

Urticária papular – Revisão da literatura

Papular urticaria – A literature review

Data de receção / Received in: 30/04/2014

Data de aceitação / Accepted for publication in: 10/09/2014

Rev Port Imunoalergologia 2014; 22 (4): 279-287

Ana Moreira, Isabel Rosmaninho, José Pedro Moreira da Silva

Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE

RESUMO

A urticária papular ou prurigo estrófulo define-se como uma dermatose crónica e recidivante resultante de uma reacção de hipersensibilidade à picada de insectos. É uma patologia frequente na idade pediátrica, principalmente a partir dos dois anos de idade. Neste artigo, os autores fazem uma revisão da etiologia, histopatologia/fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento da urticária papular.

Palavras-chave: Artrópodes, hipersensibilidade, infância, urticária papular.

ABSTRACT

The papular urticaria or prurigo strophulus is defined as a chronic relapsing dermatosis which results from a hypersensitivity reaction to insect bites. It is a common disease in the pediatric age, mainly in children over two years. In this article, the authors review the etiology, histopathology/pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis and treatment of papular urticaria.

Key-words: Arthropods, hypersensitivity, childhood, papular urticaria.

INTRODUÇÃO

Urticária papular corresponde a um termo utilizado há mais de 100 anos para descrever lesões cutâneas que se suspeitavam estar relacionadas com picadas de insectos¹. Outros termos podem ser utilizados para descrever a mesma entidade, incluindo prurigo estrófulo, *lichen urticária*² e *prurigo simplex*, pretendendo o último traduzir a relativa benignidade desta afecção cutânea³. Mais recentemente, foi sugerido que se utilizasse a terminologia hipersensibilidade induzida por picadas de insecto como o termo mais correcto para designar esta patologia⁴.

A urticária papular define-se como uma dermatose crónica e recidivante, caracterizada pela presença de lesões papulares e vesículas muito pruriginosas², resultantes de uma reacção de hipersensibilidade a picadas de insectos³. Geralmente, as lesões evoluem sem complicações para a cura em cerca de uma semana, mas ocasionalmente impetiginizam⁵.

Embora a sua prevalência exacta seja desconhecida⁶, é uma dermatose frequente (estimando-se em cerca de 10 % da população) e característica das crianças, surgindo principalmente a partir dos 2 anos de idade⁷, com desaparecimento espontâneo, na maioria dos casos, até aos 7-10 anos⁵. No entanto, também pode afectar adolescentes e adultos.

Neste artigo, os autores fazem uma revisão da etiologia, histopatologia/fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento da urticária papular.

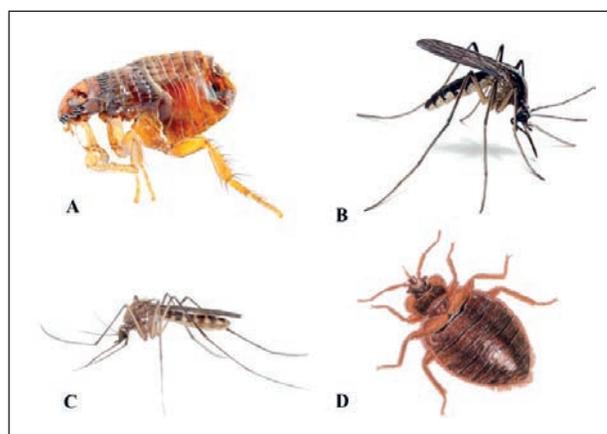
ETIOLOGIA

A urticária papular foi durante muito tempo atribuída a infecções, ansiedade psicológica, alergia alimentar e/ou medicamentosa, sabendo-se actualmente que se trata de uma reacção cutânea de hipersensibilidade à saliva de artrópodes, inoculada por estes insectos⁸.

