

DEOEC Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)¹,
DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Bakó Gyula dr., egyetemi tanár)² és a Klinikai
Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet (igazgató: Muszbek László dr., egyetemi tanár)³

Citokin szintek vizsgálata krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegekben

Investigation of the cytokine pattern of patients with chronic idiopathic urticaria

IRINYI BEATRIX DR.¹, ALEKSZA MAGDOLNA.², ANTAL-SZALMÁS PÉTER. DR.³,
SIPKA SÁNDOR DR.², HUNYADI JÁNOS DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az urticaria egy nagyon gyakran előforduló bőrbetegség. Ennek egy speciális csoportját jelentik a krónikus idiopátiás urticariák (KIU), melyek etiológiája a részletes kivizsgálás ellenére ismeretlen maradt. Munkánk során célul tűztük ki a krónikus idiopátiás urticariás betegek jellemző citokin mintázatának vizsgálatát perifériás vér *in vitro* stimulált T limfocitáiban.

Vizsgálataink során nephelometria alkalmazásával határoztuk meg a szérum immunoglobulin szinteket. Immunofenotipizálás, valamint intracitoplazmatikus citokin festés és áramlási citometria segítségével detektáltuk a sejtfelszíni CD markereket és intracitoplazmatikus citokineket. ELISA technikával pedig a szolubilis citokinek szérumkoncentrációját határoztuk meg.

Eredményeink tükrében a krónikus idiopátiás urticariás betegek esetében az interleukin-10-t (IL-10) termelő CD4+ és CD8+ T sejtek gyakorisága szignifikánsan magasabb volt, míg az interferon-gammát (IFN- γ) termelő T helper (Th) és T citotoxikus (Tc) sejtek gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollokéban mért értékekhez képest. Az IL-4-t termelő CD4+ T sejtek gyakorisága a krónikus idiopátiás urticariás betegeknél szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott, ellenben a CD8+ T sejtek IL-4 expressziója magasabb volt, mint az egészséges kontroll csoportnál. Az IL-13-t termelő CD4+ és CD8+ T sejtek aránya nem mutatott szignifikáns eltérést a kontroll csoporthoz képest.

Munkánk során elsőként számolunk be krónikus idiopátiás urticariás betegek perifériás vérében keringő limfocitáinak citokin termeléséről. Vizsgálataink során szignifikánsan emelkedett IL-10 expressziót tudunk kimutatni, mely IL-10 túlsúly nagymértékben magyarázhatja a gátolt IFN- γ termelést. Egyértelmű Th₁ vagy Th₂ irányú eltérést nem tudunk detektálni.

SUMMARY

Chronic urticaria is a very common dermatologic disease. A special group of chronic urticaria is the idiopathic urticaria group, which has an unknown etiology in spite of detailed investigations. The aim of this study was to investigate the characteristic cytokine pattern of patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) in the peripheral blood T lymphocytes. We measured the serum immunoglobulin levels by nephelometer. We detected the surface CD markers and intracytoplasmatic cytokines by cell staining and flow cytometry. We used commercial ELISA sets for the detection of soluble cytokine levels in the sera of patients. In patients with CIU the frequency of IL-10 producing CD4+ and CD8+ T cells was significantly higher, while the frequency of IFN- γ producing helper and cytotoxic T cells was significantly lower than that from control subjects. The proportion of IL-4 producing CD8+ T cells was higher than that of the healthy control group. The ratio of IL-13 producing CD4+ and CD8+ T lymphocytes were higher in CIU patients than in the controls, but this difference was not significant.

Our study represents the first result on the cytokine production of peripheral blood T lymphocytes in CIU. We could observe neither a dominant Th₁ nor a dominant Th₂ type cytokine pattern. We measured a significant elevation in the intracellular IL-10 level and this may be cause of the downregulated IFN- γ production.

