

## Mesa Redonda: Problemática alérgica en Pediatría

### Urticaria crónica en Pediatría

S. DE ARRIBA MÉNDEZ<sup>1</sup>, J. PELLEGRINI BELINCHÓN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Neumología Infantil. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca

#### INTRODUCCIÓN

El término urticaria engloba a un grupo de patologías muy heterogéneo, pero que se manifiestan de forma común en la piel en forma de habones y/o angioedema.

La lesión característica de la urticaria es el habón, que es una placa edematosa, con bordes geográficos y halo eritematoso, intensamente pruriginosa, evanescente y que desaparece a la presión. Un habón desaparece en menos de 24 horas, volviendo a estar la piel normal en esa localización. Esta lesión tiene similitud con las producidas por las ortigas (*urtica urens*), hecho que le ha dado su nombre.

Es una entidad frecuente, se estima que entre un 10 y un 20% de las personas en algún momento de su vida, presentan una urticaria aguda<sup>(1)</sup>. Para la urticaria crónica se describe una prevalencia de entre el 0,1% y el 1,8%<sup>(1,2)</sup>. En niños la prevalencia es menor, describiéndose entre el 0,1 y 0,3% de los niños en el Reino Unido<sup>(3)</sup>.

A pesar de ser un problema poco frecuente en niños, diferentes estudios muestran que su calidad de vida está muy afectada, interfiriendo en su sueño, su trabajo, sus momentos de ocio y demás aspectos analizados, siendo comparable con la de pacientes con cardiopatías isquémicas crónicas<sup>(4)</sup> y con una percepción de la calidad de vida peor que la de pacientes con patologías respiratorias alérgicas crónicas<sup>(5)</sup>.

Clásicamente las urticarias se clasifican, según su duración, en agudas y crónicas.

– *Urticaria aguda*: corresponde a más de dos tercios de los casos de urticaria. Se resuelve en menos de seis semanas. Su causa más frecuente en niños es la infecciosa y no precisa ningún estudio alérgico salvo que exista

una relación clara con un posible alérgeno como desencadenante.

– *Urticaria crónica*: aparece la mayor parte de los días de la semana durante un periodo de más de seis semanas. Este tipo de urticaria es la que va a centrar esta revisión.

Basándose en los estímulos implicados la urticaria se clasifica, según lo establecido por el panel de expertos de la *World Allergy Organization* (WAO)<sup>(6)</sup>, publicado en 2012 (Tabla I) en:

1. Urticaria espontánea aguda o crónica, según la duración o no mayor de seis semanas de los habones y/o angioedema.
2. Urticarias inducidas por estímulos físicos que englobarían la urticaria *a frigore*, urticaria retardada por presión, urticaria por calor local, urticaria solar, el dermatografismo o urticaria facticia y la urticaria o angioedema por vibración.
3. Otras urticarias inducibles: englobándose aquí la urticaria acuagénica, la colinérgica, la urticaria de contacto y la urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio.

#### FISIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones de urticaria vienen mediadas principalmente por los mastocitos de la piel, exactamente de la dermis superficial, aunque también se han implicado otras células, como los granulocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. La liberación de mediadores por parte de estas células, principalmente de la histamina por parte de los mastocitos, causa picor, vasodilatación y acúmulo de líquido y proteínas.

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LAS URTICARIAS.

---

- Urticaria espontánea:
- Aguda
- Crónica
- Urticarias físicas:
- Dermografismo sintomático
- Urticaria por frío (urticaria <i>a frigore</i> )
- Urticaria retardada por presión
- Urticaria por calor
- Urticaria solar
- Urticaria o angioedema vibratorio
- Otras urticarias inducibles:
- Urticaria colinérgica
- Urticaria acuagénica
- Urticaria por contacto
- Urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio

---

El angioedema es exactamente el mismo proceso pero causado por mastocitos y otras células en las capas más profundas de la dermis y en el tejido celular subcutáneo.

