

## Urticaria crónica idiopática severa. Tratamientos alternativos

*Martínez Arcediano, Ana; Liarte Ruano, Isidro; Macías Murelaga, Teresa; Cesar Burgoa, Paola I; Martínez Antón, M<sup>a</sup> Dolores; Seras Miera, Yolanda; Garmendia Zallo, Maider.*

Alergonorte 2010

1

- Paciente varón
- 65 años de edad
- Controlado por Urticaria crónica severa  
2 centros Hospitalarios y consulta privada
- AP: fiebre Q
- AF:sin interes

- 2002. UCI. Habones migratorios.
- Hasta el 2004, 2 años evolución, cuadro clínico similar a una urticaria corriente, exceptuando pobre respuesta al tratamiento antihistamínico.
- 2004 -2009, se añade 20 mg Prednisona /día.
- A partir de 2006 episodios de fiebre + artralgias (de 3-4 días, frecuencia 1-4 meses ).

3

## Estudio 2002-2009

Analítica		Exploraciones
Hematimetría	Triptasa	ID suero autologo
Bioquímica	IgE	Rx Tórax
VSG		ECG
Proteína C reactiva	Serología hepatitis	Ecografía abdominal
ANA	Serología VIH	Colonoscopia
	Serología parasitaria	Biopsia
Ionograma	Parásitos en heces	Densitometría ósea
Proteinograma	Sedimento de orina	
TSH, Ac antitiroideos	Ac Anticardiolipina IgM	
C1,C3,C4, CH 50, inh C1	Ac anticardiolipina IgG	

4

1998	Fiebre Q		
2002	UCI severa	Antihistamínicos	
2004	UCI severa n.c.	Antihistamínicos + 20 Prednisona /día	
2005	UCI severa	Antihistamínicos + 20 Prednisona /día + Colchicina + Ciclosporina	
2006	UCI severa	Antihistamínicos + 20 Prednisona /día + Singulair	Episodios de fiebre + artralgias
2007	UCI severa	Antihistamínicos + 20 Prednisona /día + Sintrom	Episodios de fiebre + artralgias Ictus vertebro-basilar- mesencefálico (Hemiparesia derecha)
2008	UCI severa	Antihistamínicos + 20 Prednisona /día + Ciclofosfamida	Episodios de fiebre + artralgias  Sospecha sind. Antifosfolípido

5

2009

6

Fecha	Determinación	Resultado	
30-11-2005	Leucocitosis	11,5 ( 78 % Neutrófilos)	
	Elevación VSG	47 1ª h , 86 2ª h	
	Proteína C reactiva	?	

Fecha	Determinación	Resultado	Exploraciones
21-5-2009	Leucocitosis	17,4 (84,1 % neutrófilos)	RM: infarto lacunar subagudo
	Elevación VSG	120	
	Proteína C reactiva	11,1	
	Ac anticardiolipina	Neg.	
2-7-2009	Leucocitosis	15,1 (86 % neutrófilos)	
	Elevación VSG	120	
	Proteína C reactiva	8	
	Ig A, Ig G, Ig M	∅	
	Proteinograma	∅	

Analítica: TSH ∅,  
 Ac antitiroideo (-).  
 ID con suero autologo: negativa.

### Biopsia

- Descripción microscópica  
 Piel que muestra epidermis preservada, angiectasia de los vasos de la dermis superficial y porción externa de la dermis reticular acompañado de hipertrofia endotelial, edema de la pared del vaso y aparición de un ligero infiltrado inflamatorio de carácter neutrofilico y linfocitario. No se aprecia degeneración fibrinoide ni fenómenos de leucocitoclasia. Se observa activación fibroblastica difusa.

Diagnóstico anatomopatológico:

Urticaria tipo común

## Diagnóstico diferencial

- Urticaria vasculitis
- Enfermedad de Still del Adulto
- Enfermedades autoinmunes
- Síndrome de Schnitzler

### 1er Diagnóstico Diferencial

Urticaria- vasculitis	Biopsia: urticaria comun No responde corticoide Complemento no alterado
Enf. Still del adulto	Rash distinto Ex física: hepato- esplenomegalia Adenopatías Trombocitosis , transaminasas y ferritina elevada Mala respuesta tto.
Enf. autoinmunes	Afectan órganos específicos ( riñón, corazón..) No auto-ac. Erupción cutanea diferente ( eritema malar, alas de mariposa, foto- expuesto..)

## Síndrome de Schnitzler (1972)

- Varón 50 años.

Lesiones urticariales +  
Moderado picor

- Hasta el 45 % de pacientes se quejan de intenso picor.
- Las lesiones individualmente duran cerca de 12–36 hours.
- Las lesiones son ligeramente elevadas, pequeñas y tienen predilección por el tronco.

