



Hilayda Karakök
Güngör, Aynur Akyol

Kronik Ürtiker Patogenezi

Pathogenesis of Chronic Urticaria

Özet

Kronik ürtiker 6 haftadan uzun süre boyunca her gün veya hemen hemen her gün ürtika plak çıkışının sebat etmesi ve tetikleyici herhangi bir durum olmaması olarak adlandırılabilir. Ürtika plakları mast hücrelerinin ve bazofillerin degranüle olması sonucu saldıkları histamin nedeni ile oluşur. 1960 yılından ilk defa kronik ürtikerin otoimmün olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Otoimmün teori otolog serum deri testi ile otoreaktiviteğin saptandığı olgular ile desteklenmiştir. Otolog serum deri testinin pozitif olduğu olgularda otoreaktiviteyi otoantikorların mı yoksa serum veya plazma faktörünün mü tetiklediği tartışmalıdır. Ayrıca kompleman aktivasyonunun da bazofil degranülasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Bazofillerin histamin salıvericiliği üzerinde de değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Dermatopatolojik incelemede alerjik geç faz reaksiyonunun karakteristik görünümünün olmaması patogenezi açısından ipuçları sunar niteliktedir. Bu derlemede kronik ürtiker patogenezi hakkındaki teoriler tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik ürtiker, patogenezi, teoriler

Abstract

Chronic urticaria is defined by the presence of urticaria on most days of the week for longer than six weeks. Appearance of the lesions is not triggered by any reasons. Mast cell and basophil degranulation and releasing of histamine is the main cause of appearance of hives. In 1960, it was first hypothesized that chronic urticaria is an autoimmune condition. This hypothesis is supported by autolog serum skin test positivity in some cases. It is not clear whether autoantibodies or serum or plasma factors triggered autoreactivity in cases with autolog serum skin test positivity. Complement activity as also one of the key factors in basophil degranulation. Functional differences in basophils has also been shown by studies. Absence of characteristics of allergic late phase reaction in dermopathologic specimen, suggests clues for better understanding the pathogenesis. In this review theories about pathogenesis of chronic urticaria will be discussed.

Key words: Chronic urticaria, pathogenesis, theories

Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Hilayda Karakök Güngör,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İbn-i Sina Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 22 31
E-posta: hilaydakarakok67@yahoo.com
Geliş Tarihi/Submitted: 17.12.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2014

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

2009 senesinde Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği'nin toplantısından sonra ürtiker tipleri spontan, fiziksel ve diğer ürtiker tipleri olarak sınıflandırıldı. Spontan ürtikerler ise "akut" ve "kronik" olarak iki gruba ayrıldı (1). O dönemden beri "kronik ürtiker" denildiğinde akla "kronik spontan ürtiker" gelmektedir. Altı haftadan daha uzun süre her gün veya hemen hemen her gün ürtika plak çıkışı olması, tetikleyici herhangi bir etmenin bulunmaması durumu "kronik spontan ürtiker"/"kronik ürtiker" olarak adlandırılır. Bu derlemede, kronik ürtiker patogenezi hakkındaki teoriler tartışılacaktır.

Sorumlu Hücreler; Bazofiller ve Mast Hücreleri

Kronik ürtiker patogenezi bazofiller ve mast hücrelerinin önemli rolleri bulunur (2). Mast hücreleri immunolojik olan veya olmayan yollarla uyarıldığında degranüle olurlar. Saldıkları ürünlerden başlıca histamin, ürtika plağı oluşumundan sorumludur. Bunun yanında mast hücrelerinin her uyarıldıklarında tüm biyolojik ürünleri aynı anda salmadıkları da akla tutulmalıdır.

Ürtiker dermatopatolojisinde mast hücre sayısında artış olmadığı bilinmektedir (3). Ancak mast hücre degranülasyon ürünleri ortamda artmıştır. Buna bağlı olarak adezyon

molekülleri artışı ile vasküler permeabilite artışı da önemli bir bulgu olarak izlenmektedir.

Fiziksel ve indüklenabilir ürtiker modelleri ile yapılan çalışmalarda spesifik antijen enjeksiyonu ile bifazik yanıt olduğu gösterilmiştir. Bunu klinikte önce yüzeysel eritem ardından ise derin ve gergin ödem oluşumu ile gözlemliyoruz. Sonuçta ürtika plağına mix bir inflamatuvar infiltrat geç eder (4).

Bunun yanı sıra mast hücre sayısında artış bulunmamakla birlikte mast hücrelerinden histamin salınımının kolaylaştığı bildirilmektedir. Mast hücre saliverdiricisi olarak bilinen kodein ve 48/80 maddesine karşı ürtikerli bireylerin mast hücrelerinde salivericilik kolaylaşmıştır (5).

