Az idült csalánkiütés kutatás története

Dr. Endre László[1], Frenkel Maja (IV. éves orvostanhallgató)[2]

[1]Vasútegészségügyi Központ, Budapest

[2]Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

BEVEZETÉS

2024 augusztusában hat közlemény jelent meg az *Allergy*-ben az autoimmun eredetű idült csalánkiütésről. Ennek kapcsán utánaolvastam, mit kellett volna addig is tudnom róla, és írtam is egy összefoglalót, melyben a számomra hozzáférhető magyar nyelvű cikkekről is igyekeztem beszámolni[1]. Felidéztem, hogy az idült csalánkiütésnek létezik olyan formája is, amelyikben a kiváltó okot korábban nem tudtuk kideríteni, ezért ezt elnevezték krónikus spontán urticariának (CSU) (1. ábra). Ma már tudható, hogy ennek hátterében viszonylag gyakran autoimmun vagy autoallergiás folyamat áll. Kezelésére (ha már a négyszeres adagú második generációs antihisztamin sem elegendő) a betegek 70-80%-ánál eredményesen alkalmazható az anti-IgE (omalizumab = OMZ) injekció. Ez főleg azoknak a CSU-ban szenvedőknek használ, akiknél viszonylag magas a szérum össz-IgE szint, és a keringő eosinophil és basophil fehérvérsejtjeik felszínén aránylag sok a galectin-9 molekula. Azt is ebből a négy cikkből tudtam meg, hogy akkor is eredményes lesz az OMZ kezelés, ha a betegek vérében a nagyon ritkán (0,0053%-ban) előforduló (CD34CD117 pozitív) hízósejt elősejtből viszonylag „sok" van (a keringő vérben szöveti hízósejt egyáltalán nincs).

Mostani munkám célja a nemzetközi szakirodalom időrendben nagyjából visszafelé történő áttekintése olyan szempontból, hogy milyen úton jutott el a 2024-ben (az *Allergy* augusztusi számában) publikált megállapításokig a tudomány.

AZ IDÜLT CSALÁNKIÜTÉSEK CSOPORTOSÍTÁSA

Legelőször azt írom le, hogy az idült csalánkiütésnek hány csoportja volt ismert 1986-ban, *Czarnetzki* szerint[2]. Ezt a felosztást magyarul *Bakos és mtsai*. 1995-ben az Orvosi Hetilapban ismertették[3]. Az idült csalánkiütések felosztását az 1. táblázat mutatja. A továbbiakban elsősorban a legutolsóként említett típussal, az „urticaria idiopathica"-val fogok foglalkozni.

A KRÓNIKUS SPONTÁN URTICARIA KÓRÉLETTANI ÖSSZETEVŐI

A *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022. decemberi számában egy rövid és érthető összefoglaló jelent meg a CSU patogeneziséről[4]. Ebben több lehetőséget is leírtak. Az egyik szerint IgG típusú ellenanyag



(Forrás: Allergyresearch – ECARF, Wikimedia Commons)

1. ábra: A krónikus spontán urticaria jellegzetes megjelenése

keletkezik a nagy affinitású IgE receptor vagy maga az IgE ellen. Egy másik lehetőség szerint IgE típusú ellenanyag termelődik valamilyen autoantigén ellen. Ez az autoantigén az esetek kb. 70%-ában a thyroperoxidáz (TPO) – ez az eosinophil sejtek peroxidázával keresztreakciót adhat – vagy az IL-24. Mint azt megtudtam, az IL-24 egyik fontos szerepe a rosszindulatú daganatsejtek növekedésének a gátlása, de részt vesz a sebgyógyulás folyamatában is. Elsősorban az aktivált monocyták, a macrophagok és a Th2-lymphocyták termelik és többnyire a bőrben és tüdőben lévő (nem haematopoetikus) sejtekre hat. Az előállítását kódoló gén az 1-es kromoszómán van. Mindemellett az is hozzájárul a kiütéshez, hogy aktiválódott koagulációs és fibrinolitikus faktorok direkt hasítják a C5-öt C5a anafilatoxinra, és ez a bőrben lévő hízósejtek és basophil sejtek C5a receptorára kapcsolódva aktiválja azokat, melyek aztán vazoaktív anyagokat szabadítanak fel.

Greaves és mtsai. a londoni Szent Tamás Kórházban 1993-ban és 1994-ben azt tudták megállapítani, hogy a krónikus idiopathiás urticariát a betegek egy részében az IgE globulinjuk vagy még gyakrabban a nagy affinitású IgE receptoruk alfa alegysége ellen termelődött, többnyire IgG típusú autoellenanyag okozza[5,6]. Ez akkor egy forradalmian új felismerés volt, csaknem 30 évvel megelőzték vele *Hide és Kaplan* e témában 2022-ben publikált cikkét[4].

1. táblázat: Az idült csalánkiütések felosztása

I. Immunglobulin dependens urticaria
1. Atopiás urticaria
2. Specifikus allergiás urticaria
3. Fizikális urticaria
a. urticaria factitia
b. urticaria e frigore
c. urticaria solare
d. kolinerg urticaria
II. Komplement-dependens urticaria
1. Herediter angioneuroticus ödéma
2. Szerzett angioneuroticus ödéma
3. Urticaria e calore
4. Szérumbetegség
III. Nem immunológiai urticaria
1. Direkt mediátor felszabadítás
a. opiátok
b. radiológiai kontrasztanyagok
c. egyéb kémiai anyagok
d. toxinok
2. Idioszinkrázia
a. szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők
b. élelmiszerszínezékek és tartósítószerek
IV. Mastocytosis
V. Urticaria idiopathica

