

*Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Dr. Remenyik Éva),*

*III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratórium (Prof. Dr. Sipka Sándor),
Népegészségügyi Iskola (igazgató: Prof. Dr. Ádány Róza)*

Krónikus urticariában végzett klinikai és laboratóriumi vizsgálatok Clinical and laboratory examinations in the chronic urticaria

IRINYI BEATRIX DR., SZÉLES GYÖRGY DR., GYIMESI EDIT DR., TUMPEK JUDIT DR.,
HERÉDI EMESE DR., HUNYADI JÁNOS DR., SZEGEDI ANDREA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus urticariás esetek 35%-át a fizikális urticaria (FU), 25%-át autoimmun urticaria (AIU), és 35%-át a krónikus idiopathiás urticaria (CIU) esetek képviselik.

Az AIU, FU és CIU csoportok klinikai és laboratóriumi paramétereiben megfigyelhető különbségeket vizsgáltuk. Az AIU diagnózisát a basophil CD63 assay pozitivitása esetén mondtuk ki. Nemzetközileg elfogadott kérdőív segítségével vizsgáltuk a betegség demográfiai adatait, a tünetek súlyosságát és társulását allergiás és autoimmun betegségekkel. Az elvégzett immunoassay vizsgálatok mellett a terápia hatékonyságát is tanulmányoztuk.

Az AIU csoportban kifejezett női dominanciát észleltünk. A totál urticaria score tekintetében szignifikáns különbséget találtunk az AIU és CIU ($p=0,013$), valamint az AIU és az urticaria facticia (UF), illetve az AIU és a kolinerg urticaria (KU) betegcsoportok között ($p=0,05$, $p=0,038$). Az AIU csoportban gyakrabban figyeltünk meg társuló autoimmun megbetegedést az autoanamnézisben ($p<0,001$), illetve egyéb urticaria előfordulását a családi anamnézisben ($p<0,001$), valamint gyakrabban detektáltuk pajzsmirigy-ellenes antitestek jelenlétét a betegek között. Az antihisztamin terápia kevésbé hatékonynak bizonyult az AIU csoportban (12,8%), összehasonlítva a FU (70,3%), illetve CIU (68,6%) tapasztalattal, de nem volt szignifikáns különbség az antihisztamin terápiára adott válaszban a CIU és FU csoport értékei között.

Az autoimmun alcsoport képviseli a krónikus urticariák leg súlyosabb formáját.

Kulcsszavak:

**antihisztamin terápia - autoimmun urticaria
- fizikális urticaria - krónikus idiopathiás
urticaria**

SUMMARY

Physical urticaria (PU) is estimated at around 35 %, autoimmune urticaria (AIU) at 25 % and chronic idiopathic urticaria (CIU) at 35% of all chronic urticaria cases.

Differences in clinical and laboratory parameters among AIU, PU and CIU groups were examined. AIU was diagnosed if basophil CD63 assay was positive. Demographic data, severity of symptoms, and association with allergic and autoimmune diseases were analysed by the aid of a questionnaire. Immunoassays were carried out and the effectiveness of therapy was also investigated. Concerning the urticaria score, AIU patients had significantly higher total urticaria score than patients with CIU, dermatographism (D) or cholinergic urticaria (C) ($p=0.013$, $p=0.05$, $p=0.038$). AIU was more frequently associated with autoimmune diseases in the personal ($p<0.001$), and with other types of urticaria in the family history ($p<0.001$). Also anti-thyroid antibodies were more frequently detected in the AIU group. Antihistamine therapy was less effective in the AIU group (12.8%) than in the PU (70.3%) and CIU groups (68.6 %), but there were no significant differences between the CIU and PU groups regarding the effectiveness of antihistamine therapy.

The autoimmune subgroup represents the most severe form of chronic urticaria.

Key words:

**antihistamine therapy - autoimmune
urticaria - physical urticaria - chronic
idiopathic urticaria**

A krónikus urticaria gyakori bőrgyógyászati kórkép, mely Greaves szerint a populáció 0,1-3%-át érinti (1). Krónikus urticariáról akkor beszélünk, amikor a csalánkiütések több mint 6 héten keresztül csaknem minden nap jelentkeznek. Ez a komplex bőrbetegség a betegek életminőségének romlását okozza a rohamszerűen je-

lentkező csalánkiütések, az állandó viszketés, valamint a következetes alvászavarok miatt. Az esetek közel felében angioödémás panaszok is jelentkeznek és a bőrtünetek sokszor évekig tarthatnak. A betegség nehezen kezelhető, ezért valamennyi orvos számára nagy kihívást jelent.

A krónikus urticaria etiológiája heterogén (1, 2). Kiváltásában különböző immunológiai és nem immunológiai faktorok szerepelhetnek, de sok esetben a valódi kiváltók nem derült ki. A *Grattan és mtsai* által 2002-ben leírt csoportosítás a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható (3). Megfigyeléseik szerint a krónikus urticaria ritkábban kialakulhat pseudoallergiás reakció (4%), lokális infekció (4%) vagy urticaria vasculitis (5%) talaján. Jóval gyakrabban, az esetek több mint egyharmadában fizikális urticariát (FU) véleményeztek (35%), míg az autoimmun urticaria (AIU) diagnózisát 24%-ban tudták felállítani. Amennyiben a részletes vizsgálatok ellenére sem derül fény a kiváltó okra, akkor a krónikus idiopathiás urticaria (KIU) kimondható (28%) (1. ábra).

Autoimmun urticaria

Az utóbbi évtizedben számos kutatócsoport vizsgálta a krónikus urticaria egy speciális csoportját, az AIU-t. *Grattan és mtsai* leírták, hogy a KIU betegek 58%-ában a saját szérum intracutan beadása után urtica jelenik meg a betegség aktív szakaszában, míg tünetmentes időszakban ez nem tapasztalható (4). *Hide* számolt be arról, hogy a krónikus urticariás betegek egy részének szérumában a nagy affinitású Fcε-receptor I α-lánca ellen (FcεRIα) termelődő IgG típusú autoantitestek is megfigyelhetők, melyek egészséges betegek bazofil sejteiben in vitro hisztamin felszabadulást mutattak (5).

