteskaia și colaboratorii) au obținut succese în tratarea urticariei cu semne de hipertiroidism cu Metiltiouracil.

Mai curând însă poate fi vorba de un efect agravant asupra U. și AE, exercitat de asocierea unei hipertireoze (Settipane) sau de medicația substitutivă administrată în hipertiroidism (Busch și colab.), fiind cunoscute antagonismul periferic dintre Tiroxină și Cortizon, și hiperexcitabilitatea generală, inclusiv cutanată, a bolnavilor tiroidieni.

c) *Paratiroidele*. Hiperexcitabilitatea neuromusculară a spasmofililor ar favoriza bronhiolospasmul, în timp ce hipocalcemia (responsabilă de fapt și de hiperexcitabilitatea neuromusculară) crește și permeabilitatea capilară, favorizând reacția alergică, inclusiv apariția SU.

d) *Gonadele*. Rolul favorizant al estrogenilor a fost arătat anterior, referitor la exacerbarea precatamenială a manifestărilor urtica-

riene. Ar fi de adăugat că estrogenii au acțiune vagomimetică caracterizată prin:

- creșterea concentrației acetilcolinei și histaminei;
- creșterea hidrofiliei tisulare (demonstrată indirect și de unele rezultate satisfăcătoare în migrenă și astmul premenstrual, obținute prin administrarea de saluretice);
- potențarea spasmofiliei.

Cât privește progesteronul, se pare că este într-adevăr capabil să inducă o alergie endohormonală (Hansen), fapt confirmat și de unele succese terapeutice obținute prin hiposensibilizare hormonală (Heckel; Mureșan).

e) *Pancreasul endocrin*. În diabet, frecvența crescută a pruritului și manifestărilor urticariene se poate explica prin efectul inhibitor al hiperglicemiei asupra ACTH. După părerea noastră, rolul central în etiopatogenia lor îl au infecțiile micotice sau microbiene (complicații obișnuite ale diabetului) cu sau fără sensibilizare endoalergică.

Criteria clinico-anamnestice

Pentru evidențierea unei etiopatogenii endocrine a SU, considerăm sugestive următoarele elemente furnizate de anamneză și de examenul obiectiv:

a) Prezența în antecedentele patologice personale a unor afecțiuni endocrine vindecate sau încă „active”.

b) Ritmicitatea evoluției SU în funcție de perioada catamenială sau debutul ori reapariția lui în momentul instalării pubertății, sarcinii (primul trimestru) și menopauzei (la femei, unde interesează și existența unui sindrom premenstrual sau diverse tulburări endocrine).

c) Examenul tegumentelor și fanerelor poate sugera un hipotiroidism (uscate, reci, frilozitate), hipertiroidism (roze, calde, umede), hiperestrogenism (tentă brună, tegumente catifelate), iar examenul regiunii tiroidiene poate declanșa o gușă cu semne de hipo- sau hiperfuncție (clinice și de laborator), în plus, interesează și prezența unui

semn Chwostek pozitiv (se obișnuiește efectuarea și EMG și/sau calcemiei, care poate sugera o tetanie cronică).

d) Alte simptome sugestive pentru o afecțiune endocrină, evidențiate la examenul clinic general (tahicardie sau bradicardie, exoftalmie, facies mixedematos, tremor digital, tulburări de CM etc.), pot completa datele obiective și de anamneză.

e) Referitor la diabetul zaharat asociat cu SU, necesitatea unui tratament adecvat nu comportă discuție. Prezintă importanță faptul că insulina ar avea un rol favorabil în tratamentul urticariei la frig (Mariana Stan). Orice SU trebuie investigat în direcția decelării unui diabet zaharat. Este important de a atrage atenția la apariția unor reacții urticariene la antidiabeticile orale administrate în această boală și de a da dovadă de exigențe maxime față de corticoterapie la un diabetic cu urticarie cronică.

f) Se vor căuta și alte tratamente hormonale sau asociate la bolnavii endocrini cu SU.

g) În caz de SU la femei trebuie consultat ginecologul în vederea excluderii hiperestrogenismului.

Implicații terapeutice

Din cele expuse reiese importanța corectării disfuncțiilor endocrine la bolnavii urticarieni. Chiar dacă această acțiune poate să nu influențeze uneori decisiv evoluția SU, ea va avea cu siguranță un efect benefic asupra bolnavului. Această corecție se impune mai ales atunci când există indicații că afecțiunea pseudoalergică a bolnavului este de fapt un epifenomen în cadrul unei endocrinopatii (de ex. pruritul din unele forme de boală Basedow) sau când este vorba de o afecțiune veritabil alergică, dar modulată de factori endocrini (de ex. ritmarea catamenială a acceselor de urticarie, migrenă etc.).

Tratarea unei disfuncții endocrine ține de competența medicului endocrinolog, deoarece complexitatea interrelațiilor endocrine cere o explorare minuțioasă paraclinică și o experiență terapeutică endocrinologică deosebită.

În cazurile cu endoalergie hormonală manifestă este necesar să se încerce o desensibilizare specifică la Pregnanđiol (Heckel) sau la Progesteron (Shelley și colab.).

Pruritul, urticaria și edemul angioneurotic la copil și vârstnic

Pruritul, urticaria și edemul angioneurotic se pot întâlni la orice vârstă. Cu toate acestea, la copil și omul trecut de 60–65 de ani, această triadă simptomatică prezintă anumite particularități.

Particularitățile pruritului, urticariei și edemului angioneurotic

La copilul mic

La copilul mic edemul angioneurotic se întâlnește mai rar, spre deosebire de prurit și urticarie care, până la vârsta școlară, sunt declanșate în general de alimentație și de diverse parazitoze.

Alimentele constituie, de regulă, cauza principală a unor tulburări digestive, însoțite deseori de erupții cutanate. Uneori, erupțiile cutanate stau pe primul plan, tulburările digestive fiind minore.

Urticaria la sugar este excepțională, fiind generată de intoleranța la laptele de vacă. Apare mai ales în momentul când se face trecerea de la alimentația naturală la cea artificială. Caracteristica urticariei produsă de laptele de vacă la sugar este aspectul exploziv al erupției în momentul introducerii acestui aliment. Această explozie eruptivă se poate asocia cu manifestări digestive (meteorism, vomă, crampe abdominale, diaree banală sau sanguinolentă etc.). Urticaria apare la 1 oră sau chiar la 11 zile după ingestia laptelui.

Intoleranța la proteinele laptelui de vacă este un fenomen complex, care implică în mecanismul lui cazeina și proteinele lactoserică, absente în laptele matern. Aceste proteine (beta-lactoglobulina, seralbumina și alfa-lactalbumina) pot deveni antigene și în această situație sunt responsabile de intoleranță. Ele intervin prin crearea unor fenomene de hipersensibilitate de tip imediat sau de tip III (clasificarea lui Gell și Coombs) prin complexe imune. Nu întotdeauna aceste tipuri de reacții alergice au putut fi argumentate.

Investigațiile paraclinice au o valoare diagnostică redusă. În sângele periferic se poate observa, uneori, un grad moderat de eozinofilie. Imunoglobulinele serice (IgA, IgM) sunt crescute frecvent, dar nu sunt specifice. Anticorpii anti-beta-lactoglobulină, anti-alfa-lactalbumină sau anticazeină, cercetați prin metoda hemaglutinării,

dau reacții pozitive în 75 % din cazuri la valori de peste 1/64, dar sunt puțin specifici, existând și în diareele cronice sau chiar la sugarii normali, unde de fapt traduc o permeabilizare intestinală mai accentuată, normală însă la această vârstă.

TTL la proteinele laptelui de vacă (lactalbumina, beta-lactoglobulina și cazeina) este pozitiv în 70% din cazuri, dar nu este specific. Dozarea IgE totale este un examen util, la fel ca și IgE specifice, dar valorile lor la sugarii care fac reacții adverse la laptele de vacă sunt crescute numai în 30 % din cazuri.

Proba de sistare și introducere a laptelui de vacă în alimentația sugarului este de fapt un test de excludere și, în același timp, de provocare la alimentul incriminat de producerea simptomatologiei. Este un test prețios pentru diagnosticul etiologic. Testul trebuie practicat în mediul spitalicesc sub strictă supraveghere medicală, întrucât partea a doua (de reintroducere a alimentului incriminat ca vinovat pentru reacția adversă) poate fi periculoasă pentru sugar, uneori chiar însoțită de șoc anafilactic. Inițial se vor introduce treptat cantități foarte mici de lapte: o picătură de 3-4 ori pe zi, 2-3 zile la rând, apoi cantitatea se va crește până la 0,5 ml de 3-4 ori pe zi și în zilele următoare. Dacă toleranța este bună, se va crește cantitatea cu câte 0,3-0,5 ml de 3-4 ori pe zi. Această „obișnuire” cu laptele de vacă va trebui făcută cu răbdare. Proba durează 45-60 de zile timp în care organismul sugarului este „desensibilizat” la laptele de vacă.

În cazul când pe parcursul probei apar urticaria, tulburările digestive sau chiar starea de soc anafilactic, se va administra Hemisuccinat de hidrocozison și Adrenalină de 1% în doze adecvate. Dacă această hiposensibilizare nu se poate efectua, se revine la alăptarea naturală, iar dacă aceasta nu este posibil, se va recurge la prepararea de lapte din soia sau hidrolizate de cazeină.

Intoleranța la laptele de vacă, de fapt la proteinele laptelui de vacă, nu este excepțională. Se consideră că procentul de copii, care fac această intoleranță, este de 0,3-7%. Fenomenul este tranzitoriu, deoarece cedează în jurul vârstei de 12-28 de luni, când copilul poate tolera alimentația în compoziția căreia intră laptele de vacă.

Tratamentul sugarului cu intoleranță la laptele de vacă constă în excluderea acestuia, precum și a alimentelor care conțin astfel de lapte. După cum am arătat mai sus, se poate încerca o desensibilizare.

Verminozele, de asemenea, pot cauza prurit sau urticarie la copilul mic. Dintre paraziți pot fi menționați ascaridele, oxiurii și giardia. Pe lângă simptomele cutanate, pot apărea și suferințe pulmonare (infiltrate Löffler, bronșite astmatiforme etc.) sau digestive (crampe, diaree, vomă etc.). Toate aceste simptome cedează după tratamentul verminozei.

La copilul de vârstă școlară

La copilul de vârstă școlară, triada simptomatică tegumentară cunoaște o gamă mai largă de cauze, decât la copilul mic. Printre acestea se numără alimentele bogate în histamină, medicamentele, alimente capabile să constituie alergeni, verminozele, înțepăturile de insecte, stresul etc. Analiza acestor factori nu prezintă diferențe majore față de adult.

Alergia la alimente manifestată la copil prin urticarie și edem angioneurotic, este, de regulă, de tip imediat, presupunând stimularea de către alergenul alimentar a formării de anticorpi de tip IgE. Totuși, titruri ridicate atât la IgE totale, cât și la IgE specifice la anumite alimente au fost înregistrate și la copii fără intoleranță alimentară în proporție de 17-27%. Pe de altă parte, o serie de copii cu intoleranțe alimentare multiple în anamneză au prezentat IgE totale și specifice normale, fapt care pune în discuție atât valoarea acestor metode de explorare, cât și diagnosticul de alergii alimentare „în sine” la copii.

Titurii ridicate de IgG și IgA au fost depistate și la copii cu toleranță alimentară normală. În aceste cazuri IgG are rol de anticorpi care blochează la nivel molecular simptomele clinice ale alergiei alimentare.

Oricum, alergiile alimentare sau mai bine zis intoleranțele la alimente a copilului de vârstă școlară, manifestată prin urticarie și/sau angioedem, este un fenomen tranzitoriu. După luni sau ani de zile toleranța alimentară se instalează treptat și lucrurile reintră în nor-

mal. Fenomenele de intoleranță alimentară la copil, par să fie cauzate de: deficiențele enzimactice tranzitorii ale secrețiilor digestive și permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale în anumite perioade din viața copilului.

Un aspect particular la această vârstă, neîntâlnit la copilul mic și nici la adult, de care trebuie să se țină cont, este imitația sau necesitatea de a i se acorda o atenție deosebită. Prima dintre aceste cauze se explică prin dependența totală a unora dintre copiii de părinții lor. Dacă ținem con de psihicul labil al acestora, condiționat de particularitățile vieții de familie, sindromul cutanat, care se perpetuează luni sau ani de zile, este ușor de explicat. Am întâlnit astfel de cazuri în familii stresate, dezmembrate sau la copii cu o sensibilitate psihică particulară.

Pubertatea este, de asemenea, o perioadă în care alături de factorii declanșatori ai manifestărilor tegumentare, întâlnite și la adulți, se adaugă factorul endocrin (mai ales la fete).

La omul în vârstă

La omul în vârstă, apariția unui prurit rebel sau a unor fenomene urticariene în puseuri repetate înaintea față de medicul practician probleme de diagnostic mai deosebite. În toate aceste situații trebuie luată în vedere posibilitatea apariției unei boli metabolice (diabet), renale sau hepatice. Nu trebuie uitată nici manifestarea cutanată a unei neoplazii, mai ales în cazul când alături de simptomatologia cutanată se evidențiază și o viteză de sedimentare constant crescută.

Excluzând posibilitățile mai grave ale triadei simptomatice tegumentare, vom încerca să adâncim investigațiile aparatului digestiv pentru a evidenția eventualele deficiențe secretorii sau suferințe digestive (colite, ulcer, colecistite etc.), destul de frecvent întâlnite la această vârstă. Nu trebuie trecută cu vederea posibilitatea unui stres, capabil care să declanșeze și să întrețină pruritul sau sindromul urticarian la această vârstă.

Pruritul senil, rezistent la tratamentele antihistaminice, dar cu răspuns favorabil la sedative (bromuri) și după psihoterapie, consti-

tuie, de asemenea, o cauză destul de frecventă a sindromului cutanat la această vîrstă.

Focarele de infecție, care evoluiază tăcut, nu sunt de neglijat la persoanele în vîrstă, îndeosebi de sex feminin.

Pruritul, urticaria și edemul angioneurotic în sarcină

Pruritul, urticaria și edemul angioneurotic pot apărea oricând în sarcină, dar de regulă aceste simptome sunt întâlnite mai frecvent în cel de al treilea trimestru. Dintre cele mai frecvente dermatoze pruriginoase, care includ și simptomele triadei, menționăm:

1. Prurigo gravidic, manifestat prin prurit generalizat, intens, uneori tenace, cu evoluție continuă, subicter sau chiar icter, și probe de disproteinemie ușor alterate. Apare, de regulă, în ultimul trimestru al sarcinii și are o evoluție benignă. Cedează până la naștere sau imediat după. Este cauzat de colostaze intrahepatice. Nu prejudiciază evoluția sarcinii și nu are nici o repercusiune asupra fătului. Beneficiază de tratament coleretic, colagog. Dintre antihistaminice, se preferă Hidroxizinel pentru efectul lui sedativ asociat.

2. Rașul toxic al gravidelor este, de fapt, o erupție cu caracter morbidiform (ca și erupția de rujeolă). Apare spre sfârșitul sarcinii. Cauza nu este cunoscută. Cedează după naștere. Nu are repercusiuni asupra mamei și nici asupra fătului. Probele biologice sunt normale. Beneficiază parțial de antihistaminice. Se ameliorează sub tratament local.

3. Urticaria pruriginoasă a sarcinii este o erupție urticariană pruriginoasă localizată mai ales pe abdomen și membrele inferioare care apare treptat în câteva zile (în săptămânile 24–40 de sarcină) și are o evoluție variabilă de la 7 zile până la 3 luni. Cedează după naștere, deși uneori pruritul mai poate persista câteva luni.

Apare la femei tinere, fără antecedente de urticarie și fără teren atopic. Din punct de vedere anatomopatologic (examen biopsic al tegumentului), se poate observa un edem difuz al dermului papilar și infiltrate celulare superficiale perivascularare și interstițiale formate din limfocite, histiocite și eozinofile.

Terapia, atunci când este necesară, constă în tratament cortizonic local și uneori general cu Prednison în cure scurte.

4. Edemul angioneurotic sau puseuri de urticarie acută pot apărea independent sau în asociație, fără o cauză declanșatoare evidentă, în orice perioadă a sarcinii. Dacă diagnosticul etiologic nu se poate pune în baza unei anamneze minuțioase, este absolut necesar să se facă investigații paraclinice, insistându-se în mod deosebit pe funcțiile hepatică și renală. Examenul coproparazitologic repetat este absolut obligatoriu.

Tratamentul pruritului, urticariei și edemului angioneurotic la femeia însărcinată trebuie să țină cont, în primul rând, de vârsta sarcinii. Se știe că, cel puțin formal, orice medicament cu efect general este interzis în primul trimestru de sarcină, la fel și antihistaminicele. Acolo unde se suspectă o suferință digestivă, care contribuie sau declanșează sindromul urticarian, se vor lua măsuri pentru corectarea ei. Se va insista, în primul rând, la o alimentație simplă, formată din alimente proaspete. Se vor interzice orice fel de alimente conservate, precum și alimentele cu un conținut bogat de histamină (căpșuni, fragi, zmeură, măruntaie, ciocolată, cacao etc.). Se permite administrarea de coleretice, colagoge și fermenți digestivi (triferment). Se va trata constipația, și dacă simptomele cutanate persistă, se va recurge la tratament local (unguente calmante ale pruritului care pot conține și preparate cortizonice).