Egy 2020-ban megjelent kétszerzős (az egyik szerzőnek eléggé magyaros a vezetékneve: *Vadasz*…) izraeli közleményből tudtam meg, hogy az IL-17-nek is szerepe lehet a CSU kialakulásában[7]. Már korábban ismert volt, hogy a CSU-ban szenvedő betegek vérében és a bőrében sok az IL-17 (ezt főként a CD4+ T sejtek és a hízósejtek termelik). E betegek bőrében a Th17-es sejtek száma is nagy. Ezért azt javasolják, hogy azoknak a CSU-s betegeknek, akiknek még az anti-IgE kezelés sem használ, érdemes lenne anti-IL-17A-t (secukimumab) adni. Ők nyolc olyan beteget kezeltek anti-IL-17A-val (négy hétig heti 1×150 mg, utána kéthetente 150 mg), akik korábban sem OMZ-ra, sem cyclosporinra nem reagáltak. Már az első 30 nap után 55%-kal csökkent a kiinduláshoz képest a betegség-aktivitási score. A kezelés 6-8 hónapos időtartama alatt a betegek csaknem teljesen tünetmentesek maradtak, de a kezelés abbahagyása után visszaestek, amiből arra következtettek, hogy ezt a fajta kezelést még tovább kell adni.

Egy 2019-ben megjelent cikkben arra találtam utalást, hogy a galectin-1, a galectin-3 és a galectin-9 szerepet játszhat a CSU kialakulásában[8]. Az előző cikkemben[1] már leírtam, hogy a galectinek szénhidrátkötő fehérjék, és az 1-es, 3-as és 9-es típusuk megjelenik az eosinophil sejtek felszínén, sőt azok működését is befolyásolja. Ezek (és még a 10-es típusú is) IgE-t kötő fehérjék. *Zheng és mtsai.* vizsgálatában 55 CSU-s beteg és 27 egészséges kontroll vett részt[8]. Megállapították, hogy mindhárom vizsgált galectin szérumkoncentrációja 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 intrakután bőrpróba)[8].

MAGYAR SZEREP A KRÓNIKUS SPONTÁN URTICARIA KÓRISMÉZÉSÉBEN

Az autoimmun eredetű CSU kórismézésére az ASP mellett *in vitro* a nagyon bonyolult és nem kellően érzékeny hisztamin felszabadítási tesztet használták. *Gyimesi és*

mtsai. 2004-ben és 2006-ban megállapították, hogy az általuk módosított és e kórkép diagnosztikájában bevezetett basophil aktivációs teszt eredménye nagyon jól korrelál a hisztamin liberációval. Módszerük lényege, hogy a betegtől nyert vérszérummal egészséges egyének véréből származó basophil leukocytákat aktiválni lehet, és azokból ennek hatására hisztamin szabadul fel. E reakció kimutatását (a hisztamin szint mérése nélkül) az teszi lehetővé, hogy az aktivált basophil sejtek felszínén megjelenik egy CD63-nak nevezett molekula, ami a „nyugvó" (nem aktivált) basophil sejteken még nincs jelen. Felfedezésük jelentőségét mutatja, hogy azt a *British Journal of Dermatology* kétszer is közölte[9,10].

A KRÓNIKUS SPONTÁN URTICARIA ANTI-IMMUNGLOBULIN-E KEZELÉSE

Az egyéb kezelésre nem javuló idült csalánkiütés anti-IgE-vel történő „gyógyítására" az első próbálkozás 2006-ban történt. *Boyce* egy 12 éves, már két éve egyre súlyosabb (generalizált tüneteket is produkáló) hideg urticariában szenvedő kislánynak adott kéthetenként 375 mg OMZ-t. Már a második injekció után tudott hideg italt inni baj nélkül, és két hónap elteltével a hideg tengerben is fürödhetett. 5 hónap után a jégkockával elvégzett bőrpróbája is negatív lett. Emellett a beteg asztmája és allergiás náthája is lényegesen javult. A kezelés abbahagyása után a tünetei visszatértek, de a folytatástól igen gyorsan ismét elmúltak[11].

Spector és Tan 2007-ben három CSU-ban szenvedő betegnek kéthetente 375 mg OMZ-t adott. Mellékhatást nem észleltek és a betegek állapota már két hét után javult, sőt, az egyiküknél már az 5. napra eltűnt a csalánkiütés[12]. A cikkükben már hivatkoztak *Boyce* 2006-ban megjelent közleményére.

Egy 1975 óta az idült csalánkiütés különböző formáival foglalkozó munkacsoport, *Kaplan és mtsai*. 2008-ban (az előző két vizsgálatot már ismerve) laboratóriumi módszerekkel igazoltan, 12 CSU-ban szenvedő betegnek adott OMZ kezelést 16 héten át (önkontrollos módszerrel: a betegek négy héten át placebót kaptak és utána anti-IgE-t). A tüneti pontszám (ami maximálisan 9 lehet) a placebo szak alatt nem változott, de már négyhetes kezelés után 7,5-ről 2,66-ra csökkent (p=0,0002). Hét beteg teljesen tünetmentes lett, négynél a tüneti pontszám csökkent ugyan, de a csalánkiütés észlelhető maradt. Egy betegnek nem javult az állapota. A tüneti kezelést jelentősen csökkenteni lehetett és az életminőség szignifikánsan javult. Mellékhatást nem észleltek[13].

2011-ben Németországban placebo kontrollált, randomizált, kettős vak vizsgálatot végeztek 49 olyan krónikus urticariában szenvedő betegnél, akinek a vérében TPO ellenes specifikus IgE volt kimutatható. Annak a 27 betegnek, akik anti-IgE-t kaptak, átlagosan 17,8 ponttal csökkent a tüneti pontszáma, míg a placebo csoport 22 betegénél csak 7,9-cel (p=0,0089). A kezelt csoportban 19-en (70,4%) gyógyultak meg teljesen, míg a másik csoportból csak egy egyén. Megállapították, hogy ebben a betegcsoportban az OMZ eredményesen és veszélytelenül használható[14].