Az AIU diagnosztikája nem könnyű. A klinikai kép alapján nem lehet elkülöníteni a KIU és AIU-t. Bár a megfigyelések szerint az AIU tünetei súlyosabbak, kifejezettebb a szövetekben az eozinofil degranuláció, a periférián pedig csökkent bazofil sejtszám mutatható ki, ezen eltérések segítségével sem állítható fel a biztos diagnózis. Az AIU diagnosztikájában gyakran használják az autológ szérum bőr tesztet (autologous serum skin test: ASST), mely rutin, szűrő módszernek számít. Ez a teszt nem azonosítja a betegek autoantitestjeit, ugyanakkor a szérum autoreaktivitását igazolja. Az autoreaktivitás utalhat a funkcionális anti-FcεRIα autoantitest, az anti-IgE antitest, illetve egyéb szérumfaktorok jelenlétére. Ennek a funkcionális módszernek előnye, hogy gyors és könnyen kivitelezhető. A teszt szenzitivitása közel 70%-os, specificitása pedig 80%-os. ASST pozitívítást az aktív KIU betegek 50-60%-ában lehet kimutatni, de nem lehet demonstrálni a FU betegeknél vagy egészséges kontrolloknál (6). Gyakran pozitív az eredmény olyan betegeknél is, akik többféle NSAID-ra érzékenyek (7). Az álpozitív reakció csökkentésére egyes szerzők az ASST 1/10 hígítású szérummal való kivitelezését javasolják (8). Az AIU definitív diagnózisához általában további vizsgálatok, egyéb funkcionális vagy kötődési próbák elvégzése szükséges. A gyakorlatban az egyik leggyakrabban használt funkcionális módszer a hisztamin felszabadulási teszt (histamine release assay: HR). Jelenleg ez a legáltalánosabban elfogadott eljárás az autoantitestek kimutatására az AIU-ban. Bár az eljárás időigényes és nehéz a standardizálása, mégis „gold standard”-ként említi az irodalom. A módszer azon alapul, hogy az AIU betegek szérumában keringő funkcionális autoantitestek hisztamin

felszabadulást váltanak ki egészséges egyénekből izolált bazofil granulocitákból, melynek méréséhez az ELISA vagy RIA technikát alkalmazzák.

Az AIU diagnosztikája jelenleg nem megoldott. Új, könnyen kivitelezhető, elsősorban funkcionális eljárások alapuló tesztekre lenne szükség, melyek a funkcionális IgE vagy FcεRI ellenes autoantitestek gyors és megbízható kimutatására alkalmasak. Munkacsoportunk egy új módszert, a bazofil sejtfelszíni CD63 expresszió áramlási citométerrel történő kimutatásán alapuló próbát (CD63 assay) alkalmazta az AIU diagnózisának pontosítására (9). A CD63 molekula egy tetramer fehérje, melyet a nyugvó bazofil leukociták nem expresszálnak, de aktiváció után nagy intenzitással fokozódik a megjelenésük a sejtfelszínen. Az AIU betegek autológ szérumával történt inkubációt követően a bazofil sejtek felszínén a CD63 molekula expressziója figyelhető meg. Kettős jelölést alkalmaztak: az anti-IgE monoklonális antitestek megjelölték a bazofil sejteket, míg az anti-CD63 monoklonális antitesttel a bazofilek közül azokat jelölték meg, melyek felszínükön CD63 aktivációs markert expresszáltak, vagyis aktivált állapotba kerültek. Áramlási citofluoriméterrel a kettős pozitív sejteket határozták meg, így detektálták az aktivált bazofil sejtek százalékos arányát.

A krónikus urticaria terápiája is komplex feladat és kihívást jelent a kezelőorvos számára. Amennyiben kiváltó ágens kimutatható, akkor annak eliminálása a legfontosabb. Gyógyszeres kezelésként első lépésben a felszabadult hisztamin okozta klinikai tünetek megelőzése a legfontosabb. A receptorokat lefedő, így hatásukat semlegesítő gyógyszerek a H1 receptor antagonisták, melyek monoterápiában elsőként választható készítmények. A kezelést második generációs, nem szedáló antihisztaminokkal érdemes kezdeni, különösen az iskolába járó, és rendszeresen autót vezető betegeknél. Az éjszaka kínzó viszketéssel járó és emiatt álmatlanságot okozó formáknál első generációs antihisztaminok adása javasolt. Ezek hatástalansága esetén érdemes kombinálni két H1 receptor blokkolóval, vagy egy H1 és egy H2 receptor antagonistát (10, 11, 12). Az antihisztamin kezelés ineffektivitásakor a hazai terápiás protokollban szereplő ún. Müncheni sémát gyakran alkalmazzuk (antibiotikum, antimikotikum és parazita ellenes készítmények kombinációja). Amennyiben ez a terápia is eredménytelen, több irodalmi közlés is második terápiás lépésként az alacsony vagy közepes dózisú szisztémás kortikoszteroid kezelést javasolja (12). A kortikoszteroid elsősorban a LPR reakció során kialakult gyulladást csökkenti. Jól ismertek a hosszú távú kortikoszteroid kezelés mellékhatásai, ezért csak a rövid ideig való alkalmazás indikált. Az autoimmun urticaria azon eseteiben, amikor a fent említett terápiára javulás nem következik be, több közlés számol be plazmaferezisről, nagy dózisú intravénás immunglobulin, valamint a cyclosporin sikeres alkalmazásáról (13, 14). Az urticaria patomechanizmusa alapján jól ismert, hogy számos mediátor, citokin és eikozanoid is fontos szerepet tölt be az allergiás folyamatban. Az utóbbi évtizedek fontos gyógyszerkutatói törekvése olyan készítmények létrehozása, melyek a leukotriének és citokinek keletkezését és felszabadulását blokkolják, így hatékony gyógyszerek lehetnek a csalánkiütés kezelésében.

Célkitűzések

Munkánk során tanulmányoztuk a módosított bazofil CD63 expressziós vizsgálat alkalmazhatóságát a klinikai gyakorlatban. A három leggyakrabban előforduló krónikus urticaria csoportot (FU, KIU, AIU) úgy hasonlítottuk össze, hogy az AIU diagnózisának felállítása a CD63 assayvel történt. A FU betegek diagnosztizálására fizikális tesztek alkalmaztunk és elsőként vállaltuk, hogy összehasonlíttuk a KIU, a FU és az AIU betegcsoportokat. Összehasonlítottuk a krónikus urticariás betegek demográfiai adatait, és az urticaria súlyosságát az urticaria score paraméterek segítségével. Tanulmányoztuk a krónikus urticariás betegek egyéni ill. családi kórtörténetében az atopiás, az allergiás és az autoimmun betegségek előfordulását. Mindhárom betegcsoportban értékeltük a beállított terápia hatékonyságát.