După luna a 4-a, când organele fătului sunt formate, se poate recurge, în caz de necesitate și mai ales în cazuri de urgențe (edem glotic, edem angioneurotic masiv, erupții generalizate foarte pruriginoase etc.) la cortizonice injectabile de tipul hemisuccinatului de hidrocortizon în doze de 50–250 mg. Se pot administra, de asemenea, antihistaminice preventiv. În situații excepționale, cum ar fi șocul anafilactic la Penicilină, edemul glotic după înțepătura de albine, viespe etc., edem angioneurotic masiv survenit după anumite alimente etc., se vor utiliza cortizonicele ca și în orice urgență alergologică, chiar și în luna a 3-a. Doza de Hemisuccinat de hidrocortizon poate fi mărită până la 1000 mg. Se va evita, pe cât e posibil, adrenalina la care nu se va recurge decât în caz de maximă

urgență (colaps). Dacă fenomenele cutanate restante după tratamentul inițial „masiv” cortizonic n-au cedat complet, se recomandă să se evite, totuși, antihistaminicele. Se preferă cure scurte de Cortizon (Prednison, Superprednol). Aceste preparate se vor administra în doze de 30 mg (respectiv 3 mg), reducându-se până la o pastilă zilnic. La nevoie, se va asocia tratamentul local cu unguente calmante. Chiar dacă simptomele inițiale și cele restante au fost anihilate, se vor face investigații clinice și paraclinice necesare pentru depistarea factorului etiologic, acolo unde el n-a putut fi pus în evidență de la bun început. Se vor lua măsurile necesare pentru prevenirea puseurilor urticariene ulterioare.

Diagnosticul

Elementele clinico-anamnestice ale urticariei

a) *Aspectul leziunii caracteristice* – papulă edematoasă; culoare: albă sau roșiatică (omogenă sau albă spre centru și roșie la periferie); formă: regulată (ovală – circulară), neregulată (cu pseudo-pode); aspecte particulare: circinate, policiclice etc.; dimensiuni: micropapule, macropapule, uneori plăci extinse, gigante, confluențe în placarde.

b) *Evoluția leziunii caracteristice* – asimetrie, mobilitate, variabilitate, reversibilitate – apar repede, se extind, apoi dispar rapid și reapar în același loc sau în altă parte (mai ales după grataj) (Păunescu-Podeanu, 1981).

c) *Prurit asociat*. De regulă, precede apariția erupției urticariene și o intensifică prin gratajul pe care îl impulsionează.

d) *Existența unui AE*, concomitent sau chiar numai în antecedente (întărește supoziția de U în cazul unei erupții mai puțin tipice).

e) *Existența concomitentă a unor simptome generale*, majoritatea de tip histaminic, ca: cefalee, grețuri, amețeli, dureri abdominale, tenesme vezicale și rectale. Pot să ajute la stabilirea diagnosticului pozitiv al U, uneori însă îl pot deruta pe medic, mai ales dacă sunt însoțite și de febră (când este sugerată o boală infecțioasă). De

mare ajutor este apariția concomitentă a sindromului cutanat și a celui respirator (astm și/sau rinită, ori chiar edem glotic izolat).

f) *Context de apariție.* Pentru sprijinirea diagnosticului pozitiv de urticarie, uneori nu este suficient tabloul lezional (mai ales când SU este atipic și lipsește AE). În astfel de cazuri se face apel la o serie de date anamnestice care pot sugera caracterul urticarian al erupției și chiar eventual etiologia. Contextul de apariție a SU poate servi, în primul rând, la diferențierea de unele boli infecțioase eruptive care pot conține elemente ale SU (prurit în hepatita epidemică, raș în scarlatină, exanteme rubeoliforme și rujeoliforme etc.). De asemenea, el poate sugera măsuri de anihilare sau evicțiune a agentului cauzal și poate nuanța măsurile terapeutice care se impun.

Sintetizând datele cu privire la apariția SU, vom avea în vedere o serie de elemente clinico-anamnestice, valabile în primul rând, pentru U acută.

Agenți etiologici externi:

- medicamente (inclusiv substanțe iodate de contrast);
- alimente (histaminogene sau rău tolerate din punct de vedere digestiv);
- venin de insecte (atenție la prezența urmelor de înțepături pe tegumente);
- pneumalergeni (polen, păr de animale etc.);
- contact cutanat cu diferiți agenți fizici, chimici sau de altă natură;
- stres.

Agenți etiologici interni (eventual activați de agenți externi):

- bacterieni: tablou de gastroenterită, de enterocolită acută sau de infecție urinară acută etc.;
- parazitari: eventuale manifestări digestive nespecifice, prurit anal, eliminare de paraziți în scaun (vizibili macroscopic sau la examene coproparazitologice).

Condiții interne favorizante (mai ales U cronică).

Pentru diagnosticul pozitiv al urticariei cronice, existența unor afecțiuni coexistente favorizante, prin caracterul lor variat, cu largi implicații clinice, nu poate constitui un argument mai important

decât examenul obiectiv și anamneza. Aceasta cu atât mai mult cu cât afecțiunile patologice, care participă la alcătuirea „terenului urticarian cronic”, pot reprezenta substratul patogenetic și pentru alte sindroame eruptive cutanate diferite de U, de regulă chiar acelea care se pretează la un diagnostic diferențial cu acesta.

g) *Elemente de bază în diagnosticul pozitiv al U* După Păunescu-Podeanu (1981), putem utiliza următoarele elemente diagnostice:

1. Prurit (precede sau însoțește leziunea).
2. Placa urticariană caracteristică, renitentă (depresibilă).
3. Asimetrie a dispoziției lezionale.
4. Debut brusc și „mobilitate” a evoluției.
5. Autoîntreținere prin grataj.
6. Context de apariție caracteristic (de regulă, agenți exogeni pentru U acută și endogeni sau stres pentru U cronică).
7. Eventuală coexistență cu AE.
8. Proba terapeutică: răspuns bun la antihistaminice și/sau cortizonice (totuși nespecifică, o serie de alte sindroame eruptive pruriginoase putând retroceda și ele la această medicație).

Elemente clinico-anamnestice ale angioedemului

Angioedemul sau edemul Quincke este un adevărat echivalent al urticariei la nivel subcutanat și submucos (Rajka și Kórossy) și această din urmă localizare, prin complicațiile grave pe care le generează, obligă medicul curant la efectuarea unui diagnostic pozitiv rapid, urmat de o energetică și promptă intervenție terapeutică.

În cele ce urmează vom încerca să punctăm trăsăturile definiției pentru angioedem, insistând asupra unor aspecte esențiale:

- a) *Instalare* bruscă (mai rar progresivă).
- b) *Evoluție* relativ mobilă, cu variații rapide (ale intensității și sediului), inclusiv remisiune spontană și tendință la recidivă.
- c) *Context de apariție* relevant pentru o etiologie alergică sau pentru o cauză declanșantă exogenă medicamentoasă, alimentară etc.

(a se vedea același subiect din cadrul diagnosticului pozitiv al urticariei).

d) Adesea este *asociat cu urticaria* și/sau cu un eritem pruriginos sau cu manifestări de tip alergic la nivelul altui organ de șoc.

e) Caractere *clnicolezionale* (alb, pufos, moale) sugerează mai degrabă un edem renal și nu cardiac (cianotic, decliv). Totuși AE în boala serului și în trichinoză poate fi și roșu (Păunescu-Podeanu, 1982).

f) *Localizarea*: de regulă, simetrică și interesând fața (palpebral și labial), dar poate afecta și extremitățile membrelor superioare sau inferioare, și poate să apară izolat (localizat) în diferite părți ale corpului (mai ales AE ereditar sau după înțepături de himenoptere). În unele cazuri, mai ales de etiologie medicamentoasă, poate fi generalizat.

g) *Senzațiile care-l însoțesc* nu constau în prurit (de regulă), ci în înțepături, arsuri, paretezii, dureri. Pruritul apare în caz de boala serului sau de polinoză cu angioedem al feței etc., mai ales pe un teren atopic (Păunescu-Podeanu).

h) *Pruritul* poate să constituie o aură a angioedemului sau să coexiste la distanță de acesta (de exemplu, prurit cutanat și angioedem palpebral). Interesează adesea și mucoasele linguală sau glotică.

i) *Absența proteinuriei* și a hipoproteinemiei și prezența uneori a eozinofiliei.

j) *Este reversibilă la corticoterapie* (care poate agrava edemele apărute prin retenție hidrosalină) și la antihistaminice.

Principalele elemente în diagnosticul pozitiv al angioedemului se prezintă astfel:

1. Edem $\left\{ \begin{array}{l} \text{alb;} \\ \text{moale-pufos;} \\ \text{simetric.} \end{array} \right.$
2. Dinamica-evoluția $\left\{ \begin{array}{l} \text{rapidă (debut - progresiune);} \\ \text{mobilă („flux - reflux”, „migrator”);} \\ \text{reversibilă (adesea spontană și rapidă).} \end{array} \right.$
3. Context de apariție relevant.

4. Asocieri cu urticarie, prurit și eritem, dar și cu rinită, conjunctivită, astm (facultative).
5. Aură de tip pruriginos (dar și înțepături, paretezii, usturimi).
6. Interesare frecventă a mucoaselor (linguală, laringiană),
7. Eozinofilie facultativă.
8. Probă terapeutică pozitivă la antihistaminice și/sau corticoizi.

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice vor fi axate strict pe datele anamnestice și ale examenului obiectiv.

I. Investigații de laborator:

1. Analiza generală a sângelui.
2. Analiza generală a urinei.
3. Analiza biochimică a sângelui (proteina generală, bilirubina totală și directă, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina, fibrinogenul).
4. Coprograma.
5. Coproculturi și examen parazitologic complex (inclusiv testarea serologică la antigene parazitare).
6. Urocultura.
7. Culturi din secreții orofaringiene și/sau din alte focare de infecții cronice.
8. Probele reumatice (proteina-C reactivă, crioprecipitate, crioglobuline, criofibrinogen, ASLO, Anticorpi către ADN).
9. RW, SIDA.
10. Determinarea autoanticorpilor antinucleari și antitiroidieni.
11. Determinarea virusului hepatitei B și Epstein-Bar.
12. Nivelul C₃, C₄, C_{1q}, INH-C₁, CH₅₀, complexe imune.

II. Investigații instrumentale:

1. USG organelor cavității abdominale.
2. FGDS și pH-metria.
3. Tubaj duodenal cu însămânțarea bilei din porțiile B și C.
4. R_x organelor cutiei toracice + R_x sinusurilor paranasale + R_x dentar (după indicații).

5. Veloergometria.
6. Tușeul rectal (bărbați) și tușeul vaginal (femei).
7. Biopsia pielii (după indicații).

III. Examenul alergologic:

1. Anamneza alergologică, farmacologică, alimentară.
2. Prick-test, Patch-test, teste cutanate prin scarificare cu alergeni atopici și teste intradermale cu alergeni infecțioși.
3. IgE – totală și IgE – specifice (RIST, PRIST, EIA, RAST).
4. Probele: crioproba, proba cu o sursă caldă, proba cu spatula etc.
5. Testarea alergometrică a histaminei și acetilcolinei.
6. Testul de degranulare a leucocitelor bazofile umane.
7. Testul de transformare limfoblastică.
8. Testul inhibării migrării macrofage.
9. Determinarea puterii histaminopexice a serului.
10. Reacția de seroaglutinare la latex-histamină.
11. Teste de provocare (tab. 7).

Tabelul 7

Testele diagnostice utilizate în urticaria provocată de agenți fizici

Forma urticariei	Teste
U dermatografică – „de frecare”	Frecarea pielii cu obiecte lipsite de duritate (propop, spatulă, etc.) pe spate sau antebraț sau cu dermatografometru cu presiunea de 4900–3200 g/cm ²
U la presiune	Mers în decurs de 20 minute cu aplicarea unei greutate de cca. 6–7 kg pe umăr, antebraț, coapsă. Sau aplicarea greutăților (500; 1000; 1500 g/cm ²) timp de 10 minute pe spate, coapsă. Se citesc rezultatele peste 30 min, 3, 6, 24 ore
U colinergică (U reflexă la cald)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efectuarea exercițiilor fizice: <ul style="list-style-type: none"> – mers intens în decurs de 30 min – alergări pe loc timp de 5–15 min 2. Scufundarea corpului în cada cu apă caldă (40–45°C) în decurs de 10–20 min (autori ruși) 3. Imersia mâinilor în apă caldă în decurs de 15 min sau prin contact cu o eprubetă conținând apă caldă (37–56°C = „pct. critic superior” – Bousquet)

	4. Încălzirea pielii cu uscătorul de păr în decurs de 15 min 5. Injecții cu sol. metaholină 0,01–0,02 ml 0,01% intradermal (erupțiile apar doar la 30% din pacienți)
U de contact la căldură	Aplicarea unui cilindru cu apă caldă (40–55°C) timp de 5 min
U la frig	1. Aplicarea unui cub de gheață (1=2 cm) pe față anterioară a antebrațului timp de 5–10–15 min 2. Imersia mâinilor în apă rece (la 10°C) timp de 5 min 3. Efectuarea exercițiilor fizice în decurs de 15 min la frig (4°C) 4. Aflarea pacienților într-o încăpere rece (4°C) fără îmbrăcăminte în decurs de 10–20 min pentru diagnosticarea Urticariei sistemice la frig.
U de vibrație	Aplicarea unui vibrator pe antebraț în decurs de 4 minute
U aquagenică	Aplicarea unui compres acvatic (35–37°C) în decurs de 30 minute
U solară	Testarea reactivității cutanate la lumina solară (raze cu π între 290–690 nm, aplicate de un „simulator solar” – Greaves, 1995) se face prin expunere la radiații a unui „pătrat” cutanat cu 1=2,5 cm la o distanță de 50–70 cm de sursă

Concomitent se întreprinde o cercetare a profilului atopic prin efectuarea testelor cutanate la exoalergenii uzuali din mediu, precum și a profilului imunitar celular prin efectuarea testului microbial diferențiat. În funcție de anamneză și în concordanță cu datele ce ni le oferă, efectuăm testele cutanate în diluții progresive la alergenii alimentare incriminate, la medicamentele alergizante până la testul de provocare.

De foarte multe ori medicul este pus în situația să renunțe la aceste teste valoroase pentru susținerea diagnosticului etiologic din

cauză că tegumentele „iritate” de procesul urticarian cronic cu evoluție continuă nu permit acest lucru.

Nu suntem de acord cu efectuarea „tuturor testelor” cutanate în ideea de a vedea la ce este alergic bolnavul. Se știe, de altfel, că un test negativ nu exclude posibilitatea unei alergii de tip imediat, după cum un test pozitiv nu pune neapărat eticheta de alergie și nu impune un tratament hiposensibilizant axat pe alergenul „vinovat”.

Considerăm că valoarea testelor cutanate, asupra cărora se insistă uneori foarte mult, depinde de contextul anamnestic și clinic al bolii alergice. Spre exemplu, dacă din anamneză reiese că un anumit aliment produce cu regularitate, la câteva ore după ingestie, simptome urticariene, atunci evident apare suspiciunea unei alergii provocate de acest aliment. Testele cutanate pot ieși pozitive și atunci suspiciunea tinde să devină certitudine. Dacă alimentul în cauză uneori produce simptome urticariene, iar alteori este tolerat, atunci suspiciunea de alergie alimentară devine îndoielnică. Dacă în aceste cazuri testele cutanate sunt negative, presupusul alergen alimentar iese din competiție. Dacă însă testele cutanate sunt intens pozitive, atunci supoziția de alergie alimentară rămâne în vigoare.

În practica alergologică curentă în general și în explorarea bolnavului urticarian cronic în special necesitățile impun ca investigația să fie cât mai promptă, mai puțin laborioasă și mai economă. Această orientare acordă preferință testelor *in vivo* (teste cutanate la exoalergeni, teste naturale de provocare etc.).

În anumite situații dificile sau în scop de cercetare, se preferă testele *in vitro*, care oferă securitate personală pacientului, dar reclamă timp, efort și preț de cost ridicat.

Explorarea terenului atopic la urticarieni cronici se mai poate face cu ajutorul unor probe de laborator descrise în continuare.

Determinarea puterii histaminopexice a serului cercetează puterea de captare a histaminei *in vitro* de către serul uman. Alergicul are puterea histaminopexică foarte redusă sau nulă. La fel și urticarianul cronic.

Reacția de seroaglutinare la latex-histamină se bazează pe faptul că serul alergicilor în general și serul urticarienilor în special

nu pot aglutina particulele de latex-polistiren încărcate cu histamină, spre deosebire de serul normal, care are această proprietate. Factorul histaminoaglutinant este foarte redus sau absent la persoane cu diverse alergii și la urticarieni.

Aceste două tehnici de laborator n-au valoare practică în precizarea diagnosticului etiologic la urticarianul cronic întrucât serul acestuia are o slabă putere de captare a histaminei. Testele ar fi utile pentru a cerceta la aparent normali puterea histaminopexică a serului în scopul instituirii unei profilaxii eficiente contra episoadelor urticariene.

Cercetarea anticorpilor serici din clasa IgE poate fi efectuată în suspiciunea unui sindrom urticarian indus de o alergie de tip imediat. Anticorpii de tip IgE, după cum se știe, sunt suportul imunologic al hipersensibilității imediate. Prezența lor în ser nu identifică alergenul cauzal, dar poate eventual depista starea atopică latentă. Niveluri crescute de IgE totale serice sunt găsite la atopici, dar și în alte afecțiuni (parazitoze intestinale, aspergiloză bronhopulmonară, viroze respiratorii etc.).

IgE circulante sunt prezente în serul uman în titruri foarte scăzute, de ordinul a 100 nanograme pe milimetru cub. Tehnicile clasice de imunodifuziune radială nu ne permit a aprecia existența acestor imunoglobuline serice. Tehnicile actuale, moderne, de dozare a IgE prin metode radioimunologice și imunoenzimatică sunt foarte sensibile și exprimarea lor se face prin unități internaționale (UI), o unitate internațională fiind egală cu 2,4 nanograme.

Metodele moderne de dozare a IgE totale serice sînt:

- RIST (*Radio-Immuno-Sorbent-Test*)
- PRIST (*Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test*)
- EIA (*Enzyme-Immuno-Assay*).

La omul normal, valorile IgE totale serice depind atât de metoda utilizată, cât și de vârsta pacientului. La copil, valori superioare ale 50 UI obținute prin metoda PRIST, sunt evident patologice. La adult, valorile IgE sunt normale până la 150 UI, prin metoda PRIST și până la 350 UI prin metoda RIST. La copil, metoda PRIST este singura recomandată, metoda RIST pretând la erori.

