Gondolatok az idült csalánkiütésről

Dr. Endre László
Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Egy kedves régi betegem (gyermekkorában rheumatoid arthritis miatt kezeltük) huszonéves lánya azzal a panasszal fordult hozzám, hogy hónapok óta, kimutatható ok nélkül, nagyon kínzóan viszkető csalánkiütése van. Mivel én ezzel a betegséggel a gyermekgyógyászati praxisomban ritkán találkozom, azt viszont tudom, hogy sok oka lehet, felnőtt dermato-allergológiai szakrendelésre irányítottam (azt tanácsolva, hogy addig is szedjen nagy adagban második generációs antihisztamint).

Ekkor került kezembe az *Allergy* 2024. augusztusi lapszáma, amelyikben véletlenül hat cikk is foglalkozott az idült csalánkiütéssel. A számomra (rövidsége és egyszerűsége miatt) legszimpatikusabbat az az *Allen P. Kaplan* írta[1], aki már 1975 óta[2] a „furcsa" okú idült csalánkiütések kutatója (1975-ben még New Yorkban, idén már Dél-Karolinában dolgozik. Szerzőtársa, *Marta Ferrer* spanyol).

KRÓNIKUS SPONTÁN URTICARIA

Kaplan és Ferrer ebben közleményben leírják, hogy az idült csalánkiütésnek lehetnek ismert, igazolható kiváltó tényezői is. Ezek közül néhányat fel is sorolnak. Ilyen a hideg (ezt jégkocka bőrre helyezésével lehet igazolni). Egy másik ilyen ok a dermographizmus, melynek olyan formája is ismert, amikor csak akkor lesz kiváltható a dermographizmus, ha előtte nagyon lehűtjük a bőrt. Ezt „cold induced dermographism"-nak nevezik. A cholinerg formát fizikai megterhelés váltja ki. A helyi hő hatás provokáló hatását úgy lehet igazolni, ha helyileg melegítjük a bőrt. Létezik bizonyos hullámhosszúságú fény (többnyire napfény) által kiváltott idült csalánkiütés is, sőt olyan formát is leírnak, amelyikben egy hosszabb ideig tartó nyomó erő után alakul ki a csalánkiütés. Az általuk utolsóként említett lehetőség, amikor bármilyen hőmérsékletű víz vált ki idült csalánkiütést.

Ha mindezen kiváltó okok közül egyik sem igazolható, akkor beszélhetünk krónikus spontán urticariáról (a továbbiakban rövidítve: CSU). Ennek kezelésére első lépésként a második generációs antihisztaminokat javasolják (ha szükséges, akár a „normál" adag négyszeresét is adhatjuk). Ha ez nem használ (ami az esetek kb. felére igaz), akkor jöhet a négyhetenként adandó anti-IgE (omalizumab 300 mg), ami a korábbi kezelésre nem reagáló betegek 65–70%-ánál hatásos lesz. Utolsó választásként javasolják (a kellemetlen mellékhatásokkal bíró) cyclosporint.

Kaplan és Ferrer röviden tárgyalják a „spontán" csalánkiütés létrejöttének lehetőségeit is. Eszerint keletkezhetnek IgG típusú autoantitestek a hízósejteken és a basophil leukocytákon lévő nagy affinitású IgE receptorokkal szemben. IgE típusú autoellenanyag is létrejöhet egy egész sor, a szervezetünkben normálisan jelen lévő autoantigén (pl. thyroperoxidase) ellen. Ezek ez ellenanyagok aztán teljesen „hétköznapi" módon hisztamin és egyéb vazoak-

tív anyagok kiválasztását fogják beindítani a mastocytákból és basophil sejtekből[1].