Kulcsszavak:

krónikus urticaria - citokinek - Th₁, Th₂

Key words:

chronic urticaria - cytokines - Th₁ - Th₂

Az urticaria egy igen gyakran előforduló betegség. A betegség kialakulásakor a bőrön számos, különböző nagyságú, éles szélű, a bőr szintjéből enyhén előemelkedő csalángöbcsé, vagyis urticaria jelenik meg erős viszketés kíséretében. A tünetek megjelenése és lefolyása alapján akut (egy alkalommal jelentkező és néhány napig fennálló), akut intermittáló (rövid csalánkiütéses epizódok hosszú tünetmentes periódusokkal) és krónikus formákat különböztünk el (1). A krónikus urticaria a 6 hétnél hosszabb időn keresztül fennálló, legfeljebb 1-2 napos tünetmentes időszakokkal tarkított megbetegedés. A tünetek kialakulásáért számos ok tehető felelőssé: fizikai vagy kémiai ingerek, infekciók, élelmiszer- és gyógyszerallergia, ill. pseudoallergia, pszichés tényezők és immunológiai eltérések (2). Amennyiben a részletes kivizsgálás ellenére az etiológia ismeretlen marad krónikus idiopátiás urticariáról (KIU) beszélünk.

Az utóbbi évek kutatásai alapján ezen idiopátiás urticariák egy csoportjának háttérében autoimmun eredet valószínűsíthető, mivel autoantitestek mutathatók ki az Fcε receptor I típusának a lánc (FcεRIα) vagy IgE molekula ellen (3). *Sabroe* és *Greaves* a krónikus idiopátiás urticariás betegek 3 csoportját azonosította: 1. akiknek az említett struktúrákkal szemben termelődő, funkcionálisan aktív keringő autoantitestjei vannak, 2. akik hőstabil, hízósejt specifikus hisztamin-felszabadító aktivitással rendelkeznek, 3. és akiknek negatív a saját szérum tesztjük és nincs keringő hisztamin-felszabadító faktoruk sem (4). Az autoimmun háttér megerősítésére szolgálnak azok a tények is, miszerint gyakran kimutatható a HLA-DR4 asszociáció, a női dominancia, más autoimmun betegségekkel való együttes előfordulás és az intravénás immunglobulin kezeléssel vagy plazmaferezissel szerzett meggyőző terápiás eredmények is ezt támasztják alá (5, 6, 7, 8).

A keringésben lévő T limfociták mintegy kétharmada CD4 sejtfelszíni markert hordozó T helper (Th) sejt. Eltérő citokin termelésük alapján további alcsoportokra (Th₀, Th₁, Th₂) különíthetők el. Míg a Th₁ sejtek elsősorban IL-2-t, IFN-γ-t, IL-12-t szekretálnak, addig a Th₂ sejtek IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 citokineket termelnek. Egyes tanulmányok leírták, hogy Th₁ túlsúly figyelhető meg szerv-specifikus autoimmun betegségekben, míg Th₂ dominancia jellemző például a szisztémás sclerosis és az allergiás megbetegedések esetén (9, 10). A jelen munkánk célja az volt, hogy a krónikus idiopátiás urticariás betegek citokin mintázatát tanulmányozzuk.

Anyagok és módszerek

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinika Allergológiai szakrendelésén gondozott 22 krónikus idiopátiás urticariás beteget vizsgáltunk (4 férfi, 18 nő), akik átlagéletkora 40 év (11-76) volt, és akik bőrtünetei átlag 16 hónapja álltak fenn. A kivizsgálás során részletes anamnézis felvétel után fizikális és laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk, ill. diétát alkalmaztunk, melyek segítségével az urticaria vasculitis, a fizikális urticariák, valamint az étel- és gyógyszerallergiák kizárhatók voltak. Egy betegnél sem találtunk gócfertőzést, illetve *Helicobacter pylori* asszociált gastritist. 14 betegnél (63%) pozitív autológ szérum tesztet tudtunk detektálni, 2 betegnél (9%) pedig anti-thyreoid

antitestet találtunk. Kontrollként 22 egészséges önkéntest vizsgáltunk (6 férfi, 16 nő), akik átlagéletkora 36 év (15-60) volt és semmilyen bőr-, ill. allergológiai betegségben nem szenvedtek.

A laboratóriumi vizsgálatok a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

Immunglobulin szintek vizsgálata

A szérum IgG, IgA, IgM és totál IgE szinteket nephelométer segítségével határoztuk meg (Behring nephelométer).