În cursul stărilor alergice, valorile IgE sunt crescute, depășind uneori chiar 5000 UI. Totuși, valori normale ale IgE serice totale nu exclud posibilitatea existenței unei alergii. Diverse cercetări au evidențiat că în bolile atopice IgE totale serice sunt crescute la 60–75% din cazurile studiate. Aceste date limitează aportul pe care dozarea IgE totale serice îl poate aduce la diagnosticul stărilor alergice. În schimb, IgE totale serice prezintă întotdeauna valori crescute în parazitozele intestinale.

Pentru identificarea anticorpilor circulanți, specifici unui anumit alergen, este utilizată pe scară largă tehnica *RAST* (*Radio-Allergo-Sorbent-Test*). Metoda a fost descrisă în 1967 de către Wide L., Bennich A.A și Johansson S.G. O. Ea permite aprecierea reacției dintre anticorpii de tip IgE specifici și alergenul suspectat.

Ca principiu, metoda RAST este similară cu testul Coombs indirect utilizat la depistarea anticorpilor anti-eritrocitari de tipul Rh pozitiv în serul femeilor cu Rh negativ.

Alergenele sunt fixate covalent pe un suport solid (discuri de Sephadex sau celuloză microcristalină) și sunt puse în contact cu serul indivizilor alergici. Anticorpii de tip IgE, la fel ca și anticorpii din alte clase de imunoglobuline, reacționează cu alergenul prezent pe suportul solid și formează complexe alergen-anticorp. Anticorpii direcționați împotriva altor alergene decât cele fixate pe suportul solid, ca și alte componente serice, sunt spălați, astfel că la sfârșitul acestei prime faze nu rămân pe suportul solid decât anticorpii de tip IgE specifici, complementari, fixați de alergenul specific lor.

În partea a doua, suportul solid de care este atașat alergenul cuplat cu anticorpul de tip IgE complementar lui, deci strict specific, spălat de toți ceilalți anticorpi nespecifici, se pune în contact cu anticorpi anti-IgE umane proveniți din ser de iepure sau de oaie, foarte purificați cromatografic și marcați izotopic cu I^{125} . Anticorpii anti-IgE vor reacționa cu IgE din complexe fază solidă + alergen + anticorp specific IgE. După o nouă spălare, care îndepărtează excesul de anti-IgE nefixați se măsoară radioactivitatea complexului fază solidă + alergen + anticorp specific IgE + anticorp anti-IgE, cu ajutorul unui contor scintilator pentru razele gamma. Cantitatea de

radioactivitate este proporțională cu cantitatea de IgE specifice din serul de cercetat.

Testul, aparent complicat, este simplu în ceea ce privește principiul, cât și execuția. Un tehnician experimentat poate face până la 200–300 de teste pe zi. Serul utilizat poate fi păstrat ani de zile în stare înghețată fără să-și piardă proprietățile și poate fi utilizat pentru date comparative în evoluție la același pacient.

Cercetările făcute cu metoda RAST la Centrul de alergologie și imunologie clinică București au permis și compararea acestuia cu testele cutanate. Studiul comparativ al acestor două metode de investigație alergologică a pus în evidență o serie de avantaje și dezavantaje ale fiecăreia dintre ele (*tab. 8*).

Tabelul 8

Avantajele și dezavantajele testelor RAST și cutanat de identificare a anticorpilor circulanți

Avantajele

RAST	Test cutanat
Fără risc	Rezultat rapid
Reproducere bună	Preț de cost redus
Rezultat semnificativ	Sensibilitate crescută
Neinfluențat de medicamentele administrate anterior bolnavului	Selectie largă de alergene
Neinfluențat de simptome	Reacții sindrom sugestive pentru diagnostic
Comod pentru bolnav	
Corelare bună cu alți parametri	
Înlătură riscul hepatitei	
Se poate executa la copii foarte mici și la cei cu eczeme și dermatografism crescut	
Elimină testele cutanate fals pozitive	
Se poate practica la pacienții în vârstă, care, de regulă, au teste cutanate slab pozitive	
Elimină riscul Tc la antibiotice și la alte medicamente	

Dezavantaje

RAST	Test cutanat
Nu este atât de sensibil ca Tc	Risc pentru pacient
Nu permite o vedere rapidă și de ansamblu asupra pacientului	Înfluențat de anumite medicamente administrate anterior bolnavului
Rezultat după 3 zile	Neaplicabil la copiii mici
Costisitor, deci nu poate fi utilizat ca metodă de rutină	Infidel la cei cu eczeme, dermografism, urticarii
Dacă în serul bolnavului există valori crescute de IgG ₄ , acestea pot interfera cu IgE și pot da rezultate fals pozitive	Neaplicabil în perioadele acute ale bolilor alergice sau urticarii acute sau cronice
Ca și TC nu exclude reacțiile încrucișate între alergeni	

În unele situații RAST poate aduce o contribuție reală la elucidarea diagnosticului etiologic:

- când nu există concordanță între anamneză și testele cutanate (pozitive sau negative);
- când nu se pot efectua teste de provocare, iar cazul necesită neapărat o confirmare etiologică (teste cutanate riscante, incomod de realizat etc.);
- în cazul unor alergene (alimente, mușcături, insecte, penicilină) la care TC dau rezultate incerte (fals negative sau fals pozitive), iar uneori au riscul unor reacții sistemice.

RAST pozitiv s-a găsit foarte rar la persoane sănătoase (1/200 – Johansson S.G.O., 1975). RAST pozitiv la persoane complet asimptomatice și mai ales la copii poate avea un caracter predictiv; urmărirea în timp a acestor persoane arată terenul lor latent alergic.

RAST negativ nu exclude o alergie slabă care se poate însă diagnostica cu o reacție intradermică pozitivă la un alergen (extract alergen în concentrație mare). De asemenea, au fost cazuri de RAST negativ în situații în care anamneza, testele cutanate și testul de provocare susțineau ferm diagnosticul pozitiv și etiologic de alergie. Se pare că în aceste cazuri cantitatea de IgE fixată pe celulele masto-

citare din piele și mucoase nu este foarte mare, dar suficientă pentru a produce pozitivarea testului cutanat și testului de provocare. În schimb, cantitatea de IgE serice specifice este foarte scăzută, atât de scăzută încât nu poate fi detectată prin metoda RAST.

Fără îndoială că RAST constituie la ora actuală o metodă tehnică modernă de investigație a alergiilor, în general, și ar putea deveni utilă în punerea unui diagnostic etiologic în ceea ce privește natura alimentară a urticariilor cronice. În legătură cu aceasta, trebuie evidențiate câteva caracteristici ale metodei:

- fiind un test cu pretenții specifice, orice alergen incriminat trebuie fixat pe un suport solid de o puritate înaltă, lucru foarte dificil de realizat;

- testul trebuie să conțină eșantionul de test martor negativ. Acest eșantion reflectă captarea nespecifică a IgE și va fi utilizat ca un control negativ pentru compararea unor eșantioane necunoscute de ser;

- trebuie să existe un ser pozitiv ca eșantion de referință pentru a confirma că de fapt alergenele cele mai semnificative s-au fixat de suportul solid;

- proba va trebuie să fie făcută într-o manieră foarte corectă. Toți reactivii vor trebui utilizați corect, în cantități prescrise, păstrați în condiții respective pentru a le conserva proprietățile;

- trebuie avut în vedere faptul că diferite laboratoare recurg la metode diferite și fac apel la criterii variate pentru a finaliza rezultatele obținute;

- un test RAST pozitiv nu indică neapărat suferința alergică, declanșată de acest alergen.

Și cu toate acestea, atât teoretic, cât și practic RAST rămâne o metodă obiectivă pentru confirmarea specificității alergenelor.

O altă metodă obiectivă pentru confirmarea specificității anticorpilor o constituie metoda de inhibare a RAST. Utilitatea RAST în urticariile cronice cu evoluție continuă este incontestabilă atunci când suspectăm o alergie la un aliment și când alergenul nu poate fi verificat prin teste cutanate. RAST este, de asemenea, folositor în

cazul copiilor cu urticarii cronice sau a pacienților în vârstă la care testele cutanate sunt considerate infidele.

RAST, metodă modernă de laborator care determină anticorpii specifici de tip IgE ai hipersensibilității de tip imediat, se folosește în scopul confirmării datelor clinice, și a testelor cutanate. Compararea lor arată o serie de avantaje și dezavantaje. În trecut, testele cutanate au fost cotate mai sensibile decât testele *in vitro*. Perfecționările de tehnică vor hotărî dacă competiția va fi în favoarea acestora din urmă.

Este știut că majoritatea IgE specifice nu circulă liber în serul sanguin, ci sunt fixate pe anumite celule încărcate cu mediatori (mastocite și leucocite bazofile), capabile să-și elibereze încărcătura (să se degranuleze) în mediul înconjurător în momentul impactului dintre IgE și alergenul complementar.

Orice reacție de hipersensibilitate imediată trece obligatoriu prin faza de degranulare a celulelor țintă (prevăzute cu IgE specifice alergenului respectiv). Studiul *in vitro* al mastocitelor tisulare nu este realizabil în practica alergologică curentă. De aceea, testul degranulării se efectuează pe celulele ușor accesibile cu granulații reprezentate de leucocitele bazofile sanguine.

Testul de degranulare al leucocitelor bazofile umane (TDBU) are mai multe variante tehnice. Una dintre tehnicile preferate pentru simplitatea ei este cea a lui J. Benveniste.

Detectarea degranulării bazofilelor în funcție de IgE fixate pe ele, în această reacție, are un grad de mare specificitate alergică. Se amestecă sângele bolnavului cu soluție de albastru de toluidină, care lizează hematiile, fixează leucocitele și le colorează metacromatic pe cele bazofile. După expunerea la antigen, leucocitele bazofile, care și-au eliminat granulele de mediatori, nu se colorează. Gradul de degranulare rezultă din compararea numărului de bazofile înainte și după provocarea cu alergenul cauzal. Testul se consideră pozitiv când degranularea se produce la mai mult de 30% din leucocitele bazofile. Cercetările de până acum arată că acest test este util în urticariile cronice la copiii mici, în care se suspectează alergeni alimentari și medicamentoși, și nu se pot practica teste cutanate sau

dacă se pot efectua, nu sunt fidele. În nici un caz nu poate înlocui în totalitate testele cutanate. Testul este în general dificil de realizat, întrucât necesită leucocite bazofile proaspete; sângele alergicului trebuie să fie studiat în câteva ore de la recoltare.

TDBU nu poate fi folosit în:

- cazurile când numărul leucocitelor bazofile este foarte redus;
- timpul unei manifestări alergice, când scade numărul acestor celule.

Este concordant cu Tc până în 70% din cazuri.

O serie de teste de laborator cercetează hipersensibilitatea mediata celular. În acest tip de hipersensibilitate, reacția imună se produce tardiv, la 24–48 de ore de la contactul cu alergenul și mediația se realizează prin limfocite. Amintim câteva dintre acestea.

Testul de transformare limfoblastică (TTL) este o metodă de evidențiere a capacității reactive a limfocitelor la un anumit stimul, apreciată prin măsurarea proporției de celule blastice la microscop.

Antigenul cercetat se introduce în concentrație cunoscută cu sângele integral sau numai cu limfocitele pacientului. Concomitent, se folosesc două tuburi de control, unul cu limfocite fără alergen și celălalt fără alergen, dar cu fitohemaglutinină (PHA), substanță nespecifică, numită mitogen, care provoacă transformarea limfocitelor în celule blastice în proporție de 80%. Culturile sunt incubate la 37°C timp de 4 zile. Apariția celulelor blastice indică reacția pozitivă. Numărarea celulelor blastice se face prin metoda morfologică (optică sau prin metoda izotopică mai comodă deoarece folosește un *marker* izotopic). Cu metoda morfologică, testul la antigenul cercetat se consideră pozitiv dacă transformarea blastică este de minimum 4%. Tubul de control (fără antigen) dă o transformare de regulă în jur de 1%, cel cu PHA de 60–80%. În caz de test cu PHA negativ, este vorba de limfocite nefuncționale.

TTL are multiple aplicații, mai ales în imunologie. Pentru alergologie este folosit în diagnosticul alergiilor la medicamente, alimente, bacterii. Mai poate fi folosit și în cazul urticariilor cronice suspectate ca fiind alergice la un aliment, medicament sau anumite bacterii. TTL este un test de laborator orientativ în cercetarea etiolo-

gică a unei urticarii cronice. Rezultatele pe care le furnizează trebuie studiate în contextul tuturor datelor adunate pe parcursul investigației bolnavului. Rezultatele izolate ale TTL nu au valoare pentru diagnosticul etiologic. Un test pozitiv la una sau mai multe substanțe nu înseamnă că bolnavul este alergic la ele, ci cel mai mult că a venit în contact cu ele, iar limfocitele lui sunt capabile să reacționeze pozitiv, fabricând anticorpi. Valoarea testului este însă mai mare dacă el rămâne negativ la o anumită substanță. În acest caz, probabilitatea ca pacientul să nu fie alergic la substanța cercetată este mai mare decât de a fi alergic atunci când testul este pozitiv. Totuși, în sindromul urticarian de etiologie alergică de tip imediat, un rezultat negativ al TTL nu infirmă etiologia alergică.

Testul inhibării migrării macrofagice are multe variante și prezintă tot atât de multe dificultăți. În alergologie, ca și în cercetarea etiologiei unei urticarii cronice, este folosit atunci când suspectăm o alergie la medicamente, la alimente, la microbi, la anumiți paraziți intestinali.

Principiul testului constă în faptul că o cultură de macrofagi, conține un număr mic de limfocite sensibilizate (aproximativ 1%). Dacă în mediul de cultură se adaugă un antigen specific, atunci limfocitele sensibilizate prealabil la antigenul respectiv eliberează factorul de inhibare a migrării care, va inhiba, la rândul său, migrarea macrofagilor. Acest fenomen este specific hipersensibilității de tip celular mediat prin limfocite. În cazul când antigenul nu este cel sensibilizant, macrofagii, puși într-un capilar închis la un capăt (în care de fapt se face această probă), migrează, formând la capătul deschis al tubului un evantai în formă de ciupercă.

Testul cutanat, deși mai puțin valoros în sindromul urticarian decât în astmul bronșic, poate confirma diagnosticul prezumptiv de alergie și precizează alergenul atunci când din anamneză suspectăm alergenul cauzal. În cazul în care considerăm că mai multe alergene concură pentru declanșarea și menținerea simptomelor, iar testele cutanate sunt și ele pozitive pentru mai multe alergene, testul de provocare la aceste alergene poate selecta alergenul principal, cel mai agresiv, cel mai imunogen. În asemenea cazuri, testul de pro-

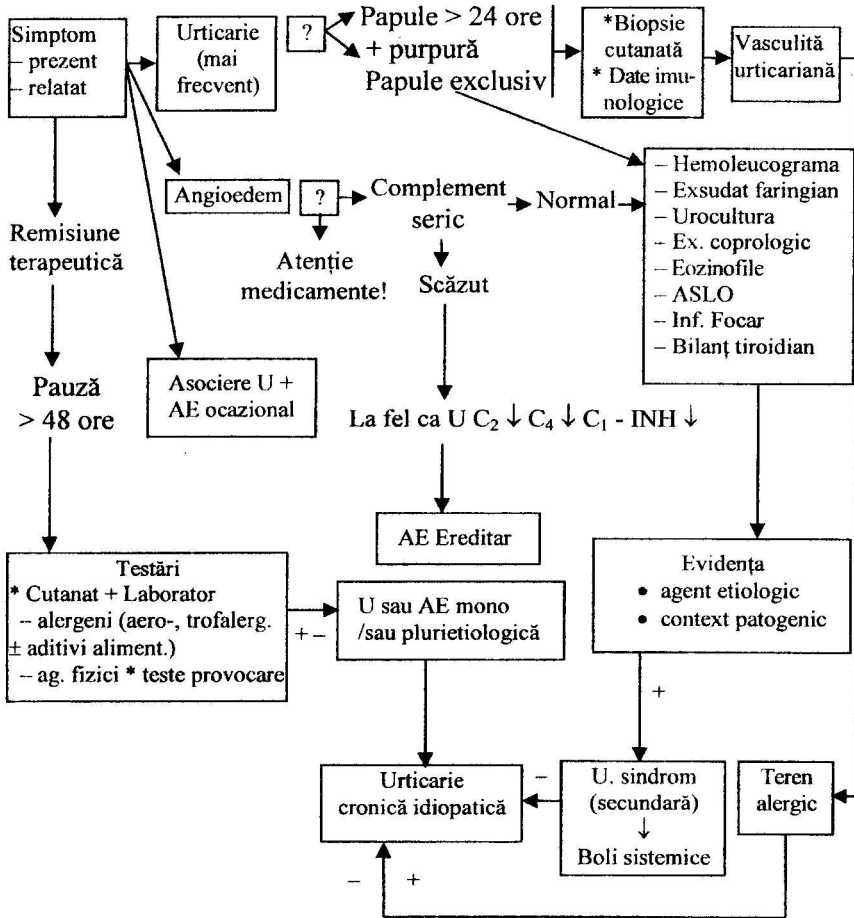
vocare este de un real folos pentru stabilirea unui tratament specific axat pe alergenul principal, care este de cele mai multe ori și alergenul cauzal al suferinței. Testul de provocare specifică se impune, de asemenea, când anamneza pledează pentru o alergie, iar testele cutanate la alergenul suspectat cauzal rămân negative. Sânt rare cazurile când testele de provocare sunt fals pozitive sau fals negative dacă sunt corect făcute.

Corelarea atentă a datelor anamnestice, a testelor cutanate și a testelor de provocare stabilesc, de regulă, cu mare acuratețe diagnosticul de alergie și precizează alergenul cauzal. În aceste cazuri, RAST, ca metodă de rutină, nu aduce o îmbunătățire în stabilirea diagnosticului etiologic de alergie. Motivarea introducerii lui în practica curentă, în pofida costului ridicat, ar fi dorința de a reduce testele *in vivo* (acolo unde ele pot fi periculoase sau nu se pot executa din anumite motive). Și fără îndoială, motivarea cea mai convingătoare este „tehnizarea” medicinei, nu atât în scopul obținerii de rezultate mai obiective, ci a economisirii timpului pe care medicul îl dedică unei anamneze corecte.