Os artrópodes (*Arthropoda*) são um filo de animais invertebrados que engloba aproximadamente 80 % de todas as espécies de animais conhecidas pelo Homem, com mais de 1,5 milhões de espécies descritas, de entre as quais várias têm sido relacionadas com a urticária papular, nomeadamente mosquitos, percevejos e pulgas⁹ (Figura 1). Estes insectos picam outros animais com o objectivo de se alimentarem através do sangue que sugam. A sua saliva possui diversas proteínas com diferentes funções (antiplaquetária, anticoagulante ou vasodilatadora)¹⁰, podendo provocar reacções alérgicas locais, urticária papular ou, em raríssimos casos, reacções sistémicas^{3,11}.

A resposta normal a uma picada de insecto corresponde a uma reacção no local da picada que se caracteriza pelo aparecimento, minutos após a picada, de prurido, eritema e edema local, que geralmente resolvem em algumas horas¹¹.

Embora sejam raras, podem ocorrer também reacções sistémicas, incluindo anafilaxia, após picadas de insectos, que têm sido encontradas principalmente em associação com mordeduras por percevejos do género *Triatoma*^{3,11}. Doentes com mastocitose ou indivíduos com triptase elevada, mesmo na ausência de mastocitose sistémica,



A – *Ctenocephalides felis felis* (pulga do gato), B – mosquito *Aedes*, C – mosquito *Culex*, D – *Cimex lectularius* (percevejo).

Figura 1. Exemplos de artrópodes relacionados com urticária papular

apresentam risco mais elevado de desenvolver reacções sistémicas¹¹.

No que respeita à urticária papular, a nível mundial, as pulgas são uma causa frequente da sua ocorrência, podendo ser parasitas tanto de animais como de humanos¹². As três espécies que mais frequentemente afectam os humanos são a *Ctenocephalides felis* (pulga do gato), *Ctenocephalides canis* (pulga do cão) e *Pulex irritans* (pulga humana)¹³. Também as picadas por mosquitos se associam com frequência a esta patologia, destacando-se as espécies *Aedes*, *Culex* e *Anopheles* como as principais responsáveis por picadas em humanos¹¹.

Relativamente aos percevejos (*Cimex lectularius*), estes são insectos que se alimentam igualmente do sangue de humanos ou animais e podem ser encontrados nas camas (entre as costuras dos colchões, estrados, cabeceiras), tapetes, cortinados ou mesmo em móveis. Um dos sinais que aponta para a sua presença é a existência de manchas escuras, avermelhadas ou castanhas nos colchões ou lençóis e que são decorrentes dos depósitos das suas fezes.

A crença comum de que a urticária papular estaria relacionada com mecanismos alérgicos a alimentos necessita de ser desmistificada^{6,14}.

Desde longa data que a possibilidade de um terreno atópico associado a urticária papular tem sido sugerida. Num estudo de 45 doentes com urticária papular¹², apenas 30 % apresentavam história pessoal de atopia e noutra relativo a 100 doentes com prurigo estrófulo apenas 2 % eram atópicos¹⁴. Ambos os resultados sugerem que a urticária papular não está relacionada com a presença de atopia¹². Por outro lado, Graif *et al*, numa análise de 10 021 crianças, verificaram uma associação estatisticamente significativa entre a presença de doença atópica (asma, rinite alérgica e/ou eczema atópico) e o desenvolvimento de reacção alérgica às picadas de insectos¹⁶. Contudo, actualmente, este tema mantém-se controverso.

Nos doentes com urticária papular podem ser encontrados valores elevados de IgE total e eosinofilia, mesmo na ausência de atopia⁶.

HISTOPATOLOGIA/ FISIOPATOLOGIA

Os estádios imunológicos de resposta cutânea à picada de insectos dividem-se em cinco graus^{12,3,10} (Figura 1).