Allergén specifikus IgE meghatározása

Az inhalatív és étel allergének elleni specifikus IgE szintjét „Allergoset-IgE Food” és „Allergoset-IgE Inhalant” kitek segítségével mértük (INTEX Diagnostica, Basel).

A limfocita szubpopulációk és aktivált T sejtek meghatározása

A sejtfelszíni CD markerek meghatározása heparinnal alvadásgátolt vérből történt. A vizsgálatok során fluoreszcens festékekkel konjugáltított monoklonális ellenanyagokat használtunk: anti-human CD3-FITC (Fluorescein Isothiocyanate), anti-human CD4-PE (Phycoerythrin), anti-human CD8-FITC, anti-human CD19-PerCP; SIGMA, St. Louis. A festés és a fixálás után a mérés COULTER EPICS XL-4 áramlási citométeren történt. A fehérvérsejt szubpopulációkat nagyságuk és granulátságuk alapján különítettük el. A fel-tüntetett százaléktételek az adott markerre pozitív limfociták arányát mutatják a mintánként lemerített 5000 limfocitán belül.

Intracitoplazmatikus citokinek meghatározása

Az intracelluláris citokinek festését heparinnal alvadásgátolt vérből végeztük a Becton Dickinson „Intracellular Staining Procedure” utasításai szerint. Mivel a nyugvó limfociták citokintartalma alig detektálható, ezért a sejteket négy órán keresztül stimuláltuk 25 ng/ml phorbol-myristate-acetate-tal (PMA) (SIGMA) és 1 ng/ml Ionomycin-nel (SIGMA) 37 °C-on 5%-os CO₂ koncentráció biztosítása mellett. A termelődött citokinek kiürülését Brefeldin-A-val (10 µg/ml) (SIGMA) gátoltuk. A stimulálást követően először a sejtfelszíni CD4 és CD8 molekulákat jelöltük meg speciális monoklonális ellenanyagokkal (mEa). A sejteket 30 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk 15 µl quantum red-del (QR) konjugáltított anti-CD4, illetve CD8 mEa-gal (SIGMA). Ezt követően lizáltuk az eritrocitákat és fixáltuk a sejteket (Becton Dickinson FACS lizáló oldat, 10 perc szobahő, sötét), majd permeabilizáltuk a sejtmembránt (Becton Dickinson, FACS permeabilizáló oldat, 10 perc, szobahő, sötét). A sejtmembrán átjárhatósága teszi lehetővé azt, hogy az intracelluláris IFN-γ-t, IL-4-t, IL-10-t és IL-13-t specifikus mEa-ok segítségével azonosítsuk (anti-IFN-γ-FITC/anti-IL-4-PE mEa, Becton Dickinson, Mountain View, CA 20 µl; anti-IL-10-PE mEa, Caltag, San Francisco CA, 10 µl; anti-IL-13-PE mEa, 20 µl; Becton Dickinson, 30 perc inkubálás szobahőn, sötétben). Végül a sejteket 1%-os paraformaldehid oldattal fixáltuk.

A mintákat COULTER EPICS XL-4 áramlási citométerrel mértük le és értékeltük. A T helper, illetve T citotoxikus limfocitákat fény-szórás paramétereik és sejtfelszíni CD4, illetve CD8 pozitivitásuk alapján azonosítottuk. Minden mintából legalább 5000 sejtet vizsgáltunk, és meghatározva a jelölt citokineket expresszáló CD4+ vagy CD8+ sejtek százalékos arányát, következtettünk a különböző limfocita szubpopulációk arányára.

Szolubilis citokin szintek vizsgálata

ELISA technika segítségével határoztuk meg a szérumban keringő citokinek (IL-4, IL-10 és IFN-γ) koncentrációját (Pharmingen, anti-human OptEIA ELISA setek).

Statisztikai analízis

A szignifikancia szintek meghatározására kétmintás T-próbát alkalmaztunk.