En principio se creía que el mecanismo implicado con mayor frecuencia era la respuesta de hipersensibilidad tipo I, a través de la IgE, pero posteriormente se ha visto que puede deberse también a la acción de autoanticuerpos IgG frente a la IgE y/o frente al receptor de la IgE en los mastocitos (respuesta tipo II). Éste tipo de mecanismo parece estar implicado en casi el 50% de las urticarias crónicas<sup>(7)</sup>. Asimismo, se han descrito respuestas tipo III (mediante inmunocomplejos) y tipo IV (células T).

Otro mecanismo sería la liberación de mediadores no mediada inmunológicamente como ocurre tras el estímulo de la inmunidad innata por activación de receptores tipo Toll o por anafilotoxinas del complemento, o bien por estímulo directo de factores físicos, ciertos tóxicos o fármacos. Se han observado receptores en los mastocitos para neurotransmisores y neuropéptidos que podrían explicar la influencia del estrés como desencadenante de lesiones en pacientes con urticaria crónica<sup>(8)</sup>.

Se ha comprobado que en los pacientes con urticaria crónica, y más aún, en los que tienen urticaria más severa, existe una disminución de los basófilos circulantes, probablemente por redistribución de los mismos desde el torrente sanguíneo hasta la piel<sup>(9)</sup>.

Con la activación de los mastocitos y basófilos cutáneos se produce una degranulación de mediadores que van a producir una respuesta inmediata, como son la histamina, proteasas, serotonina, TNF- $\alpha$ , y otros. Algunos de estos mediadores, como la IL-1 y el TNF- $\alpha$  van a favorecer la llegada a la dermis de otros tipos celulares como neutrófilos, eosinófilos y, con ellos, la liberación de citocinas por parte

de los mismos. Además de la degranulación y de la síntesis de citocinas y quimiocinas comentadas, se produce una activación de la vía de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa, con producción de prostaglandinas y leucotrienos<sup>(8)</sup>.

El tipo de respuesta fisiopatológica parece variar entre pacientes y según el estímulo implicado, lo cual podría explicar por qué existe gran variabilidad en la efectividad de los fármacos.

## ETIOLOGÍA DE LA URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA

Los casos de urticaria no desencadenada por un estímulo físico o inducibles, son frecuentemente idiopáticos y, por tanto, no encontraremos ninguna etiología.

Las posibles causas serían:

### Infeciosa

Se han implicado virus, bacterias y parásitos.

Virus y bacterias son el desencadenante más frecuentemente implicado en la urticaria aguda en niños, siendo, en algunas series, la causa de más del 80% de los casos<sup>(10)</sup>.

Asimismo, en varias series se ha relacionado a la infección por *Helicobacter pylori* con urticaria crónica, encontrando respuestas positivas con resolución de la urticaria tras la erradicación de la bacteria, pero con resultados negativos en otros estudios, por lo que esta posible relación aún continúa en debate<sup>(11,12)</sup>.

La infección por *Streptococo* también ha sido clásicamente considerada un desencadenante de urticaria crónica, no sólo aguda, demostrándose en algunos estudios la eficacia del tratamiento de sinusitis, amigdalitis o infecciones dentales<sup>(13)</sup>. A pesar de ello, otros estudios no encuentran asociación tampoco con el *Streptococo*, al igual que sucede con las infecciones por parásitos. La infección por parásitos suele acompañarse de eosinofilia y antecedente de viaje a zona endémica, por lo que en estos casos habría que investigarla, pero existen datos discrepantes respecto a estas infecciones como causa de urticaria crónica<sup>(14)</sup>.

### Reacciones alérgicas mediadas por IgE

Esta etiología es excepcional en el caso de urticarias crónicas, debiendo pensarse en ella si existe una relación clara con un presunto alérgeno. Aunque es frecuente que se recomienden dietas exentas de ciertos alimentos y aditivos alimentarios y, algunos estudios tasas de respuesta entre el 30 y el 90% con dietas libres de pseudoalérgenos<sup>(15)</sup> no existe una clara evidencia al respecto y, actualmente no se

suelen recomendar, dado que, aunque en ocasiones pueden parecer efectivas al inicio, complican mucho la alimentación y al reintroducir los alimentos sospechosos no suele haber recaída, lo cual hace pensar que estos alérgenos no eran el origen de la urticaria<sup>(16)</sup>.

