

Niektoré nové aspekty chronickej urtikárie

Doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.

Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Nové poznatky o patogenetických mechanizmoch ukazujú rôznorodosť jednotlivých typov urtikárií. Ich jednotná a jednoznačná klasifikácia je významná nielen pre diagnostické a terapeutické rozhodnutia, ale umožní aj porovnanie údajov z rôznych štúdií. Žihľavka závažným spôsobom negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov, a preto vyžaduje efektívnu liečbu všetkých pacientov, u ktorých nie je možné eliminovať jej vyvolávajúci faktor. V práci sú uvedené niektoré nové aspekty chronickej urtikárie a/alebo angioedému.

Kľúčové slová: urtikária, klasifikácia, klinický skórovací systém, kvalita života, liečba.

Some novel aspects of chronic urticaria

Increasing understanding of the pathomechanisms involved in urticaria has highlighted the heterogeneity of different types. Clarity of nomenclature is therefore required not only to choose the correct measures in diagnosis and management, but also to compare data from different studies. Urticaria has a profound impact on quality of life and effective treatment is required in all cases where avoidance of eliciting factors is not feasible. Several new aspects of chronic urticaria and/or angioedema are covered in the text.

Key words: urticaria, classification, clinical scoring system, quality of life, treatment.

Dermatol. prax, 2014, 8(3): 93–96

Úvod

Hoci je urtikária (žihľavka) jednou z najčastejších sa vyskytujúcich dermatóz a jej diagnóza je vzhľadom na charakteristický klinický obraz vo veľkej väčšine prípadov jednoduchá, rôznorodosť možných vyvolávajúcich činiteľov a s ňou súvisiaca komplexnosť patogenetických procesov bývajú často príčinou ťažkostí s určením jej etiológie. Tento problém vystupuje do popredia predovšetkým pri chronickej urtikárii, za ktorú sa arbitrárne považuje žihľavka s viac ako šesťtyždňovým pretrvávaním symptómov. Približne každý piaty človek prekoná počas svojho života najmenej jednu epizódu akútnej žihľavky, celoživotná prevalencia akútnej urtikárie sa pohybuje okolo 20 % (1). Chronická žihľavka je zriedkavejšia, aj pri nej však celoživotná prevalencia dosahuje hodnoty okolo 1 % a patrí tak medzi často sa vyskytujúce dermatózy (2).

Z patofyziologického hľadiska je klinický obraz žihľavky prejavom krátkodobej lokalizovanej vazodilatácie a zvýšenia permeability kapilár a malých venúl v dermálnych papilách, zvyčajne intenzívny pruritus vzniká stimuláciou senzoric- kých nervových vlákien. Rovnaké zmeny môžu prebiehať aj na ciekvach hlbokého plexu v retiku- lárnej derme a v podkoží, respektíve submukóze, klinický obraz má potom charakter angioedému, ktorý na rozdiel od typicky prchavých urtikálnych opuchov môže pretrvávajúť aj viac dní. Urtikária a angioedém sa často kombinujú, ale môžu sa vyskytovať aj sa- mostatne – asi u 50 % pacientov žihľavka prebieha bez angioedému, v 40 % prípadov obidva klinické obrazy prebiehajú súčasne a asi u 10 % pacientov sa angioedém vyskytne bez súčasného výsevu urtikárie (2). Cievné zmeny sú vyvolané degranulá-

ciou žírnych buniek s uvoľnením histamínu a iných vazoaktívnych a prozápalových mediátorov a cy- tokínov (faktor aktivujúci trombocyty PAF, faktor nekrotizujúci nádory TNF, interleukíny IL-3, IL-5, IL-8, IL-13 a ďalšie, prostaglandíny a leukotriény PGD₂, LTC₄, viaceré proteázy). V histologickom ob- raze urtikáriou postihnutej kože je okrem edému a dilatácie postkapilárnych venúl vždy prítomný aj zmiešaný zápalový perivaskulárny infiltrát rôznej intenzity, pozostávajúci z neutrofilov a/alebo eozinofilov, makrofágov a T lymfocytov, ale bez nekrózy cievnej steny (bez vaskulitídy). Pri imuno- histochemickom vyšetrení sa dokazuje zvýšená expresia adhezívnych molekúl na endotelových bunkách (3). Tieto nálezy podčiarkujú kom- plexný charakter patogenézy choroby, v ktorej sa uplatňujú aj mnohé ďalšie procesy okrem uvoľnenia histamínu z dermálnych mastocytov.