Eredmények

Szérum immunglobulin szintek

A szérum immunglobulin szintjeit vizsgálva az IgM, IgA, IgG esetén nem tapasztaltunk eltérést a kontroll csoport

értékeihez képest. Az IgE szintje a krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegekben mérsékelten emelkedett volt, de ez az eltérés nem volt szignifikáns (1. táblázat).

	IgG	IgA	IgM	IgE
Kontrollok (g/l) átlag ± szórás	11,2 ± 2,3	1,8 ± 0,7	0,9 ± 0,3	96,8 ± 21
KIU (g/l) átlag ± szórás	10,6 ± 2,4	2,0 ± 0,8	1,3 ± 0,6	146 ± 111

1. táblázat

Szérum immunglobulin szintek a krónikus urticariás betegekben összehasonlítva az egészséges kontrollokéval

Limfocita szubpopulációk meghatározása

A sejtfelszíni CD markerek vizsgálata során a CD3+, CD4+, CD8+, illetve CD19+ sejtek esetén jelentős eltérést nem tudtunk detektálni az egészséges és beteg populáció értékei között.

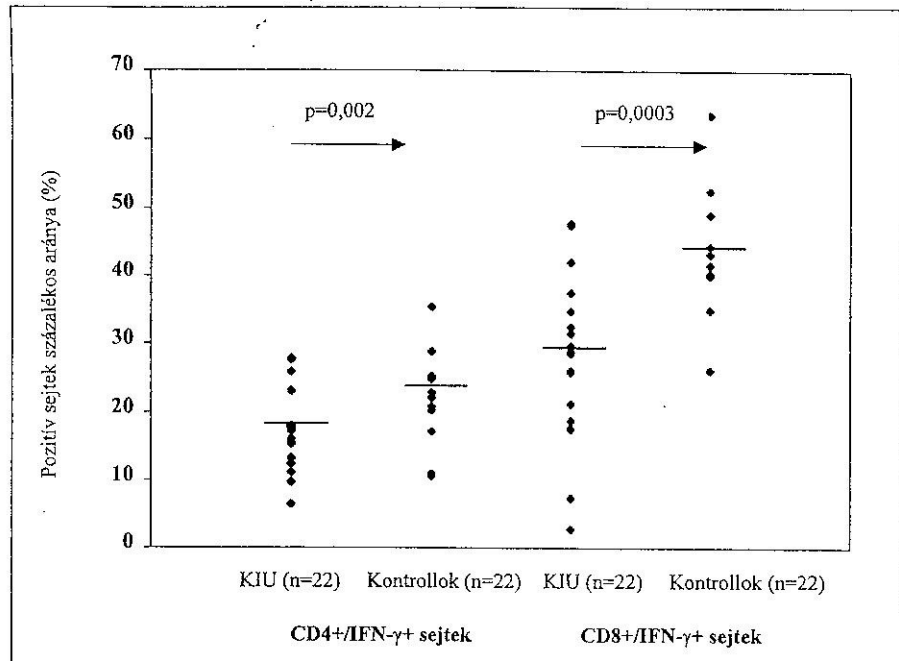
A CD3+ T limfocitákon belül az aktivált T sejtek százalékos arányát is vizsgáltuk. A HLA-DR-t (késői aktivációs marker) expresszáló T limfociták arányának szignifikáns emelkedését tapasztaltuk a krónikus urticariás betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest, míg a korai aktivációs marker (CD69) esetén nem tapasztaltunk eltérést.

Intracitoplazmatikus citokinek

A limfociták intracelluláris citokineinek vizsgálata során elsőként az IFN- γ expresszióját határoztuk meg. Mind CD4+, mind CD8+ T sejtek esetén szignifikánsan csökkent expressziót tapasztaltunk a KIU-s betegekben (1. ábra). Az IL-10 expresszióját tanulmányozva a krónikus idiopátiás urticariás betegekben a T helper és T citotoxikus sejtek szignifikánsan emelkedett IL-10 expresszióját detektáltuk a kontroll csoportban mért expresszióhoz képest (2. ábra). További vizsgálataink során a CD4+ T limfociták szignifikánsan csökkent IL-4 expressziót mértük, míg a CD8+ T sejtek emelkedett IL-4 expressziója volt kimutatható a betegcsoportban az egészséges kontrollokhoz képest, mely eltérés azonban nem volt szignifikáns (2. táblázat). Ugyanakkor a CD4+ T limfociták és CD8+ T limfociták IL-13 expressziója a betegcsoportban nem szignifikáns emelkedést mutatott a kontroll csoporthoz képest (2. táblázat).