### Autoinmunidad

Como se comentaba antes, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que en un porcentaje importante, entre el 35 y 45%, de pacientes con urticaria crónica existen anticuerpos IgG frente a la IgE o frente a la subunidad alfa del receptor de la IgE. Este mecanismo se pone de manifiesto con la inyección intradérmica de suero autólogo, evidenciándose una reacción positiva. Para algunos autores este tipo de urticaria es más persistente, pero para otros su conocimiento no aporta nada al diagnóstico o pronóstico de la enfermedad<sup>(7)</sup>.

## URTICARIAS FÍSICAS

Son entidades diferenciadas, donde los habones se producen debido a estímulos físicos como la presión, el frío, la vibración. En la última clasificación de la EAACI<sup>(17)</sup> se incluyen como tales el dermatografismo, la urticaria por frío, la urticaria retardada por presión, por calor, la urticaria solar y la urticaria o angioedema vibratorio. En cambio no se incluyen la colinérgica (por aumento de la temperatura corporal) ni la acuagénica, donde el estímulo es más químico que físico.

Suponen cerca de un 20% de los casos de urticaria crónica en adultos, y parecen ser más frecuentes en niños, siendo la causa más frecuente de urticaria crónica de causa conocida<sup>(3)</sup>.

Salvo en la urticaria retardada por presión, los habones de las urticarias física desaparecen antes que en el resto de urticarias crónicas, haciéndolo entre media y una hora después del estímulo<sup>(18)</sup>.

Es frecuente la coexistencia de varios tipos de urticaria física en un mismo paciente. Remiten espontáneamente pero a veces después de años de evolución.

La urticaria colinérgica, la urticaria por frío y la relacionada con el ejercicio físico pueden tener alguna reagudización grave, con síntomas extracutáneos, como anafilaxias graves, siendo estas tres urticarias las más frecuentes dentro de las físicas en niños, tras el dermatografismo.

### Dermatografismo

Es la forma más frecuente de urticaria física<sup>(3)</sup>. Muchas veces lo descubrimos preguntando sobre otras patologías

cutáneas como la dermatitis atópica o lo encontramos acompañando a otras formas de urticaria crónica. Existe un "dermatografismo simple" no pruriginoso, asintomático que afecta al 2-5% de la población. Las formas sintomáticas, molestas son mucho menos frecuentes y generalmente ocurren de forma esporádica.

En el caso del dermatografismo sintomático las lesiones aparecen antes de 5 minutos y duran más de 30 minutos, tras el roce con un objeto romo. Dentro de los dermatografismos sintomáticos se han descrito reacciones foliculares o inflamatorias, llamándose entonces "dermatografismo rojo".

Generalmente el dermatografismo se inicia sin un claro desencadenante aunque se han implicado infecciones bacterianas, fúngicas, escabiosis o el hecho de haber recibido penicilina o famotidina.

El dermatografismo se ha asociado a mayor respuesta bronquial a la metacolina y más reactividad frente a las picaduras de insecto y a una alta prevalencia de atopía<sup>(19)</sup>.

### Urticaria colinérgica

Su desencadenante es el aumento de temperatura corporal, por ejercicio físico, baños calientes, estrés emocional. No se desencadena por la fiebre.

Los habones suelen durar menos de hora y media y característicamente son muy pequeños, entre 2-4 mm con un gran halo eritematoso que a veces confluye. Es típica la localización en la cara en niños pequeños ante las rabieta.

Se puede diagnosticar con ejercicio o baño caliente para elevar un grado (0,7-1°C) la temperatura corporal. El ejercicio físico se interrumpirá ante el inicio de los síntomas, pudiéndose evitar los mismos con un enfriamiento rápido (ducha templada-fría). Si hubiese síntomas sistémicos se tratará como cualquier anafilaxia.