Na patogenetických procesoch urtikárií sa môžu podieľať rôzne imunitné mecha- nizmy (hypersenzitívne reakcie včasnej a imunokomplexovej precitlivosti, autoimu- nitné reakcie, neuroimunitné interakcie), žihľavky však často vznikajú aj bez účasti imunitného systému – vyvolávajúci faktor môžu spustiť proces degranulácie žírnych buniek priamym pôsobením na mastocyty (histaminoliberácia) alebo prostredníctvom ovplyvnenia metabo- lizmu kyseliny arachidonovej. Ako etiologické agens sa pri vzniku urtikárií uplatňujú najrôznejšie faktory vonkajšieho aj vnútorného prostredia organizmu, najmä potraviny a ich aditíva, mik- roorganizmy, lieky, fyzikálne vplyvy, jed hmyzu, kontaktné alergény a histaminoliberátory, auto- imunitné choroby. Medzi vyvolávajúcou príčinou a patomechanizmom vzniku urtikárie pritom nie

je jednoznačný vzťah, konkrétny vyvolávajúci fak- tor často môže viesť k výsevu urtikárie viacerými mechanizmami. Jednotlivé etiologické faktory sa môžu vzájomne kombinovať alebo podmieňovať a ako modulujúce vplyvy sa môžu uplatniť aj ve- getatívna dysbalancia, zvýšená duševná alebo telesná námaha, interkurentné infekcie, horúčka, endokrinné poruchy. V minulosti bolo aj pre potreby klinickej praxe často využívané dele- nie urtikárií podľa známeho patogenetického mechanizmu. Od roku 2001 sa však od neho upustilo vzhľadom na výrazné prekryvanie takto definovaných typov žihľaviek (3).

Klasifikácia urtikárií na základe ich trvania a príčiny

Spektrum klinických prejavov urtikárie a/alebo angioedému je relatívne úzke, na rozdiel od veľmi širokého spektra ich možných vyvolá- vajúcich faktorov. Navyše, u jedného pacien- ta sa môžu kombinovať aj viaceré etiologické faktory výsevu žihľaviek. Z hľadiska klinickej praxe (diagnostika, diferenciálna diagnostika, terapia) je však dôležité urtikáriu u konkrétného pacienta zaradiť do zodpovedajúcej podskupiny a na tomto základe riadiť ďalší diagnosticko-te- rapeutický postup. V súčasnosti sa z uvedených dôvodov urtikárie klasifikujú nie na základe pa- togenetických mechanizmov, ale na základe ich trvania a možnosti vyvolania výsevu defi- novaným fyzikálnym alebo iným faktorom (za kontrolovaných podmienok). Žihľavky a/alebo angioedém, ktoré nie je možné vyvolať defi- novaným fyzikálnym alebo iným faktorom, sa označujú ako **spontánne** (neindukovateľné), bez ohľadu na to, či je ich etiológia známa,

alebo neznáma. Ak je možné výsev urtikárie a/alebo angioedém za kontrolovaných podmienok vyvolať expozíciou pacienta definovanému faktoru, klasifikujú sa ako **indukovateľné**. Ako **akútna** sa klasifikuje spontánna urtikária a/alebo angioedém, ktorej výsevy sa opakujú kratšie ako 6 týždňov. **Chronická** urtikária a/alebo angioedém pretrvávajú dlhšie ako 6 týždňov. Rozdelenie chronických urtikárií na jednotlivé podtypy je uvedené v tabuľke 1 (1). Pojem chronická idiopatická urtikária sa vzhľadom na nejednoznačnosť jeho definovania a chápania naďalej neodporúča používať, ako vhodná alternatíva je navrhovaný termín chronická spontánna urtikária s neznámou príčinou (4, 5).

Hodnotenie aktivity choroby a jej vplyvu na kvalitu života

Hodnotenie aktivity choroby je vo všeobecnosti veľmi dôležitý aspekt starostlivosti o pacienta, predovšetkým z hľadiska hodnotenia priebehu choroby a jej odpovede na terapiu, ako aj z hľadiska možnosti porovnania rôznych pacientov s danou chorobou. Pri nezriedkavej absencii laboratórnych markerov je v praxi vhodné použiť na hodnotenie aktivity choroby validovaný klinický skórovací systém.