Quando um indivíduo é picado por um insecto, sem exposição prévia, não desenvolve reacção (Grau I)¹⁰. Algumas semanas após a exposição inicial, ao acontecerem novas picadas, verifica-se a ocorrência de reacções cutâneas retardadas (Grau II), com aparecimento de lesões cutâneas papulares e/ou vesiculares entre 18 a 24 horas após a picada e que persistem durante 10 a 14 dias¹². Se a exposição se mantiver, surgirão tanto reacções imediatas como retardadas (Grau III)¹⁰. Cerca de 15 a 30 minutos após a picada verifica-se o aparecimento de lesões maculares que tendem a desaparecer até 4-5 horas (resposta imediata), sendo seguidas por pápulas no local de picada (resposta tardia)¹². Com a exposição repetida aos insectos, a resposta retardada tende a diminuir, mantendo-se apenas uma reacção imediata (Grau IV) que também acaba por desaparecer, quando se adquire tolerância e novamente não há reacção significativa após picada do insecto (Grau V).

Este modelo de sensibilização e posterior dessensibilização, com evolução por estádios, foi reproduzido prospectivamente por Peng and Simons¹⁷ ao estudarem um indivíduo saudável que foi sujeito a 100 picadas de insectos em cada duas semanas, durante um período de 10

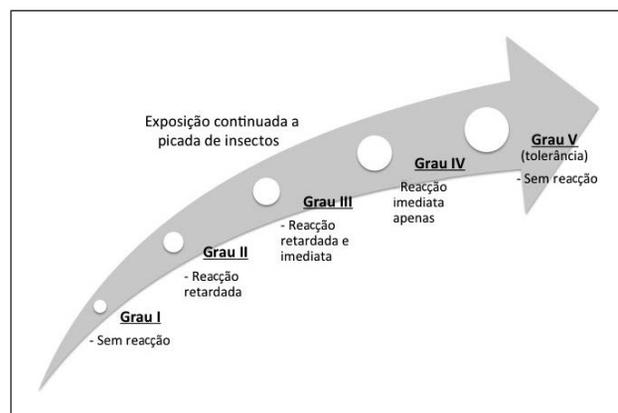


Figura 2. Evolução individual da tolerância à picada de insectos.

meses. Nos casos de exposição natural às picadas de insectos, o estágio de tolerância (Grau V) pode demorar entre 2 a 20 anos até ser alcançado, dado que os doentes limitam a sua exposição às picadas, por receio dos efeitos indesejados das mesmas¹⁸.

No que respeita às alterações histopatológicas presentes na urticária papular, têm-se verificado que estas variam de acordo com o agente patogénico em causa e com a duração de evolução das lesões². As alterações histológicas da urticária papular podem ser classificadas em quatro variantes: linfocítica, eosinofílica, neutrofílica e celular mista⁶. Contudo, há características comuns encontradas em vários estudos, como a predominância de linfócitos T e macrófagos no infiltrado inflamatório, bem como a presença de elevada quantidade de eosinófilos^{2,12,19,20}, sugerindo um papel importante destes na patogénese desta patologia¹².

Todavia, actualmente a patogénese e os mecanismos imunológicos exactos relacionados com a urticária papular permanecem incertos⁹. A evidência existente indica que as manifestações clínicas desta entidade envolvem uma resposta imunológica complexa, sendo mediada por mais do que um mecanismo imunológico¹², envolvendo tanto reacções de hipersensibilidade do tipo I, com formação de anticorpos IgE contra antígenos constituintes da saliva dos insectos, bem como reacções de hipersensibilidade do tipo IV^{2,12}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações cutâneas da urticária papular incluem, numa fase inicial, a formação de pápulas eritematosas, algumas dolorosas, por vezes agrupadas com mais frequência nas regiões de pele expostas², particularmente nas superfícies extensoras dos membros e regiões de constrição pela roupa⁹ (Figura 3).