Patogenez Teorileri

- Otoimmün Teori;

Uzun yıllardan beri kronik ürtikerli hastalarda diğer otoimmün hastalıkların da sık birliktelik gösterdiği gözlemlenmiştir (6). 2012 senesinde Contino Cohen ve ark. 12778 kronik ürtikerli (KÜ) hasta ve 10714 kontrol hastasını karşılaştırdıklarında kronik ürtikerli hastalarda sistemik lupus eritematosus, sjogren hastalığı, çölyak hastalığı, romatoid artrit ve tip 1 diyabetes mellitusun daha sık birliktelik gösterdiğini saptamışlar (7). Antitiroid mikrozomal ve antitiroglobulin otoantikörlerinin da KÜ hastalarda %12 ile 29 arasında pozitiflik gösterdiği de bilinmektedir (8). Bu gözlemler ışığında ilk defa Rorsman 1960'lı yıllarda KÜ'nün otoantikör ile otoantijen reaksiyonları neticesinde bazofillerin degranüle oldukları hipotezini ortaya atmıştır (9).

1986 yılında Grottan serumdaki otoreaktiviteyi göstermek amacı ile otolog serum deri testi tanımlamıştır (10). Bu tetkikte hastanın kendi serumu ön kola enjekte edilir. Kontrol olarak ön kola SF enjeksiyonu yapılır ve eritem ödem yanıtının sadece OST alanında gözlemlenmesi durumunda, hastada otoimmünite varlığından şüphelenilir. OST in vivo mast hücre aktivasyon testi olarak da adlandırılır. Mast hücrelerin izolasyonu ve kültürünün oldukça zor olması nedeni ile in vitro mast hücre çalışması yapılamamaktadır. Bu hastalarda otoimmünitenin serumdaki otoantikörlerden mi yoksa serum faktörlerinden mi kaynaklandığı ise araştırılmaktadır.

Otolog serum deri testi kabul görmüş ve uzun seneler KÜ'de otoimmünite varlığının gösterilmesi amacı ile klinikte başvurulan bir test olmuştur. Ancak farklı araştırmacılar OST'nin güvenilirliğinden şüphe duymuş ve çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Taşkapan ve ark. çalışmalarında KÜ'lü hastalarda OST pozitifliğini %53 oranında bulmuşken alerjik rinit/astımı olanlarda %20 pozitiflik ve sağlıklı kontrollerde %56 oranında pozitiflik göstermişlerdir (11). Fagiolo ve ark. ile Fusari ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda otolog serum testinin remisyonunda da pozitifliğinin devam ettiğini bulmuşlardır (12,13). Diğer çalışmalarda tedaviye yanıt ve hastalık seyri ile ilişkisi bulunamamış olması da OST'nin güvenilirliğini şüpheye düşüren kanıtlar arasında yer almaktadır (14).

- Otoreaktivite; Otoantikörlerden mi Kaynaklanıyor Yoksa Otoantikör Dışı Serum veya Plazma Faktörlerinden mi?

1- Otoantikörler:

Kronik ürtiker hastaların serumları, normal bazofillerden histamin salınımını sağlar. İlk immünabsorbsiyon

çalışmalarında immünglobulin M yapısında bir otoantikör varlığı gösterilmiştir. İçerisinde antikör bulunmayan serumun ise bazofillerden histamin salınımına yol açmadığı gösterilmiştir (3). Bu bulgular, serumdaki otoreaktif bileşenin otoantikör olduğunu düşündürür niteliktedir.

1988 yılında Gruber KÜ hastaların %5 ile 10'unda otoantikör varlığını ve bu otoantikörlerin işlevselliğini göstermişlerdir (15). Hide bu otoantikörlerin IgE reseptörünün alfa alt birimine karşı olduğunu düşünmüşken, sonraki araştırmacılar Fc alt birimine karşı da olabileceğine ilişkin kanıtlar sunmuştur (16). Sonraki çalışmalarda çocuk ve erişkin KÜ hastalarının %30 ile 50'sinde otoantikör varlığı bulunmuştur. Bu çalışmalar neticesinde 'KÜ index' adında bir ticari kit üretilmiştir. Bu kit ile anti IgE, anti FceRI ve anti FceRII çalışılmaktadır.