Betegek és módszerek

A klinikai vizsgálatokba 109 krónikus urticariában szenvedő beteget vontunk be, FU, KIU és AIU csoportokra osztva őket. A betegek közül 27 férfi, 82 nő, átlagéletkoruk 39,8 év volt (13-74 év), a bőrtünetek átlagos fennállási ideje 24,7 hónap volt. Valamennyi betegnél részletes anamnézis felvételt, rutin laboratóriumi-, és fizikális vizsgálatokat végeztünk. Amennyiben a kórtörténet, a fenti vizsgálatok és a diéta alapján a lokális infekció, a gyógyszer- vagy az ételallergia etiológiai szerepe bizonyítható volt, a beteget nem választottuk be a vizsgálatba. Urticaria vasculitis lehetősége esetén biopsziát végeztünk, mely pozitivitása esetén a beteget szintén kizártuk a vizsgálatból. Amennyiben az anamnézis alapján a fizikális urticaria lehetősége felmerült, provokációs tesztek végeztünk, pozitív esetben az adott típusú fizikális urticaria diagnózisát állítottuk fel. Az ASST-t és CD63-assay-t minden betegen elvégeztük. Az AIU-t a CD63 teszt pozitivitása esetén véleményeztük. A 109 krónikus urticariás beteget egy nemzetközileg elfogadott kérdőív kitöltésére kértük. Azokat a betegeket, akiknél a krónikus urticaria több alcsoportja egyidejűleg is bizonyítható volt, kizártuk a vizsgálatból. Legalább 4 nappal a vizsgálatok előtt felfüggesztettük az antihisztaminok adását, ill. egy beteg sem részesült kortikoszteroid vagy immunuszuppresszív terápiában.

Laboratóriumi vizsgálatok

Donor sejtek a BAT és HR teszt vizsgálatokhoz

Két szennitizált atopiás donor (D_{A1} , D_{A2}) és egy nem atopiás donor (D_{NA}) bazofil sejtjein végeztük a kísérleteket. Szérum IgE szintjük a következő volt: 842, 1464, 24 kU l⁻¹. Az atopiás donorjaink atopiás dermatitisben és allergiás rhinitisben szenvedtek. A vizsgálatok előtt egy héttel antihisztamin kezelés nem történt.

A donor sejtek szeparálása

Az D_A és D_{NA} donorból származó, etiléndiamin-tetraecetsav (EDTA) által antikoagulált, 24 ml teljes vért 6% Macrodexen ülepítettük 45 percig 37 °C-on. A fehérvérsejt frakciót leszállítottuk, majd hideg Hepes-EDTA pufferrel kétszer átmostuk. Ezt követően Ca^{2+} és Mg^{2+} iont tartalmazó HEPES pufferben reszuszpendáltuk a sejteket (10⁷/ml). Ezután 50 µl sejtet 50 µl krónikus urticariás szérummal (1:1-es, 1:5-ös és 1:10-es hígításban) vagy pufferrel inkubáltunk 40 percen át 37 °C-on. A reakciót jégfürdővel és 900 µl jéghideg Ca^{2+} -, Mg^{2+} - és BSA-mentes Hepes puffer hozzáadásával állítottuk le. Ezt követően a sejteket 5 percig centrifugáltuk 500g-n 4 °C-on. A sejt-szuszpenziót monoklonális antitestekkel festettük a CD63 BAT kiviteléhez. A felülúszót összegyűjtöttük, -70 °C-on tároltuk, majd elemeztük a hisztamin tartalmát.

Klinikai vizsgálatok

Fizikai tesztek

Ha az anamnézis alapján felmerült a FU-k valamelyikének lehetősége, egyszerű fizikális tesztek végeztünk. Az urticaria facticia (UF)

diagnosztizálására a dermografizmust használtuk: a hát bőrére tompa eszközzel egymást metsző vonalakat rajzoltunk. A kolínerg urticaria (KU) bizonyításához rutinszerűen specifikus provokációs tesztként aktív testmozgással emeltük a beteg testhőmérsékletét. Hideg urticaria igazolásához egy jégkockát helyeztünk 5 percre az alkarra, pozitív esetben a jéggel érintkező bőrfelszínen urtica jelent meg. A meleg urticaria fennállását melegpróbával (a beteg karjához 40°C-os meleg vizet tartalmazó kémcsövet érintettünk 4-5 percre) igazoltuk. A késői nyomási urticaria (KNYU) diagnózisának felállításához a bőrt tünetmentes területen 8 kg tömeggel 10-20 percre terheljük, majd 6-8 órával a súly levétele után jelentkezett az urtica.

Autológ szérum bőr teszt

Az autológ szérum bőr teszt (ASST) egy in vivo klinikai teszt a beteg szérumának in vitro bazofil hisztamin felszabadító aktivitásának detektálására (12). A beteg szérumából (melyet a beteg véreből 500 g fordulat 15 perces centrifugálás után nyertünk) 0,05 ml-t intracutan injektálunk a klinikailag tünetmentes alkar hajlító felszínébe. Negatív kontrollként 0,1 ml 0,9%-os fiziológiás sóoldatot, pozitív kontrollként 10 µg/ml töménységű hisztamin oldatot intracutan fecskendeztünk be 4-5 cm-es távolságokban. A reakciót 30 perccel a teszt elvégzése után vizsgáltuk: pozitívnak értékeltük a próbát, ha a szérum beadásának helyén kialakult hiperémiás csalánkiütés átmérője $\geq 1,5$ mm-rel nagyobb, mint a fiziológiás sóoldatra adott válasz. Abban az esetben, ha csak eritémát láttunk, negatívnak véleményeztük a reakciót.

Kérdőív

Minden beteg kérdőívet töltött ki, melyet az M. Kozel (Akadémiai Orvostudományi Központ, Bőrgyógyászati Részleg, Amsterdam) bocsátott rendelkezésünkre (15). Az űrlap alapján számos hiteles információt nyertünk a nemek közötti megoszlásról, a tünetek súlyosságáról és a betegség lefolyásáról. A személyes és családi anamnézist alaposan tanulmányoztuk figyelemmel kísérve más típusú urticaria, allergiás-, és autoimmun betegség előfordulását a beteg saját-, és családi anamnézisében.