Lesiones urticariales  
casi a diario

Las crisis de fiebre se observan en el 88 % de pacientes y a menudo se acompaña por reagudización de la urticaria, fatiga y debilidad.

- Los intervalos entre las crisis de fiebre varían entre diariamente y semestral.

Después de meses o años cerca del 80 % de pacientes desarrollan artralgias, especialmente de grandes articulaciones. Dolor óseo, principalmente en tibia y pelvis, en el 72 % de casos.

11

## Sde Schnitzler

Urticaria + Gammapatía monoclonal

### Crterios menores

Artralgias/ dolor óseo

Fiebre origen desconocido

VSG aumentada

Trombocitosis.....



Husak, R. N., S.; Goerdts, S.; Orfanos, C. E. (2000). "Severe course of chronic urticaria, arthralgia, fever and elevation of erythrocyte sedimentation rate: Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy?" Br J Dermatol 142(3): 580-581.

.../...Our patient showed the typical clinical signs of Schnitzler's syndrome, including a severe intractable course with elevation of the ESR and the serum IgM concentration, although no clear evidence of monoclonal IgM gammopathy was found after several check-ups. We, therefore, suggest that the spectrum of Schnitzler's syndrome be broadened to include cases displaying the typical severe course with or without varying types and degrees of monoclonal gammopathy. Management of this rare entity is a challenge for the physician.

13

## Tratamientos

1

Atarax 25 mg x 6 h.	Doxepina 25 mg x 12 h
Ebastel forte x 24 h.	Cetiricina a demanda
Lexatin 1,5 mg x 24 h.	-----
Prednisona 20 mg x 24 h.	Prednisona 20 mg x 24 h.
Sintrom	Sintrom

14

## Tratamiento

2

Omalizumab (Xolair <sup>®</sup> )	300 mg sc x 2 semanas
-----------------------------------	-----------------------

Doxepina + Cetiricina + Prednisona

15

## Tratamiento

3

ANAKINRA (Kineret <sup>®</sup> )	100 mg sc /día
----------------------------------	----------------

Antagonista competitivo de la IL-1

16



## MEJORÍA ESPECTACULAR

ANAKINRA (Kineret<sup>®</sup>) | 100 mg sc /día

Antagonista competitivo de la IL-1

17

## Actualmente:

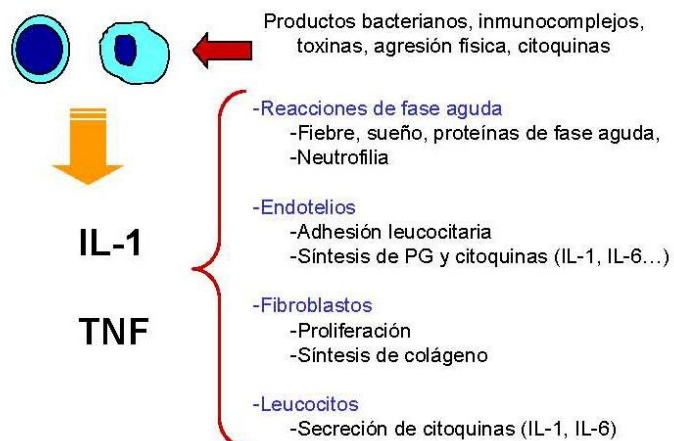
- ANAKINRA
- Prednisona 5 mgrs
- Fosamax
- Calcio

*\*\*\*Isoniacida de forma profiláctica 6 meses, para evitar riesgo infección tuberculosa.*

# ANAKINRA

- Comercializado para Artritis reumatoide
- Uso compasivo para cuadros autoinflamatorios
- Sde Schnitzler : buenos resultados

## IL-1



## IL-1

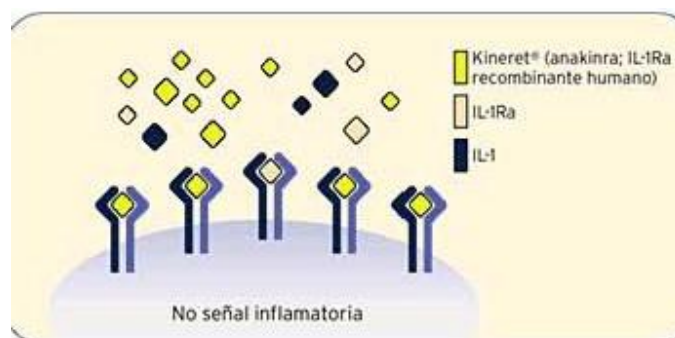
Vasculatura	Hipotalamo	Higado
Inflamación	Fiebre	Fibrinógeno
		PCR

### Inflamación

- Liberación histamina por los mastocitos
- Actividad quimiotactica sobre granulocitos
- Promueve síntesis de prostaglandinas
- Síntesis de leucotrienos
- Síntesis de IL-8

21

## Mecanismo acción Anakinra



22

## Kineret® fue bien tolerado en una amplia variedad de población de pacientes con AR

EA	Placebo (%) n = 283	Kineret® (%) n = 1116
EA totales	92.2	92.0
RLIs	32.9	72.6
Muertes	0.4	0.4
EAs graves	7.8	7.7
Eas severos	13.1	15.5
Retirada debida a EA	9.2	13.4
Episodios infección	43.5	41.2
Infecciones graves	0.4	2.1

EA = Efecto adverso; RLI = reacción en lugar de inyección

Fleischmann R, et al. Arthritis Rheum 2003; In press.