Otoantikörlerin işlevselliği konusunda farklı araştırmacılar çelişkili sonuçlar bulmuştur. 2009 senesinde bahsedilen bu ticari kit ile yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerde de pozitiflik varlığı bulunmuştur (17). Fiebigger e ve ark. 1998 senesinde sağlıklı bireylerde de otoantikör varlığını göstermişlerdir (18). 2012 senesinde Cho ve ark. ise SLE, RA, Hashimoto hastalarında da aynı otoantikörlerin bulunduğunu göstermişlerdir (19). Vasagar ve ark., KÜ, alerjik ve nonalerjik bireylerde otoantikör titreleri arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (20). Bu çalışma sonuçları otoantikörlerin işlevsiz olduğu yönünde kanıtlar sunmaktadır. Eckam'ın grubu antikör titresini ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmadığını göstermesi, Lapolla'nın grubunun ise tedavi yanıtı ile otoantikörlerin ilişkisiz olduğunu göstermesi, otoantikörlerin işlevsel olmadığı görüşünü desteklemiştir (14,21).

Otoantikörlerin hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını savunan araştırmacılar ise yukarıda bahsedilen araştırmaları eleştirmişlerdir. Patojen otoantikörlerin immünglobulin G'nin G1 ve G3 alt tipinde olduğunu savunmaktadırlar. Yukarıdaki çalışmalarda bahsedilen otoantikörlerin IgG2 alt tipinde olduğuna dikkat çeken araştırmacılar hipotezlerini desteklemek için ek çalışmalar yapmışlar. Kaplan ve ark., 9 KÜ hastasından IgG2 alt tipinde anti FceRI izole etmiş. Ancak bu otoantikörlerden hiçbiri bazofillerden histamin salınımına yol açmamıştır. Dolayısıyla IgG2 alt tipinin işlevsiz olduğunu ispat etmişlerdir (3).

Ayrıca otoantikörler ile yapılan çoğu çalışmada antikör varlığı gösterilmesinde kullanılan immünglobulin e reseptör alfa alt birimi böcekten elde edilmektedir. Bu böcek faktörüne karşı insanların zaten önceden duyarlanmış olabileceği düşünülür. İnsan ve böcek faktörleri arasında glikozilasyon farklılığı bulunduğu da bilinmektedir. Tüm bu nedenler, çalışmalardaki tutarsızlığı açıklayabilir (3).

2- Serum faktörü:

Anti IgE, IgE reseptörüne bağlanır ve aynen IgE gibi mast hücre degranülasyonuna yol açar. KÜ hastalarının bazofilleri anti IgE'ye maruz bırakıldığında normal insanların ve atopik bireylerin bazofillerine kıyasla daha az degranüle olurlar (29). Bu gözlem, KÜ hastaların bazofillerinin dolaşımında, anti IgE ile desensitize oldukları yönünde açıklanmıştır (22). KÜ hastalarının bazofilleri, otoantikör barındırmayan KÜ'lü hastanın serumu ile karşılaştıklarında ise normal insanların bazofillerine kıyasla çok daha belirgin histamin salıvermişler

(23). Bu gözlemler, serumda otoreaktif bir maddenin varlığını destekler niteliktedir.

Bossi ve ark., KÜ hastaların serumlarının, ıgE ve IgG bağımsız yollar ile mast hücre degranülasyonu sağlayabildiğini göstermişlerdir (24).

3- Plazma Faktörü:

Otolog serum deri testine ek olarak son senelerde otolog plazma deri testi de kullanılmaktadır. Bu testte sitratlı antikoagüle plazmanın intradermal olarak enjekte edilir. OPDT ile yapılan çalışmalarda trombin oluşumu esnasında üretilen polipeptid fragmanı 1 ve 2'nin KÜ hastalarda yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca bu polipeptid fragmanı seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmıştır (25).

OPDT'nin kontrol grubu olarak sodyum sitrat kullanılarak uygulanması arasında farkın olmadığını kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Gene de çok sayıda çalışmada, KÜ hastalarında ekstrinsik koagülasyon yolak aktivasyonu gösterilmiştir. Bu şekilde hem trombin oluşumu artmakta hem de C5a direk uyarımı olmaktadır. Pucetti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KÜ hastalarında ekstrinsik koagülasyon ürünleri D-dimer, protrombin 1 ve 2'nin arttığını, fibrinojenin ise azalmış olduğunu göstermişlerdir. Gene Pucetti ve ark., bu aktivasyondan eosinofilleri sorumlu tutmuş bunu da FcεRI reseptörü ile eosinofilik katyonik protein salınımı yoluyla olduğu iddia edilmiştir (26).