Diagnosticul diferențial al urticariei

Urticaria se pretează la diagnosticul diferențial cu câteva afecțiuni cutanate care evoluează cu eritem pruriginos, și mai ales cu papule edematoase (*schema 7*).

Algoritm diagnostic în U și/sau AE (modificat și completat după Greaves - 1995)



Afecțiuni cutanate eritematopruriginoase

Caracteristicile acestor afecțiuni cutanate, ce le fac adesea confundabile cu urticaria, sunt următoarele:

– prezența pruritului, eritemului și uneori a papulelor edematoase însoțite sau nu de leziuni de tip eczematiform: vezicule, cruste și uneori de lichenificare;

– etiologia de multe ori comună cu cea a urticariei: afecțiuni patologice (care generează și urticaria cronică) sau medicamentele ori alimentele histaminogene pentru urticaria acută.

A. *Afecțiuni eritematopruriginoase cu leziuni papuloase-edematoase*. Au la bază, ca leziune elementară, papula edematoasă, moale, depresibilă, elastică, cu o compoziție celulară minimă în urticarie și mai importantă în cazul formațiunilor din eritemul polimorf sau denivelările din eritemul inelar (Degos).

Prurigo. Cuprinde variantele *prurigo simplex acuta infantum* (prurigo-strofulus) la copil, *prurigo simplex subacuta adultorum* (*lichen urticatus, strophulus adultorum*) și *prurigo simplex chronica*.

– Leziunile privind această afecțiune sunt reprezentate de papule și de vezicule (care ulterior se acoperă de cruste) intens pruriginoase (pruritul violent dominând scena clinică). Secundar pruritului apar excoriații, piodermite, hiperpigmentare și lichenificare.

– Localizarea leziunilor este oarecum diferită în funcție de cele trei forme menționate. Astfel, în cursul sezonului cald, la copil predomină afectarea extremităților și a feselor (Crieș), în timp ce la adult este interesată în special partea superioară a trunchiului, aici existând și un polimorfism lezional (papulovezicule „noi” pe fondul unor papule excoriate, eroziuni peteșiale etc.) (Rajka, KÖrossy). În pruritul simplu cronic, pe lângă etiologia adesea psihogenă pură, se remarcă violența pruritului și apariția lichenificării care, progresând, face să dispară leziunile inițiale.

– Prurigo Hebra este o variantă de prurigo cronic cu debut în copilărie, ce durează câteva decade și se însoțește de adenopatii (probabil satelite piodermitelor secundare excoriațiilor infectate), anemie și alterare marcată a stării generale, mergând până la cașexie.

– Important apare faptul că leziunile de prurigo se pretează cel mai mult la diagnosticul diferențial cu urticaria cronică.

Eritemul polimorf. Apare frecvent la medicamente și mai rar la alimente, ca și urticaria. Poate avea la bază și o boală infecțioasă gravă (malaria, tuberculoză, septicemie, endocardite etc.) sau poate evolua spre colagenoze (Păunescu-Podeanu, 1981). Unii autori îl consideră ca o entitate de sine stătătoare, de natură infecțioasă, cu evoluție particulară.

– Leziunile sunt reprezentate de eritem, papule pruriginoase, dispuse în cocardă, și vezicule cu conținut citrin, ce pot crește, devenind bule.

– Sediul leziunilor este fața dorsală a mâinilor și picioarelor, gambele, antebrațele, fața și gâtul.

– Afectează și mucoasele (în special cele bucală și conjunctivală, mai rar cea genitală).

– Se însoțește relativ frecvent de febră cu/sau fără angină, artalgii, astenie.

Eritemul inelar. Leziunile au formă inelară și sunt constituite nu din papule circumscrise, ci din reliefări eritematoase ale pielii (Degos).

– Ca dizlocare respectă fața, interesând toracele, abdomenul inferior și rădăcina membrelor.

– Cuprinde trei variante: eritemul inelar centrifug (Darier), eritemul cronic *migrator* și eritemul figurat.

– Erupțiile sunt migratorii, recidivante, durând câteva zile.

– Eritemul inelar centrifug (în placarde roșii, cu margini regulate, policiclice, care se extind periferic și uneori confluează, centrul rămânând palid), apare în RAA.

B. Grupul eczemei și dermatita de contact. Eczema are la bază leziuni de tip eritematoveziculos al căror substrat este edemul format între celulele stratului spinos (spongioză), cu formare de vezicule intraepidermice.

Veziculele au conținut clar, aseptice, sunt mici, dense, grupate și după faza de zemuire lasă cruste (inițial gălbui apoi brune). Perivascular există o zonă de eritem pruriginos. Adiacent eritemului există

și edem subcutanat. După fazele „de zemuire” și „formare de cruste”, urmează faza de „descuamație”. Toată evoluția se însoțește de prurit.

În diagnosticul diferențial al urticariei prezintă interes și *eczematidele* (elemente de tip lezional eczematos, dar circumscrise, rotundovalare și având aspectul aparent al papulelor, fiind adesea confundate cu elementele unei urticarii acute), cât și *eczema de contact*, care poate fi confundată cu o urticarie de contact, dar cronicizată. Acest din urmă aspect este deosebit de important în cazul unei expunerii cronice la un agent chimic sau fizic (de ex. frig) când pot apărea, fie leziuni de dermită de contact la agentul chimic, fie leziuni de tip urticarian (pe părțile expuse la frig).

C. *Eritrodermiile*. Sunt erupții cutanate caracterizate prin eritem intens cu descuamație, cu extindere pe mari suprafețe cutanate (pe tot tegumentul), cu tendință la persistență; sunt extrem de pruriginoase.

– Se prezintă sub două tipuri de leziuni asociate eritemului pruriginos: eritematoscuamoase (fără veziculație) și veziculoedematoase. Consecutiv pruritului și gratajului se poate produce o hiperpigmentare restantă.

– Apar cel mai des în legătură cu administrarea de medicamente, pretind la confuzie cu eritemul pruriginos însoțit sau nu de urticarie care apare în aceleași condiții (medicamente), dar are o reversibilitate mult mai mare.

– S-au mai descris drept cauze ale eritrodermiei: infecții de focar cu streptococ (forma de eritem scarlatiniform Feréol-Besnier), hematodermii (micozisul fungoid) etc.

Înțepăturile de insecte

Sunt ignorate mai ales la copii, dar la un examen mai atent se poate distinge urma înțepăturii. Agenții cei mai des întâlniți sunt artropodele de tipul puricilor, ploșnițelor, țânțarilor și căpușelor. Dificultățile diagnostice survin în caz de înțepături multiple ignorate, apariția de leziuni exsudative de tip numular pe trunchi (la copil din cauza gratajului - Crieș) și al lichenificării și hiperpigmentării tegumentelor în unele cazuri (se pretează la diagnostic diferențial cu urticaria cronică).

Scabia și alte parazitoze cutanate

Problema diagnosticului diferențial dintre leziunile provocate de scabie, filării, ankylostoma în stadiul de larvă și urticaria cronică devine uneori dificilă, mai ales în cazurile atipice de scabie. Un breviar semiologic al bolii date de *sarcoptes scabiae* include: pruritul chinuitor, mai ales nocturn, localizarea particulară (dar nu totdeauna constantă) a leziunilor în regiunea centurii, fese, genitalii (mai ales scrotală), regiunea superioară a coapselor, plicile interdigitale, axilare, pe flancuri, și aspectul leziunilor. Acestea sunt de tip papulovezicular în formă de scabie recentă, și de tip prurigo sau eczematos, cu lichenificări, în scabia veche. Contagiozitatea, confirmată și de semnalarea bolii la cei apropiați sau la persoane cu care s-a venit în contact, poate fi un argument diagnostic prețios.

Uneori medicația antiparazitară poate preciza diagnosticul. În caz de obținere a remisiunii, este vorba de scabie, în caz de agravare lezională și prurit – de urticarie.

Boli contagioase acute eruptive febrile

Dintre acestea, cel mai des se pot pune în discuție:

Rujeola: o erupție eritematoasă, maculară, uneori pruriginoasă, dispusă sub formă de aglomerări neregulate – în prezența unui facies congestiv, tumefiat, cu catar oculonazal și faringolaringian, tuse, disfonie – poate sugera rujeola. Semnul Koplik, când se poate evidenția, dar și evoluția bolii (adesea paralelismul dintre febră și extensia erupției cu revenire la o temperatură normală în momentul când exantemul cuprinde și plantele) pot preciza diagnosticul.

Rubeola: erupția este mai atenuată, mai puțin reliefată decât în rujeolă, discret pruriginoasă și se însoțește de poliadenopatie (în special occipitală).

Scarlatina: prezintă rașul scarlatiniform, ușor pruriginos (care respectă fața cu aspect caracteristic „masca Filatov”) la care se asociază angina, limba roșie, cefalee însoțită de vărsături. Poate fi confundată cu un exantem medicamentos (de tip SU incomplet) apărut după primele injecții de Penicilină, administrate pentru angină, apărută înaintea erupției.

Sindroame hemoragipare cu erupții purpurice și peteșiale

Din multitudinea de afecțiuni hemoragipare, manifestate prin purpură și/sau peteșii, pentru diagnosticul diferențial al urticariei prezintă interes grupul purpurelor vasculare. Având la bază trombocitopenii, trombopatii etc., ele pot fi excluse atât în baza contextului clinic (în special, manifestări hemoragice și la alt nivel, decât cel cutanat, apariția echimozelor, sufuziunilor sanguine etc.), cât și a probelor de laborator.

Importantă pentru diagnosticul leziunilor de purpură sau peteșie este persistența lor la vitropresiune (sau cea exercitată cu indexul), schimbarea culorii în timp (rosie-brună-galbenă-verzuie) la elementele peteșiale și, de regulă, lipsa pruritului.

Probleme diagnostice ridică:

– Purpura Schönlein-Hennoch, care este pruriginoasă și survine în cazul asocierii purpurei cu leziuni urticariene.

– Alte purpuri, asociate obligatoriu cu manifestări urticariene (de regulă, la frig): de exemplu, purpura și urticaria la frig din boala Waldenström sau din unele afecțiuni limfoproliferative etc.

– Urticaria hemoragică, de fapt o urticarie veritabilă, evoluând pe un teren cu fragilitate vasculară (de multe ori având aceeași etiopatogenie ca și urticaria), în urma căreia, după grataj, apar micro-, macropeteșii în jurul papulei, care a generat pruritul.

Eritemul circumstanțial (Păunescu-Podeanu)

În multe circumstanțe fiziologice, dar și în anumite stări patologice, poate apare un eritem, fie generalizat, fie în regiunea feței sau a extremităților, care, mai ales dacă se însoțește de prurit, poate sugera apariția unui SU incomplet (eritem + prurit).

După o sistematizare făcută de Păunescu-Podeanu (1981), putem enumera doar eventualitățile în care poate să se instaleze, cel mai des cu caracter pasager, eritemul:

a) eritem pasager fără prurit. Declanșate de către stimuli calorigici, psihici (eritemul pudic) sau de alimentele fierbinți ori histaminogene, sau condimentate, precum și după consumul de alcool.

b) eritem urmat facultativ de prurit-medicamentos: nitriți și alte vasodilatatoare (vitamină PP, xantinol etc.); raze ultraviolete în exces.

Eritemul din unele afecțiuni patologice

a) afecțiuni însoțite de *flush al feței*.

– Sindromul carcinoid.

– *Flush-ul* din unele endocrinopatii: hipertiroidism, hiperestrogenism precatamenial sau din climax.

– Puseurile histaminice cu *flush* ale feței din mastocitoză — forma eritrodermică (aceasta se însoțește și de o veritabilă urticarie, „*urticaria pigmentosa*”).

b) afecțiuni cu *eritem persistent al feței*.

Hipertensiunea arterială în puseu, diabetul zaharat (rubeoză diabetică), etilismul cronic, eritemia Vaquez (*policitemia vera*), pelagra, limfadenoză cronică — forma cutanată și reticuloza eritrodermică, dermatomiozita difuză (afecțiuni sistematizate după Păunescu-Podeanu, 1981).

Acneea rozacee

Leziunile din această dermatoză sunt localizate pe față și sunt reprezentate prin placarde eritematotelangiectazice, asociate, uneori, cu leziuni papulopustuloase hipertrofice ale țesuturilor moi subiacente (Colțoiu și colab., 1984). Leziunile apar în puseuri congestive postprandiale și dependente de temperatura mediului. Substratul fiziopatologic al acestei afecțiuni îl constituie vasodilația pasivă permanentă a plexului venos subpapilar prin reflux vasculofuncțional cu stagnarea sângelui în aceste zone.

Afecțiuni dermatologice cu leziuni de tip papulos

Degos clasifică erupțiile papuloase în: papule edematoase (în care se include și urticaria, alături de eritemul polimorf și de prurigo) și papule de alt tip prezente într-o serie de afecțiuni cu etiologia, de obicei, precizată, după cum urmează:

Papule epidermice: veruci plane, epidermoplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz.

Papule prin infiltrat celular dermic: sifilidele papuloase, lichenul plan, tuberculidele.

Papule dismetabolice în: amiloidoza cutanată, mucinoze cutanate (cu variantele: mucinoză papuloasă, mixedemul pretibial, mucinoze foliculare și papuloza atrofiantă malignă).

Papule foliculare: în sifilis, tuberculoză atipică, eczematidele foliculare, *pitiriasis rubra pilaris*.

Papule miliare – de origine sudoripară: boala Fox-Fordyce (hidradenom), *granulosis rubra nasi*.

Vasculitele alergice (VA)

Sunt leziuni cutanate prin mecanism vascular, la care, în marea majoritate, se poate invoca o etiologie alergică (infecțioasă sau medicamentoasă). Pot fi confundate cu U macropapuloase sau cu sindromul vasculită-urticarie, următoarele forme clinice de vasculite care conțin și elemente papuloase:

a) *VA superficiale*, cu leziuni de tip: hemoragic (purpuric), urticarian, bulos (urmate de leziuni papuloase ulceronecrotice) (Rüter). La acest grup se referă:

– *VA superficiale de tip maculopapuloase nodulare superficiale (alergidele nodulare Gougerot)* cu nodozități superficiale mici, dure, roșii-violacee, purpurii, cu macule sau peteșii (confluente în placarde mari) și elemente eritematopapuloase în cocardă, realizând placarde de tip policiclic. Facultativ, pot exista: bule mici hemoragice, mici ulceratii și cruste hemoragice.

– *VA superficiale de tip papulonecrotic*, mai rare, cu elemente monomorfe cu aspect micro- sau macropapulos, netede, roșii-albăstrii, înconjurată de un gulerăș fin scuamos, care evoluează în stadii succesive spre cruste hemoragice brune sau chiar țesut necrotic (Longhin și Constanța Ene-Popescu).

c) *VA profunde* cu variantele nodulare (eritemul nodos sau vascularita nodulară Montgomery) se pot diferenția prin tendința la formarea de cicatrice însoțite sau nu de hiperpigmentare locală după resorbția sau ulcerarea nodulilor, care au și un gulerăș scuamos.

Diagnosticul diferențial al angioedemului

Se poate face, în primul rând, cu toate edemele care interesează fața, deci cu principalele tipuri de edeme (mai puțin cel cardiac a cărui localizare declivă o precede pe cea de la nivelul feței sau este exclusivă). Crip adaugă la aceste circumstanțe edematoase una mai rară: edemul din sindromul compresiunii venei cave superioare (aș-numitul edem în pelerină).

Prezentăm în continuare o clasificare (după clasificarea edemelor efectuată de Păunescu-Podeanu) a afecțiunilor însoțite de edeme și care trebuie diferențiate de angioedem. Vom insista numai asupra acelorora al căror diagnostic este mai greu de pus în evidență sau care sunt cel mai frecvent sugerate de prezența sindromului edematos prin hiperpermeabilizare capilară („capilaropatic” cum îl denumește Păunescu-Podeanu).

Angioedemul cu tendință la generalizare se poate confunda cu:

- a) edemul din glomerulonefrita acută (sau acutizările glomerulonefritei cronice);
- b) edemul din sindromul nefrotic de alte origini (proteinurie >2,5–3 g);
- c) edemul din hepatita acută virală (uneori edemul este numai perimaleolar sau palpebral) (Păunescu-Podeanu) și hepatita cronică activă sau ciroză.

Se exclude relativ ușor prin examen clinic (subicter, hepatomegalie, splenomegalie, tulburări digestive, renale etc.) și probe de laborator.

- d) edemul iatrogen prin medicamente capabile să producă retenție hidrosalină (fenilbutazonă, corticoizi, estrogeni etc.);
- e) edemul diselectrolitic, hipokaliemic (diaree prelungită);
- f) edemul prin arsuri extinse (hipoproteinemie cu sau fără hiperpermeabilizare capilară);
- g) edemul ciclic idiopatic (la femei de 20–40 ani, apariția progresivă, accentuată de ortostatism, evoluție câteva zile-săptămâni cu reapariția ciclică, fond psihic patologic cu sau fără ginecopatii, proba cu apă: retenție 1–2 litri, proba Landis pozitivă – mare permeabilitate capilară și limfatică (Păunescu-Podeanu, 1981);

h) edemul neurodistrofic acut, întâlnit în afecțiuni neurologice (accidente vasculocerebrale, ramolismente cerebrale) sau meningoencefalite;

i) edemele nutriționale (hipoproteinemie).

Angioedemul feței se poate confunda cu:

a) edemul prin sindromul nefrotic de diferite cauze;

b) edemul prin hepatita acută virală;

c) mixedemul (cu instalare progresivă, lentă, nedepresibil-infiltrativ) cu caracterele faciesului hipotiroidian etc.;

d) edemul prin hiperestrogenism (la femei).