### Urticaria/anafilaxia por ejercicio físico

A veces requiere el haber ingerido un alimento determinado o un medicamento (AINE sobre todo) unas horas antes del ejercicio. Muchas veces progresa a anafilaxia. No se produce, a diferencia de la colinérgica, ante elevación de la temperatura con agua caliente. Si se relaciona con alimentos se debe evitar su consumo unas cuatro horas antes del ejercicio<sup>(20)</sup>.

Suele ser necesaria la toma de antihistamínicos previos al ejercicio y se aconseja realizarlo en compañía de alguien que sepa manejar la adrenalina, cuyo autoinyector debe llevar siempre.

En el caso de esta urticaria se considera relevante su relación con un alérgeno de la gliadina del gluten, la omega-5-gliadina<sup>(21)</sup>, y siempre se debe estudiar en estos casos.

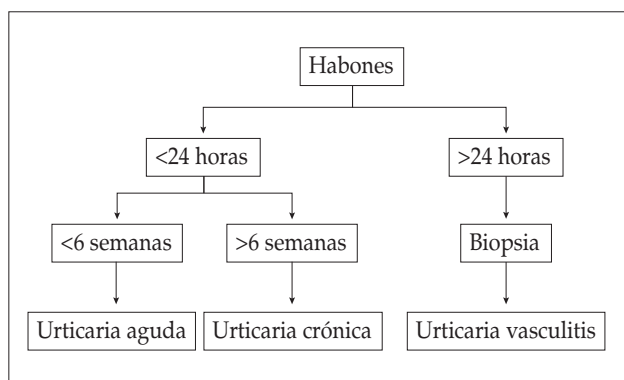


Figura 1. Diagnóstico de la urticaria.

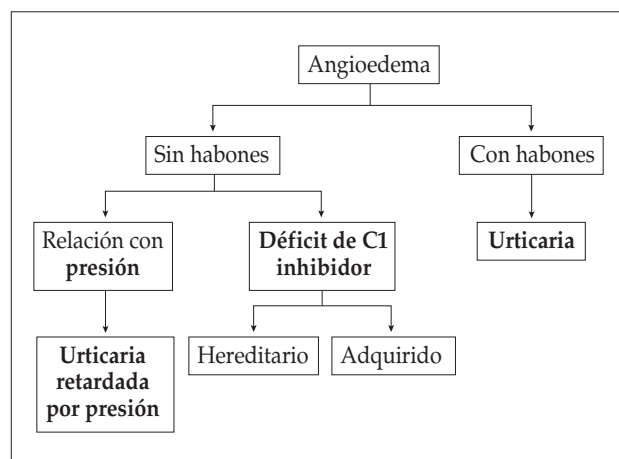


Figura 2. Diagnóstico del angioedema.

### Urticaria por frío (*a frigore*)

Las lesiones habonosas suelen ocurrir en una zona expuesta al frío cuando empieza a recalentarse. Suele resolverse en 1-2 horas. Puede dar lugar a síntomas sistémicos y hay descritas muertes por shock anafiláctico por inmersión en aguas frías. Las reacciones más graves se describen sobre todo con la realización de deportes acuáticos, por tanto, el periodo de mayor riesgo suele ser, paradójicamente el verano.

Se diagnostica con una provocación con cubito de hielo en el antebrazo. Las reacciones sistémicas ocurren sobre todo en los pacientes que tienen ya positiva la prueba a los 3 minutos. Se considera positivo el edema, no el enrojecimiento.

### Urticaria-angioedema retardada por presión

Entre 4-6 horas después de la presión. Dura desde horas a días. La cantidad de presión es variable. Los pacientes describen quemazón y dolor y se puede acompañar de artralgias. Típicamente tienen problemas con la ropa ajustada, por sentarse en superficies duras, por caminar largo tiempo (pies) o por llevar en las manos bolsas pesadas. A veces tienen edema en la parte de la cara que se apoya en la almohada al dormir.