2011-ben jelent meg az a német–amerikai közös közlemény is (ebben társszerzőként *Kaplan* és *Spector* is szerepelt), melyben 90 CSU-ban szenvedő beteg OMZ kezelésének eredményeit ismertették[15]. Közülük 21 csak az addigi kezelést kapta, 23-an emellé négyhetenként 75 mg, 25-en 300 mg, 21-en 600 mg OMZ-t kaptak. A megfigyelést kettős vak módszerrel végezték. Azt tapasztalták, hogy 300 mg OMZ esetén javult az állapot a legnagyobb mértékben (p=0,001), ezt követte a 600 mg-os csoport (p=0,047). A 75 mg-mal kezeltek állapota csak a kontrollokéval megegyező mértékben javult. A kezeltek között nem volt több a mellékhatás, mint a kontrollcsoportban. Mindezek alapján az egyéb kezelésre nem reagáló CSU esetén az OMZ-t hatékonynak tartják.

Egy brit, amerikai, német, ausztrál, lengyel összefogással 2013-ban 336 CSU-ban szenvedő betegnél végzett fázis 3 vizsgálat megállapította, hogy a négyhetenként adott 300 mg OMZ erősen szignifikánsan jobban (p=0,001) csökkentette a viszketést (a 12. héten vizsgálva), mint a kontrollcsoportban. Emellett a tüneti pontszám a kezeltek felénél, valamint a kontrollok 10%-ánál csökkent 6 alá a 12. hétre, míg ugyanez a pontszám 0 lett a kezeltek 34%-ánál, a kontrollok 5%-ával szemben. A mellékhatás profil a kontrollokéval megegyezett[16].

A nagy dózisú per os antihisztaminra nem javuló CSU anti-IgE kezelésére 2006 óta történtek próbálkozások[11], majd ezek sikerét látva, 2014-ben az Európai Gyógyszerügyi Hatóság engedélyezte ebben a kórképben is az OMZ használatát. 2015-ben már hazai szerzők is megjelentették az első 20 betegen anti-IgE kezeléssel szerzett kedvező tapasztalataikat[17]. Erről és a többi

magyar nyelvű közleményről, valamint az anti-IgE kezelés rendelésére jogosult klinikákról és kórházi osztályokról az előző írásomban már beszámoltam[1].

AZ OMALIZUMAB KEZELÉS EREDMÉNYESSÉGÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

2016-ban svéd kutatók felfedezték a perifériás keringésben extrém ritkán előforduló CD34CD117+ hízósejt progenitor sejteket[19], nyolc évvel később pedig mások azt is felismerték, hogy ha ezekből „sok" van, akkor a CSU várhatóan jól fog reagálni az anti-IgE injekciókra[20]. Dán kutatók 2023-ban írták le, hogy CSU esetén a betegek vérében még az egészségesekénél is kevesebb hízósejt progenitor sejt fordul elő, viszont ezek száma megnő (a normálisig) az OMZ kezelés hatására[21].

Ugyancsak 2023-ban jelent meg egy 10 tanulmányt összefoglaló japán metaanalízis, mely arra a következtetésre jutott, hogy azok a CSU-s betegek reagálnak jól az OMZ injekciókra, akiknek aránylag magas a kiindulási össz-IgE értékük[22]. A 100 IU/mL alatti értékűek állapota csak ritkán és lassan javult az OMZ kezeléstől.

Marzano és mtsai. 2018-ban 470 CSU-ban szenvedő beteg OMZ kezelése kapcsán azt figyelték meg[23], hogy azok reagáltak jól és gyorsan a kezelésre, akiknek magasabb volt a kiindulási össz-IgE szintjük (132 kU/L vs. 42 kU/L, p=0,0001).

A CSALÁNKIÜTÉS NEM ANTIHISZTAMINNAL TÖRTÉNŐ KEZELÉSE

A krónikus spontán urticariát már az „OMZ éra" előtt is megpróbálták gyógyítani. A kórképet elsőként *Swann* kezelte epinephrinnel 1913-ban[24]. Közleménye végén megemlíti, hogy ezt a szert az asztmás hörgőgörcs oldására már korábban is használták. Öt betege közül háromnál diphteria antitoxin beadása után alakult ki csalánkiütés, amit ma már nagy valószínűséggel szérumbetegség következményének minősíthetünk.

1991-ben a világon elsőként michigani bőrgyógyászok adtak cyclosporint súlyos krónikus idiopathiás csalánkiütésben és angioödémában szenvedő betegeknek[25]. Ez napokon belül látványos eredményt hozott, de a súlyos mellékhatások (migrénes jellegű, görcsös fejfájás és vesefunkció-romlás) miatt a kezelést abba kellett hagyni, és ezt követően a tünetek visszatértek.

Már 2018-ban is megfigyelték, hogy a CSU néhány betegnél nem reagál OMZ kezelésre. Ennek nyilván az az oka, hogy a betegségben nem kizárólag az IgE-nek (és az IgE receptornak) van szerepe. *Kocatürk és Zuberbier* összefoglalták, hogy abban az évben milyen egyéb biológiai szerekkel folytak vizsgálatok CSU kezelésére[26]. A legfontosabb hatóanyagok a következők voltak: ligelizumab, quilizumab, canakinumab, infliximab, adalimumab, dupilumab, rituximab, benralizumab, mepolizumab. Azóta a vizsgálatok lezárultak, de ezek a szerek nem terjedtek el széleskörűen a CSU kezelésére.