As lesões cutâneas podem ter início em poucos minutos ou horas após a picada³ e apresentam uma evolução variável, com duração habitual de dias, mas algumas, par-



Figura 3. Lesões cutâneas características de prurigo estrófulo.

ticularmente as escoriadas ou as de aparecimento mais tardio, podem persistir semanas ou até meses, se não tratadas.

O prurido é um sintoma que frequentemente acompanha as lesões, podendo resultar (devido ao acto de coçar) em escoriações, infecção secundária e lesões residuais acrómicas ou hiperpigmentadas, particularmente em doentes de raça negra^{4,7}.

Tipicamente a distribuição das lesões é simétrica e em certos casos podem evoluir para a formação de vesículas ou bolhas (estrófulo bolhoso), por vezes com conteúdo hemorrágico³ e necrose (em casos raros). A gravidade das manifestações parece relacionar-se com o tipo de insecto envolvido, sendo as lesões causadas por insectos em meio selvagem mais extensas e graves relativamente às causadas por insectos domésticos⁶.

Tipicamente, as lesões por picada de pulgas localizam-se na cintura e em zonas onde a roupa apertada constitui uma barreira à progressão das pulgas. As picadas por mosquitos ou percevejos ocorrem nos vários sítios não cobertos por roupa². Regiões como a área genital, perianal, axilar e face são geralmente poupadas. Também o tamanho das pápulas varia consoante o insecto envolvido, sendo de dimensões mais reduzidas no caso de picadas por mosquitos ou pulgas do que em picadas por percevejos, onde as lesões são geralmente maiores, com diâmetro igual ou superior a 5-10 mm².

É comum observarmos num mesmo doente a presença de um elevado número de lesões, principalmente nos membros e tronco/abdómen, que não é de todo provável

que correspondam a igual número de picadas, pelo que, nestes casos, várias destas lesões constituem atingimento à distância do local da picada, ou seja, reacções alérgicas sistémicas, embora ligeiras³.

Exacerbações da sintomatologia são frequentes, tendo sido especulado que estas poderão ocorrer de forma sazonal, sendo mais comuns na Primavera e Verão quando se atinge o pico da população de insectos e consequentemente há reexposição às suas picadas⁹. Em vários casos têm-se verificado exacerbações peranuais e em determinados estudos⁴ foi até observada uma maior incidência de urticária papular nos meses de Outono e Inverno.

DIAGNÓSTICO

A história clínica e as características das lesões cutâneas são suficientes para o diagnóstico da urticária papular², sendo possível, em alguns casos, a identificação do insecto causal²¹⁻²².

Na colheita da história clínica são importantes questões relativas a actividades praticadas no exterior, como campismo, bem como averiguar a existência de contacto com animais ou estadias recentes em hotéis, dado o risco associado de exposição a mosquitos ou percevejos⁴.

O diagnóstico clínico deve ser realizado atendendo à mnemónica SCRATCH^{4,6} sugerida por Hernandez e Cohen²³ e que se encontra descrita no Quadro I.

Podem também ser realizados exames complementares de diagnóstico para documentar a hipersensibilidade aos mosquitos; contudo, todos os exames que se encontram actualmente disponíveis apresentam limitada sensibilidade e especificidade¹⁰. Foram aprovados pela *US Food and Drug Administration* extractos de corpo de mosquitos de dois géneros (*Culex* e *Aedes*) para realização de testes cutâneos^{3,10}. Todavia, esses extractos não são padronizados e contém múltiplas proteínas não salivares e, por isso, poucos ou nenhuns alérgenos da saliva dos mosquitos¹⁰, pelo que não se usam na prática clínica.