### Otras urticarias físicas

Excepcionales en niños.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de urticaria o angioedema (Figs. 1 y 2) habitualmente no produce dificultades pero, en cambio, es difícil el diagnóstico etiológico, al cual no se llega en muchas

ocasiones. Los habones son similares en las diferentes formas de urticaria, únicamente los de la urticaria colinérgica son característicamente más pequeños, de pocos milímetros de tamaño, por lo cual, la clínica no nos va a permitir realizar un diagnóstico etiológico en la gran mayoría de los casos.

### Diagnóstico diferencial

Debemos hacer diagnóstico diferencial con la urticaria vasculitis (en el caso de las vasculitis, las lesiones suelen ser más dolorosas que pruriginosas, con aspecto equimótico, suelen durar más de 36-48 horas y suelen dejar equimosis o hiperpigmentación residual). Es rara en niños, puede verse en el lupus, púrpura de Schönlein-Henoch, en la hepatitis B.

Otros posibles diagnósticos diferenciales serían: las picaduras (urticaria papular), el eritema multiforme, la dermatitis herpetiforme, la urticaria pigmentosa, los mastocitomas y síndromes que cursan con habones (Muckle-Wells, síndrome de Schnitzler, de Gleich y síndrome de Well)<sup>(17)</sup>.

### Exámenes complementarios

Las guías para la urticaria de la Academia Europea de Alergología, la Organización Mundial para la Alergia y Foro Dermatológico Europeo de 2009<sup>(22)</sup> indican que no es necesario ningún examen complementario para el diagnóstico de la urticaria aguda.

En el caso de las urticarias crónicas, si parecen tener un desencadenante mecánico estará indicado una prueba de provocación para ese estímulo, como la prueba del cubito de hielo en el caso de la urticaria *a frigore*. En el caso de urticarias crónicas espontáneas se debe realizar un hemograma con PCR o VSG y de forma individualizada, solicitar test para despistaje de infecciones como sinusitis, infecciones

dentales, *Helicobacter pylori*, anisakis, parásitos en heces, serologías de hepatitis, parvovirus B19... estudios de una posible alergia tipo I (pruebas cutáneas, IgE específicas o pruebas de provocación), estudio de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos, autoanticuerpos, test del suero autólogo o incluso una biopsia cutánea.

## TRATAMIENTO

### Evitar el desencadenante

1. *Alérgenos*. Si existe un alimento o medicamento sospechoso de provocar la urticaria deben retirarse, aunque únicamente podrá ser implicado con seguridad tras haberlo reintroducido en una prueba de provocación controlada. Los antiinflamatorios no esteroideos típicamente desencadenan reagudizaciones en los pacientes con urticaria crónica espontánea, por ello su eliminación sólo mejorará los síntomas.
2. *Estímulos físicos*. Tras el diagnóstico de una urticaria física se deben dar unas pautas de eliminación de ese estímulo, aunque a veces el umbral es tan bajo que es imposible evitarlos. En niños con urticaria por frío se deben prohibir los baños en aguas frías, así como la toma de helados de hielo que a veces son mal tolerados. Se tendrá por tanto especial cuidado en las épocas de verano dado que entonces se producen los mayores accidentes por descuidos.
3. *Erradicación de las infecciones*. Aunque como ya se ha comentado, no se tiene certeza sobre si algunas de las infecciones relacionadas con urticarias son meras coincidencias, pero deberían tratarse las parasitosis intestinales, la infección por *Helicobacter pylori* y, las más importantes en niños, las infecciones del tracto nasofaríngeo-sinusal.
4. *Cambios en la dieta*. No indicados salvo etiología alérgica.