Szolubilis citokin szintek

A szérumban ELISA technika segítségével határoztuk meg a keringő IL-4, IL-10 és IFN- γ koncentrációját. Valamennyi citokin esetén emelkedett szérumban koncentrációt mutattunk ki, de az eltérések nem voltak szignifikánsak az egészséges kontroll csoporthoz képest.



1. ábra

T helper és T citotoxikus sejtek IFN- γ expressziója a krónikus idiopátiás urticariás és kontroll populációban. Minden egyes pont egy-egy beteg eredményét reprezentálja. A vízszintes vonal minden csoportban az eredmények átlagát mutatja

Megbeszélés

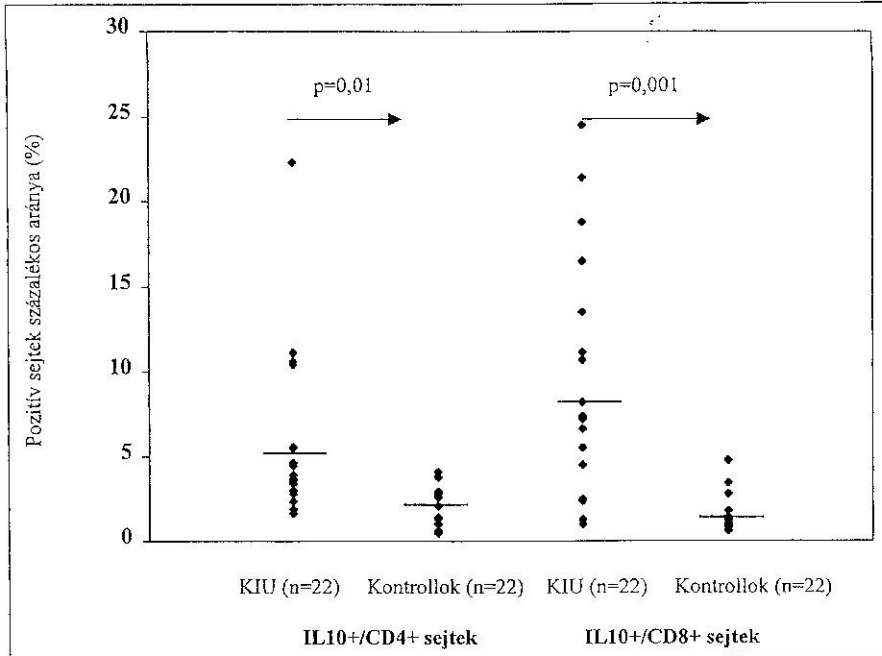
A krónikus urticariás betegek egy specifikus csoportját képezi az úgynevezett krónikus idiopátiás urticaria (KIU). Az utóbbi évek kutatásai alapján az idiopátiás urticaria egy részének hátterében autoimmun eredet mutatható ki, a betegek 27-50%-ának szérumban IgE receptor α lánc (Fc ϵ RI α) ellenes autoantitestek detektálhatók (11). Ezen antitestek jelenlétére az autológ szérumban teszt pozitívítása utal. Ma már az autoimmun KIU klinikai diagnosztikájának felállításához ez a teszt nélkülözhetetlen (12). Több megfigyelés is alátámasztja a Th₁ dominanciát bizonyos szervspecifikus autoimmun betegségekben, míg Th₂ túlsúly jellemző az allergiás megbetegedéseket. Jelen tanulmányunkban arra kerestünk választ, hogy kimutatható-e jellegzetes Th₁ vagy Th₂ túlsúly a krónikus idiopátiás urticariás betegekben.