Az urticaria súlyosságának mérése az urticaria score segítségével

A Breneman és mtsai által alkalmazott urticaria score-t használtuk fel a krónikus urticariás betegek súlyosságának megállapítására (16). A heterogén csoportot képező FU betegek vizsgálatánál csak a két leggyakrabban előforduló, súlyos tünetekkel járó és folyamatosan fennálló fizikális urticariát reprezentáló csoportnál (KU és UF) alkalmaztuk a súlyossági pontrendszer paramétereit. A skála használható a léziók lokalizációjának, méretének, fennállási idejének, az epizódok gyakoriságának és a viszketés intenzitásának leírására. A kiütések elhelyezkedésének osztályozása: 0: nincs kiütés, 1: a kiütések egy testrészre lokalizálódnak, 2: 2-3 testrészre lokalizálódnak, 3: generalizált kiütések. A léziók átlagos mérete: 0: nincs kiütés, 1: 1-2 cm, 2: 3-4 cm, 3: >4 cm. A csalánkiütések átlagos fennállási ideje: 0: nincsenek tünetek, 1: <60 perc, 2: 1-4 óra, 3: >4 óra. A tünetek megjelenési gyakoriságát a következőképpen pontoztuk: 0: nincs kiütés, 1: a léziók hetente 3-szor jelennek meg, 2: hetente 4-5-ször, 3: >6 -szor hetente. A viszketés súlyosságának mérésére egy vizuális, analóg 10-pontos skálát használtunk és az eredményeket átalakítottuk egy 4-pontos skálához. A viszketés intenzitása: 0: nincs, 1: enyhe, 2: mérsékelt, 3: súlyos a viszketés. Összeadva a pontokat a beteg összesített urticaria súlyossági indexét kaptuk meg (total urticaria score).

Terápiás protokoll

Valamennyi krónikus urticariás betegnél első lépésként hisztamin receptor antagonistát alkalmaztunk. A betegek először alacsony szedatív hatású, második generációs H1 receptor antagonistát kaptak (cetirizine 10mg/nap). Amennyiben a kezelésre nem reagáltak megfelelően, a cetirizine dózist emeltük (20mg/nap), ineffektivitás esetén kombináltan alkalmaztunk szedatív antihisztamint (hydroxyzine 2x25mg/nap) és H2 receptor antagonistát (cimetidine 2x400mg/nap). A terápiát eredménytelennek tekintettük a kifejezett szubjektív panaszok változatlan fennállása esetén vagy amennyiben a totál urticaria score értéke kevesebb, mint 50%-kal csökkent. Második vonalbeli szerként rövid ideig per os kortikoszteroidot (metilprednisolone 32mg/nap, 5 napon-ta 4 mg-mal csökkentve, így 5 hétig szedte a beteg a szisztémás szteroidot) alkalmaztunk a KIU és AIU betegeknek. Amennyiben az AIU betegeknek ez a kezelés is ineffektív volt, akkor 3. lépésként 3 hóna-

pon át cyclosporin kezelést alkalmaztunk 3 mg/kg/nap kezdő dózissal.

Statistikai analízis

A klinikai vizsgálatok eredményeit Fischer féle statisztikai próbával értékeltük.

A $P < 0,05$ -ös értéket tekintettük szignifikánsnak.

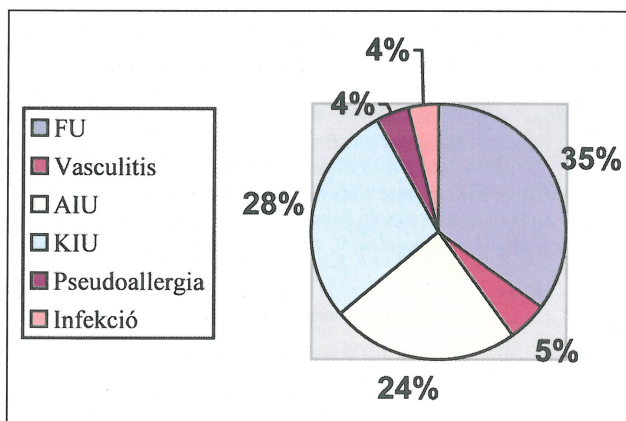
Eredmények

Klinikai vizsgálatok eredményei

109 krónikus urticariás betegből 58 (53,2%) esetben minősítettük pozitívnak az ASST-t, 47 (43%) esetben pedig a CD63 assay pozitivitást detektáltunk. 11 betegnél az ASST pozitívítás ellenére a CD63 teszt negatív lett, ezeket a betegeket a KIU csoportba soroltuk.

Demográfiai adatok

109 krónikus urticariás beteg közül 47 beteg (43%) szenvedett AIU-ban, 35 (32%) KIU-ban és 27 (25%) FU-ban (1. ábra). A krónikus urticariás betegek átlagéletkora $39,8 \pm 15,8$ (13-74) év volt. Az AIU alcsoportban az átlagéletkor $43,1 \pm 15,8$ év, a KIU alcsoportban $38 \pm 13,7$ év és a FU alcsoportban $32,7 \pm 17,8$ év volt. Az alcsoportok között az átlag életkorában nem találtunk szignifikáns különbséget.

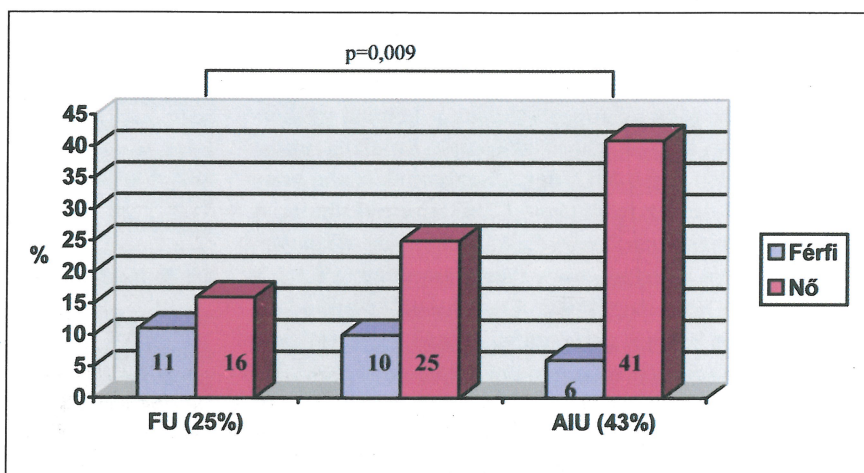


1. ábra

A krónikus urticaria hátterében álló okok

A krónikus urticariás betegek között a nő:férfi arány 3,0:1 (82:27), mely statisztikailag szignifikáns női dominanciát jelent ($p=0,02$). A nő:férfi arány az AIU csoportban 6,9:1 (41:6), a KIU csoportban 2,5:1 (25/10) és a FU csoportban pedig 1,5:1 (16/11). Szignifikáns különbséget a nemek megoszlásában csak az AIU és a FU csoportok között találtunk ($p=0,009$). A nőbetegek 50%-ának volt AIU-ja, 30,5%-ának KIU-ja és 19,5%-ának FU-ja, míg ugyanez az érték férfi betegek esetén a betegek 22,7%-a AIU, 37%-a KIU-s és 40,8%-a FU-s volt (2. ábra).