Dispõe-se, ainda, da possibilidade do doseamento laboratorial de IgE específicas para mosquito comum (*Aedes communis*) e mosca de cavalo (*Tabanus spp.*), que podem ser um complemento aos testes cutâneos^{3, 23}. Para aumentar a acuidade diagnóstica dos exames complementares disponíveis é necessário melhorar laboratorialmente a pureza dos extratos das glândulas salivares ou da saliva dos mosquitos a utilizar²⁴⁻²⁵, o que é uma tarefa demorada e de difícil realização¹⁰. Como alternativa, têm sido desenvolvidos vários alérgenos recombinantes análogos das proteínas salivares nativas da espécie de mosquitos *Aedes aegypti*, ainda não estão disponíveis comercialmente²⁶⁻²⁷. Até à data apenas foram desenvol-

Quadro I. Mnemónica SCRATCH utilizada no diagnóstico clínico de urticária papular

Inicial	Significado
S	<i>Symmetric distribution</i> – Distribuição simétrica (superfícies expostas)
C	<i>Crops/Clusters of different coloration</i> – Lesões agrupadas e com diferentes colorações (eritema, hipo ou hiperpigmentação)
R	<i>Rover not required</i> – Animal de estimação não necessário para diagnóstico
A	<i>Age specific</i> – Geralmente ocorre entre os 2 e 10 anos de idade
T	<i>Target lesions and time</i> – Lesões em alvo e com tempo de duração de várias semanas
C	<i>Confused pediatrician/parent</i> – Confusão por parte dos pais e médico assistente relativamente à etiologia das lesões (Nós não temos pulgas)
H	<i>Household with single family member affected</i> – Único membro na família afetado

vidos quatro alergénios recombinantes, designados por *rAed a 1*, *rAed a 2*, *rAed a 3* e *rAed a 4*²⁸, verificando-se que os dois primeiros têm sido os mais estudados¹⁰, com resultados favoráveis. Ambos mostraram possuir reactividade cruzada com a proteína nativa correspondente em várias espécies de mosquitos¹⁰. Apesar dos estudos terem revelado que estes alergénios poderão ser úteis no diagnóstico da hipersensibilidade aos mosquitos^{28, 29}, é necessária mais investigação nesta área¹⁰, pelo que também

não está actualmente recomendado a sua realização para confirmação do diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da urticária papular inclui várias patologias com atingimento cutâneo (Quadro 2). Destaca-se, pela sua frequente ocorrência na idade pe-

Quadro 2. Principais diagnósticos diferenciais de urticária papular

Doença	Características diferenciais
Escabiose	<ul style="list-style-type: none"> – Geralmente vários membros da famílias são afectados – Lesões mais frequentes nos dedos das mãos e pés, punhos, axilas e área periumbilical
Dermatite atópica	<ul style="list-style-type: none"> – História familiar de atopia – Lesões mais frequentes na face e/ou flexuras
Varicela	<ul style="list-style-type: none"> – Lesões em múltiplos estádios (pápulas, vesículas e crostas) localizadas preferencialmente no tronco – Enantema – Associação a febre
Dermatite de contato	<ul style="list-style-type: none"> – Lesões desencadeadas por contacto com alergénios específicos (ex. Níquel); – A exposiçãoo continuada ao alergénio pode originar liquenificação
Urticária pigmentosa	<ul style="list-style-type: none"> – Sinal de Darier: A fricção das lesões origina eritema, edema e prurido que confirma a presença de mastocitose
Urticária comum	<ul style="list-style-type: none"> – Lesões transitórias (duração individual < 24 horas) sem lesão residual
Picadas por abelhas ou vespas	<ul style="list-style-type: none"> – Dor no local da picada, com reacção local – Possível associação a sintomas sistémicos
Reacção alérgica a fármacos	<ul style="list-style-type: none"> – Associação temporal com ingestão de fármaco – Geralmente distribuição simétrica das lesões no tronco e superfícies extensoras
Foliculite	<ul style="list-style-type: none"> – Pápulas e/ou pústulas localizadas a nível dos folículos pilosos
Dermatite herpertiforme	<ul style="list-style-type: none"> – Lesões polimórficas, vesiculares, papulares e com crosta – Lesões mais frequentes nos cotovelos, joelhos e nádegas – Imunofluorescência é diagnóstica: Depósitos granulares de IgA
Papulose linfomatóide	<ul style="list-style-type: none"> – Situação rara, caracterizada por pápulas ou nódulos assintomáticos e recorrentes – Pode progredir para micose fungóide ou linfoma – Diagnóstico por biópsia
Dermatose bolhosa IgA linear	<ul style="list-style-type: none"> – Lesões bolhosas com configuração em colar de pérolas (rosetas ou com arranjo anular) – Imunofluorescência é diagnóstica e patognomónica: depósitos de IgA lineares na junção dermo-epidérmica
Pitíriase liquenóide	<ul style="list-style-type: none"> – Patologia benigna rara caracterizada por agrupamentos de pápulas recidivantes – Diagnóstico por biópsia