– edem catamenial;

– edem gravidic (cu nefropatie gravidică);

– edem de climax;

e) dermatomiozita – facies infiltrat, liliachiu cu edeme perioculare („în ochelari”), pielea feței lucioasă și îngroșată, cu seboree asociată;

f) lupusul eritematos – mai ales cazurile care prezintă infiltrație difuză a pielii, violacee și evoluând spre atrofie cicatriceală și hiperpigmentare;

g) inflamații dentare sau sinusale (maxilare) supurative, cu edem inflamator, „de continuitate”, sau plăgi infectate, furuncule ale feței;

h) degerături ale feței (context de apariție, persistență etc.).

Angioedemul localizat. Poate fi produs de frig, eventual înțepături de insecte sau să apară în cadrul angioedemului ereditar. Se poate confunda cu:

a) edemele „clasice” în stadiul incipient (Păunescu-Podoanu, 1931) cantonate la nivelul extremităților;

b) erizipelul (culoare, delimitare strictă prin burelet, febră, alterarea stării generale etc.);

c) edemul limfatic dobândit (instalare lentă, devine cu timpul păstos, mers „ascendent”, condiții etiologice relevante: intervenții chirurgicale cu interesare limfatică, inflamații locale repetate etc.);

d) edemul de inflamație profundă (abces perinefritic etc.) cu localizare în zona de proiecție cutanată a organului lezat.

Pentru celelalte edeme sunt caracteristice următoarele elemente:

- instalarea lor lentă (excepție GNA difuză sau acutizarea unui sindrom nefrotic și unele forme de hepatită epidemică) și evoluția lor trenantă (fără tratament neadecvat);
- dispariția numai după tratamentul cu diuretice sau etiopatogenic, dar lentă și în acest din urmă caz;
- context de apariție;
- lipsa unor simptome sau sindroame de tip alergic.

Tratamentul urticariei

Teoretic, orice om poate trece printr-un puseu de urticarie acută. Uneori acest puseu se poate repeta de câteva ori la rând într-un interval scurt de timp, alteori poate apărea după ani de zile sau poate să nu mai apară niciodată. De regulă, dacă manifestările cutanate sînt ușoare sau moderate ele cedează de la sine fără să fie nevoie de un tratament. În asemenea situații, bolnavul nici nu se prezintă la medic (*schema 8*). Când, totuși, este nevoie de tratament medicamentos, acesta este limitat în timp de 24–28 de ore, rareori mai mult. În cazul cînd se bănuiește un teren urticarian favorizant, se va încerca și corectarea acestuia.

În urticaria cronică toată atenția va fi canalizată în vederea depistării etiologiei, iar tratamentul medicamentos, la care se vor asocia și alte procedee terapeutice, va fi continuat pe o perioadă lungă de timp în scopul prevenirii recidivelor.

Baza tratamentului în urticaria cronică o constituie corectarea terenului urticarian. Cum acesta foarte des este rezultanta implicării mai multor factori, se va avea în vedere și se va insista asupra factorului dominant.

Principiile de bază ale tratamentului urticariei presupun:

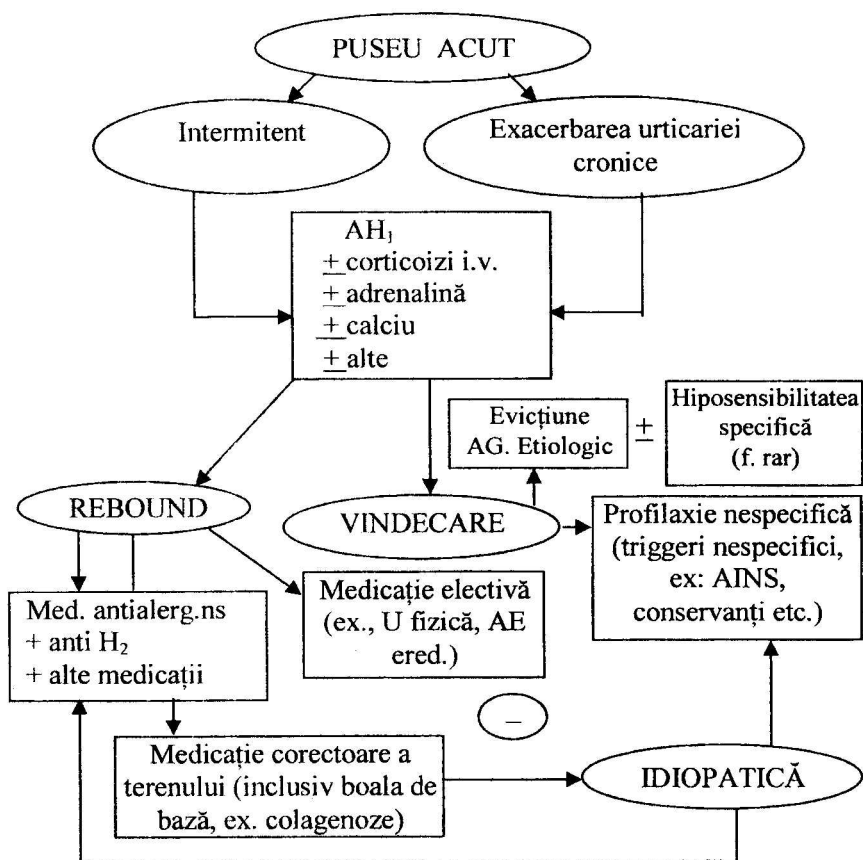
- înlăturarea factorilor cauzali depistați;
- tratamentul simptomatic;
- terapia de bază și profilaxia recidivelor.

Primul principiu include măsurile de eliminare: dieta nespecifică hipoalergenă cu excluderea histaminoeliberatorilor sau dieta specifică – cu excluderea produselor alergene depistate; limitarea sau

excluderea contactului cu exoalergenii depistați (de menaj, polenici, profesionali, medicamentoși, fungici, insecte); în caz de urticarii fizice – limitarea acțiunii factorilor fizici, ce induc acutizarea: utilizarea mijloacelor fotoprotectoare în caz de U solară, refuzul de la purtarea greutăților, folosirii cingătorilor, încălțăminte înguste, în caz de U de presiune, consumului de înghețată în caz de U la frig etc. Invazia parazitara depistată, angina cronică decompensată sau tireoidita necesită tratament adecvat. Diетеle de eliminare pot fi utilizate ca instrument terapeutic și diagnostic.

Schema 8

Algoritm terapeutic al sindromului urticarian (Ion. Gr. Popescu)



Există diverse diete de eliminare.

Dieta de eliminare după B. U. Пыцкий (1999) și coautor.

Bolnavul cu simptome de urticarie se internează și i se indică foame totală în decurs de 3–5 zile cu consumul a 1,5 l de apă în zi. Zilnic se vor efectua clistere evacuatorii, duș de doua ori în zi, exerciții fizice ușoare. Înainte de foame se indică un purgativ salin. Trebuie de ținut cont și de contraindicațiile foamei.

Contraindicații absolute:

- 1) tuberculoză în stadiile de acutizare;
- 2) boli de sânge;
- 3) sepsis;
- 4) tumori maligne.

Contraindicații relative:

- 1) procese inflamatorii acute concomitente (pneumonie acută sau cronică, bronșită obstructivă purulentă, angine, IRVA etc.);
- 2) insuficiență circulatorie, insuficiența hepatică, afecțiuni endocrine și hepatobiliare în stadiu de decompensare;
- 3) acutizarea maladiilor psihice;
- 4) graviditatea și alăptarea;
- 5) hormonodependența.

Pe fondul dispariției sau ameliorării simptomelor urticariene, se pot efectua probele de provocare cu scopul detectării produsului, ce a provocat urticaria. Alimentarea bolnavului se începe cu un produs, pe care-l primește dimineața, pe stomac gol în cantitate de 100 g și în continuare câte 200 g de 4 ori pe zi în decurs de 2 zile. Fiecare 2 zile se adaugă un produs nou pe doua zile. Astfel, de fiecare dată dimineața, pe stomac gol, se vor efectua teste de provocare per os cu produse alimentare noi. Se începe observarea cu legume, de ex. cartof, apoi la 2 zile se adaugă morcov, în continuare – produse lactate, produse de panificație, carne de vită, pește, găină sau ou. În ultimul rând se testează produsele, care din anamneză condiționau acutizarea bolii.

Apariția erupțiilor noi după ingestia căruiva produs examinat confirmă importanța etiologică a produsului dat în dezvoltarea urticariei. În acea zi se indică foame, regim hidric, clistere evacuatorii

fără administrarea medicamentelor. În dimineața zilei următoare se efectuează testul de provocare cu un produs nou, anterior neexaminat. Se permite în decursul următoarelor două zile de întrebuințat produse deja examinate și tolerate bine. Astfel, în staționar se aleg 7–8 produse alimentare (cartof, morcov, pâine, lapte, carne de vită, pește etc.), restul, după același principiu, în condiții de ambulator.

La efectuarea dietei de eliminare, și în special la aprecierea rezultatelor ei, se va ține cont de prezența în produse a salicilaților, coloranților și conservanților.

În caz de contraindicații în ce privește foamea, se indică alte variante de diete de eliminare, de ex. varianta 1 – carne de vită fiartă cu bulion și pâine sau varianta 2 – produse lactate și pâine în decurs de 7–10 zile, însoțite de aceleași proceduri ca și foamea.

Când cauza urticariei se consideră un medicament, se întrerupe tratamentul medicamentos, se indică foame pe 1–3 zile, purgativ salin (o priză), clistere evacuatorii (de 2 ori pe zi) în decurs de 3 zile și duș de 2 ori în zi, lichid – 2 l în zi.

Tratamentul puseului acut

Există o paletă largă de forme acute de U și / sau AE din punct de vedere al severității puseului, inclusiv al potențialului său evolutiv spre manifestări extrem de grave: edemul laringian sau meningian și șocul anafilactic.

1. Urticaria simplă, neasociată cu angioedemul:

a. antihistaminice (anti H_1) administrate oral (erupții moderate sau minime) sau parenteral (erupții generalizate).

b. Corticoizi i.v. (asociați la anti H_1) – numai în formele de U generalizată (mai ales când este însoțită de „stare de rău” = acuze difuze, inclusiv psihice ± tahiaritmii).

c. Preparate de calciu – numai i.v., mai ales la cei cu un teren spasmofilic asociat.

2. Urticarie asociată cu angioedem sau în angioedemul feței:

– administrăm aceeași medicație ca în prima variantă: a + b + c;
– asocierea Adrenalinei (0,25–0,5 ml sol. 1/1000 = 0,25–0,5 mg) administrată în mod repetat (a nu se depăși 2 mg /24 ore!) subcu-

tanat, intramuscular sau 1/10000 i/v în perfuzie (lent!) în următoarele cazuri:

- ★ instalare rapidă a AE ± prurit generalizat;
- ★ disfonie ± dispnee;
- ★ AE masiv al feței (după context);
- ★ antecedente de edem glotic și/sau șoc anafilactic.

3. Urticarie și /sau angioedemul în cadrul unei reacții anafilactice

Se va injecta pe locul înțepăturii sau la locul injecției (dacă aceasta a fost făcută subcutanat sau intramuscular), care a provocat șocul anafilactic, 0,1–0,2 ml (maximum 0,4–0,6 ml) de adrenalina de 1%. Se va renunța la această manevră în cazul când locul înțepăturii este greu de abordat sau periculos prin topografia lui (pleoapă, limbă, regiunea carotidiană etc.)

În timpul imediat următor, se va recurge la perfuzia cu Glucoză de 5% în care se introduc 250–500 ml de Hemisuccinat de hidrocortizon, cu o viteză de 60–70 de picături pe minut. Dacă după 10–15 minute tensiunea arterială nu manifestă tendință de creștere, se va introduce în perfuzie 0,4–0,6 ml Adrenalină și se va mări viteza până la 80–100 picături pe minut. În cazul când apare tahicardie, iar tensiunea se redresează, se va micșora viteza perfuziei. Aceasta se va menține încă o jumătate de oră, până când tensiunea v-a reveni la normal, iar simptomatologia va dispărea complet.

Administrarea antihistaminicelor în această situație este inutilă și uneori periculoasă. Receptorii histaminergici vasculari sunt evident ocupați, aproape în totalitate, de histamina eliberată brusc și în cantitate masivă, în urma declanșării șocului anafilactic. Cantitățile de antihistamine, administrate pentru a putea disloca histamina de pe receptorii pe care-i ocupă, ar trebui să fie foarte mari. Efectele lor secundare, în acest caz, ar deveni periculoase.

4. AE ereditară (vezi în continuare).

Tratamentul urticariei și/sau angioedemului cu evoluție cronică

În cazurile cu evoluție cronică, la care tendința spre cronicizare sau confirmarea caracterului cronic al erupției sunt atestate de fenomenul de rebound terapeutic (revenirea simptomelor) după sistarea medicației adresate puseului acut (soldată cu remisiunea acestuia).

Se aplică următoarele medicații:

a) Medicamente cu acțiune antialergică nespecifică, depășind sfera efectelor antihistaminice (anti H₁). Dintre aceste preparate se cunoaște acțiunea Ketotifenului – grevată de efectele sale secundare sedative și creșterea ponderală, precum și efectul deosebit de favorabil al antihistaminicelor din noua generație (non sedative). Indicația lor majoră o constituie formele cronice de U, inclusiv U cronică idiopatică.

b) Medicamente electivă în unele forme etiologice de urticarie (în special formele fizice: colinergică = Hidroxizin; la frig = Loratadine, Ceterizine, Ciproheptadine, Ketotifen; Angioedemul ereditar = Danazol, etc.). Pentru prurit efectul cel mai bun îl posedă Loratadina (Iamandescu – 1997).

c) Medicația adresată terenului este esențială în:

– U și/sau AE secundară din cursul unor boli sistemice: colagenoze, hemopatii maligne, mastocitoze, etc., la fel ca și cea din sindromul vascularitei cu hipocomplementemie Mac Duffie (corticoterapie 0,5 mg/kg/zi în cure prelungite) (Bouquet și col.).

– U și/sau AE de cauză infecțioasă: parazitoze, infecții bacteriene (în special cu gram-negative) și chiar virale (de ex. hepatita virală) și micoze. Se aplică tratamentul etiologic antiinfecțios.

– U și/sau AE de cauză alergică (monoetiologică). Hiposensibilizare specifică – în cazul alergiei severe, cu manifestări anafilactice la venin de hemiptere (mai ales la copii) și unele polinoze însoțite constant și de U și/sau AE (de regulă, nu pentru U sau AE se întreprinde acest tratament specific)

– U endocrină: corectarea terenului hiper- sau hipotiroidian (inclusiv cel cu patogenie autoimună) ca și a celui ovarian în cazul

alergiei endohormonale la progesteron (anticorpi anti – celule luteale, demonstrați la femeile cu U precatamenală, evidențiind un mecanism autoimun și fiind adesea induși de administrarea în scop anticoncepțional a unor estro-progestive de sinteză – Bousquet și colab.)

d) Corticoterapia reprezintă medicația de maximă eficiență în formele clinice severe (alături de adrenalină) și, de asemenea, în SU din boli autoimune, din boala serului și alte boli cu complexe imune.

Terapia imunosupresivă. Corticoterapia

a) Indicațiile în U și/sau AE:

– Formele severe cu extensie lezională (inclusiv însoțite de edem al feței), semne premonitorii ale șocului anafilactic (iminență de șoc anafilactic – seropian) sau edem glotic.

– Formele secundare incluse în boli sistemice (boli autoimune sau boala serului, de ex.), beneficiază de corticoterapie asociată la medicația specifică bolilor respective.

– Urticarie cronică cu evoluție severă, pe o durată de maxim 2–3 săptămâni, până la evidențierea etiologiei (în cea idiopatică se trece pe asocierea anti H₁ + anti H₂).

La aceste indicații (Iamandescu 1986 și 1996) se adaugă:

– Urticarie tardivă la presiune (Bousquet și colab. – 1993), Prednison în doze alternante (2–3 zile) de 20–30 mg/zi.

– Înlăturarea tahifilaxiei față de anti H₁ (cure scurte, edem – Ormerod).

– Formele de urticarie cronică idiopatică cu anticorpi Ig G anti – receptori Fc Σ Ri (Greavis – 1995).

b) Contraindicații:

În afara celor clasice, inclusiv impuse de bolile asociate, ele pot fi extinse la formele rezistente, dintre care menționăm: AE ereditar și U fizică (nu previn manifestările declanșate de agenții fizici, dar le diminuează intensitatea o dată apărute). Corticoterapia este ineficientă și chiar agravează U și/sau AE de cauză infecțioasă (bacteriană și, mai ales, parazitara și micotică), în lipsa tratamentului etiologic.

c) *Doze:*

Întrucât se urmărește un efect antiinflamator, dozele trebuie să fie mai reduse decât cele utilizate frecvent și inductoare a unei supresii hipofizo-suprarenale. Dozele de 30 mg prednizon (I. Gr. Popescu) sau echivalenți, administrate în SU neinduse în boli sistemice, dacă nu jugulează manifestările clinice de U sau AE, nu vor reuși, în cazul creșterii lor, decât să blocheze secreția de glucocorticoizi.

Tratamentul urticariei și angioedemului

(„Медицинские стандарты диагностики ...”, 2000)

Tratamentul urticariei acute cu evoluție gravă.

★ Efectuarea măsurilor de eliminare.

★ Administrarea preparatelor antihistaminice de prima generație, parenteral – Clemastin (Taveghil) 0,1%, 2 ml i/m sau i/v în soluție fiziologică sau soluție Cloropiramin (Suprastin) 2,5% 5–7 zile.

★ În lipsa efectului – glucocorticoizi cu acțiune sistemică – Dexametazon, 4–12 mg i/m sau i/v, Prednisolon, 30–90 mg i/m, i/v 2–3 zile.

★ După indicații – terapie de dezintoxicare – Hemodez 200–400 ml i/v, pic., 3–4 zile.