### Tratamiento farmacológico

1. *Antihistamínicos H<sub>1</sub>*. Se describe el control de los síntomas en el 60% de los pacientes tratados con anti-H<sub>1</sub>. Son efectivos los anti-H<sub>1</sub> de primera o de segunda generación. En las guías se aconsejan los de segunda generación en base a los efectos de sedación, sequedad oral, que presentan los de primera generación. Estos efectos secundarios parecen desaparecer a lo largo de la primera semana, por lo que en el caso del tratamiento de la urticaria crónica, que se va a extender durante meses o años, podrían utilizarse ambos. Hay pacientes que requieren tres y cuatro veces la dosis normal<sup>(23)</sup>.

La utilización de los anti-H<sub>1</sub> de primera generación no está aprobada en menores de dos años, ya que puede producir paradójicamente agitación. En niños mayores suelen ser bien tolerados y suelen ser bien admitidos los aumentos graduales de dosis. Algunos autores utilizan un anti-H<sub>1</sub> de primera generación por las noches, combinado con uno de segunda generación por las mañanas, con buenos resultados, aunque esta pauta no ha sido comparada con otras en términos de eficacia o de efectos adversos.

2. *Antileucotrienos*. Se sabe que los leucotrienos están implicados en la patogénesis de esta enfermedad y hay ya estudios que ponen de manifiesto la mejoría de los síntomas con los antileucotrienos en monoterapia o añadidos a los antihistamínicos, pero la evidencia actual es baja, aunque parece ser mayor en el subgrupo de pacientes con urticaria crónica que se exacerba con la toma de AINE<sup>(24)</sup>.
3. *Antihistamínicos H<sub>2</sub>*. Algunos de los pacientes que no han respondido con antihistamínicos H<sub>1</sub> lo hacen al añadir antiH<sub>2</sub>, pero actualmente el nivel de evidencia de mejoría con esta medida es bajo.
4. *Omalizumab*. Estudio recientes están obteniendo resultados prometedores, con más del 75% de respuesta en el caso de urticarias que no ha respondido a los antihistamínicos a altas dosis<sup>(25)</sup>. Se han visto respuestas tanto en pacientes con test del suero autólogo positivo como en los que no ha podido demostrarse un proceso autoinmune<sup>(26)</sup>.
5. *Ciclosporina*. Con respuesta entre un 75 y 80%, aunque no hay mucha experiencia en niños para urticaria crónica. Sus efectos secundarios requieren una monitorización estrecha<sup>(27)</sup>.
6. *Corticoides orales*. Se admite su utilización en periodos cortos de reagudización con mala respuesta a los antihistamínicos. Generalmente con dosis bajas (unos 10-25 mg. al día en adultos) suelen controlarse los síntomas. Al suspenderlos es frecuente la recaída y se ha visto que no alteran la evolución a largo plazo de la urticaria crónica.
7. *Medicación tópica*. No está indicado este tipo de terapia, al considerarse la urticaria una enfermedad más sistémica que cutánea. El uso de antihistamínicos tópicos está contraindicado por la posibilidad de desarrollar una dermatitis de contacto.

El panel de expertos Europeos y Mundiales en sus guías publicadas en *Allergy* en 2009<sup>(22)</sup> recomiendan para el tratamiento de la urticaria crónica el protocolo que se expo-

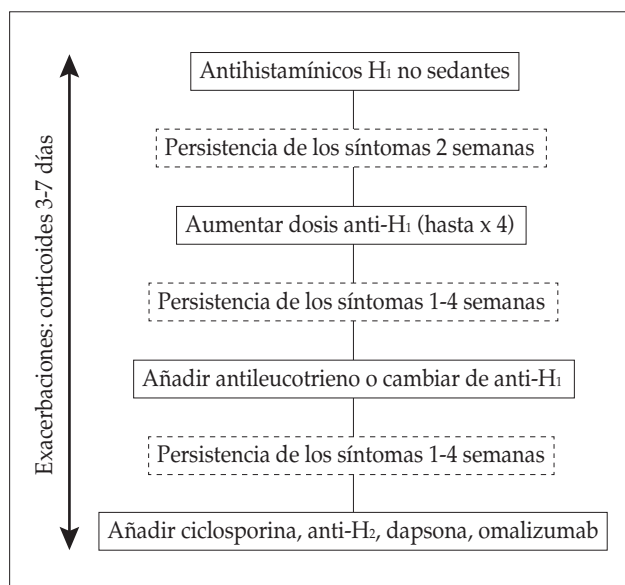


Figura 3. Manejo de la urticaria crónica según las guías de 2009.