diátrica, a varicela, a escabiose e a dermatite atópica, manifestando-se com lesões papulares pruriginosas que se podem assemelhar às de urticária papular². Também as lesões por picadas de abelhas e vespa podem ser de difícil diferenciação³⁰.

Nos casos em que há infecção secundária das lesões de prurigo, o diagnóstico diferencial inclui infeções piogénicas².

TRATAMENTO

O tratamento da urticária papular é dirigido aos seguintes aspectos: alívio sintomático, controlo da reacção de hipersensibilidade e erradicação/profilaxia da picada pelos agentes causais.

É fundamental atenuar ou eliminar o prurido, visto ser o acto de coçar um dos factores, não só de aumento da duração das lesões mas também o responsável por eventuais infeções secundárias e pela hiperpigmentação residual³. Estudos controlados por placebo demonstraram que a toma profiláctica de anti-histamínicos orais (cetirizina, ebastina) está associada à diminuição em 50 % das máculas causadas pela reacção imediata após a picada por mosquitos e a um decréscimo em 70 % do prurido acompanhante das picadas³¹. No que respeita à eficácia dos anti-histamínicos orais nas reacções retardadas às picadas de insetos, os estudos existentes têm revelado resultados controversos¹⁰. A utilização de emolientes/hidratantes com acção anti-pruriginosa e cicatrizante adicional pode também ser útil em alguns doentes³. O uso de anti-histamínicos tópicos não é recomendado³².

A base da terapêutica é diminuir a inflamação causada pela reacção à saliva do insecto. Este objectivo consegue-se, logo após a picada, pela aplicação local de gelo e, nas fases seguintes, com a aplicação de corticosteróides tópicos cutâneos³. A corticoterapia tópica de potência intermédia pode ser útil em lesões ligeiras de urticária papular³³, mas nas lesões crónicas, especialmente em adultos, pode ser necessário o uso de um corticóide de

elevada potência. Nas situações com maior gravidade com vesículas bolhosas pode ser necessário um período curto de 3-5 dias de corticóide oral 1mg/kg/dia.

É de referir que a terapêutica com anti-histamínicos orais não sedativos e com corticóides tópicos deve ser iniciada o mais precocemente possível (e mantida durante pelo menos 3 a 5 dias), pois só assim se poderá prevenir a evolução arrastada.

São necessários mais estudos randomizados, com dupla ocultação e controlados por placebo, para se conseguir definir o papel de terapêuticas adicionais, como os inibidores dos leucotrienos¹⁰.

O uso de antibióticos apenas é necessário quando há infecção secundária¹⁰, a qual pode ser tratada com antibióticos tópicos ou, em caso de infeções extensas, com recurso a antibioterapia sistémica³.

Vários estudos têm demonstrado benefício da imunoterapia específica com extractos de corpo total de mosquito em doentes com hipersensibilidade demonstrada¹⁰. Contudo, a maioria destes estudos não são randomizados nem apresentam grupo de controlo³⁴⁻³⁶, pelo que actualmente não é uma terapêutica recomendada^{3,10}.