Ezt elolvasva, azt gondoltam, hogy ezt már értem is, nem is bonyolult. Sajnos rátévedt tekintetem az ugyanebben a számban megjelent másik öt cikkre is. Ezeknek már a címében is olyan kifejezésekkel találkoztam, amelyekről még sosem hallottam, és természetesen azt sem tudtam, hogy mit jelentenek. Így aztán kezdtem kicsit utána járni ennek a betegségnek. Szívből remélem, hogy ezt a cikket nem csak bőrgyógyászok olvassák, mert előttük nagyon elszégyellném magam a tájékozatlanságom miatt, hiszen magyar szerzők is már sok kiváló összefoglalót közöltek az idült csalánkiütésről. (A két elsőt 1990-ből[3] és 1995-ből[4], az Orvosi Hetilapban, *Bakos Noémi* és a debreceni Bőrgyógyászati Klinika munkatársai közölték.)

A későbbiekben még bőségesen írok a magyar közleményekről, van miről, csak korábban erről én nem tudtam (utólag nagyon szégyellem). Most azonban először lássuk, milyen kifejezéseket nem értettem a már említett másik öt cikk címében (már ott sem…).

GALECTINEK

Itt van például a galectin-9. Kínai szerzők használták ezt a szót a cikkük címében[5], amiben arról írtak, hogy a súlyos idült csalánkiütésben szenvedő betegek eosinophil és basophil fehérvérsejtjeinek a felszínén sok galectin-9 expresszálódik és ezek a betegek jól reagálnak az omalizumab kezelésre. Ahhoz, hogy megtudjam mi ez, vissza kellett mennem 1993-ig. Abban az évben fedezte fel *Hirabayashi és Kasai*, hogy léteznek béta-galaktozidázt kötő lectinek[6] és ezeket 1994-ben nevezték el galectineknek[7].

1997-ben *Wada és mtsai.* már az engem különösen érdeklő (a kínai cikk címében szereplő) galactin-9-ről írtak egy összefoglalót[8]. Ebből megtudtam, hogy a lectinek olyan fehérjék, amelyek a sejtek felszínén (vagy a sejtek közötti térben) lévő szénhidrátokkal tudnak kapcsolatba lépni. Az emlősállatokban a lectineket négy csoportba sorolják: (1) C-típusú lectinek (ide tartoznak a selectinek), (2) P-típusú lectinek, (3) pentaxinok és (4) galectinek. A galectinek ősi molekulák, már a férgekben is kimutathatóak. 1997-ben már tíz különböző galectint tudtak kimutatni, mindegyikük kapcsolódni tud a lactoseval. A lectineknek szerteágazó biológiai funkciójuk van. A galectin-1 szerepet játszik a sejtproliferációban, sejtvándorlásban, immunmodulációban és a perifériás T sejtek apoptózisában. A galectin-3 felismer jó néhány speciális kötőhelyet (pl. az IgE molekuláét), közreműködik a neutrophil leukocyták szuperoxid termelésében, továbbá szabályozza a T sejtek növekedését és apoptózisát.

A galectin-9 egy béta-galactosidot kötő lectin, melynek két szénhidrátkötő doménje van. *Wada és mtsai.* azt is megállapították, hogy az egérembrió májában és thymusában nagy sűrűségben kimutatható és immunfluoreszcens mikroszkópos vizsgálattal a posztnatális életben is sok szervben igazolni tudták a jelenlétét. Dózistól függő mértékben apoptózist tudott előidézni a thymocyták 30–60%-án. Ugyanakkor a hepatocytákon nem okozott apoptózist[8].

Egy 2019-ben megjelent cikkben már arra találtam utalást, hogy a galectin-1, a galectin-3 és a galectin-9 szerepet játszik a CSU kialakulásában[9]. (Abban az időben már 15 galectin volt ismert az emlősök körében.) 55 CSU-s beteg és 27 egészséges kontroll vett részt egy vizsgálatban. *Zheng és mtsai.* megállapították, hogy mindhárom vizsgált galectin szérum koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a betegekben, mint a kontrollokban (32 vs. 27; 8,6 vs. 5,7; 11 vs 9,5 ng/ml). A galectin szintek nem függtek össze a betegség súlyosságával. Nem volt különbség az ASP pozitívok és negatívok között sem (ASP = autológ szérummal végzett intracutan bőrpróba).