AZ IDÜLT CSALÁNKIÜTÉS SZÖVETTANI ÉS HISZTAMIN MEGHATÁROZÁSI VIZSGÁLATAI

Mielőtt 1993-ban és 1994-ben *Hide és mtsai.* leírták volna a CSU autoallergiás keletkezésének lehetséges mechanizmusát, számtalan szövettani vizsgálat és hisztamin meghatározás történt a betegek bőrének érintett területeiből, illetve szérumából. Ennek során megállapították, hogy a CSU-ban szenvedő betegek 90%-ának mononucleáris perivaszkuláris infiltrációja van. Érdekes, hogy ebben B sejteket nem találtak. A T sejtek legnagyobb része T4+ helper sejt volt[27-29]. Sok betegnél nemcsak perivaszkuláris infiltráció, hanem vasculitis is előfordult[30,31]. Náluk hypocomplementaemia és egyéb komplement rendellenességek is voltak[31,32]. A szérum hisztamin szint krónikus urticaria esetén nagyjából azonos volt a nem allergiás kontrollokéval, de a provokáció után perceken belül magasra emelkedett. Ugyanez vonatkozik a szöveti hisztamin koncentrációra is. A keletkező hólyagok hisztamin szintje mindig magas[33,34].

Az ismeretlen eredetű idült csalánkiütés Colorado államban 1980-ban viszonylag gyakori betegség lehetett, mert 18 hónap alatt 42 ilyen (14–79 év közötti) beteget észleltek, 23 nőt és 19 férfit. Közülük 15-től és 15 egészséges önkéntestől is egy speciális eszközzel 1 mm mély és 4 mm átmérőjű bőrbiopsziás anyagot vettek. A szövettani vizsgálat mellett az akkoriban legérzékenyebb izotópos módszerrel a szérumból és a szövetekből hisztamin meghatározás is történt. Az derült ki, hogy a lézióból vett bőr hisztamin koncentrációja átlagosan 29,9 ± 8,1 ng/mg volt a kontroll egyének 15,7 ± 3 ng/ml-ével szemben (p=0,01). A betegek 40%-ának a bőrében a hisztamin koncentráció több mint 2 SD-vel

meghaladta a nem beteg egyének átlagát. A szérum szint nem tért el a normálistól. Érdekes, hogy az emelkedett szöveti hisztamin szint mellett a betegek szövetmintájában nem volt több hízósejt, mint az egészségesekében. A hízósejtek száma és a szöveti hisztamin koncentráció egyáltalán nem korrelált egymással[35].

Ebben a cikkben említik *Sir Thomas Lewist*, aki 1927-ben megállapította, hogy az intrakután adott hisztamin éppen olyan viszketést vált ki és olyan elváltozást okoz, mint a csalánkiütés[36]. Egyébként *Lewis* elsősorban a szívvel foglalkozott, olyannyira, hogy az angol nyelvterületen úgy nevezik, hogy „father of clinical cardiac electrophysiology" és 1932-ben megjelent „Diseases of the heart" című könyve évtizedeken keresztül hivatalos orvosi tankönyv volt. Elismertségére jellemző, hogy 1941-ben *Lord Lister* után – aki 1902-ben elsőként nyerte el ezt – 1941-ben a klinikusok közül másodikként megkapta a Royal Society legrégibb és legmagasabb kitüntetését, a Copley-érmet.

1976-ban jelent meg *Kaplan és Beaven* közleménye, melyben a hisztamin, a szerotonin és a bradikinin szérum szintjének provokáció hatására bekövetkező változását vizsgálták krónikus urticariás betegeken[37]. A pro-vokációt követően 2, 5, 8, 12, 15 és 20 perc múlva vettek vért. A hisztamin szintet a *Beaven* által 1972-ben publikált radioenzimatikus módszerrel mérték.

Hat hideg urticariás beteg közül ötnél a hisztamin szintje a provokáció után 10 percen belül 0-ról 10–36 ng/ml-re emelkedett, egynél viszont 5 perc után 260 ng/ml-re, de nála ezalatt jelentős vérnyomásesés is volt. Valamennyiüknél normális volt a szérum össz-IgE koncentráció, és egyiküknél sem volt mérhető szerotonin vagy bradikinin szint.

A kolinerg urticaria egy neuroreflex mechanizmus következménye, melynek során a paraszimpatikus vagy szimpatikus idegek acetilkolint szabadítanak fel. A szerzők a hat kolinerg urticariás betegnél 10 perces helyben futással váltották ki a testhőmérséklet emelkedést, ezáltal a testszerte megjelenő apró, nem viszkető hólyagokat. A szérum hisztamin koncentráció induláskor 1 ng/ml-nél kevesebb volt, és a kiütések megjelenésekor is „csak" 3-4 ng/ml-re emelkedett. Egy beteg már 5 perc futás után nagyon súlyos állapotba került, a hisztamin szintje 26 ng/ml-re emelkedett és az egész testét viszkető kiütések lepték el. A következő fél órában a hisztamin szint lecsökkent 4 ng/ml-re.

Egy betegnek vibráció okozta az ödémáját. Neki az alkarját stimulálták 4 percig kémcsöveket rázó vortex készülékkel. Már 3 perc után a hisztamin szint felugrott 53 ng/ml-re és az egész alkarja körkörösen megduzzadt[37].

Kaplan és mtsai. kisebb betegszám mellett már 1976-ban leírták, hogy hideg urticariában és kolinerg urticariában egyaránt a hisztamin a fő közvetítő anyag, de volt egy olyan kolinerg urticariás betegük, akinek a vérében sem hisztamint, sem bradikinint nem tudtak kimutatni, viszont a szerotonin koncentrációja már eleve mérhető volt, és terhelés hatására 13 ng/ml-re emelkedett, viszont a kiütései nem viszkettek[38].