★ Apoi antihistaminice de a II-a și a III-a generație: Desloratadin 5 mg o dată în zi sau cetirizin 10 mg, o dată în zi, sau Loratadin 10 mg, o dată în zi, sau Astemizol, 10 mg, o dată în zi.

Durata administrării – până la o lună.

E posibilă administrarea preparatelor antihistaminice cu acțiune stabilizatoare asupra membranei mastocitelor – Ketotifen (Zaditen) 0,001 g de 2 ori în zi, 3 luni.

Tratamentul urticariei acute cu evoluție de gravitate medie

★ Preparatele antihistamine de I-a generație parenteral – Clemastin (Taveghil) 0,1 % – 2 ml i/m sau i/v în sol. fiziologică sau sol. Cloropiramin (Suprastin) 2–3 zile.

★ În lipsa eficienței – glucocorticoizi cu acțiune sistemică – Dexametazon, 4–12 mg i/m sau i/v, Prednisolon, 30–40 mg i/m, i/v 1–2 zile.

★ Apoi preparate antihistamine de generația a II-a și a III-ea: Deslorata din 5 mg o dată în zi sau Ceterizin 10 mg o dată în zi sau Loratadin 10 mg o dată în zi, sau Astemizol 10 mg o dată în zi. Durata curei – până la o lună

★ Preparate antihistamine cu acțiune de stabilizare a membranei mastocitelor – Ketotifen (Zaditen) 0,001 g de 2 ori în zi, până la 3 luni.

Tratamentul urticariei acute cu evoluție ușoară

* Efectuarea măsurilor de eliminare.

* Utilizarea glucocorticoizilor nu este necesară.

* Preparate antihistamine de a II-a și a III-ea generație – Desloratadin 5 mg o dată în zi sau Cetirizin 10 mg o dată în zi, sau Loratadin (Erolin) 10 mg o dată în zi, în decurs de o lună.

* Ketotifen (Zaditen), 0,001 g de 2 ori în zi, în decurs de 3 luni.

Strategia de tratament în continuare se efectuează corespunzător cu spectrul alergenilor cauzali în perioade de remisie a bolii (imunoterapie specifică, o cură de Histaglobulin (Histaglobin) în condițiile staționarului de alergologie sau cabinetului alergologic).

Tratamentul urticariei cronice idiopatice

★ Preparate antihistamine de prima generație parenteral – Clemastin (Taveghil) 0,1 % , 2 ml i/m sau i/v în sol. fiziologică sau 2,5 % sol. Cloropiramin (Suprastin),

★ În caz de ineficacitate – glucocorticoizi cu acțiune sistemică – Dexametazon, 4–12 mg i/m sau i/v, Prednisolon, 30–90 mg i/m, i/v sau forme tabletate în doze adecvate. Durata tratamentului parenteral – 5–7 zile.

★ Apoi preparate antihistaminice de a II-a și a III-ea generație – Deslorata din 5 mg o dată în zi sau Cetirizin 10 mg o dată în zi sau Loratadin 10 mg o dată în zi sau Astemizol 10 mg o dată în zi.

★ Este posibilă administrarea preparatelor cu acțiune de stabilizare asupra membranei mastocitelor – Ketotifen (Zaditen), 0,001 g de 2 ori pe zi, în decurs de 6 luni.

★ Pacienților, cu forme grele și rebele la tratament, li se pot prescrie glucocorticoizi cu acțiune prelungită – β – metazon (Diprosan), 1 ml i/m.

★ Fermenți digestivi – Festal, Enzistal, Mezim – după indicații.

★ Tratament simptomatic corespunzător patologiei depistate (antibacterial, antimicotic, tratarea disbacteriozei etc.).

★ În caz de eficacitate a preparatelor antihistamine – o cură de Histaglobulin (Histaglobin).

Sunt informații despre utilizarea cu succes a Ciclosporinei (Toubi E., Blant A. A., Keesel A., Golan T.D., 1997), Metotrexatului, antiinflamatorilor nesteroidieni, Imunoglobulinei i/v, Plasmaferezei (Greaves M.W., Sabroe R.A.).

Plasmafereza acționează ca și în cazul infecțiilor intradermice cu ser autolog este eficientă în cazul U severe și cu participarea complexelor imune (în U – vasculită) (Turner și col., 1990).

Ciclosporina stabilizează mastocitul, fiind utilă în unele forme de U rebele la tratamentul uzual (Ormerod – 1994).

Imunoglobulinele administrate i/v sunt utile în unele forme de U – vasculită sau U – sindrom din unele forme de purpură trombocitemică idiopatică (Ormerod – 1994).

Tratamentul edemului angioneurotic ereditar (HAE)

Puseul acut

Răspunde variabil și, de regulă, insuficient la Adrenalină și Corticoizi injectabili (aceștia din urmă fiind necesari, totuși, ca tratament asociat la medicația de elecție). Se instituie ca măsuri terapeutice nespecifice: controlul respirației și a volumului intravascular, ca și medicația antalgică (în formele cu colici abdominale). Ca tratament patogenetic se are în vedere administrarea de C_1 -INH sau medicația antifibrinolică.

a. Frațiunea purificată de C1-INH: reprezintă remediul de maximă eficiență în cursul puseului de HAE. Doza administrabilă în perfuzie este de 450 mg C1 – INH, în decurs de 30 minute (Bousquet, 1993) repetabilă, la nevoie, după 5 zile. În lipsa acestei fracțiuni, unii autori au obținut rezultate similare prin administrarea unor perfuzii de plasmă proaspătă înghețată (250–300–500 ml) administrată într-o priză la 2 zile (J.R.Radu).

b. Medicația antifibrinolică. Acidul aminocaproic reprezintă o altă medicație de elecție a puseului acut. În lipsa dotării cu C1 – INH, este grevat de o serie de efecte secundare (mai ales dacă se administrează și profilactic, pe durate mai lungi): miopatii, crize dureroase abdominale, vărsături, etc.

Se administrează i/v, în perfuzie, sol. de 5% câte 100–200 ml, apoi 100 ml în perfuzie fiecare 4 ore sau 4 g per os până la cuparea puseului acut (7–10 g / 24 ore). Se asociază cu corticoizi i/v în doze mari.

Acidul aminocaproic poate fi înlocuit cu acid tranexamic, 1–1,5 g per os de 2–3 ori pe zi.

În caz de edem al feței și gâtului, se introduc plasmă nativă, 250–300 ml, sol. de acid aminocaproic de 5%, 200–300 ml, Furosemid (Lazix), 40–80 mg, Dexametazon, 8–12 mg. În caz de edem laringian – inhalator sol. de Adrenalină de 0,1%, sol. de Efedrină, de Hidroclorură de 5%.

Dezvoltarea edemului laringian necesită internarea bolnavului în secția ORL, iar a sindromului abdominal – consultația chirurgului.

Prevenirea puseelor de HAE

a) Pe termen scurt – preoperator și postoperator

Dată fiind inerența traumatismelor în aceste situații (capabile să declanșeze pusee de HAE), este necesară administrarea unor steroizi anabolizanți: Danazol și Stanazol.

Utilizarea Danazolului (etiniltestosteron) se face, în doze determinate de reactivitatea pacientului (între 50 mg și 200–600 mg/zi – V. Filip, 1986), pe o durată de 7 zile preoperator și 3 zile postoperator (Bousquet și col., 1993).

După Haitov, se indică plasmă nativă, 250–300 ml i/v, în perfuzie, sol. Acid aminocaproic de 5 %, 200–300 ml, Dexametazon – 8–12 mg (Prednisolon – 90–120 mg)

b) Pe termen lung – interaccusal

Se preferă Danazolul (1 cp. la 2 zile – Bousquet, 1993) administrat îndelungat și avînd efect clinic cert, obiectivat, și fracțiunii C₂.

După Haitov, cu țel profilactic doza inițială zilnică este de 600 mg de Danazol (Danol, Danoval). Până la obținerea remisiei clinice, bolnavul primește câte 200 mg în zi, permanent; sunt posibile cure a câte 5 zile, urmate de 5 zile de întrerupere. Stanazolul se indică câte 1–2 mg în zi după o schemă analogă. Administrarea îndelungată a Danazolului și Stanazolului în doze mici (mg/zi și mai puțin) nu sunt periculoase.

Stanazolul reprezintă o alternativă terapeutică eficientă în cura de întreținere, cu indicații electivă la eficiențe sporite de INH și în doze de 7–14 mg / zi (J.R.Radu, 1996).

Efectele secundare ale Danazolului, răgușeala, dereglări menstruale, impotența, pot limita utilizarea medicamentului, în care caz se poate recurge la acid Epsilonaminocaproic (4–12 g /zi, per os, după Haitov sau 10 g / zi, după Fernandes și col. – cit. de V. Filip) cu rezultate clinice favorabile (absența puseelor), dar cu menținerea scăzută de C1 INH și a complementului.

Acidul tranexamic în doze de cca. 2–4 g/zi (după Haitov 1–1,5 g/zi), sub controlul sistemului de coagulare a sîngelui, este o alternativă clinic eficientă a danazolului, dar grevată de efecte secundare extrem de nocive (toxice) asupra funcțiilor hepatice.

Particularități terapeutice în urticaria la agenți fizici

1. Urticaria la frig

Tratamentul *UF secundare* este cel al bolii de bază (colagenoze, hemopatii maligne). În *UF idiopatică* se aplică două strategii terapeutice, vizînd rezultate imediate și, respectiv, de perspectivă.

a) *Terapia simptomatică*. Preparate antihistaminice au fost administrate înainte de expunerea la frig, cea mai eficientă dovedindu-se Cyproheptadina (peritol) (Rajka), fapt confirmat și de Seropian și colab. (1984). Alte antihistaminice (Tavegyl, Feniramin, Clorfenoxamină) de asemenea pot preveni sau atenua manifestările de UF când sunt administrate „profilactic”. Însă foarte multe cazuri (60%/o) au un răspuns terapeutic nul la toate antihistaminicele menționate.

Trebuie menționat faptul că efectele secundare obișnuite ale acestor medicamente sunt incompatibile cu desfășurarea unor activități profesionale.

Cortizonicele au un efect terapeutic cert în administrarea parenterală „de urgență” în cazurile cu angioedeme masive ale feței, extremităților sau ale glotei și în urticariile generalizate, mai ales după scufundarea în bazin cu apă rece. În rest, efectul lor protector este slab (Crieș și Rajka), mai ales în cazul preparatelor retard (Diprophos, Volon). Prescrierea corticoterapiei în UF poate avea efectele secundare cunoscute, la care s-ar putea adăuga și un efect de potențare a factorului infecțios în „așternerea patului” acestei afecțiuni numai aparent idiopatice.

Inhibitorii degranulării mastocitare sunt recomandabili în terapia UF dată fiind implicarea degranulării mastocitare ca o placă turantă pentru variatele mecanisme etiopatogenice din UF. Ketotifenul a fost utilizat de un colectiv de alergologi români încă în 1979 într-o veritabilă premieră mondială (Seropian și colab., 1984) pe un număr important de bolnavi (87) cu UF, inclusiv dintre cei cu eșec terapeutic la Cyproheptadină (35 bolnavi). În peste 80% din cazuri sau obținut rezultate favorabile, iar în 40% din cazuri simptomele de UF nu au apărut în două sezoane reci consecutive (toamna 1984 și iarna 1984/1985).

Modul de administrare este de un comprimat dimineața (în caz de ameliorări incomplete, un comprimat și seara) timp de 1-3 luni, zilnic în sezonul rece, cu tentativă de oprire pentru 1-3 zile spre a se tatonă o eventuală sistare a tratamentului în caz de succes terapeutic.

Tiaramida, propusă recent de unii autori (Petillio și colab.), care face parte tot din clasa inhibitorilor degranulării mastocitare, poate preveni chiar reacția pozitivă la testul cubului de gheață.

b) *Terapia „de perspectivă”* (de modificare a reactivității organismului la frig).

Penicilinoterapia a mai fost utilizată în premieră de către Obermyer în 1963 și Illig în 1967 (citați de Soter și Wasserman), avându-se probabil în vedere frecvența crescută a amigdalectomiilor și adenectomiilor la bolnavii urmăriți, observată de altfel și de Iamandescu, 1985, ca urmare a frecvenței crescute a infecțiilor streptococice la unii bolnavi cu UF. În cazurile bine selecționate (cu ASL-O crescut, examen ORL sugestiv pentru o infecție streptococică) sau în unele forme de UF „de contact” (Rajka), se poate încerca o cură de 10 zile cu Penicilină cristalină urmată de administrarea de Moldamin pe o durată de 2–3 luni.

Histaminoglobulina apare logică, ca o terapie de comutare a reactivității alergice a bolnavilor, dată fiind implicarea IgE într-un număr mare de cazuri cu UF. Acest fapt a fost confirmat de răspunsul favorabil, în cazurile mai puțin severe de UF, la o cură de 9 fiole de Histaminoglobulină, o fiolă s.c. la 3 zile (asociată cu Cyproheptadină sau Clemastine, administrate zilnic pe o durată de 4 săptămâni).

Bronhodinul și alți imunomodulatori pe bază de preparate microbiene. Pornind de la terenul bolnavilor cu UF, grevat de prezența unor infecții cronice (în special urinare și enterale), s-a încercat cu rezultate bune (ameliorare în 65% din cazuri) vaccinarea cu Bronhodin (1/100 – 5 fiole și 1/10 alte 5 fiole) la un grup de bolnavi cu UF (cu condiția să nu prezinte simptome, probe de laborator sau context etiopatogenic sugestive pentru o eventuală colagenoză) (Iamandescu, 1933).

Această reușită terapeutică, mai puțin netă decât cea cu Ketotifen, a permis extinderea, de regulă, a terapiei imunostimulante (precedată sau nu de chimioterapie antibacteriană) la bolnavii cu infecții urinare cronice și UF, ca și la toți bolnavii cu UF care prezintă aso-

ciat viroze ale căilor respiratorii superioare recidivante sau rinită vasomotorie.

Singura abținere de la această terapie o constituie primejdia accelerării evoluției (sau scoaterea din latență clinică) unor colagenoze, încât se preferă practicarea vaccinării cu Bronhodin în UF de preferință la bărbați, iar la femei numai după vârsta de 40 de ani. Fără reținere poate fi administrată la copii și adolescenți. Timp de 5 ani cât s-au urmărit bolnavii tratați prin această metodă, nu s-au înregistrat remisiuni ale afecțiunilor autoimune. Se poate chiar conchide că dată fiind ponderea factorului infecțios în etiopatogenia UF, el ar putea constitui și un factor de perturbare a statutului imunitar și, deci, ar fi capabil să inducă instalarea autoimunității. În neoplazii, Bronhodinul, ca și alți imunomodulatori bacterieni verificați (BCG, *Corynebacterium parvum*), ar putea avea rol benefic, încât nici în UF secundară unor astfel de afecțiuni nu se vede o contraindicație pentru vaccinare.

c) *Scheme terapeutice.* Deși o schematizare terapeutică presupune prin definiție neglijarea particularităților bolnavului, vom propune, totuși, câteva scheme care de fapt respectă aceste particularități exprimate la nivelul terenului bolnavului, dar și a toleranței sale față de diversele preparate.

În toate aceste scheme se va include cura de 1–3 luni cu Ketotifen sau un antihistaminic (Cyproheptadină, Clemastine sau Clorfenoxamină), administrate cu minimum 30 de minute înainte de ieșirea din casă. Această cură „simptomatică” se va combina cu următoarele cure „de perspectivă”:

Histaminoglobulina la bolnavii cu teren atopic, fără antecedente sau afecțiuni actuale infecțioase patente. În toate aceste cazuri, bolnavii vor fi protejați prin antihistaminice pe toată durata curei;

Bronhodin la bolnavii cu infecții cronice urinare sau cu rinită vasomotorie și/sau afecțiuni intercurrente ale căilor respiratorii superioare recidivante în sezonul rece se administrează, respectând precauțiunile amintite.

Fără nici o altă cură de perspectivă (monoterapie 1–3 luni cu Ketotifen), în cazurile care prezintă contraindicații sau intoleranță la

Bronhodin sau Histaminoglobulină, sau a căror investigare de laborator (necesară în unele cazuri care ar beneficia de tratamentul cu Bronhodin) nu poate fi făcută.

Concluzii terapeutice. 1. În afară de tratamentul cu Ketotifen, cu ameliorări certe, uneori spectaculoase, toate celelalte cure „de perspectivă” trebuie încă evaluate critic, comparativ cu loturi mar-tori de bolnavi tratați numai cu antihistaminice, deoarece tendința către remisiune spontană a multor cazuri de UF poate sugera ideea unei eficiențe terapeutice false atât pentru Bronhodin, cât și pentru Histaminoglobulină.

2. Nu trebuie omise o serie de măsuri profilactice cu caracter general cum sunt:

- interzicerea practicării înotului sau a scufundării în bazine cu apă rece (inclusiv în mare) la adâncimi peste 1,50 m și fără înso-țitor;
- evitarea băuturilor reci de la frigider sau a înghețatei;
- ținută vestimentară corespunzătoare și reducerea pe cât posibil a timpului de expunere la temperaturi foarte scăzute;
- metode progresive de „călire” a organismului față de frig începute în cursul sezonului cald.

2. Urticaria la căldură. Urticaria colinergică

Tratamentul se adresează, în primul rând, componentei coliner-gice. Astfel, atât blocajul simpatic cu Hexametoniu (sau cu Guaneti-dină), precum și medicația atropinică (utilizată mult mai curent decât prima modalitate, care este în primul rând, experimentală) s-au do-vedit eficiente. Totuși, medicamentul de elecție rămâne Hidroxi-zinul, care este însă grevat de efectul său secundar major – som-nolența. Folosit de unii bolnavi în doze de 25 mg în fiecare zi sau o dată la 2 zile, dă rezultate favorabile, chiar și la acest dozaj minim. Succesul terapei cu Hidroxizin, care nu reduce durata bolii, este legat de o evoluție de mai scurtă durată a acesteia. În cazurile cu evoluție îndelungată, sunt necesare alte metode.