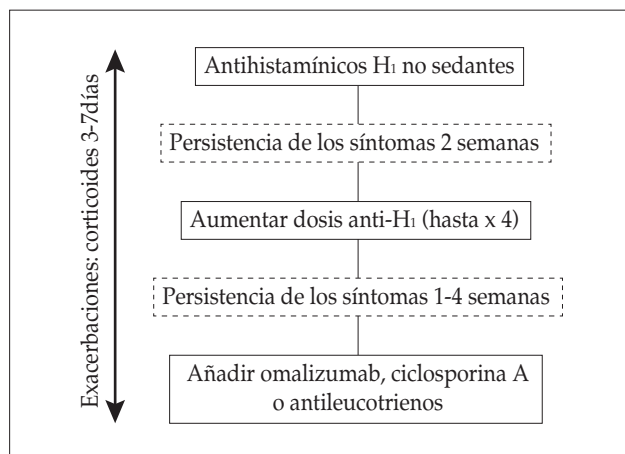


Figura 4. Algoritmo de manejo de la urticaria crónica. Modificado de Maurer y cols. (28).

ne en la figura 3, a pesar de ello, cabría destacar que los nuevos estudios que se han publicado con fármacos como el omalizumab y la ciclosporina, y los nuevos consensos que han ido surgiendo, han hecho que se espere un nuevo documento de posicionamiento internacional que va a publicarse en los próximos meses de 2014. En este nuevo consenso, a diferencia del anterior, se indica en el tercer paso (Fig. 4) la utilización de omalizumab, ciclosporina o antileucotrienos y se eliminan fármacos como la dapsona o los anti-H<sub>2</sub> por su baja evidencia como tratamiento de la urticaria crónica<sup>(28)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 664-72.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 869-73.
- Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19(4): 363-6.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* 1997; 136(2): 197-201.
- Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy.* 2003; 58(7): 621-3.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. *WAO Journal* 2012; 5: 125-47.
- Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27(2): 90-5.
- Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006; 30(1): 3-11.
- Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33(3): 337-41.
- Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol.* 1998; 134(3): 319-23.
- Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 1510-6.
- Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with Helicobacter pylori infection. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 119(1): 60-3.
- Calado G, Loureiro G, Machado D, Tavares B, Ribeiro C, Pereira C, Luís AS. Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria: tonsillitis and urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012; 40(6): 341-5.
- Cribier B, Noacco G. Chronic urticaria and infectious diseases. *Ann Dermatol Venereol.* 2003; 130 Spec No 1: 1S43-52.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy.* 2010; 65(1): 78-83.
- Kaplan AP. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: a personal journey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(3): 713-7.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009; 64: 1417-26.

18. Greaves M. Chronic urticaria in childhood. *Allergy*. 2000; 55: 309-20.
19. Martorell A, Sanz J, Ortiz M, Julve N, Cerdá JC, Ferriols E, Alvarez V. Prevalence of dermographism in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10(3): 166-9.
20. Kivity S, Snech E, Grief J, Topilsky N, Mekori YA. The effect of food and exercise on the skin response to compound 48/80 in patients with food-associated, exercise-induced urticaria angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 81: 1155-8.
21. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, et al. A novel wheat gliadin as cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 912-7.
22. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Management of urticaria. *Allergy*. 2009; 64: 1427-43.
23. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012; 4(6): 326-31.
24. Asero R. Leucotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85(2): 156.
25. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73: 57-62.
26. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, et al. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1300-2.
27. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000; 143(2): 365-72.
28. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11(10): 971-8.