Existem várias medidas profilácticas que podem ainda ser úteis, principalmente quando o agente causal é identificado². Para erradicação das populações locais de mosquitos pode ser importante a eliminação de áreas com água parada ou o uso de insecticidas e redes mosquiteiras. Quando se prevê a possibilidade de picada por mosquitos, o uso de repelentes contendo DEET (*N,N*-dimetil-meta-toluamida / *N,N*-dimetil-3-metilbenzamida) pode diminuir significativamente o número de picadas¹⁰. O DEET é o repelente mais eficaz com possibilidade de aplicação directa na pele ou nas roupas, estando o seu uso indicado a partir dos 2 meses de idade em concentrações entre 10-30%¹⁰. Concentrações mais elevadas são mais susceptíveis de originar efeitos tóxicos sistémicos, dermatite ou reacções cutâneas bolhosas¹⁰.

Quando o agente causal suspeito são as pulgas derivadas de um animal doméstico, torna-se importante aconselhamento com um veterinário¹¹. No caso dos perceve-

jos, é necessário, para conseguir a sua erradicação, o tratamento com químicos específicos².

Para além da tentativa de eliminação dos insectos e utilização de repelente, outras medidas preventivas devem ser tomadas, como a utilização de mosquiteiros, insecticidas em casa, manter janelas e portas fechadas (utilização de telas), janelas dos carros encerradas, evitar roupas muito coloridas, utilizar manga comprida e calças em locais com muito insectos (sobretudo quando há viagens a países tropicais) e ter cuidado com acondicionamento da comida em actividades ao ar livre (atrai mosquitos).

CONCLUSÃO

A urticária papular constitui uma dermatose que surge com frequência na idade pediátrica e que pode causar considerável impacto na qualidade de vida dos doentes afectados. O seu diagnóstico implica uma elevada suspeição clínica e é realizado com base na história clínica e identificação das lesões cutâneas características. Relativamente ao seu tratamento, este baseia-se principalmente no alívio sintomático, no controlo da reacção de hipersensibilidade e em medidas de erradicação/ profilaxia das picadas pelos agentes causais, quando os mesmos são identificados. Neste contexto, os anti-histamínicos e corticóides tópicos assumem um papel determinante, como os principais fármacos a utilizar.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

REFERÊNCIAS

1. Alexander JO'D. General considerations. *In: Arthropods and human skin.* Berlin: Spinger-Verlag 1984:3-9
2. Reunala T. Papular urticaria. *In: Kaplan AP, Greaves MW (Eds.). Urticaria and angioedema.* 2th ed. Londres: Informa healthcare; 2009: 243-50.
3. Ferreira MB. Aspectos básicos clínicos das alergias. 1.ª edição. Publicações Ciência & Vida; 2011.
4. Hernandez RG, Cohen BA. Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria. *Pediatrics* 2006; 118:189-96.
5. Esteves JA, Batista AP, Rodrigo FG. *Dermatologia.* 2.ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian; 1992.
6. Ássimos I, Pedrosa A, Morais P, Bettencourt H, Azevedo F. Urticária papular bolhosa – Caso clínico e breve revisão da literatura. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e de Veneologia* 2012;70:359-63.
7. Howard R, Frieden IJ. Papular urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1996; 13:246-9.
8. Faria AF, Freitas C, Fernandes JA. Prurigo estrófulos. *Trab Soc Port Derm Ven*, 1985; 43:87-91.
9. Demain JG. Papular urticaria and things that bite in the night. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:291-303.
10. Crisp HC, Johnson KS. Mosquito allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:65-9.
11. Castells MC. Insect bites. Uptodate 2014. Available from: <http://www.uptodate.com>.
12. Garcia E, Helpert E, Rodriguez A, Andrade R, Fiorentino S, Garcia C. Immune and histopathologic examination of flea bite-induced papular urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:446-52.
12. Scheidt VJ. Flea allergy dermatitis. *Vet Clin North Am* 1988; 18:1023-43.
14. Oakley A. Insect bites & stings. Wellington: DermNet NZ; 2009. Available from: <http://dermnetnz.org/doctors/arthropods/insect-bites.html>.
15. Kar S, Dongre A, Krishnan A, Godse S, Singh N. Epidemiological study of insect bite reactions from central India. *Indian J Dermatol* 2013;58(5):337-41.
16. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Increased rate and greater severity of allergic reactions to insect sting among school children with atopic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:757-62.
17. Peng Z, Simons FER. A prospective study of naturally acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:284-6.
18. Kulthanan K, Wongkamchai S, Triwongwanat D. Mosquito allergy: clinical features and natural course. *J Dermatol* 2010;37:1025-31.
19. Jordaan HF, Schneider JW. Papular urticaria: a histopathologic study of 30 patients. *Am J Dermatopathol* 1997;19:119-26.
20. Teillac D. Prurits et prurigos. *Allergologie Pédiatrique*, 1 ed. Flammarion; 1988.
21. Stibich AS, Schwartz RA. Papular urticaria. *Cutis* 2001;68:89-91.
22. Amy SP, Anthony JM. Infestations, bites and stings. *In: Paller AS, Mancini AJ (Eds.). Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology:*