Ekstrinsik koagülasyon yolağı aktivasyonu beraberinde hiperkoagülatiyi getirir. Takeda ve ark.'nın 36 kronik ürtiker ve 15 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada da hasta popülasyonunda fibrinojen, D-dimer, fibrin, fibrin yıkım ürünleri ve çözünebilir fibrin monomer kompleksinin yüksek olduğunu saptamışlar (27). Bu bulgular hiperkoagülatiyi desteklemektedir. Takeda'nın çalışmasında, diğer çalışmaların aksine protrombin 1 ve 2 düzeyleri arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Ekstrinsik koagülasyon patogeneizde rol alıyorsa, bu yolağı hedefleyen tedavilerin faydalı olması teorik olarak beklenir. Parslew ve ark. antihistaminik dirençli 8 olguda varfarin kullanmışlar ve 6 hastada klinik yanıt elde etmişlerdir (28). Küçük bir hasta grubunda transeksnemanik asit ve heparin ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir (29).

- Kompleman Rolü:

Kaplan ve ark. komplemanın patogeneздеki rolünü çözümlenebilmek için bir dizi deney yapmışlar. İlk deneyde, KÜ hastalarının saf immünglobulinler (otoantikörleri) ile sağlıklı bireyden alınan serumun her ikisini birlikte bazofillerle verdiklerinde, histamin salınımını gözlemlemişler. İkinci deneyde, KÜ hastalarının saf immünglobulinleri ile C2-C5 eksik serumu bazofillere verdiklerinde histamin yanıtı elde edememişler. Hemen ardından bu örneğe C5 eklediklerinde histamin salınımı gözlenmiş. Üçüncü deneyde ise KÜ hastalarının saf immünglobulinleri, sağlıklı bireyden alınan serum ve anti C5 antikor eklendiğinde histamin salınımının olmadığını gözlemişler. Bu ardışık deneyler kompleman aktivasyonunun bazofil degranülasyonunda önemli olduğunu destekler niteliktedir (3).

Kompleman aktivasyonu için, iki immünglobulin Gnin fiziksel olarak yakın konumlanmış iki FcεRI reseptörüne bağlanması gereklidir. Sonrasında C1 aktivasyonu ile klasik kompleman

yolağı aktive olur ve aktive C5 oluşur. Aslında C5'in patogeneздеki rolü, kronik ürtikerin neden sadece deride semptom verdiğini anlayabilmemize yardımcı olur. Bilindiği gibi mast hücreleri ve bazofiller, vücudun pek çok bölgesinde yerleşir ve önemli işlevleri bulunmaktadır. Kronik ürtikerli hastalarda, bronşial hiperraktivite saptanmıştır (30,31). Buna karşın akciğer bulgularının izlenmeyişi, akciğer yerleşimli mast hücrelerinin C5a reseptöründen yoksun olmaları ile açıklanabilir. İntestinal sistem yerleşimli mast hücrelerinde de C5a reseptörleri bulunmaz (32,33).

- Hücreyel İnfiltrat: Alerjik Geç Faz Reaksiyonunda Farklılıklar, Patogenez için İpuçları Sunar mı?

Kronik ürtikerin dermatopatolojisinde perivasküler CD4+ lenfosit infiltrasyonu ve monosit ağırlıklı infiltrat izlenir. İnfiltratta eosinofil, nötrofil ve bazofiller bulunur. B hücreler infiltratta yer almaz. Aslında bu bulgular, alerjik geç faz reaksiyonuna benzerdir. Oysa farklı olarak nötrofil ve monositler alerjik geç faz reaksiyonundan daha baskındır (34). Ayrıca KÜ biyopsi örneğinde intraselüler adezyon molekülü ve E-selektin miktarlarında artış mevcuttur (35). Bazı yazarlar, alerjik geç faz reaksiyonundan ayırmanın C5a boyaları ile yapılabileceğinden bahseder.

Kronik ürtikerde hem Th1 ürünleri hem de Th2 ürünleri saptanabilir (36). Bu nedenle KÜ'deki T hücreler için bazı yazarlar Th0 terimini kullanırlar, bununla farklanmamış bir T hepler hücre grubu varlığı yönünde bir hipotez kurarlar (3). Ayrıca, otoimmüniteye dair kanıtların saptandığı KÜ hastalarının biyopsi örneklerinde granülositler ve sitokin seviyeleri daha çok saptanmışken, idiyomatik olanlarda ise triptaz pozitifliği daha yüksek ve mast hücrelerin daha az degranüle olarak izlenmiştir (37).