Visszatérve *Ji és mtsai.* irodalomböngészésemet kiváltó cikkére, ebben 60 CSU-ban szenvedő betegnél megállapították, hogy a vérükben legkevesebb kétszer olyan gyakori a Gal-9-et expresszáló eosinophil és basophil sejtek aránya, mint a 20 kontroll egyénnél. A kontrollokon ez 0,46% és 0,38% volt[5].

Ezzel párhuzamosan a TIM-3-at expresszáló T sejtjeik aránya is magasabb. A TIM-3 a Gal-9 „fogadó molekulája", ligandja. Most már azt is tudom, mi az a TIM-3. A TIM-3 a „T sejt immunglobulin- és mucin domaint tartalmazó molekula-3". Azt is ebből a cikkből tudtam meg, hogy a Gal-9 az eosinophil sejteket mozgósító és aktiváló faktor. Valamennyi allergiás betegségben a kontrolloknál nagyobb mennyiségben mutatható ki és néhány sejttípus (pl. eosinophil sejtek és T lymphocyták) apoptózisát segíti elő. Megállapították, hogy minél nagyobb volt a basophil és eosinophil sejtek között a Gal-9 pozitívok aránya, annál súlyosabb volt a csalánkiütésük, magasabb volt az IgE szintjük és negatív volt a basophil aktivációs tesztjük. A TNF-alfa kifejezetten megemelte a Gal-9-et tartalmazó eosinophil sejtek arányát. 2024-ben (rajtam kívül) már mindenki számára ismert tény volt, hogy a CSU-ban szenvedő betegek egy kis része nemcsak a négyszeres adagú második generációs H1 antihisztamin kezelésre, hanem az anti-IgE kezelésre sem reagál. Azok reagáltak jól erre a kezelésre, akiknek a vérében magas volt a Gal-9 pozitív eosinophil és basophil leukocyták aránya.

Az omalizumab injekciók hatására a responderek vérében jelentősen lecsökkent ez az arány mindkét sejtféleség vonatkozásában. Eredményeik alapján úgy vélik, hogy a Gal-9/TIM-3 kapcsolatnak fontos szerepe lehet a CSU patogenezisében[5]. Arra nagy valószínűséggel alkalmas ez a vizsgálat, hogy „megjósolja", melyik beteg fog jól reagálni az anti-IgE kezelésre és melyik nem.

CD117, CD34

A következő (számomra) „problémás" cikket ír immunológusok írták[10]. Fogalmam sem volt, hogy mi az a CD117 és a CD34, és mik a cikk címében szereplő $CD117^+CD34^+Fc\varepsilon RI^+$ sejtek. A címből ugyan kiderült, hogy ezek feltehetően progenitor sejtek és talán ezek is „megjósolhatják", hogy az adott beteg meggyógyul-e az anti-IgE-től vagy nem.

Kiderítettem (nem ebből a cikkből), hogy a CD34 egy transzmembrán glycoprotein. Főleg a lymphoid őssejteken és a progenitor sejteken mutatható ki és a csontvelő sejtjeinek 1–2%-a $CD34^+$, viszont a myeloid és a lymphoid leukémiában ez az arány 40–50% lesz. A CD117 pedig az immunglobulin szupergén családba tartozik, egy tirozin-kináz receptor. Kimutatható a hematopoetikus őssejteken, a $CD34^+$ progenitor sejteken és a mastocytákon. A plazmasejtek is expresszálhatják. Az FcεRI-ről már tudtam, hogy az a nagy affinitású IgE receptor egyik alkatrésze. A címben említett sejtféleség pedig a hízósejtek prekurzora. A vérkeringésben hízósejtek egyáltalán nincsenek és ezek a prekurzorok is extrém ritkán fordulnak elő. Azt mindenesetre megállapították, hogy az 55 CSU-ban szenvedő betegüknél szignifikánsan gyakoribb volt az előfordulása, mint a 22 kontrollnál. Azok között volt a leggyakoribb, akik jól reagáltak az anti-IgE kezelésre. Eszerint, e sejtek mérésével is meg lehet „jósolni" az anti-IgE kezelés várható hatékonyságát[10].