În șirul medicamentelor active se înscriu și derivații atropinici, în special extractul de beladonă (Foladon), eventual asociați cu alte

preparate: Fobenal, Bergonal, având o toleranță mai bună (nu dau somnolență), deși produc o uscăciune a mucoaselor, care poate fi combătută printr-un aport crescut de lichide, în plus, atropinicele diminuează hipersudorația.

Antihistaminicele sunt, de regulă, ineficiente (Rajka; Crieș), dar ele nu au o indicație majoră în scurtarea puseurilor prelungite de U colinergică cu simptome generale pregnant exprimate, în care este asociată și o componentă histaminică. Succesul hidroxizinelor se bazează și pe faptul că ele exercită concomitent efecte antihistaminice și anticolinergice.

Ketotifenul, medicament de elecție în U la agenți fizici, nu dă rezultate favorabile în U colinergică.

Se propun următoarele scheme terapeutice:

a) La bolnavii cu U colinergică asociată cu infecții cronice (inclusiv disbioze intestinale), indiferent de prezența unui teren atopic:

– cură de vaccinare cu Bronhodin, dozele fiind în funcție de testarea prealabilă; se aplică după vindecarea eventualelor acutizări ale procesului infecțios și respectând contraindicațiile administrării preparatului;

– Hidroxizin, 1 drajeu seara (sau la două seri) ori 3 drajeuri /săptămână;

– Saprozan 3 drajeuri /zi x 7 zile.

Această schemă se poate repeta de 1-2 ori la interval de 5 luni.

b) La bolnavii cu U colinergică survenită pe un teren atopic (cu afecțiuni alergice concomitente sau recente):

– cură cu 9 fiole de Histaminoglobulină (1 fiolă s.c. la 3 zile);

– cură cu Ketotifen (Zaditen) 1 compr. (1 mg) seara X 4 săptămâni;

– asociere de Foladon 3 X 1/2 compr./zi X 2 săptămâni.

În caz de rezultat incomplet, se adaugă schema de la punctul a (o singură cură).

În ambele situații, asociem pe timpul zilei tranchilizante de tipul Rudotelului sau Diazepamului (1 compr. dimineața + 1 compr. prânz), evitând administrarea lor înainte de culcare, deoarece efectul lor sedativ se sumează cu cel al Hidroxizinelor și, respectiv, al Ketotifenului.

Este recomandabilă, ca măsură generală, realizarea unui antrenament fizic, prin eforturi efectuate dozat, la limita pragului de apariție inițială, cu tentative de creștere progresivă peste acesta.

3. Urticaria și angioedemul la agenți mecanici

În ambele forme de urticarie mecanică, este necesară o abordare, în cadrul unui tratament de perspectivă, a factorilor de teren cu rol favorizant în instalarea bolii, precum și un tratament simptomatic, cu caracter „de atac”, pe o perioadă de 2–3 săptămâni, până la instalarea efectului terapiei etiopatogenice.

Ca și în cazul urticariei la frig, luată ca model pentru tratamentul alergiei fizice, vom încerca 1–2 luni de administrare zilnică de Ketotifen. Întrucât la suspendarea terapiei cu Ketotifen pot apărea recidive ale urticariei mecanice, se cuplează acest tratament fie cu o serie de 6–9 injecții de Histaminoglobulină, la cei cu un teren atopic dovedit, fie cu o cură de Bronhodin (1/1000 sau 1/100) – 15 injecții în doze progresive în cazurile în care este atestat factorul infecțios. Cura cu Bronhodin se începe numai după ce s-a efectuat un tratament antibacterian eficient al eventualului puseu de acutizare a infecției cronice respective.

În prezența unei erupții severe și cu declanșare la iritații mecanice minime, cu evoluție aproape zilnică, precum și în cazul unor edeme masive apărute la presiune, fie într-un puseu unic sever, fie în puseuri recidivante zilnice, se impune corticoterapia.

Tratamentul cu corticoizi este necesar și atunci când declanșarea puseului de urticarie și/sau angioedem prin iritație mecanică are loc după un puseu sever de alergie medicamentoasă sau este amorșată de un aliment sau de o înțepătură de insectă tot în urma unui sindrom urticarian sever.

Kaplan (1979) recomandă utilizarea difenhidraminei (preparatul Benadryl) în urticaria dermatografică (în care Rajka mai propune și cyproheptadină) și în angioedemul vibrator. Există un consens unanim în literatură privind tatonarea răspunsului individual, electiv, al pacienților la dilemele antihistaminice existente, atât în urticaria mecanică, cât și în alte forme etiologice. Se vor utiliza antihistaminicele doar în momente de impas, reprezentate de puseuri acute,

severe, când le putem asocia facultativ și cu corticoizi (20 mg prednison pe perioade de maximum 2–3 săptămâni).

Referitor la corticoterapie, autorii citați menționează ca fiind indicată în angioedemul de presiune fie pe o durată limitată cu doze mici (Kaplan), fie câteva zile, dar cu doze mari 60–80 mg (Rajka).

Un procedeu simplu și adesea eficient de tratament al urticariei dermografice a fost propus de Seropian (1980), constând din frecarea pielii cu o perie în timpul băii câteva zile în șir (se epuizează „temporar” capacitatea urticarigenă a pielii).

4. Urticaria la radiații electromagnetice

Tratamentul urticariei solare comportă mai multe strategii în cadrul fiecăreia aplicându-se și unele preparate medicamentoase.

1. *Prevenirea expunerii la soare prin protecție vestimentară și preparate fotoprotectoare.* Protecția vestimentară nefiind eficientă (cel puțin pentru față), ori extrem de incomodă, se încearcă aplicarea pe piele a unor preparate fotoprotectoare.

Încercând o clasificare a acestora după Colțoiu și colab., 1983, distingem:

a) *Preparate cu rol de ecran*, care reflectă la maxim radiațiile solare. Din această categorie fac parte: bioxidul de titan, oxidul de zinc, talcul, bentonita și bisulfatul de chinină (atenție la o eve-tuală alergie la chinină). Faptul că aceste preparate împiedică melanogeneza le face mai puțin agreate deoarece producerea de pigment, alături de grosimea stratului cornos, reprezintă un mecanism posibil de apărare și în cazul U solare (Rajka și Korossy). Cu aceste substanțe sau și cu unele uleiuri grele se pot prepara creme-ecran etc. (Kaplan).

b) *Preparate cu rol de filtru („substanțe active filtru”)* care absorb razele UV cu lungimi de undă între 2900 Å și 3200 Å (una din cele 2 benzi de radiații care produc prin mecanism alergic U solară) sunt: acidul paraaminobenzoic (sol. de 5–10% în alcool – Crieș), antipirină de 5–10%, salicilat de benzol, benzofenona, bromhidratul de chinină etc. Crieș descrie mixturi cu dihidroxiacetonă și cu naftochinonă, care au un efect protector remanent de până la 12 ore. Antimalaricele de sinteză au de asemenea un important rol protector.

Toate aceste preparate se utilizează sub formă de unguente hidrofobe și hidrofile, emulsii peliculogene etc.

2. *Expunerea progresivă la soare sub protecție antihistaminică* în funcție de efectul inconstant favorabil al medicației antihistaminice (variabil la diferiți bolnavi), se încearcă administrarea acestor droguri cu cca. 30'–60' înainte de expunerea la soare – o expunere progresivă, zilnică, la lumina solară (sau la o sursă de iradiere, utilizată pe durate progresiv crescute). Rezultate favorabile s-au obținut la câțiva bolnavi, utilizând și o medicație de fond (Acid paraaminobenzoic – Romavit timp de 2–3 săptămâni și o cura de 6 fiole de histaminoglobulină pe aceeași perioadă de 3 săptămâni).

3. *Medicamente cu acțiune electivă în urticaria solară.* Unii autori (Crieș, Kaplan) citează efectul protector în U solară a Psoralenului (și derivații săi: Methoxalen și Trimetilpsoralen) administrate oral. Antimalaricele de sinteză, dintre care Clorochina se utilizează cel mai frecvent, pot constitui, administrate *per os* pe durata sezonului estival, un mijloc terapeutic de asemenea eficace, dar prezintă unele efecte secundare. Adesea nici ele nu sunt eficiente, indicația rămânând electivă în U solară din boala lupică.

Se mai folosesc pe cale generală Acidul paraaminobenzoic (preparat românesc Romavit), Acidul nicotinic etc., cu rezultate inconstante.

4. *Medicamente cu efect inhibitor asupra degranulării mastocitare.* S-a utilizat cu succes nu numai în U solară, ci și în fotodermatoze, Ketotifenul în cure de 1–2 luni, el având, se pare, și un efect remanent. De fiecare dată se asociază și cure cu Histaminoglobulină, 6–9 fiole (1 fiolă s. c. la 3 zile). Se consideră cea mai eficientă metodă terapeutică în U solară, asociată și cu o expunere progresivă naturală la razele solare. De fiecare dată s-a considerat necesară și corectarea terenului bolnavilor.

5. Urticaria aquagenică

Tratamentul este asemănător cu al celorlalte forme de urticarie la agenți fizici.

Terapia de comutare a reactivității alergice

Întrucât mecanismele alergice nu pot fi ignorate în multe cazuri de urticarie și angioedem, s-au încercat mai multe metode pentru anihilarea lor. Ele vizează reactivitatea exagerată a bolnavilor alergici față de stimulii antigenici. Reactivitatea cutanată față de mediatorii cu efect vasoactiv (în special histamina) de asemenea este o notă definitorie la bolnavii cu SU.

Până la descifrarea mecanismelor de ordin biochimic și imunologic al reactivității, au fost încercate o serie de metode de modificare (de comutare) a acesteia în cazurile unde medicația antialergică modernă eșuează sau are contraindicații.

Aceste metode se grupează astfel:

1. *Metodele „de șoc”*. Sunt proceduri terapeutice ce reprezintă un stres pentru organismul bolnavului alergic, din partea căruia determină reacții de adaptare: stimularea axului hipofizosuprarenal sau dezinhibiția centrilor hipotalamici (Moga și colab.), eliberarea unor substanțe încă necunoscute etc. Aceste reacții interferează cu mecanismele patogenice ale reacției alergice pe care, în unele cazuri, le anihilează.

Se consideră că metodele „de șoc” reprezintă echivalentul unei corticoterapii endogene și din acest motiv indicațiile lor vizează afecțiunile alergice la bolnavii cu contraindicații pentru corticoterapie. Actualmente, astfel de proceduri se aplică în cazurile de astm sau urticarie refractare la terapia obișnuită (inclusiv la corticoizi).

a) *Autohemoterapia* constă în prelevarea a 2–10 ml de sânge de la bolnav urmată de injectarea imediată intramuscular. Cantitatea de sânge administrată astfel se crește progresiv, până la 20 ml pentru o ședință. Injecțiile se fac la 2–3 zile, până la un total de 10–13 injecții. Există și alte tehnici care folosesc sânge citratat, lactat, injectat intradermic după o tratare corespunzătoare. De asemenea, auto-seroterapia este o variantă în care bolnavului i se administrează propriul său ser intradermic sau subcutanat. Indicația de elecție o constituie alergía cutanată, în special dermatita atopică.

Această metodă se poate indica în unele cazuri de prurit, eczemă, urticarie cronică și edem angioneurotic recidivant, în unele forme de astm bronșic. Contraindicațiile sunt, în genere, aceleași ca în toate metodele de șoc.

Mecanismul de acțiune al autohemoterapiei este necunoscut.

b) *Sângerarea*. Încercată inițial de Blamoutier și Pasteur Vallery-Radot în astmul brutarilor, metoda prezintă o anumită eficacitate în unele forme de astm bronșic sau rinită alergică (nu și în polinoze) și poate fi încercată ca terapie eroică în răul astmatic și în unele forme de urticarie cronică idiopatică, rebele la terapia uzuală.

Durata tratamentului pentru formele cronice de astm rebel sau urticarie este de 3–4 luni timp, în care sângerarea se efectuează săptămânal (primele două, trei ședințe), apoi la 2–4 săptămâni.

2. *Terapia cu electroliți*. Acțiunea benefică a unor preparate de calciu sau a hiposulfidului de sodiu sau de magneziu, deși nu s-a găsit încă o explicație corespunzătoare a acțiunii lor (inclusiv acțiunea concentrațiilor masive de calciu asupra permeabilității vasculare), a făcut ca în tratamentul unor urgențe alergologice, inclusiv SU acut, să se recurgă, de rutină, la administrarea lor intravenoasă, alături de antihistaminice sau corticoizi.

a) *Preparatele de calciu* au acțiune certă numai în administrarea lor parenterală (de regulă i.v.), opțiunea față de un preparat sau altul fiind determinată de particularitățile manifestărilor alergice. Astfel administrăm:

– în reacțiile anafilactice, inclusiv cele postmedicamentoase, edeme angioneurotice și urticarie: calciu clorat sau gluconic (se va atrage atenție la viteza administrării, 1–2 ml/minut, spre a preveni o eventuală sincopă cardiacă), câte 10 ml.

– în urticarii, mai ales cu componentă psihogenă: calciu bromat, de asemenea lent administrat – 10 ml în 5 minute i.v. – poate induce efecte spectaculoase (atenție la o eventuală alergie la brom).

– în urticaria și angioedemul cronic se mai pot administra oral și alte preparate de calciu: Calciu efervescent (două comprimate pe zi), Clorocalcin (o linguriță la un pahar cu apă îndulcită, de 3 ori pe zi) și Calciu lactic, 6–8 tablete pe zi. Rolul lor este adjuvant, ele

neavînd același efect prompt ca preparatele injectabile de calciu, folosite în urgențele alergologice.

b) *Tiosulfatul de sodiu*, cunoscut și sub denumirea de Hiposulfit de sodiu, este utilizat cu succes în formele acute de urticarie, prurigo infantil, alergie medicamentoasă, fiind administrat intravenos, 10 ml în concentrație de 10–20%. Substituirea sodiului prin magneziu, propusă de Pasteur Vallery-Radot, păstrează aceleași calități terapeutice.

Asemenea preparatelor injectabile de calciu, tiosulfatii rămân o medicație de largă utilizare în urgențele alergologice. De asemenea intră în compoziția diferitelor preparate de histaglobină utilizate în modificarea reactivității la histamină a bolnavilor alergici.

Unii autori recomandă și tratament prelungit oral cu soluție de Hiposulfit de sodiu de 10%, în special în U cronică.

3. *Peptonoterapia*. Concepută ca o metodă de hiposensibilizare nespecifică la producții de degradare primară a proteinelor (peptonele), analogă, până la un punct, hiposensibilizării la histamină, peptonoterapia vizează modificarea reactivității la bolnavii cu urticarie alimentară (Pagnez și Pasteur Vallery-Radot). Ulterior ea a devenit o metodă de tratament, cu rezultate inconstante, și în alergia respiratorie. La baza acestei metode stă supoziția care incriminează peptonele (provenite din alimente) printre factorii eliberatori de histamină (Rocha e Silva).

Actualmente, peptonoterapia se practică sub formă de:

- peptonă Witte, administrată *per os*, câte 0,5 g înainte de mese în urticaria alimentară;

- peptonă injectabilă, soluție de 5% administrată subcutanat, zilnic sau la două zile, în unele cazuri de astm bronșic și U cronică;

- peptonă, soluție de 50% injectabilă intradermic, până la un total de 20 injecții în alergia respiratorie;

- preparatul românesc Peptocolin, care conține pe lângă sulfatul de magneziu și peptone, a fost utilizat de români cu rezultate bune în urticariile survenite pe un teren digestiv (în special biliar) și declanșate de alergeni alimentari.

4. *Hiposensibilizarea la histamină.* Metoda pornește de la ideea că acest mediator de ultimă instanță (nespecific) al reacției alergice ar putea fi neutralizat prin inducerea unei hiposensibilizări realizate de administrarea unor doze infime, crescute progresiv de histamină.

Deși se consideră că echivalentul acestei metode, cura de Hista-minoglobulină, este mult mai eficientă din punct de vedere terapeutic, vom reda succint schema desensibilizării rapide la histamină, preconizată de Criep în tratamentul migrenei alergice, metoda putând avea efecte benefice și în unele forme de urticarie sau edem angioneurotic. Se administrează subcutanat, de două ori pe zi, o doză inițială de 0,05 ml, urmată de doze crescute zilnic cu 0,05 ml până la atingerea dozei zilnice de 1 ml.

Reacțiile adverse posibile: cefalee severă, hipertensiune importantă, erupții urticariene și, mai ales, apariția sau agravarea unei boli ulceroase impun renunțarea la această metodă.

5. *Hiposensibilizarea specifică (HS) în urticaria și/sau angioedemul de etiologie alergică.* Cazurile de urticarie și/sau angioedem de etiologie pur alergică (exceptând medicamentele și parțial unele alimente) sunt rare. De aceea se recurge la HS pentru tratamentul SU extrem de rar, mai ales că există posibilitatea excluderii alergenului cauzal prin dietă (alergia alimentară) sau prin înlăturarea contactului cu alergenul cauzal (profesional, de ex. făină, medicamente, unele cosmetice etc. sau habitual, de ex. dafniile folosite pentru acvarii etc.).

În cazul alimentelor „vitale” (lactate, carne, ou, cartof, etc.), ca și al unor pneumalergeni cu rol cert în declanșarea SU, este necesară aplicarea HS.

Pentru alimente ea poate fi efectuată fie cu extract alergenice standardizat (cu rezultat mai puțin sigur, în caz că alergenul este constituit de produșii de digestie ai alimentului respectiv), fie prin metoda așa-numitei HS naturale, folosind cantități inițiale de ordinul a 1–3 g aliment ca doză inițială, crescută cu cca. 3–5 g/zilnic, sub protecția de antihistaminice, până la atingerea unei cantități normale pentru o porție zilnică din alimentul respectiv.

În ceea ce privește urticaria și/sau angioedemul la alergene inhalate, măsurile terapeutice adresate polinozei (inclusiv HS) sunt foarte eficiente în cazul etiologiei alergice la polen, iar pentru praful de casă românii dispun de câteva reușite prin aplicarea HS la praf.