A szérumban immunglobulin szinteket vizsgálva megállapítható, hogy az IgG, IgA és IgM szintek esetén nem találtunk különbséget a betegcsoport és az egészséges kontrollok kö-

	IL-4/CD4 (%)	IL-4/CD8 (%)	IL-13/CD4 (%)	IL-13/CD8 (%)
Kontrollok (n = 22)	1,1 ± 0,71%	0,59 ± 0,72	0,14 ± 0,09	0,17 ± 0,13
KIU (n = 22)	0,5 ± 0,86%	1,22 ± 4,04	0,21 ± 0,31	0,43 ± 0,48
Szignifikancia szint	0,03	n.s	n.s	n.s.

2. táblázat

A krónikus idiopátiás urticariás betegek CD4+ és CD8+ T limfocitáinak IL-4 és IL-13 expressziója. (n.s. = nem szignifikáns)



2. ábra

A betegek és egészséges kontrollok CD4+ és CD8+ T sejtjeinek IL-10 expressziója szignifikánsan különbözik egymástól. Minden egyes pont egy-egy beteg eredményét reprezentálja. A vízszintes vonal minden csoportban az eredmények átlagát mutatja

zött. Az összIgE szintje a krónikus idiopátiás betegeknél kissé magasabb volt, mint a kontroll populációban, de ez a különbség nem volt szignifikáns. Allergén specifikus IgE nem volt megfigyelhető a KIU-s betegeinkben. *Sarboe és munkatársai* saját eredményükhöz hasonlóan normál totál IgE szintet mutattak ki krónikus idiopátiás urticariás betegek-szérumban. Alacsonyabb szérumban IgE szintet találtak azoknál a betegeknél, akiknek keringő anti-FcεRIα-juk vagy anti-IgE antitestjeik voltak, szemben azokkal a betegeknél, akik autoantitesttel nem rendelkeztek (13).

Sejtes vizsgálataink során először a limfocita szubpopulációk meghatározását végeztük el perifériás vérből. A beteg populációban nem volt különbség a CD3+, CD4+, CD8+ és CD19+ T és B sejtek eloszlásában a kontroll egyénekhez képest. *Malet és munkatársai* szignifikánsan csökkent CD8+ T limfocita számot detektáltak a KIU-s betegek perifériás vérében (14), valamint *Barlow és munkatársai* a KIU-s betegek szövettani mintáinak T sejtjeiben CD4+ dominanciát mutatott ki, a CD8+ sejtekkel szemben (15). Ezt követően a CD3+ T limfocitákon belül az aktivált T sejtek százalékos arányát vizsgáltuk. A HLA-

DR-t expresszáló T limfociták arányának szignifikáns emelkedését tapasztaltuk a beteg populációban az egészséges kontrollhoz képest, míg a korai aktivációs marker esetén nem találtunk eltérést.

A limfociták intracelluláris citokinjeinek vizsgálata során a CD4+ és CD8+ T sejtek szignifikánsan magasabb IL-10 expresszióját detektáltuk. Ezzel szemben a T helper és T citotoxikus sejtek IFN-γ expressziója a KIU-s betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges alanyoknál. Megmértük a CD4+, illetve a CD8+ T sejtek intracelluláris IL-4 és IL-13 arányát is. Eredményeink azt mutatták, hogy az IL-4-t termelő CD4+ T limfociták száma szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban, mint az egészséges kontrollokban. A CD8+ T limfociták IL-4 termelése, illetve a CD8+ és CD4+ T limfociták IL-13 termelése nem mutatott szignifikáns eltérést a betegek és a kontrollok között.

A citokin termelés alapján megállapítható, hogy a CD4+ T helper, mind a CD8+ T citotoxikus limfociták IL-10 termelése jelentősen emelkedett a krónikus idiopátiás urticariás betegeknél. Az IL-10 egy immunreguláló citokin, melyet a Th₁ és Th₂ sejtek egyaránt termelnek és elsősorban gátló hatást fejt ki ezen sejtek proliferációjára és cito-

kin termelésére. Eredményeink birtokában elképzelhető, hogy a fokozott IL-10 termelés következtében vált mind a T helper, mind a T citotoxikus limfociták IFN-γ termelése nagymértékben gátoltá. Az IL-10 gátló hatása a Th₂ sejtekben is csökken az intracelluláris IL-4 expresszió. A CD8+ sejtek IL-4 expressziójának emelkedése talán a csökkent IFN-γ szinttel magyarázható, hiszen az IFN-γ képes gátolni a Th₂ citokinek expresszióját, de egy csökkent IFN-γ szint ezt a gátló hatást nem képes kifejteni. Irodalmi adatok szerint az IL-10 gátló hatása az IL-13 termelésére nem jelentős, ez a tény lehet magyarázata az emelkedett IL-13 szintnek.