Ahhoz, hogy valamit megtudjak az említett $CD34^+CD117^+Fc\varepsilon RI^+$ sejtekről, előkerestem egy nyolc évvel korábban megjelent svéd cikket, amelyben elsőként írnak arról, hogy létezik ez a sejtféleség és az emberi vérkeringésben is kimutatható. Méréseik szerint egészséges egyéneken a fehérvérsejtek és lymphocyták 0,0053%-át képviselik. Ők állapították meg azt is, hogy a szöveti hízósejtek prekurzorai lehetnek[11]. Tehát most már tudom, hogy akkor lesz eredményes az anti-IgE kezelés a CSU-ban szenvedő betegeknél, ha ebből a nagyon ritkán előforduló szöveti hízósejt elősejtből „sok" van a vérükben.

ANTI-IMMUNGLOBULIN-E KEZELÉS KRÓNIKUS SPONTÁN URTICARIÁBAN

Ugyanebben az *Allergy* számban volt egy Lengyelországból[12] és egy Franciaországból[13] származó cikk is. Mindkettőben arról írtak, mi történjék, ha a 24 hétig tartó, 300 mg/4 hét adagú anti-IgE kezelés klinikailag nem kellően hatásos.

Lengyelországban 139 beteg állapotát követték. Ott az a rendelkezés, hogy ha nem volt eredményes az első hat injekció, akkor abba kell hagyni a kezelést. Ha eredményes volt, akkor is, de ha relapszus következik be, akkor újra szabad kezdeni[12].

Franciaországban 153 CSU-s beteget kezeltek omalizumabbal. Itt, ha az első három hónapban adott kezelés nem kellően eredményes, akkor felemelik a dózist 450 mg-ra, vagy lerövidítik a 300 mg-os adagok közti időt négy hétről három vagy két hétre. Sőt, az is előfordulhat, hogy az emelt dózist még ennél is sűrűbben adják. Hét betegnél emelték a dózist, 20 betegnél csökkentették a két injekció közötti időt négy hétről három hétre vagy kettőre, négy esetben egyszerre mindkét módosításra szükség volt, ők kéthetente kaptak 450 mg-ot[13].

A BETEGSÉG-MÓDOSÍTÓ KEZELÉS FELTÉTELEI

Ugyanebben a lapszámban jelent meg német szerzőktől az a cikk is[14], amelyben részletesen kifejtik, mit várnának a CSU alapjait módosító kezeléstől (ha lenne ilyen…). Ezek a következők: (1) előzze meg a CSU progresszióját, (2) hozzon létre gyógyszermentes, hosszú ideig tartó remissziót, (3) legyen hatása a CSU alapmechanizmusára. Mindezek mellett tüntesse el a hízósejtet aktiváló autoellenanyagokat, normalizálja a bélflóra mikrobiomját és a bél barrier funkcióját. Elkülönítik az autoallergiás CSU-t, ahol IgE típusú autoellenanyagok okozzák a basophil sejtek és mastocyták aktivációját, és az autoimmun CSU-t, ahol ezt az aktivációt IgG típusú autoantitest váltja ki. Nem foglaltak állást, de úgy érezhető ki a cikkből, hogy szerintük még nincs ilyen, „disease modification"-t létrehozó gyógyszer[14].

HAZAI SZAKIRODALMI ELŐZMÉNYEK

Ezek után lássuk, mit kellett volna tudnom, ha ismertem volna a téma hazai szakirodalmát. Mint már említettem az első itthoni cikkeket 1990-ből[3] és 1995-ből[4] találtam. Konokságomra jellemző, hogy a világ szakirodalmát is „végignyálaztam" (könyvtáros barátaim nagyszerű segítségével) és ott egy texasi kolléga által 1947-ben írott cikk bizonyult elsőnek[15]. A ma már nem létező *Annals of Allergy* című szaklapban jelent meg és úgy jutottam hozzá, hogy írtam egy levelet az utód folyóirat, az *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* szerkesztőségének és ők elküldték a kért közlemény teljes szövegét.