1965-ben a Mayo Klinika bőrgyógyászai írtak egy részletes összefoglalót[39] a krónikus urticaria különböző formáiról. 1957-ben és 1958-ban összesen 824 urticariás beteget kezeltek, akik között 236 olyat találtak, akinek legalább 6 hónapon keresztül hetente visszatérő csalánkiütése volt. A lelkiismeretes és részletes kivizsgálás ellenére 70%-uknál nem tudták megállapítani a kiváltó és fenntartó tényezőt, és 22%-ukról vélték azt, hogy pszichogén eredetű a betegségük. Összesen 23 betegnek volt 5%-nál nagyobb eosinophiliája, és ebből háromnak volt valamilyen bélparazitája. A betegek 30%-ának a családjában előfordult valamilyen allergiás betegség és 23%-uknak volt valamilyen más allergiás problémája is az urticarián kívül. Hét betegnél valamilyen fizikai tényező, ötnél valamilyen étel, ötnél gyógyszer állt az idült csalánkiütés hátterében, és csupán háromnak volt kolinerg urticariája.

RÉGI MEGFIGYELÉSEK IDÜLT CSALÁNKIÜTÉSBEN

Osler 1904 januárjában számolt be arról, hogy 29 erythemás betegnél milyen belszervi manifesztációkat észlelt (17 betegnek urticariája, ötnek oedemája is volt). A „belszervi manifesztációk" légúti vagy húgyúti fertőzések voltak, de a betegség súlyosságát jelzi, hogy heten meghaltak. A halál oka pericarditis, pneumonia és öt esetben uraemia volt[40].

Dutton 1947-ben az *Annals of Allergy*-ben saját 15 éves tapasztalatai alapján megállapította[41], hogy a csalánkiütésben szenvedő betegek többnyire nem mennek orvoshoz, mert diétával vagy antihisztamin tablettával meg tudják gyógyítani magukat. (Vegyük figyelembe, hogy ezt a mondatot *Dutton* 1947-ben írta le, és az első hatékony és nem toxikus antihisztamint, a Neo-Anter-

gant *Daniel Bovet* 1944-ben állította elő[42].) Nagyon kicsi azoknak az aránya, akik hónapok óta tartó urticariájuk miatt orvoshoz fordulnak. A tapasztalatok szerint az ilyen betegek egy részénél valamilyen gyulladás zajlik. Erre utal az emelkedett fehérvérsejtszám és a fokozott süllyedés, valamint az akut fázis proteinek emelkedett szintje. Ez lehet idült prosztata- vagy epehólyag-gyulladás, egy elfertőződött fog vagy krónikus húgyúti fertőzés, de parazitózis (pl. Giardiasis) sem ritka. Ha megtalálják a gyulladásos gócot és megszüntetik az okot, akkor a legtöbb esetben meggyógyul a beteg.

Kiderült, hogy valójában nem *Lewis* váltott ki elsőként mesterségesen urticariát hisztamin injekcióval 1927-ben[36], hanem *Eustis*[43] 1912-ben. *Lewis* viszont az egyéb munkái miatt valóban ismertebb és elismertebb lett. *Eustis*t ez nem bosszanthatta, hiszen nem tudhatta, mi fog történni 1927-ben, az viszont igen, hogy *Eppinger* ő utána egy évvel (1913-ban) közölt egy cikket a hisztamin által kiváltott csalánkiütésről[44], amiben az ő egy évvel korábbi publikációját meg sem említette. Nyilván ez is közrejátszott abban, hogy 1914-ben írt még egy beszámolót[45], amelyikben érezhetően nem vette jó néven *Eppinger* viselkedését. Ebben hivatkozott *Eppinger* egyik munkájára, ami 1913-ban a *Wiener Klinische Wochenschrift*-ben jelent meg, de annak a címét nem említette (és nekem sem sikerült kiderítenem). Tartozunk az igazságnak annyival, hogy az 1912-ben megjelent cikkben becsületesen leírta, hogy csak véletlenül karcolta meg az asszisztense kezét egy olyan tűvel, amelyiken hisztamin volt, de azt valóban rögtön észrevette és precízen le is írta, hogy ez a hisztaminos karcolás csalánkiütést váltott ki. Utólag mondhatjuk, hogy ezt a jelenséget ugyanúgy véletlenül fedezte fel, mint *Fleming* a penicillint, de az első megfigyelés mégis az övé.

Abban az időben még nem a „hisztamin" nevet használták, hanem a sokkal precízebb „béta-imidazol-etilamin"-t. Tudták, hogy ez a hisztidinből keletkezik dekarboxilálással. Azt is tudták, hogy a hisztidin nevű aminosav az elfogyasztott fehérjékből keletkezik a vékonybélben a hasnyálmirigy emésztő tevékenysége révén. Ezért szerepel az 1914-ben megjelent cikk címében az „intestinal toxemia" kifejezés[45], ami arra utal, hogy a hisztamin egy bélből származó toxin. Mindehhez azt is vegyük figyelembe, hogy *Dale* csak 1910-ben fedezte fel a hisztamin biológiai hatásait, mégpedig úgy, hogy nem is tudta, mi az az anyag, ami a kísérleti állatokon simaizom-összehúzódást és vérnyomásesést okoz. Ma már tudjuk, hogy a hisztamin fő forrásai a szöveti hízósejtek és a basophil fehérvérsejtek. De amikor *Ehrlich* 1877-ben a világon elsőként leírta a granulumokat tartalmazó mastocytákat, ezt még senki nem tudhatta, hiszen *Riley* és *West* csak 1953-ban ismerték fel, hogy a sejtekben lévő „rögöcskék" a hisztamin fő forrásai.