Estudio de Seguridad

## Incidencia de efectos adversos de anakinra versus Placebo

Pacientes (%)	Placebo (n = 283)	Anakinra 100 mg/día (n = 1116)
Cualquier EA	261 (92.2)	1027 (92.0)
RLIs		
Eritema	15 (5.3)	433 (38.8)
Prurito	7 (2.5)	361 (32.3)
Rash	5 (1.8)	275 (24.6)
Dolor	51 (18.0)	206 (18.5)
Equimosis	47 (16.6)	175 (15.7)
Inflamación	3 (1.1)	120 (10.8)
Urticaria	0 (0.0)	105 (9.4)
Empeoramiento AR	78 (27.6)	223 (20.0)
Cefalea	33 (11.7)	161 (14.4)
Infec. respiratoria vías altas	54 (19.1)	160 (14.3)
Náusea	23 (8.1)	104 (9.3)

Estudio de Seguridad

## Incidencia de cualquier episodio infeccioso

Pacientes (%)	Placebo (n = 283)	Anakinra 100 mg/día (n = 1116)
<b>Cualquiera</b>	<b>123 (43.5)</b>	<b>460 (41.2)</b>
Leve	59 (20.8)	215 (19.3)
Moderado	61 (21.6)	208 (18.6)
Severo	3 (1.1)	37 (3.3)
Grave	1 (0.4)	23 (2.1)
<b>Causa de suspensión</b>	<b>3 (1.1)</b>	<b>16 (1.4)</b>
Grave	0 (0.0)	6 (0.5)

Estudio de Seguridad

### Otras patologías en que se ha usado

Urticaria por presión tardía bullosa  
 Síndrome autoinflamatorio familiar por frío  
 CINCA, Síndrome articular-cutáneo-neurológico infantil crónico  
 Síndrome de Muckle-Wells  
 Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal  
 Síndrome de Schnitzler  
 Síndrome periódico asociado con criopirinas

¿Diagnóstico?

27

## Sdes autoinflamatorios

- CAPS
- Sde Muckle Wells
- Sde Urticaria familiar por frio
- Sde articular y cutaneo neurológico infantil

## CAPS. Fiebre periódica asociada a criopirinas

- Estos síndromes comparten una mutación en el crom 1 , involucrando el gen CIAS-1 , que codifica la proteína NALP3 o criopirina.
- Producción de criopirina hiperreactiva, genera un incremento en la respuesta inflamatoria, que a su vez estimula la producción de IL-1 $\beta$  y FN-KB.
- Los síndromes asociados a criopirinas son MWS, FACS y CINCA.
- En general, estos síndromes se manifiestan con una herencia autosómica dominante, caracterizados por fiebres recurrentes de inicio en la infancia, con la presencia de eritema urticariforme no pruriginoso y artritis

29

## CONCLUSIONES

A partir de este caso de diagnóstico incierto ,  
hemos descubierto otra herramienta  
terapéutica para el tratamiento de una  
Urticaria crónica severa y refractaria, el  
**Anakinra** .

# BIBLIOGRAFÍA

- The Schnitzler Syndrome. Four New Cases and Review of the Literature  
DAN LIPSKER, YOLANDE VERAN, FABIENNE GRUNENBERGER, BERNARD CRIBIER, ERNEST HEID, AND EDOUARD GROSSHANS
- The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome?  
Elisabeth Eiling<sup>1</sup>, Johann O. Schröder<sup>2</sup>, Wolfgang L. Gross<sup>3</sup>, Inga Kreiselmaier<sup>1</sup>, Ulrich Mrowietz<sup>1</sup>, Thomas Schwarz<sup>1</sup>
- Treatment of chronic autoimmune urticaria with Omalizumab  
Allen P. Kaplan, MD, a, b Kusumam Joseph, PhD, b Robert J. Maykut, MD, c Gregory P. Geba, MD, MPH, c and Robert K. Zeldin, MD, c Charleston, SC, and East Hanover, NJ
- Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1  
Matt Morgan, MD, \* † and David A. Khan, MD\*
- Schnitzler's syndrome treated successfully with intravenous pulse cyclophosphamide.  
[Peterlana D](#), [Puccetti A](#), [Tinazzi E](#), [Simeoni S](#), [Lunardi C](#).