Bakos és mtsai. 1985–88 között a DOTE Bőrgyógyászati Klinikáján 66 beteget (köztük 56 nőt) kezeltek idült csalánkiütés miatt. Betegségük hátterében góckutatással, valamint részletes immunológiai és allergológiai kivizsgálással a legtöbb esetben eredményesen megszüntethető okot találtak[3].

1995-ben ugyancsak a DOTE munkatársaival közösen írt közleményében *Bakos Noémi* azt állapította meg, hogy 126 beteg közül összesen 41-nél nem találtak kiváltó okot. Ha további részletes immunológiai vizsgálatokat végeztek, akkor végül mindössze 8 olyan beteg maradt, akinél nem tudták megtalálni az urticaria okát[4]. Ebben a cikkben ismertették (szerintem hazánkban elsőként) részletesen az idült csalánkiütés *Czarnetzki* által egy kézikönyvben először 1986-ban publikált csoportjait[16].

Nagymértékben korlátozott ismereteim szerint az autológ szérummal történő i.c. bőrpróba (rövidítve: ASP) idült csalánkiütéses betegeken történő alkalmazásáról Magyarországon először a kecskeméti *Török László* professzor és munkatársai számoltak be[17]. Ennek lényege, hogy a beteg saját szérumából adnak saját magának i.c. 0,05 ml-t és ha 30 perc múlva ott egy legalább 2 mm átmérőjű duzzanat jelenik meg, akkor a teszt pozitív, ami annyit jelent, hogy a beteg csalánkiütése valószínűleg autoimmun eredetű. Az ebben irányban vizsgált 78 idült csalánkiütésben szenvedő beteg közül csupán 25-öt kényszerültek „idiopathiás"-nak minősíteni. Közülük 16-nál végezték el a fent leírt bőrpróbát, amiből 13 pozitív lett[17].

Ugyanez a munkacsoport számolt be elsőként (2001-ben) az egyéb kezelésre nem reagáló, autoimmun idült csalánkiütésben szenvedő

három betegük cyclosporin A-val történő sikeres kezeléséről[18].

2002-ben *Husz Sándor* írt részletes összefoglalót[19] az urticaria valamennyi formájáról, melyben az autoimmun eredetűt is részletezte, kiemelte ennek kapcsán az ASP szerepét. Érdekes, hogy a cyclosporin A mellett a nagy dózisú immunglobulin kezelést, sőt (az általa eredményesen használt) Cortrosyn depot injekciót is megemlítette. Sok év távlatából is öröm látni, hogy az anaphylaxiás shock ellátása során az abban az időben széleskörűen használt kalciumot még csak nem is érintette, hangsúlyozta viszont az adrenalin vezető szerepét. 2004-ben közölt dolgozatukban az ASP „finomításáról" írtak munkatársaival. Azt tanácsolják, hogy a tömény mellett, végezzük el ugyanezt a bőrpróbát 10-szeresre, sőt 100-szorosra hígított szérummal is, mert a tömény autológ szérummal ők az egészséges egyének 30%-ánál is pozitív eredményt kaptak[20].

A debreceni Bőrgyógyászati Klinika orvosai 2009-ben már részletesen bemutatták az idült csalánkiütés akkor ismert formáit, azok diagnosztikus és kezelési lehetőségeit[21]. Leszögezik, hogy a betegségről akkor beszélünk, ha a kiütések több mint hat héten keresztül, és csaknem minden nap jelentkeznek, ami az életminőséget nagy mértékben rontja. 109 idült csalánkiütésben szenvedő saját betegük adatai alapján megállapították, hogy 35%-uknak fizikális, 24%-uknak autoimmun eredetű, 28%-uknak pedig krónikus idiopathiás urticariája volt.

Az autoimmun urticaria (a továbbiakban rövidítve: AIU) kórismézéséhez felhasználták a 0,05 ml autológ szérummal végzett ASP pozitív eredményét, valamint az általuk módosított és e kórkép diagnosztikájában bevezetett basophil aktivációs tesztet[22]. Ennek az a lényege, hogy a betegtől nyert szérummal egészséges egyének véréből származó basophil leukocytákat aktiválni lehet, és azokból ennek során hisztamin szabadul fel. Ezt a reakciót az teszi lehetővé, hogy az aktivált basophil sejtek felszínén megjelenik a CD63 molekula, ami a „nyugvó" (nem aktivált) basophil sejteken nincs jelen. Felfedezésük jelentőségét mutatja, hogy azt a *British Journal of Dermatology* közölte.