UF-t a FU-s betegek 48,1%-ban észleltünk (13/27), 33,3%-ában (9/27) KU-t, 11,1%-ában (3/27) KNYU és 7,4%-ában (2/27) hideg urticariát.



2. ábra

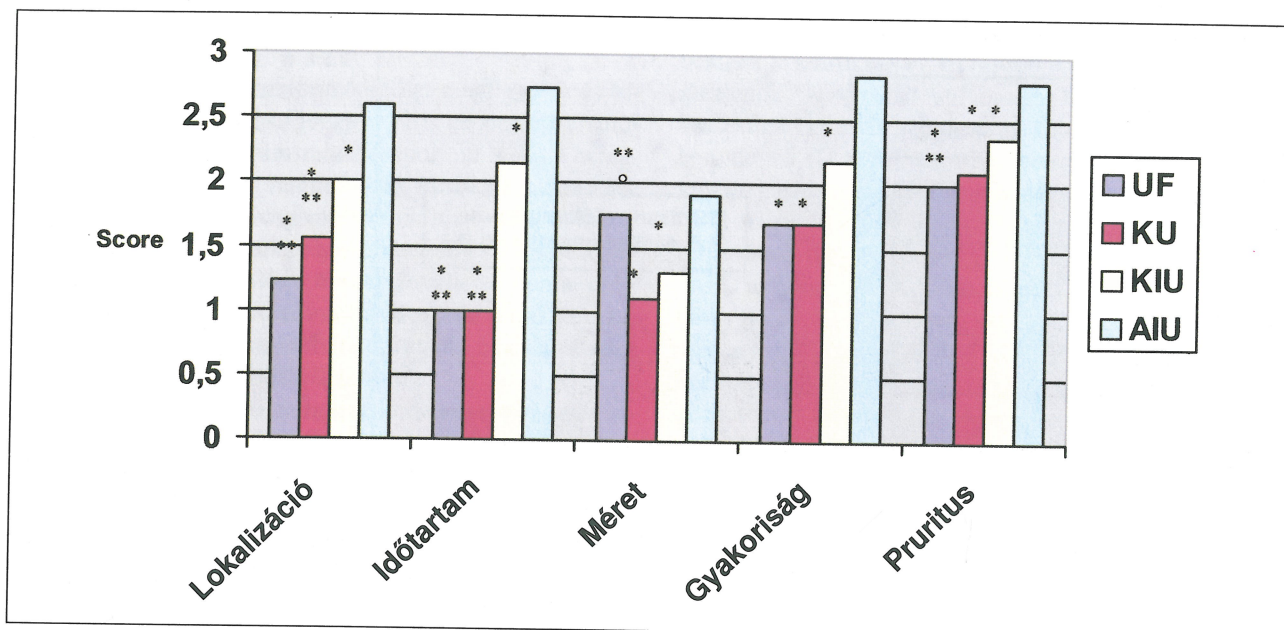
Krónikus urticariás betegek három alcsoportjának előfordulási gyakorisága és nemek szerinti megoszlása

Az urticaria score paramétereinek értékelése

A kiütések lokalizációjának vizsgálata. Az AIU-s betegek 93,6%-a számolt be arról, hogy a csalánkiütések kiterjedtek a teljes testfelszínre, míg a KIU alcsoportban a betegek 85,7%-ának voltak generalizált kiütései. Az UF-s betegek 7,7%-nál, a KU betegek 44,5%-nál észleltünk hasonlóan kiterjedt léziókat. Az AIU betegek lokalizációs score értéke 2,6, a KIU-nál 2,0, az UF-nál 1,23 és a KU-nál 1,55 volt (3. ábra). Szignifikáns különbséget találtunk az AIU és KIU ($p < 0,001$), AIU és UF ($p < 0,001$), illetve az AIU és KU ($p < 0,001$) betegek között. Szintén szignifikáns volt a különbség a KIU és KU ($p=0,043$) és a KIU és UF ($p < 0,001$) betegek között. Az eredmények nem mutatnak lényeges különbséget a KU és UF esetek között ($p=0,381$).

A kiütések fennállási idejének vizsgálata (megjelenéstől eltűnésig). Az AIU alcsoportban 9 óra volt az átlagos fennállási idő, mely 2,74 score értéket képviselt. A KIU betegek esetében 4,45 óra volt a kiütések átlagidőtartama, ez 2,14 score értéknek felelt meg, míg az UF betegekénél észlelt urtica fennállási idő 0,81 óra és 1,0 pont, illetve a KU betegekénél 0,79 óra, mely 1,0 pont volt (3. ábra). Az eredmények szignifikáns különbséget mutatnak AIU és KIU ($p < 0,001$), AIU és UF ($p < 0,001$) valamint az AIU és KU ($p < 0,001$) betegek között. Szintén szignifikánsnak mondható a KIU és UF ($p < 0,001$), illetve a KIU és KU ($p < 0,001$) esetek közti eltérés. Az UF-s és KU-s betegek összehasonlításakor talált különbséget nem találtuk szignifikánsnak ($p=0,662$).

A kiütés méretének vizsgálata. A 109 krónikus urticariás beteg csalánkiütéseinek átlagos nagysága $2,36 \pm 1,54$ cm volt. Az AIU-s betegeken az átlagos méret $3,1 \pm 1,8$ cm, a KIU-s betegeknél $1,9 \pm 1,1$ cm, az UF-s betegeken $2,4 \pm 1,5$ cm, míg KU-s betegeknél átlagosan $1,1 \pm 0,7$ cm. Az átszámított score értékek az AIU betegeknél 1,9, a KIU betegeknél 1,3, az UF betegeknél 1,76 és a KU betegeknél 1,1 pont volt (3. ábra). Szignifikáns volt a különbség az AIU és KIU ($p < 0,001$), illetve az AIU és KU ($p=0,015$) között, de az eredmények minimális eltéréseket



3. ábra

Az urticaria score paramétereinek értékelése. *Szignifikáns különbség az AIU csoporttól. **Szignifikáns különbség a KIU csoporttól. °Szignifikáns különbség a KU csoporttól