Az irodalomból ismert, hogy az IL-10 regulatorikus citokinnek gátló hatása mellett immunstimuláló hatása is megfigyelhető különösen a B sejtekre. Ezen stimuláló hatás hozzájárulhat a KIU-s betegeknél megfigyelt autoantitest termeléséhez. Vizsgált betegeink mindegyikében az autoantitestek jelenlétének igazolására az autológ szérumban tesztet végeztük el. A 22 betegből 14 betegnél tapasztaltunk pozitív és negatív autológ szérumban tesztelhető betegcsoportok adatait. Az így összevetett eredmények tanulmá-

nyozása során nem találtunk lényegi eltérést a két csoportban mért immunoglobulin szintek, CD marker értékek és citokin expresszió érték tekintetében, bár a két csoport betegszáma nem volt elég nagy szignifikancia számolásra.

Munkánk elsőként számol be a krónikus urticariás betegek perifériás limfocitáinak citokin mintázatáról. További kutatás szükséges még a KIU-s betegek bőr lézióiban megjelenő citokin mintázatok vizsgálatához. A kérdés megválaszolása, vajon van-e különbség a KIU-s betegek perifériás vérének, illetve bőrtüneteinek citokin mintázata között, még várat magára.

IRODALOM

1. Dobozy A., Husz S.: Az urticaria és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle.* (1996) 1, 371-372.
2. Szegedi A., Irinyi B., Hunyadi J.: A krónikus urticaria. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2002) 78, 101-106.
3. Greaves M. W., O'Donnell B. F.: Not all chronic urticaria is „idiopathic”! *Exp. Dermatol.* (1998) 7, 11-13.
4. Sabroe R. A., Greaves M. W.: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch. Dermatol.* (1997) 133, 1003-1008.
5. O'Donnell B. F., O'Neill C. M., Welsh K. I.: HLA associations in chronic urticaria. *J. Invest. Dermatol.* (1994) 103, 412.
6. Leznoff A., Sussman G. L.: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J. Allergy. Clin. Immunol.* (1989) 84, 66-71.
7. O'Donnell B. F., Barr R. M., Kobza Black A., Francis D. M., Kermani F., Niimi N., Barlow R. J., Winkelmann R. K., Greaves M. W.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* (1998) 138, 101-106.
8. Grattan C. E. H., Francis D. M., Slater N. G. P., Barlow R. J., Greaves M. W.: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* (1992) 339, 1078-1080.
9. Del Prete G.: The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. *Int. Rev. Immunol.* (1998) 16, 427-455.
10. Singh V. K., Mehrotra S., Agarwal S. S.: The paradigm of the Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol. Res.* (1999) 20, 147-161.
11. Greaves M. W.: Chronic urticaria. *J. Allergy. Clin. Immunol.* (2000) 105, 664-672.
12. Bakos N., Mészáros Cs., Hunyadi J.: Immunológiai vizsgálatok chronicus urticariában. *Orvosi Hetilap.* 136 (48), 2603-2608.
13. Sabroe R. A., Seed P. T., Stat C., Francis D. M., Barr R. M., Kobza-Black A., Greaves M. W.: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1999) 40, 443-450.
14. Malet A., Engel P., Huguet J., Garcia-Calderon P. A.: Immunologic parameters in chronic urticaria. *Allergol. Immunopathol. Madr.* (1986) 14 (5), 375-381.
15. Barlow R. J., Ross E. L., MacDonald D. M., Kobza-Black A., Greaves M. W.: Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy.* (1995) 25, 317-322.

Érkezett: 2002. X. 31.

Közlésre elfogadva: 2002. XI. 12.