Diverse

Date recente din literatura de specialitate au relevat acțiunea favorabilă exercitată asupra imunității celulare, deci cu posibil rol și în tratamentul unor SU coexistente cu diferite infecții cronice, a unui extract de lizat bacterian (Broncho-Vaxom) și a unui preparat conținând Inozină și Acetaminobenzoat de dimepranol (Isoprenosid), acesta din urmă având o acțiune maximă în herpesul recidivant. Cazurile de SU, tratate cu aceste preparate, sunt încă foarte reduse ca număr, de aceea rezultatele nu pot fi considerate concludente.

– *Medicația parasimpatolitică* este utilă în special în urticaria colinergică. Extractul de beladonă, inclus în diferite preparate (foladon, fobenal, bergonal) sau Scobutilul, are un efect favorabil, mai ales asociat cu simpatiomimetice beta-adrenergice (de tipul Salbutamolului) în urticaria cronică idiopatică.

– *Medicația simpatomimetică* este utilizată în șocul anafilactic sau angioedemul glotic (sau chiar cu alte localizări), mai ales de etiologie medicamentoasă sau prin înțepături de insecte. Se recurge, în general, la preparate injectabile de Adrenalină sau Efedrină. Bolnavii cu alergie la venin de himenoptere trebuie să ia imediat după înțepătură o pastilă de Efedrină, înainte de orice alt tratament.

Acțiunea favorabilă în urticarie și/sau angioedem a medicației adrenergice se bazează pe efectele sale de stimulare a adenilciclazei, cu creșterea consecutivă a AMPc care inhibă degranularea mastocitară. Efectele asupra SU sunt totuși inconstante în caz de urticarie cronică (mai degrabă nule).

– *Medicația beta-blocantă*. Reprezentantul cel mai utilizat din această clasă de medicamente, Propranololul, atât de unul singur, cât și conținut în Distonocalm, poate avea efecte favorabile în urticaria psihogenă, unde excitațiile corticale produse de *stresul* psihic

sunt conduse prin fibrele simpatice, care eliberează histamina neurogenă (deosebită de histamina citogenă eliberată de mastocit) (Grilliat). Experiența clinică a psihiatrilor, care menționează rolul anxiolitic al combinării unui β -blocant cu un preparat tranchilizant, de regulă din clasa benzodiazepinelor, constituie o confirmare a mecanismului expus mai sus și este un argument în favoarea utilizării Propranololului în tratamentul urticariei psihogene și/sau a unor forme de urticarie cronică (atenție la contraindicația față de prezența unui astm asociat U și/sau AE).

– *Heparina*. Deși poate induce unele efecte secundare alergice, urticarigene, Heparina poate avea efecte benefice spectaculoase în angioedemul ereditar (Ward) și în unele forme de urticarii severe (5 000 UI i.v. de 2 ori pe zi – Colțoiu și colab., 1983).

– *Acidul epsilonaminocaproic (AEAC)*. Este și el un medicament de elecție în tratamentul angioedemului ereditar, la fel ca și *plasma proaspătă* (care conține inhibitorul fracțiunii C₁ a complementului). AEAC poate fi asociat cu antihistaminice și corticoizi atât în prevenirea accidentelor de tip alergic (inclusiv cu SU), în cazul administrării substanțelor iodate radioopace, cât și în cazul tratării urgențelor anafilactice (Degos).

– *Sulfatul de magneziu* ar putea fi util în cazurile de angioedem cerebral și la bolnavele cu SU survenit pe un teren spasmofilic prin hipomagneziemie.

– *Medicația topică* în urticarie și/sau angioedem. Deși scopul prezentei lucrări este abordarea urticariei și/sau angioedemului de pe poziții profilactice și în viziunea internistului, obișnuit cu indicații terapeutice vizând administrări medicamentoase, *per os* și parenterale, există situații când preparatele de uz local pot avea un rol benefic și, deci, sunt indicate până ce alte medicamente prescrise își vor face efectul. Dintre acestea menționăm medicația Dermofotoprotectoare (prezentată la capitolul urticariei solare) și pentru cea cu efect antipruriginos, care cuprinde (redăm rezumativ, după Colțoiu și colab., 1983): Mentolul de 1%-2% (mai frecvent sub formă de alcool mentolat), Fenolul de 1-2%, Cloralhidratul de 1-5%, Camfora de 0,5%, utilizate în loțiuni, mixturi și pudre.

Unguentele sau cremele cu corticoizi (Pivalat de flumetazon, Fluocinolon, Ultralan) sunt întrebuințate pe o durată scurtă în cazurile de urticarie localizată, mai ales de contact (cu sau fără eczemă existentă).

– *Crenoterapia* completează obligatoriu măsurile de corectare a terenului urticarian din urticaria alimentară și urticaria cronică. Cele mai bune rezultate se pot obține la băile Olănești, stațiunea balneoclimaterică „Codru”, Călărași, stațiunea „Nufărul alb”, Cahul etc. Au valoare atât apele minerale folosite în cura internă, cât și cele administrate parenteral (atenție la cazurile cu alergii medicamentoasă). Clima acestor stațiuni, cu efect favorabil asupra sistemului nervos, completează efectul crenoterapiei.

Bibliografie

1. *Adkinson N. F.* Risk factors for drug allergy. *J. Allergy and Clinical Immunology*, 1984, v. 74, p. 567–572.
2. *Agostoni A., Cicardi M., Porreca W.* Peripheral edema due to increased vascular permeability: a clinical appraisal. *Int. J Clin. Lab. Res.*, 1992, v. 21, p. 241–246.
3. *Andrieș L., Olinescu A.* Compendiu de imunologie fundamentală. Chișinău, 1993, p. 463.
4. *Armstrong J.L., Stafford C.T.* Chronic idiopathic urticaria: a satisfactory outcome. *Ann. Allergy asthma Immunol*, 1999, v. 83, p. 95–98.
5. *Barba D.* Urticăria cronică recidivantă și starea funcțională a ficatului, Chișinău. Disert. d.ș.m., 2005, 140 p.
6. *Bernstein I.L., Storm W.W.* Practice parametres for allergy diagnostic testing. *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 1995, v. 75, p. 543–625.
7. *Bigby M., Jick S., Jick H.* Drug – induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive in patients 1975–1982. *JAMA*, 1986, v. 256, p. 3358–3363.
8. *Briner W. W., Bruno P.J.* Case report: 30 year old female with exercise – induced anaphylaxis. *Med Sci Sports Exrrc*, 1991, v. 23, p. 991–994.
9. *Castillo R, Delgado J, Quiraltet.* Et al. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol. Immunopathol*, 1996, v. 24, p. 93–97.
10. *Champion R.H.* Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br.J. Dermatol*, 1969, v. 81, p. 588–597.
11. *Cicardi M., Agostoni A.* Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 1996, v. 334, p. 1630–1634.
12. *Cicardi., Bergamaschini L., Cugno M.* et al. Pathogenetic and clinical aspects of CI inhibitor deficiency. *Immunobiology*, 1998, v. 199, p. 366–376.

13. *Demoly P., Bousquet J.* Epidemiology of drug allergy. Current opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2001, v. 1, p. 305–310.
14. *Donaldson V.H., Bernstein D.I., Wagner C.J.* Et al. Angio-neurotic edema with acquired CI inhibitor deficiency and autoantibody to CI inhibitor: response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. J. Lab. Clin. Med, 1992, 119, p. 397–406.
15. *Dover J., Blask A., Ward A.* Delayed pressure urticaria: clinical features, laboratory investigation and response to therapy of 44 patients. J. Am. Acad. Dermatol, 1988, v. 18, p. 1289–1298.
16. *Du Buske L. M.* Clinical comparison of HL – receptor antagonist drugs. J. Allergy Clin. Immunolog. 1996, v. 98 (6, part 3), p. 307–318.
17. *Du Buske L.M.* Antihistamines – a comparative assesment. Cuurent Concepts in Asthma and Allergic Diseases. Cannes. France, 2002, p. 1–15.
18. *Dumbrava V., Onu V.* et al. Urticaria și angioedemul generate de patologia gastrointestinală. Materialele Congresului II Național de Dermatovenerologie cu participare internațională. Chișinău, 7–9 septembrie, 2000, p. 30.
19. *Fava G., Perini G., Santonastaso P.* et al. Life events and psychological distress in dermatological disordes, chronic urticaria and infections. Br. J. Med. Psychol, 1980, v. 53, p. 277.
20. *Gawchik S.* Urticaria. Approach to diagnosis and management. Current Concepts in Asthma and Allergic Disease. Cannes, France, 2002, p. 1307–1314.
21. *Greaves M.W.* Chronic urticaria. N. Engl. J. Med. 1995, p. 1767–1772.
22. *Greaves M.W.* Pathophysiology of Chronic Urticaria. Int. Allergy Immunol., 2002, v. 127, p. 3–9.
23. *Greaves M., Lawlor F.* Angioedema: manifestasion and management. J. Am. Acad. Dermatol, 1991, v. 25, p.155–161.
24. *Greaves M.W., O Dannell B.F.* Not all chronic urticaria is idiopathic. Exp. Dermatol, 1998, v. 7, p. 11–13.

25. *Gratten C.E., Boon A. P., Winkelmann R.K.* The pathology of autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE – mediated late phase reactions. *Int. Arch Allergy Appl. Immunolog*, 1990, v. 93, p. 198–204.

26. *Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J. et al.* Autoantibodies in urticarial syndromes. *J. Invest Dermatol*, 1988, v. 90, p. 213–217.

27. *Harvell J., Bason M., Maibach H.* Contact urticaria (immediate reaction syndrome). *Clin. Rev. Allergy*, 1992, v. 10, p. 303–323.

28. *Heymann W.R.* Chronic Urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J. Am. Acad. Dermatol*, 1999, v. 40, p. 229–232.

29. *Huston D.P., Bressler R.B.* Urticaria and angioedema. *Med. Clin. North Am*, 1992, v. 76, p. 805–840.

30. *Immunologia în teoria și practica medicinei. Coordonatori D. Perețeanu, M. Saragea.* București, editura All, 1996, p. 619–838.

31. *Jarisch R., Beringer K. Hemer W.* Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria. *Curr prob. Dermatol*, 1999, v. 28Ș, p. 64–73.

32. *Kaplan A.P.* Urticaria and angioedema. In Ș *Meddleton E. Reed C. E, Ellis E. F. et al.* Allergy, principles and practice. 5th. Edition, 1998, p. 1104–1122.

33. *Kennard C.D.* Evaluation and treatment of urticaria. In: *Charlesworth En, ed.. Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1995, v. 15, p. 785–801.

34. *Klein P.A., Clark R.A.* An evidence based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol*, 1999, v. 135, p. 1522–1525.

35. *Lehach J.G., Rosenstreich D.L.* Clinical aspects of chronic urticaria, 1992, v. 10, p. 281–301.

36. *Leichty R.D., Firminger H.I.* Hyperparathyroidism and urticaria. *JAMA*, 1983, v. 250, p.789–790.

37. *Leznoff A., Sussman G.L.* Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J. Allergy Clinic. Immunol*, 1989, v. 84, p. 66–71.

38. *Lodi A., Coussini A.* Urticaria cronica; Studio Clinico – etiologico su 92 casi G. Ital. Dermatol e Venerol 1997, v. 132> - 3, p. 153–158.

39. *Mathews K.P.* Urticaria and angioedema. J. Allergy Clin. Immunol, 1983, v. 72, p. 1–14.

40. *Onu V., Gribiniuc A., Chirvas E.* Actualități în alerggia alimentară. Materialele Conferinței a II Republicane “ Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale” Chișinău, 15–16 mai 2003, p. 372–380.

41. *Sabroe R.A., Greaves M.W.* The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol, 1997, v. 133, p. 1003–1008.

42. *Shelley W., Rawnsley H.* Aquagenic urticaria. JAMA, 1964, v. 189, p. 895–898.

43. *Soter N.A.* Chronic urticaria as a manifestation necrotizing venulitis. N. Engl. J. Med., 1977, v. 296, p. 1440–1442.

44. *Tharp M.* Chronic Urticaria: Pathophysiology and Treatment. Approaches. JACI, 1996, vol. 98, p. 325–330.

45. *Volchek CW. L.J.T.* Exercise – induced urticaria and anaphylaxis. Mayo Clin. Proc, 1997, v. 72, p. 140–147.

46. *Wanderer A.A.* Urticaria and angioedema. In: Friedman NH, ed. Problem – oriented medical diagnosis. 4th edition, 1987, p. 29–33.

47. *Zavadak D., Tharp M.D.* Chronic urticaria as a manifestation of the late phase reaction. In: Chralesworth EN, ed Immunology and Allergy Clinics of North America, 1995, v. 15, p. 745–759.

48. *Васильева Т.Г., Вершинина В.П.* Этиология, патогенез и терапия различных форм крапивницы. Национальная конференция Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов “Современные проблемы аллергологии, клинической иммунофармакологии”, М., 1997, с. 679.

49. *Гуцин. И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. 1998. М. Фамарус Принт, с. 251.

50. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Мед. Инфю Агенство. М., 2003, 603 с.

51. *Лусс Л.В.* Принципы диагностики и лечения крапивницы. Consilium Medicum. 2000. – Изд-во “Media Medica Webmaster”.
52. *Лусс Л.В.* Хроническая рецидивирующая крапивница, проблемы диагностики и терапии. Роль антигистаминных препаратов в лечение хронической рецидивирующей крапивницы. РМЖ., 2003, т. 11, 5 с. 1–9.
53. *Прокотишина Л.В., Думбрава В.А., Ону В.Ф.* С соавт. Роль холинергических процессов в патологии различных вариантов холинергической крапивницы. Аллергология и Иммунология. М., 2003, т. 4, пр. 2, с. 84.
54. *Itu I., Dumitraşcu D.* Breviar de alergologie. Cluj, 1996, 162 p.
55. *Popescu Gr., Păun R., (sub red.)* Bolile alergice, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997.
56. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В.* Алергические заболевания. М., „Медицина”, 1984, с. 271.
57. *Băbiuc C.I.* Bolile alergice și profilaxia lor. Chişinău, 1985.
58. *Filip V.* Urticaria, angioedemul. Bucureşti, 1986.
59. *Pereţeanu D.* Saragea M. Imunologia în teoria și practica medicinei, Vol. I. Bucureşti, 1996.
60. *Popescu I.* Alergologie: fiziopatologie, diagnostic, tratament. Bucureşti, 1998, 693 p.
61. *Siniţchi G.* Actualităţi în patologia alergologică. Ed. „Dosoftei”, Iaşi, 1995.
62. *Адо В.А.* Аллергология. М., 1984.
63. *Кормейн Р.Х., Асгар С.С.* Иммунология и болезни кожи. М., 1983, 255 с.
64. *Новиков Д.К.* Клиническая аллергология. Минск, 1991, 506 с.
65. *Новиков Д.К.* Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. Беларусь, 1987, 221 с.
66. *Паттерсон Рой* и др. Аллергические болезни: Диагностика и лечение. М., Гэотор, „Медицина”, 2000.
67. *Рапопорт Ж.Ж., Ногаллер А.М.* Аллергия к пищевым продуктам. Красноярск, Изд-во Краснояр. ун-та, 1990.

68. *Сидоренко Е.Н.* Клиническая аллергология. Киев, „Здоровье”, 1991.
69. *Соколова Т.С., Рошаль Н.И.* Аллергические заболевания. Л., „Медицина”, Ленинград. отд-ние, 1990.
70. *Хаитов Р.М.* Клиническая аллергология М., 2002, 623 с.
71. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология, Одесса, “Астро Принт”, 1999, 603 с.
72. *Бульчева Н.А., Прощалыкин А.И.* Аллергия к гельминтам и насекомым и ее клиническое значение. Учеб. пособие (Центр. и-нт усовершенствования врачей). М. ЦОЛИУВ, 1990.
73. *Горячкина Л.А.* Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний, 1998, 25 с.
74. *Горячкина Л.А.* Методы обследования больных неинфекционной и инфекционной аллергией. Учеб. пособие, Центр. инст. усовершенствования врачей. М., ЦОЛИУВ, 1989.
75. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология. М., 2002, 651 с.
76. *Йегер Л., Амбразиус., Байер Р.* и др. Клиническая иммунология и аллергология. М., „Медицина”, 1990.
77. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Г. Лолора мл. и др. М., „Практика”, 2000.
78. *Пухлик Б.М.* Руководство по практической иммунодиагностике и иммунотерапии. Винница., 1992.
79. *Лессоф М.* Клинические реакции на пищу. М., „Медицина”, 1986, 248 с.
80. *Гуцин И.С.* Стресс и аллергия. Вестн АМН ССС, 1985, № 8, с. 63–66.
81. *Cleach L., Roujeanu J.C.* Toxic epidermal necrolysis I. of Dermat. Treatment, 1977, vol. 8 (suppl).

CUPRINS

Definiție.....	3
Actualitatea și prevalența.....	3
Conceputul de sindrom urticarian.....	4
Clasificarea urticariei și a angioedemului.....	5
Etiologia.....	9
Patogenia.....	11
Clinica urticariei și angioedemului.....	22
Forme semiologice particulare de urticarie.....	33
Urticaria cronică idiopatică.....	71
Edemul angioneurotic ereditar – Osler.....	73
▪ Principalele forme etiologice ale urticariei și angio- edemului.....	79
▪ Angioedemul și urticaria alergice.....	79
▪ Angioedemul și urticaria nealergice.....	115
Pruritul, urticaria și edemul angioneurotic la copil și vârstnic... 146	
Pruritul, urticaria și edemul angioneurotic în sarcină.....	150
Diagnosticul.....	153
Investigațiile paraclinice.....	156
Diagnosticul diferențial al urticariei.....	170
Diagnosticul diferențial al angioedemului.....	178
Tratamentul urticariei.....	180
Tratamentul edemului angioneurotic ereditar.....	189
Particularitățile terapeutice în urticaria la agenți fizici.....	192
Terapia de comutare a reactivității alergice.....	200
Diverse.....	204
Bibliografie.....	207