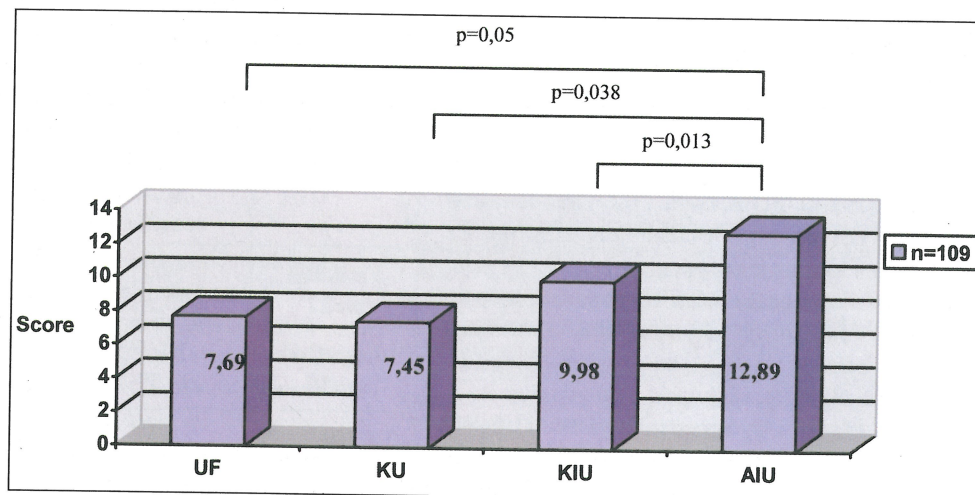
mutattak az AIU és UF betegek között is ($p=0,672$). Összehasonlítva a KIU-s és UF-s betegek kiütéseinek méreteit szignifikánsan nagyobb volt UF-ban ($p=0,035$) és nem mutatkozott jelentős különbség a KIU és KU betegek között ($p=1,000$), mely az UF és KU között azonban szignifikáns volt ($p=0,038$).

Az AIU betegek 85%-ában, a KIU 46%-ában, az UF 15,4%-ában, a KU pedig 11,1%-ában tapasztaltuk a bőrtünetek megjelenését hetente több mint 4 alkalommal. Eszerint az urticaria epizódok gyakorisága alapján megítélt átlagos pontérték az AIU-ban 2,85, a KIU-ban 2,17, míg az UF-ban és a KU-ban egyaránt 1,7. Ezen értékek alapján az urticaria epizódok gyakoriságában szignifikáns különbséget láttunk az AIU és KIU esetek között ($p<0,001$), illetve az AIU és UF, valamint az AIU és KU esetek között ($p<0,001$, $p<0,001$). Összehasonlítva a KIU-t az UF-val és a KU-val nem találtunk szignifikáns eltérést ($p=0,162$, $p=0,125$). A KU és az UF betegek között számottevő eltérés nem volt ($p=1,000$) (3. ábra).

Pruritus vizsgálata. A viszketési skála szerint az AIU-s betegek átlagos pontértéke 2,8, míg a KIU, az UF és a KU betegeké 2,37, 2,0 és 2,1 volt (3. ábra). Szignifikáns volt a különbség AIU és KIU ($p<0,001$), az AIU és UF ($p<0,001$), az AIU és KU ($p<0,001$) között. A

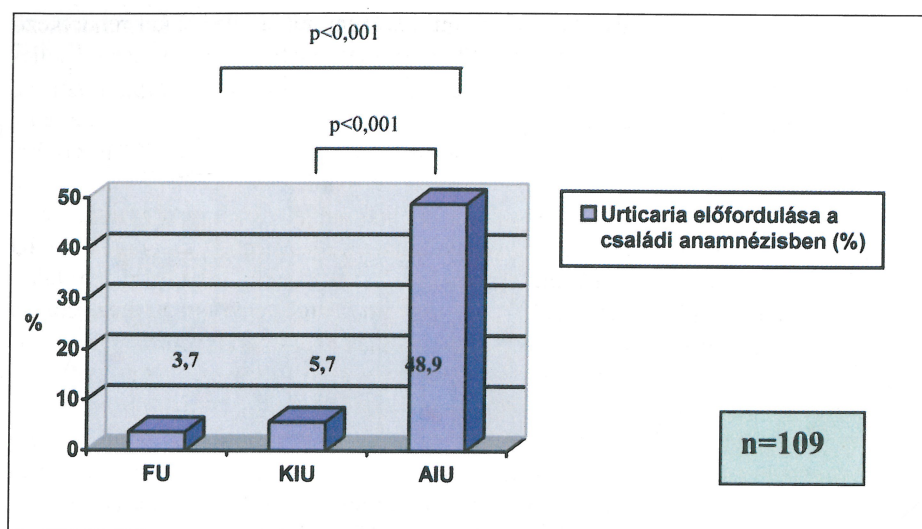
viszketési score érték szintén szignifikáns különbséget mutatott a KIU és UF betegek esetén ($p=0,030$), azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a KU és UF ($p=0,845$), illetve a KIU és KU ($p=0,178$) betegek viszketésbeli súlyossága között.

A fent említett paraméterek összegzésével számoltuk ki az összesített pontszámot, így minden egyes beteg rendelkezett egyéni urticaria score index-szel (= a betegség súlyossága). Az átlagos összesített súlyossági index az AIU-ban 12,89, a KIU-ban 9,98, az UF-ban 7,69 és a KU-ban 7,45 volt. Az összesített urticaria score pontszámok szignifikánsan különböztek az AIU és az UF ($p=0,05$), az AIU és KU ($p=0,038$), illetve az AIU és KIU ($p=0,013$) betegek esetén, de nem találtunk statisztikailag igazolható eltérést a KIU és UF ($p=0,707$), valamint a KIU és KU ($p=0,336$) betegek között (4. ábra).