Megállapították, hogy a vizsgált betegek között a nő:férfi arány 3:1, de az AIU-s betegek csoportjában ez 6:1. A legsúlyosabb urticaria score érték, valamint a legmagasabb viszketés index és átlagos összesített súlyossági index is az AIU csoportban volt. Az AIU-s betegek 48,9%-ának a családjában előfordult valamilyen urticaria (a másik két csoportban ez 2–6% volt). Az AIU-s betegek 51%-a valamilyen másik autoimmun betegségben is szenvedett, míg a másik két csoportban egy ilyen eset sem fordult elő. A kezelés során először második generációs antihisztamint adtak, második lépésként szisztémás kortikoszteroidot (az AIU-s betegek 87%-ának erre volt szüksége). Aki még erre sem reagált (az AIU-s csoportból 19-en), az cyclosporinra szorult. Ettől még további 15 beteg tünetmentes lett[21].

Jelentős újdonság volt az egyéb kezelésre nem javuló idült csalánkiütésben szenvedő betegeknek a 2014-ben az Európai Gyógyszerügyi Hatóság által számukra is engedélyezett anti-IgE használata. Kollégáink naprakészségét jelzi, hogy e tényről *Szegedi Andrea* már ugyanebben az évben magyarul írt közleményt[23]. A következő évben hazai szerzők már a vele szerzett tapasztalatokról számolhattak be[24]. 20 beteg (17 nő) közül az ASP 15-nél volt pozitív. Az omalizumabot négyhetenként 300 mg-os adagban adták. Hét betegnél már az első injekció drámai javulást eredményezett, a kezelés 24. hetére pedig már 76%-uk lett jól kontrollált. Mellékhatásról nem számoltak be.

AZ IDÜLT CSALÁNKIÜTÉS ANTI-IMMUNGLOBULIN-E KEZELÉSÉNEK HAZAI TAPASZTALATAI

Egy 2017-es közleményben *Bata Csörgő Zsuzsa* már arról írhatott[25], hogy az omalizumab 100%-os támogatással rendelhető tíz magyarországi intézményben (négy egyetemi bőrklinika, Kaposvár, Kecskemét, Miskolc, Szombathely, Veszprém, Heim Pál Gyermekkórház) a krónikus spontán urticariában szenvedő betegeknek.

Hidvégi és *Mihályi* 2021-ben részletesen ismertették a krónikus spontán urticaria kialakulásához vezető immunológiai folyamatokat és a kórkép (2021-ben) legmodernebb kezelési lehetőségeit[26]. Itt felsorolták a négyszeres dózisú második generációs antihisztaminokat, az omalizumabot, majd az ezek sikertelensége esetén adható egyéb szereket. Úgy mint: cyclosporin A, ligelizumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab. Külföldön már valamennyi felsorolt szerrel eredményes klinikai vizsgálatok történtek. Emellett megemlítették az avdoralimabot is (ez egy C5a receptort gátló humán monoklonális antitest), aminek a vizsgálata még nem zárult le.

Összefoglalva azt leszögezhetjük, hogy az eddig ismeretlen okúnak minősített idült csalánkiütésben szenvedők egy része autoimmun eredetű csalánkiütésben szenved és 70–80%-uk számára az anti-IgE kezelés eredményes és hazánkban is hozzáférhető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Gyergyák Edinának és dr. Feketéné Babolcs Csillának, az MHEK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak, akik a szakirodalmat számomra hozzáférhetővé tették. ■

IRODALOM

1. Kaplan AP, Ferrer M. An algorithm for the diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic spontaneous urticaria, 2024 update. *Allergy* 2024; 79: 2567-2569.

2. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394-397.