- Hücreyel Defekt Teorisi:

Kronik ürtikerli hastalardan elde edilen bazofillerin normal bireylere kıyasla çeşitli testlerde farklı yanıtlar sergilemesi, patogeneзде bazofillerdeki hücreyel bir defektin rol oynayabileceği düşüncesini akla getirmiştir. KÜ hastalardan elde edilen bazofillerde temel olarak iki farklılık saptanmış. Bir grup bazofilde histamin saliverimi kolaylaşmış (saliverici) diğer bir grupta ise histamin salınımı azalmış/zorlaşmıştır (salivericiliği azalmış). Aslında normal bireylerde de saliverici bazofil ile salivericiliği azalmış bazofiller saptanır ve bunların birbirine oranı %10-15 civarındadır. KÜ hastalarında ise bu oran saliverici bazofiller lehine %50 oranında olacak şekilde kaymıştır. Bu bulgunun KÜ remisyonu ile normal oranlara gerilediğinin gözlemlenmiştir.

Bazofil çalışmalarında hücre izolasyonu, serum, sitokinekleme vb. işlemlerde standardizasyon olmaması ve KÜ hasta popülasyonundan elde edilen farklı bazofillerin farklı yanıtlar vermesi, bu konuya ilişkin çalışmalarda da tutarsızlık sonuçlar olmasına yol açmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda kullanılan bazofiller perifereldir. Periferel bazofillerin, deriye göç eden bazofiller ile aynı patolojiyi taşıyıp taşımadıkları ise bilinmemektedir.

- Diğer Teoriler:

Kronik ürtikerin, H. Pylori, hepatitler ile tetiklenebileceği ve enfeksiyöz ajanın tedavisi ile ortadan kalkabileceğine ilişkin bazı bilgiler bulunmaktadır (38). Ayrıca, gıda ve gıda

koruyucular ile ilişkilendirilen olgu serileri de bulunmaktadır. Ancak bu konudaki kanıtlar henüz yeterli oranda değildir.

Sonuç olarak, kronik ürtiker dermatoloji pratiğinde sık karşılaşılan bir problem olmakla birlikte henüz patogenezi dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bu derlemede ana başlıklar halinde çalışılmakta olan teorilere yer verilmiştir.

Kaynaklar

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al: EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2009;39:777-87.
- Kaplan AP. Chapter 38. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, 8e. edn. Edited by Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012.
- Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
- Chahdi A, Fraundorfer PF, Beaven MA. Compound 48/80 activates mast cell phospholipase D via heterotrimeric GTP-binding proteins. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2000;292:122-30.
- Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Archives of dermatology* 1983;119:636-40.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:1307-13.
- Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2006;30:31-7.
- Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta allergologica* 1962;17:168-84.
- Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *The British journal of dermatology* 1986;114:583-90.
- Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and experimental dermatology* 2008;33:754-8.
- Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, et al. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;106:567-72.
- Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
- Lapolla W, Desai N, English JC 3rd. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;66:83-8.
- Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *The Journal of investigative dermatology* 1988;90:213-7.
- Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *The New England journal of medicine* 1993;328:1599-604.
- Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS. Independent evaluation of a commercial test for "autoimmune" urticaria in normal and chronic urticaria subjects. *The Journal of investigative dermatology* 2009;129:1584-6.
- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεpsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *The Journal of clinical investigation* 1998;101:243-51.
- Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2013;110:29-33.
- Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, et al. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2006;36:770-6.
- Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128:1956-63.
- Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *The Journal of clinical investigation* 1976;57:1369-77.
- Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression—inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;105:552-60.
- Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011;66:1538-45.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006;117:1113-7.
- Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005;35:1599-607.
- Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:428-33.
- Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000;30:1161-5.
- Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *International archives of allergy and immunology* 2010;152:384-9.
- Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2006;16:19-23.
- Anania A, Striglia E. Bronchial reactivity in subjects with urticaria. *Panminerva medica* 1999;41:311-3.
- Lawrence ID, Warner JA, Cohan VL, et al. Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity. *Journal of immunology* 1987;139:3062-9.
- Monk PN, Scola AM, Madala P, Fairlie DP. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *British journal of pharmacology* 2007;152:429-48.
- Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1983;71:177-83.
- Caproni M, Giomi B, Melani L, et al. Cellular infiltrate and related cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in chronic autoimmune urticaria: comparison between spontaneous and autologous serum skin test induced wheal. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2006;19:507-15.
- Ying S, Robinson DS, Meng Q, et al. C-C chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines (monocyte chemoattractant protein-3 and RANTES). *Journal of immunology* 1999;163:3976-84.
- Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεpsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103:484-93.
- Baskan EB, Turker T, Gulten M, Tunali S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *International journal of dermatology* 2005;44:993-5.