- A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:416-35.
23. Kemp SF, deShazo RD, Moffitt JE, Williams DF, Buhner WA 2nd. Expanding habitat of the imported fire ant (*Solenopsis invicta*): a public health concern. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(4):683-91.
 24. Peng Z, Simons FER. Comparison of proteins, IgE and IgG binding antigens and skin reactivity in commercial and laboratory-made mosquito extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:371-6.
 25. Wongkamchai S, Khongtak P, Leemingsawat S, Komalamisra N, Junsong N, Kulthanan K, et al. Comparative identification of protein profiles and major allergens of saliva, salivary gland and whole body extracts of mosquito species in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28:162-9.
 26. Peng Z, Simons FER. Mosquito allergy: Immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:198-209.
 27. Simons FER, Peng Z. Mosquito allergy: recombinant mosquito salivary antigens for new diagnostic tests. *Int Allergy Immunol* 2001;124:403-5.
 28. Peng Z, Xu W, Lam H, Cheng L, James AA, Simons FE. A new recombinant mosquito salivary allergen rAed a 2: allergenicity, clinical relevance and cross-reactivity. *Allergy* 2006;61:485-90.
 29. Peng Z, Xu W, James AA, Lam H, Sun D, Cheng L, et al. Expression, purification, characterization and clinical relevance of rAed a 1 – a 68kDa recombinant mosquito *Aedes aegypti* salivary allergen. *Int Immunol* 2001;13:1445-52.
 30. ImmunoCAP Alergénios 2014. ThermoScientific.
 31. Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Petman L, Kautiainen H, Hervé JP, Reunala T. Levocetirizine for treatment of immediate and delayed mosquito bite reactions. *Acta Derm Venereol* 2006;86:329-31.
 32. Costa MA, Lemos MC, Durães F, Palminha JM. *Terapêutica pediátrica em ambulatório*. 2.ª edição. Lisboa: Lidel; 2008.
 33. Leverkus M, Jochim RC, Schad S, Brocker EB, Andersen JF, Valenzuela JG, et al. Bullous allergic hypersensitivity to bed bug bites mediated by IgE against nitrophenol. *J Invest Dermatol* 2006;126:91-6.
 34. Ariano R, Panzani RC. Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:131-8.
 35. Tager A, Lass N, Gold D, Lengy J. Studies on *Culex pipiens molestus* in Israel. *Int Arch Allergy* 1969;36:408-14.
 36. Benaim-Pinto C, Fassrainer A. Intradermal immunotherapy in children with severe skin inflammatory reactions to *Aedes aegypti* and *Culex quinque-fasciatus* mosquito bites. *Int J Dermatol* 1990;29:600-1.