FIZIKAI TÉNYEZŐK ÁLTAL KIVÁLTOTT URTICARIÁK

A ***hideg*** által kiváltott urticaria első leírása *Bourdon*tól származik (csak ő még nem tudta, hogy ezt írta le). Volt egy 44 éves nőbetege, akinek (nem tudjuk mitől) bőrből előemelkedő, erősen viszkető kiütései voltak, amit általános gyengeség és nyugtalanság kísért. A kiütések lassan elmúltak, majd a (beteg kérésére alkalmazott) hideg vizes borogatástól – általános tünetekkel kísérve – újból megjelentek. Miután a hideg vizes borogatással felhagytak, a beteg tünetmentessé vált[46].

Ugyanebben a lapszámban (*Bourdon* cikkéhez kapcsolódva) egy *Behier* nevű orvoskolléga – a saját magán évek óta végzett megfigyelések alapján – leírta ugyanezt a hideg által kiváltott jelenséget[47]. (Érdekes, hogy a több mint 150 éve megjelent közleményekben a szerzőknek csak a családnevük van feltüntetve, a keresztnevüknek még az első betűje sem.)

Az első bizonyítottan és felismerten hidegtől származó allergiát *Blanchez* közölte ugyanebben a francia folyóiratban 1872-ben[48]. Az ő 45 éves nőbetegének megdagadt és viszketett az arca, a nyaka, a lába vagy a keze, ha hideggel érintkezett, és amikor jeges ételt evett, akkor a nyelőcsövében égő fájdalmat érzett.

A Mayo Klinika orvosai 22 saját beteg és a szakirodalomban addig közölt 76 beteg adatai alapján 1936-ban megállapították, hogy a hideg által kiváltott urticaria létrejöttében a hisztaminnak feltétlenül szerepe van[49]. A 22 saját betegük közül 14-nél szisztémás tünetek is voltak, közülük 9-nél hideg vízben történő úszás után syncope is kialakult. Ugyanez a szám a szakirodalomban addig közölt 76 betegnél 29, illetve 15 volt. A generalizált tüneteket is mutató hideg urticariás betegek számára „szisztémás deszenzitizációt" is kidolgoztak, aminek során a 3-4 hétig naponta 2 × 1-2 percig 10 C°-os vízbe kellett tartani a kezüket. Ennek hatására a 22 betegük közül 16 teljesen jól lett, ötnek javult az állapota (egy nem kapott ilyen kezelést).

Megemlítik, hogy az is jó hatású lehet, ha 2-3 hétig naponta szubkután 2×0,1 mg hisztamint adnak a betegeknek, ami hasonlít a sok évtizeddel ezelőtt Európa-szerte és hazánkban is használt hisztaglobin (gammaglobulin-hisztamin) kúrához.

1932-ben *Bray* a hideg által kiváltott urticaria szokatlan esetét írta le egy 8 éves fiúnál[50]. Alaposan áttekintette a világon addig ismertetett összesen 37 esetet, és csupán egy 10 évesnél fiatalabb fiút talált közöttük.

Duke felosztása szerint létezik olyan hideg allergia, amelyik csak a hidegnek kitett helyen okoz csalánkiütést, és ugyanez a hőre is vonatkozik, de van a hő allergiának olyan formája is, amelyik generalizált urticariát okoz. Ezeknél a betegeknél ugyanígy okozhat generalizált urticariát a fizikai és az emocionális terhelés is[51].

A ***napfény*** által kiváltott urticaria és angioneurotikus ödéma első leírása is régi, 1905 áprilisából származik. *Ward*hoz azzal a panasszal fordult egy nőbeteg, hogy 1903 nyarán ahányszor napfény érte a bőrét, az nagyon megduzzadt, bepirosodott, viszketett és csalánkiütéses lett. 1904 novemberében a rendelőben csupán 5 percig tették ki a bőre egy részét a napfénynek és a jellegzetes elváltozás akkor is kialakult. 1905-ben aztán (a világon elsőként) a közlemény is megjelent erről[52].

1895-ből származik az a cikk, amelyiknek a címében először találkoztam a „krónikus urticaria" kifejezéssel[53].

A ***pszichés*** alapon kialakuló csalánkiütés kórélettani magyarázatát *Grant és mtsai.* kísérelték meg 1936-ban[54]. Abból a megfigyelésből indultak ki, hogy ha a hőhatástól generalizált tünetek is kialakulnak, akkor a csalánkiütés nem a hőnek közvetlenül kitett területen jelentkezik, hanem testszerte másutt. Ha a hőhatásnak kitett végtagot elszorítják, akkor a kiütések csak azután jelennek meg, hogy a szorítást felengedték. Azt is megfigyelték, hogy ugyanezeken a betegeken a generalizált urticariát acetilkolin injekcióval is ki lehetett váltani. Még jobb, ha acetilkolin helyett karbakolt használnak, mert azt a kolinészteráz nem tudja elhasítani. Ez a szer ezeknél a betegeknél ugyanolyan tüneteket vált ki, mint a hő vagy az emocionális stimulus.

Az acetilkolin lehetséges szerepére utal, hogy adásával vagy a vagus ingerlésével ki lehet váltani koszorúér- vagy szívizomkárosodást, illetve gyomor- és nyombélfekélyt is. Ezzel azt lehet demonstrálni, hogy a pszichés eredetűnek tartott betegségek milyen módon alakulhatnak ki.