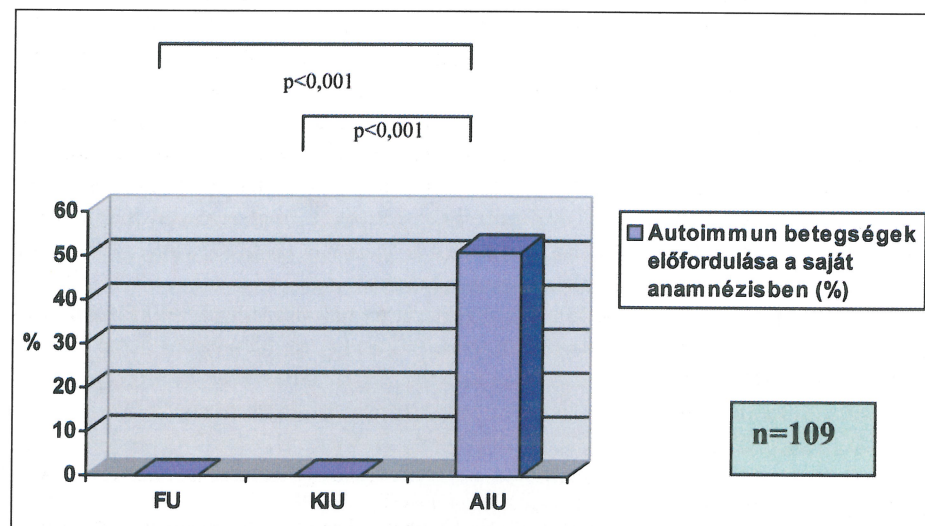
4. ábra

Betegek összesített urticaria score indexe



5a. ábra
Kísérő betegségek gyakorisága a családi anamnézisben

KIU és FU esetében. A betegek 22%-a (24/109) számolt be kórtörténetében autoimmun betegségről. Az AIU betegek több mint fele (51%-a, 24/47) említett kórelőzményében valamely más autoimmun betegséget, míg a KIU és FU betegek egyikénél sem találtunk erre példát. Így szignifikáns különbséget igazoltunk az AIU és KIU, illetve az AIU és FU csoportok között ($p<0,001$, $p<0,001$). Leggyakrabban autoimmun thyroiditis (44,6%, 21/47), rheumatoid arthritis (4,2%, 2/47) és vitiligo (17%, 8/47) fordult elő AIU esetekben (5b. ábra).



5b. ábra
Autoimmun betegségek előfordulása az egyéni anamnézisben a három krónikus urticaria csoportban

Terápia

Az antihisztamin terápia (a második generációs monoterápia, első generációs H1, illetve H2 antagonisták kombináció) a krónikus urticariás betegek 45%-ában (49/109) bizonyult hatékonynak. A FU betegek 70,3%-a (19/27), a KIU betegek 68,6%-a (24/35), míg az AIU betegek mindössze 12,8%-a (6/47) reagált az első lépésként alkalmazott terápiára. A második lépésként szisztémás kortikoszteroid terápiát alkalmaztunk a KIU-s betegek 31,4%-ánál (11/35) és az AIU betegek 87,2%-ánál (41/47). Ezen terápia hatékonynak bizonyult a KIU betegek 63,6%-ánál (7/11) és az AIU betegek

Kísérő betegségek a krónikus urticaria alcsoportjaiban

Az urticaria előfordulását a betegek családjaiban is vizsgáltuk. A krónikus urticariás betegek 23%-a (25/109) említette családi anamnézisében valamely urticaria típus jelenlétét. AIU betegek 48,9%-a (23/47), KIU 5,7%-a (2/35) és FU 3,7%-a (1/27) rendelkezett urticariára nézve pozitív családi anamnézissel. Ez szignifikáns különbséget jelentett az AIU és KIU ($p<0,001$), illetve az AIU és FU ($p<0,001$) csoportok között (5a. ábra). Megvizsgáltuk a krónikus urticariás betegek családi anamnézisében előforduló egyéb allergiás kórképek gyakoriságát is. A betegek között gyógyszerallergiát 11%-ban (12/109), asthma bronchiale 5,5%-ban (6/109), allergiás rhinitist 9,1%-ban (10/109) és ekzemat 2,7%-ban (3/109) figyeltünk meg. Ezen megbetegedések előfordulása közel megegyező volt AIU,

53,6%-nál (22/41). 19 betegnél volt szükség cyclosporin adására, ennek hatására 15 beteg tünetmentessé vált (78,9%), 4 beteg nem reagált a kezelésre, illetve recidiváltak bőrtünetei (1. táblázat).

	Első vonalbeli	Második vonalbeli	Harmadik vonalbeli
Fizikális n=27	19/27 (70,3%)	—	—
Idiopathiás n=35	24/35 (68,57%)	7/11 (63,6%)	—
Autoimmun n=47	6/47 (12,8%)	22/41 (53,6%)	15/19 (78,9%)

1. táblázat

Terápiás válasz a krónikus urticaria alcsoportjaiban

Megbeszélés

Az utóbbi évtizedben számos klinikai megfigyelés és kísérletes adat bizonyította, hogy a KIU csoporttól elkülöníthető egy új krónikus urticaria csoport, az AIU. A betegség laboratóriumi diagnózisa nehéz, elsősorban a rendelkezésre álló laboratóriumi módszerek hiányosságai miatt. Jelenleg a bazofil HR standard módszernek számít a betegség diagnosztizálásakor a funkcionális autoantitestekkel rendelkező betegek azonosításában, de a módszer kivitelezése nehéz, számos laboratóriumban nincsenek meg a feltételek a rutinszerű alkalmazáshoz.

2004-ben Gyimesi és mtsai az irodalomban először sikeresen alkalmazták a CD63 molekula sejtfelszíni kimutatására épülő módszer módosított változatát a krónikus urticaria autoimmun formájának diagnosztizálására. A funkcionális teszt segítségével kimutatták, hogy az erősen szenibilizált D_A bazofil sejtei IL-3-mal történő kezelés nélkül sikeresen használhatók in vitro az AIU áramlási citofluorimetriás vizsgálatában. Pozitív korrelációt mutattak ki a bazofil CD63 expressziós vizsgálat és az ASST között (9).

Korábbi vizsgálataink során a két funkcionális teszt (a HR és ASST) között pozitív korrelációt találtunk mind DA, mind a DNA bazofil sejteit használva. A legújabb irodalmi közlések szintén jó korrelációt találtak az ASST és a CD63 expressziós vizsgálat között krónikus urticariás betegekben. Kimutatták, hogy a szérumok IgG frakciója felelős a CD63 expresszióban megnyilvánuló aktivációért és javasolták az ASST és a CD63 expressziós teszt együttes alkalmazását az AIU diagnosztikájában, melyet a mi eredményeink is megerősítettek. A CD63 assay AIU diagnosztikájában való alkalmazásának pozitív megítélését bizonyítja, hogy a legújabb nemzetközi közlemények is elfogadják és alkalmazzák (17, 18).

További célunk volt a CD63 teszt klinikai alkalmazhatóságának tanulmányozása. Nagyszámú beteganyagot vizsgáltunk, amelyben az AIU diagnózisát a DC63 assay alapján mondtuk ki. Az irodalomból ismert, hogy amennyiben a HR alapján választották szét a krónikus urticariás betegeket, az AIU szignifikánsan súlyosabbnak mutatkozott, mint a KIU (19). Ugyanakkor az ASST alapján végzett csoportosítás esetén nem mutatható ki szignifikáns különbség a krónikus urticaria csoportok között, vagyis az ASST önmagában nem használható az AIU diagnózisának felállításához. Elsőként vállaltuk, hogy a FU csoportot összehasonlíttuk az AIU és KIU-val (20).