3. Bakos N, Mészáros Cs, Debreceni M. A chronicus urticaria vizsgálata. *Orv Hetil* 1990; 131: 1183-1186.

4. Bakos N, Mészáros Cs, Hunyadi J. Immunológiai vizsgálatok chronicus urticariában. *Orv Hetil* 1995; 136: 2603-2608.

5. Ji J, Tang M, Zhao Y, et al. In chronic spontaneous urticaria, increased Galectin-9 expression on basophils and eosinophils is linked to high disease activity, endotype-specific markers, and response to omalizumab treatment. *Allergy* 2024; 79: 2435-2447.

6. Hirabayashi j, Kasai K. The family of metazoan metal-independent beta-galactosidase-binding lectins: structure, function, and molecular evolution. *Glycobiology* 1973; 3: 297-304.

7. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DNW, et al. Galectins: a family of animal beta-galactosidase binding lectins. *Cell* 1994; 76: 597-598.

8. Wada J, Ota K, Kumar A, et al. Developmental regulation, expression, and apoptotic potential of galectin-9, a beta-galactoside binding lectin. *J Clin Invest* 1997; 99(10): 2452-2461.

9. Zheng L, Shi ZR, Han YF, et al. Serum galectin-1, galectin-3, and galectin-9 are bystander molecules for chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2019; 74(10): 1996-1998.

10. Ridge K, Moran B, Alvarado-Vazquez PA, et al. LinCD117+ CD34+FceRI+ progenitor cells are increased in chronic spontaneous urticaria and predict clinical responsiveness to anti-IgE therapy. *Allergy* 2024; 79: 2423-2434.

11. Dahlin JS, Malinovschi A, Öhrvik H, et al. LinCD34hiCD117nt/hiFceRI+ cells in human blood constitute a rare population of mast cell progenitors. *Blood* 2016; 127(4): 383-391.

12. Kucharczyk A, Marczyk K, Kucharzczyk B, et al. Predicting relapse in chronic spontaneous urticaria: A retrospective cohort study evaluating omalizumab withdrawal regimens. *Allergy* 2024; 79: 2554-2557.

13. Pierrard G, Bernier C, Du-Thanh A, et al. Characterization of omalizumab updosing patterns and predictive factors in chronic spontaneous urticaria: A prospective multicentric observational study. *Allergy* 2024, 79: 2448-2457.

14. Maurer M, Kolkhir P, Pereira MP, et al. Disease modification in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2024; 79: 2396-2413.

15. Dutton LO. The etiology of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1947; 5: 376-377.

16. Czarnetzki MB. Urticaria. Springer Verlag, 1986.

17. Domján K, Török L, Kirschner Á. Az autolog serum próba jelentősége krónikus urticariában. Előzetes eredmények. *Bőrgyógy Venerol* Szle 2001; 77(4): 163-165.

18. Olasz K, Török L. Terápiarezisztens autoimmun patogenezisű, krónikus urticaria sikeres kezelése cyclosporin A-val három eset kapcsán. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2001; 77(1):19-21.

19. Husz S. Az urticaria patogenezise, klinikai formái és kezelése. *Med Anonym* 2002; 5: 37-41.

20. Husz S, Mihályi L, Dobozy A. Diagnosztikus problémák autoimmun urticariában. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2004; 80(1): 15-18.

21. Irinyi B, Széles Gy, Gyimesi E, et al. Krónikus urticarában végzett klinikai és laboratóriumi vizsgálatok. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2009; 85(1): 3-10.

22. Gyimesi É, Sipka S, Dankó K, et.al. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leukocytes – a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004; 151: 388-396.

23. Szegedi A. Újdonságok a krónikus urticaria területén. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2014; 90(6): 293-297.

24. Bata-Csörgő Zs, Hidvégi B, et al. A krónikus spontán urticaria omalizumab kezelésével szerzett országos tapasztalataink retrospektív eredményei. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2015; 91(6): 251-254.

25. Bata-Csörgő Zs.: A krónikus spontán urticaria kezelése. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2017; 93(3): 136-137.

26. Hidvégi B, Mihályi L. Urticaria chronica új terápiás lehetőségei. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2021; 97(5): 266-272.