A Columbia egyetem három munkatársa 1938-ban 15 olyan felnőtt betegről számolt be, akiknél ***hő*** hatására alakult ki urticaria[55]. Két beteg meleg étel elfogyasztása után lett kiütéses, 12-nél fizikai aktivitás (táncolás, atletizálás), ugyancsak 12-nél pszichés ingerek váltottak ki tüneteket. A jelenség kórélettani magyarázatára abból indultak ki, hogy olyan idegek látják el az izzadságmirigyeket és a kisereket, amelyek acetilkolint szabadítanak fel. Ennek hatására a bőr erei kitágulnak és a verejtékezés is beindul. Ezt látjuk pszichés stimulus után is. Arra hajlamos egyéneken a fizikai terhelés hatására bekövetkező testhőmérséklet-emelkedés vagy egy egyszerű pszichés stimulus izgathatja ezeket az idegszálakat, ami acetilkolin kiválasztáshoz vezet. A hőallergiás betegek abnormális reakciója okozza a hólyagok megjelenését a fizikai vagy lelki megterhelések után. Az öt hőérzékeny beteg közül négy ugyanolyan bőrpírral és urticariával reagált a szubkután acetilkolin injekcióra, mint amilyet a hő vagy az emóció váltott ki. Az ilyen típusú urticariák elnevezésére a szerzők a „kolinerg" megjelölést ajánlják.

A hő hatására kialakuló generalizált és a hideg hatására kialakuló lokalizált urticariát más-más mechanizmusok hozzák létre. A hideg urticariában a hisztaminnak van elsődleges szerepe. A szerzők megállapítják, hogy a hő, illetve a fizikai vagy emocionális terhelés hatására kialakuló urticaria a bőrben lévő sejtek acetilkolinra adott válaszreakciója[55].

Meglepő, hogy 1924-ben *Duke* – az akkor már a 83. évfolyamában (!) járó *Journal of the American Medical Association* című folyóiratban – milyen sok formáját leírta a fizikai tényezők által kiváltott urticariának. Ismertette a fény, a hideg, a meleg, a fagyás, az égés, a mechanikai irritáció, valamint a fizikai- és a mentális megterhelés okozta urticariát, és ő nevezte el a napfény által kiváltott csalánkiütést „urticaria solaris"-nak[56].

A ***vibráció*** által kiváltott erythemát és a vele járó angioödémát viszont alig több mint 50 éve, 1972-ben írták le először chicagói orvosok. Egy svéd származású hölgy panaszkodott, hogy ha a fejbőrét vibrátorral kezelik, vagy törülközővel túlságosan erősen és sokáig dörzsöli magát, akkor bőrpír és ödéma alakul ki. Ha az inger elég erős, akkor általános tünetek (pl. fejfájás és testszerte észlelhető bőrpír) is fellépnek. A családjában még három ilyen beteget találtak, és megállapították, hogy ez egy dominánsan öröklődő betegség, melynek

létrejöttében vazoaktív anyagok (hisztamin, SRS-A) játszanak szerepet, és IgE globulinra valószínűleg nincs szükség hozzá. A betegek szérumának intrakután injekcióját követő helyi vibrációval a tüneteket nem lehetett átvinni egészséges önkéntesekre. A beteg szérum össz-IgE szintje kifejezetten alacsony (10 kU/L alatti) volt[57].

Kern és Lichtenstein (a Johns Hopkins Kórház munkatársai) 1976-ban[58] megpróbálták megállapítani, hogy úgy általában mi lehet a krónikus urticaria oka. Azért lényeges a helyszín, mert abban az időben ugyanebben az intézetben dolgozott az *Ishizaka* házaspár is, akik a svéd *Johansson*nal egy időben, de tőle függetlenül felfedezték az IgE globulint. 21 krónikus urticariában szenvedő beteg részletes laboratóriumi vizsgálata során azt találták, hogy a betegek basophil fehérvérsejtszáma és azok hisztamin tartalma gyakorlatilag azonos a kontrollokéval, viszont a basophil sejtekből az anti-IgE-vel kiváltható hisztamin felszabadulás mértéke jóval elmarad a kontrollokétól. A nyulakban „termelt" antihuman IgE-t éppen az előbb említett *Kimishige Ishizaká*tól kapták. Aspecifikus ingerekkel (deutérium-oxiddal vagy ionophorral) teljesen jól tudtak hisztamint felszabadítani a krónikus urticariás betegek basophil sejtjeiből is. Mindebből arra következtettek, hogy a krónikus urticariában szenvedő betegeknek valószínűleg „rossz" a hisztamin felszabadító képességük.

BEFEJEZÉS

Mivel nemcsak nekem, hanem ifjú szerzőtársamnak is kifejezetten örömet okozott a régi cikkek felkutatása és az azokban olvasható sok bölcsesség, lelkiismeretes vizsgálat és – az azóta is változatlanul megjelenő – emberi érzékenység finom kifejezése, szívből remélem, hogy a kedves olvasók között is lesznek remélhetően nem kevesen, akik nem fogják haszontalan időpocsékolásnak minősíteni a most közölt sorainkat. ■

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom *Gyergyák Edinán*ak és *dr. Feketéné Babolcs Csillá*nak, az MHEK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak, akik számunkra hozzáférhetővé tették a szakirodalmat.