Saját vizsgálatunkban a krónikus urticariás betegek 43%-a AIU, 32%-a KIU, míg 25%-a FU beteg volt. 75%-os női dominanciát (3:1) láttunk a krónikus urticariás betegek között, és egy még szignifikánsabb női dominanciát demonstráltunk az AIU csoporton belül. Eredményeink számos irodalmi adattal megegyeznek (19).

A betegségek súlyosságának megállapításakor az összeített urticaria score értékei alapján az AIU-t szignifikánsan súlyosabbnak észleltük a többi krónikus urticaria csoporthoz képest. Eredményeink egybeesnek más irodalmi köz-

lésekkel, miszerint a szérum autoantitestekkel rendelkező betegek szignifikánsan magasabb urticaria score-al jellemezhetők. A vizsgált súlyossági index alapján bár az összesített urticaria score magasabb volt a KIU csoportban, de a KIU az UF és a KU betegek súlyossági értékei között nem észleltünk szignifikáns eltérést.

Az AIU-ban szignifikánsan gyakoribb volt urticaria előfordulása a családi anamnézisben, összehasonlítva a KIU és FU alcsoportokkal. Ennek tanulmányozására nem találtunk példát az irodalomban. A szakmai közlésekkel megegyezően más atopiás és allergiás betegségek vonatkozásában viszont nem találtunk szignifikáns különbséget az alcsoportok között (21, 22).

A krónikus urticariás betegek kezelésében három lépésűs protokollt alkalmaztunk. Minden krónikus urticariás beteg első lépésben antihisztamint kapott, melyre a betegek 45%-a jól reagált. Vizsgálatunkban az első vonalbeli kezelés a KIU betegek 68,6%-ában, a FU betegek 70,3%-ában és az AIU betegek 12,8%-ában bizonyult hatékonynak. Ezek alapján az AIU nemcsak a krónikus urticaria legsúlyosabb formájának számít, de egyúttal legkevésbé reagál a hagyományos antihisztamin terápiára. A terápia rezisztencia lehet az egyik legfontosabb oka annak, hogy a centrumokban megjelenő AIU betegek aránya magasabb. Azoknál a KIU és AIU betegeknél, akiknél az első vonalbeli kezelés ineffektívnek bizonyult, per os kortikoszteroid kezelést indítottunk. Az orális kortikoszteroidokkal kezelt KIU beteg közül 63,6%, míg az AIU beteg közül 53,6% reagált jól. Az orális kortikoszteroidokra nem reagáló AIU betegeknél cyclosporin terápiát indítottunk, melyre 78,9%-uk vált tünetmentessé.

IRODALOM

1. Greaves M. W.: Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* (2002) 127, 3-9.
2. Kaplan A. P.: Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* (2004) 114, 465-474.
3. Grattan C. E. H., Sabroe R. A., Greaves M. W.: Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* (2002) 46, 645-657.
4. Grattan C. E. H., Wallington T. B., Warin R. P.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* (1986) 114, 583-590.
5. Hide M., Francis D. M., Grattan C. E. H., Hakimi J., Kochan J. P., Greaves M. W.: Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* (1993) 328, 1599-1604.
6. Sabroe R. A., Fiebiger E., Francis D. M., Maurer D., Seed P. T., Grattan C. E., Black A. K., Stingl G., Greaves M. W., Barr R. M.: Classification of anti-FcεR1a and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* (2002) 110, 492-499.
7. Asero R., Tedeschi A., Lorini M.: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2002) 88, 468-472.
8. Husz S., Mihályi L., Dobozy A.: Diagnosztikus problémák autoimmun urticariában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai szemle* (2004) 80(1), 15-18.
9. Gyimesi E., Sipka S., Dankó K., Kiss E., Hídvégi B., Gál M., Hunyadi J., Irinyi B., Szegedi A.: Basophil CD63 expression assay on highly sensitised atopic donor leukocytes – a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* (2004) 151, 388-396.

10. Hide M., Francis D. M., Grattan C. E. H., Barr R. M., Winkelmann R. K., Greaves M. W.: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* (1992) 24, 624-627.
 11. Monroe E. W., Choen S. H., Kalbfleish J., Schultz C. I.: Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* (1981) 117, 404-407.
 12. Sheikh J.: Advances in treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* (2004) 24, 317-334.
 13. Barlow R. J., Kobza Black A., Greaves M. W.: Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* (1993) 3, 273-275.
 14. Grattan C. E., O'Donnell B. F., Francis D. M., Niimi N., Barlow R. J., Seed P. T., Kobza Black A., Greaves M. W.: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* (2000) 143(2), 365-372.
 15. Kozel M. M. A., Mekkes J. R., Bossuyt P. M. M., Bos J. D.: Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* (2001) 45, 387-391.
 16. Breneman D., Bronsky E. A., Bruce S., Kalivas J. T., Klein G. L., Roth H. L., Sharp M. D., Treger C., Soter N.: Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* (1995) 33, 192-198.
 17. De Swerd A., Keybus C. V. D., Kasran A., Cadot P., Neyens K., Coorevits L., Kochuyt A. M., Degreef H., Ceuppens J. L.: Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD63. *J Allergy Clin Immunol* (2005) 116, 662-667.
 18. Ebo D. G., Sainte-Laudy J., Bridts C. H., Mertens C. H., Hagendorens M. M., Schuerwegh A. J., De Clerck L. S., Stevens W. J.: Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* (2006) 61, 1028-1039.
 19. Sabroe R. A., Seed P. T., 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.
 20. Nettis E., Dambra P., D'Oronzio L., Cavallo E., Loria M. P., Fannelli M., Ferrannini A., Tursi A.: Reactivity to autologous serum skintest and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* (2002) 27, 29-31.
 21. Humphreys F., Hunter J. A. A.: The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* (1998) 138, 635-638.
 22. Caproni M., Volpi W., Giomi B., Cardinali C., Antiga E., Melani L., Dagata A., Fabbri P.: Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venerol* (2004) 84(4), 288-290.
- Érkezett: 2008. IV. 22.
Közlésre elfogadva: 2008. IX. 23.

KITÜNTETÉS

Dr. Temesvári Erzsébet, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika egyetemi tanára, több évtizeden keresztül végzett, kimagasló szakmai munkásságának elismeréseként Batthyány-Strattmann László díjban részesült. A díjat 2008. október 28-án, Batthyány-Strattmann László születésének 138. évfordulójának alkalmából Dr. Székely Tamás miniszter úrtól vette át.

Professzornőnek a Magyar Dermatológiai Társulat szeretettel gratulál, s további munkájához jó egészséget kíván.