IRODALOM

1. Endre L. Gondolatok az idült csalánkiütésről. *Amega* 2025, 32(1): 20-25.
2. Czarnetzi MB. Urticaria. Springer Verlag 1986.
3. Bakos N, Mészáros Cs, Hunyadi J. Immunológiai vizsgálatok chronicus urticariában. *Orv Hetil* 1995, 136: 2603-2608.
4. Hide M, Kaplan AP. Concise update on the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU). *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 1403-1404.
5. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. Auto-antibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New Engl J Med* 1993, 328: 1599-1604.
6. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exper Allergy* 1994; 24: 624-627.
7. Toubi E, Vadasz Z. The emerging role of IL-17 in the immune-pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Immunotargets and Therapy* 2020; 9: 217-223.
8. 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.
9. Gyimesi É, Sipka S, Dankó K, Kiss E, 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.
10. Szegedi A, Irinyi B, Gál I, Hunyadi J, et al. Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2006; 155: 67-75.
11. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-1418.
12. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 190-193.
13. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569-573.
14. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202-9.
15. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo controlled, dose-ranging study of a single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 28: 567-573.
16. Kaplan A, Ledfrod D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-109.
17. Bata-Csörgő Zs, Hidvégi B, Irinyi B, et al. A krónikus spontán urticaria Xolair (omalizumab) kezelésével szerzett országos tapasztalataink retrospektív eredményei. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2015; 91(6): 251-254.
18. Bata-Csörgő Zs. A krónikus spontán urticaria kezelése. *Bőrgyógy Venerol Szle* 2017; 93: 136-137.
19. Dahlin JS, Malinovschi A, Öhrvik H, et al. Lin-CD34hiCD117nt/hiFceRI+ cells in human blood constitute a rare population of mast cell progenitors. *Blood* 2016; 127(4): 383-391.
20. Ridge K, Moran B, Alvarado-Vazquez PA, et al. Lin-CD117+CD34+FceRI+ progenitor cells are increased in chronic spontaneous urticaria and predict clinical responsiveness to anti-IgE therapy. *Allergy* 2024; 79: 2423-2434.
21. Bartko EA, Elberling J, Oulsen LK, et al. Mast cell progenitors in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2023; 53: 465-468.
22. Chuang KW, Hsu CY, Huang SW, et al. Association between serum total IgE levels and clinical response to omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a systematic review and metaanalisis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 2382-2389.
23. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 33(5): 918-924.

24. Swann AW. Urticaria treated with epinephrin. *Am J Med Sci* 1913; 145(3): 373-378.
25. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, et al. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065-1067.
26. Kocatürk E, Zuberbier T. New biologics in the treatment of urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18:000-000 DOI:1097/ACI
27. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: Prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergol Clin Immunol* 1986; 78: 914-918.
28. Farkas Natbony S, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 77-183.
29. Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, et al. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 681-684.
30. Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, et al. Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *J Invest Dermatol* 1980; 76(2): 103-107.
31. Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing venulitis. *N Engl J Med* 1977; 296: 1440-1442.
32. Mathison DA, Arroyave CM, Bhat KN, et al. Hypocomplementemia in chronic idiopathic urticaria. *Ann Intern Med* 1977; 86: 534-538.
33. Beall GN. Plasma histamine concentrations in allegic diseases. *J Allergy* 1963; 34(1): 8-15.
34. Kaplan AP, Horáková Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 350-354.
35. Phanuphak P, Schocket AL, Arroyave CM, et al. Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(5): 371-375.
36. Lewis T. Blood vessels of the human skin and their responses. London 1927, Shaw and Sons Ltd.
37. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 327-332.
38. 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: 394-402.
39. Green GR, Koelsche GA, Kierland RR. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1965; 23: 30-36,
40. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 1904; 127(1): 1-23.
41. Dutton LO. The etiology of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1947; 5: 376-377.
42. Bovet D, Horclois R, Walthert F. Proprietes antihistaminiques de la N-P methoxylbenzyl-N-dimethylaminioethyl-alfa amino-pyridine. *Compt Rend Soc de Biol* 1944; 138: 99.
43. Eustis A. Further evidence in support of the toxic pathogenesis of bronchial asthma, based upon experimental reserach. *Am J Med Sci* 1912; 143(6): 862-868.
44. Eppinger H. *Wiener Klin Wochenschr* 1913; S 49.
45. Eustis A. Urticaria – an experimental lesion produced by the local application of beta-imidazolethylamine: its relation to intestinal toxemia. *New Orleans MSJ* 1914; 66: 730-735.
46. Bourdon H. Note sur l'urticaire intermittente. *Bull Soc Méd Hop de Paris* 1866; 3: 259-262.
47. Behier. Note sur l'urticaire intermittente *Bull Soc Méd Hop de Paris* 1866; 3: 262.
48. Blanchez. Observation d'urticarie. *Bull et Mém Soc Méd Hop de Paris* 1872; 9: 270-271.
49. Horton BT, Brown GE. Hypersensitiveness to cold, with local and systemic manifestations of a histamine-like character: its amenability to treatment. *J Am Med Assoc* 1936; 107(16):1263-69.
50. Bray GW. A case of physical allergy. A localized and generalized allergic type of reaction to cold. *J Allergy* 1932; 3(4): 367-374.
51. Duke WW. Physical allegy. Preliminary report. *JAMA* 1925; 84: 736-738.
52. Ward SB. Erythema and urticaria, with a condition resembling angeioneurotic oedema, caused only by exposure to the sun's rays. *New York MJ* 1905; 81: 742-743.
53. Schütz J. Mitteilungen über eine haufiger vorkommende Form von Urticaria chronica recidivata. *Münch Med Wochenschr* 1895; 5: 798-802.
54. Grant RT, Pearson RSB, Comeau WJ. Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming body. *Clin Science* 1936; 2: 253-272.
55. Hopkins JG, Kesten BM, Hazel OG. Urticaria provoked by heat or by psychic stimuli. *Arch Dermatol Syphilol* 1938; 38(L5): 679-691.
56. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents (light, cold, heat, freezing, burns, mechanical irritation, and physical and mental exertion). *JAMA* 1924; 83: 3-9.
57. Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, et al. Vibratory angioedema. A hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 174-182.
58. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976; 57: 1369-1377.

AMEGA FÓRUM

www.amegaforum.hu



DEBRECEN
2026. január 23–24.

PÉCS
2026. március 27–28.

BUDAPEST
2025. szeptember 5–6.