U pacientov s indukovateľnými fyzikálnymi urtikáriami možno na hodnotenie aktivity využiť meranie intenzity vyvolávajúceho faktora – napríklad teplotu pri chladovej urtikárii alebo intenzitu tlaku pri symptomatickom dermatografizme. Pri spontánných, ale aj niektorých indukovateľných urtikáriách je hodnotenie ich aktivity zložitejšie. Aktuálne odporúčaným postupom tak pre klinickú prax, ako aj pre štúdie je využitie validovaného klinického skórovacieho systému označovaného UAS7 (Urticaria Activity Score) (6, 7). Tento systém je založený na hodnotení kľúčových symptómov urtikárie (urtík a svrbenia) pacientom podľa jednoduchej schémy raz denne vždy za predchádzajúcich 24 hodín, a to počas siedmich dní, aby bolo zachytené kolísanie intenzity výsevov (tabuľka 2). Skóre za jeden deň môže podľa počtu žihľaviek a intenzity svrbenia dosahovať hodnoty 0 – 6, sumárne skóre za sedem za sebou nasledujúcich dní sa potom môže pohybovať v rozmedzí 0 – 42. Obdobný skórovací systém hodnotiaci aktivitu angioedému AAS (Angioedema Activity Score) bol vypracovaný a validovaný v minulom roku nemeckými autormi (8).

Okrem hodnotenia aktivity choroby je pre optimálne diagnosticko-terapeutické rozhodnutia dôležité poznať aj pacientov pohľad na jeho chorobu. Kvalitu života vo vzťahu k zdravotnému

Tabuľka 1. Klasifikácia chronickej urtikárie a/alebo angioedému (1)

Chronická urtikária	
Chronická spontánna urtikária	Indukovateľná urtikária
Výsevy urtik, angioedému alebo oboch, trvajúce dlhšie ako 6 týždňov, vyvolané známymi alebo neznámymi príčinnými faktormi	symptomatický dermatografizmus* chladová urtikária** oneskorená tlaková urtikária*** solárna urtikária tepelná urtikária**** vibračný angioedém cholinergická urtikária kontaktná urtikária akvagenná urtikária
*označovaná aj ako <i>urticaria factitia</i> , dermatografická urtikária; **označovaná aj ako <i>chladová kontaktná urtikária</i> ; ***označovaná aj ako <i>tlaková urtikária</i> ; ****označovaná aj ako <i>tepelná kontaktná urtikária</i>	

Tabuľka 2. Klinický skórovací systém hodnotenia aktivity urtikárie UAS7 (1)

Skóre	Výsev žihľaviek	Intenzita svrbenia
0	žiadny	žiadna
1	mierny (menej ako 20 žihľaviek za 24 hodín)	mierna (prítomná, ale nie nepríjemná)
2	stredný (20 – 50 žihľaviek za 24 hodín)	stredná (nepríjemná, ale neobmedzujúca bežné denné aktivity alebo spánok)
3	výrazný (viac ako 50 žihľaviek za 24 hodín alebo rozsiahle splyňujúce plochy žihľaviek)	výrazná (obmedzujúca bežné denné aktivity alebo spánok)

stavu možno objektívne hodnotiť a kvantifikovať pomocou validovaných dotazníkov, v ktorých pacient odpovedá na precízne formulované otázky o možných vplyvoch choroby na rôzne aspekty jeho života. Odpovediam sú potom lekárom podľa stanoveného kľúča pridelené body a ich suma (index kvality života) je číselným vyjadrením ovplyvnenia života pacienta chorobou. Podobne ako aktivita choroby umožňuje aj index kvality života porovnávať rôznych pacientov alebo hodnotiť efekt liečby, avšak z pohľadu pacienta. Odporúča sa používať dotazníky vypracované a validované špecificky pre konkrétnu chorobu, ktorých výpovedná hodnota je vyššia ako pri použití generických dotazníkov zameraných na zdravotný stav všeobecne.

Urtikária a/alebo angioedém môžu, predovšetkým pri chronickom priebehu, veľmi negatívne ovplyvniť kvalitu života pacientov. Chronická spontánna urtikária znižuje jeho kvalitu porovnateľne s ischemickou chorobou srdca a signifikantne viac ako napríklad alergické choroby dýchacích ciest (9). Hodnotenie kvality života pri chronickej urtikárii je preto dôležitou súčasťou starostlivosti o týchto pacientov (10). Talianski autori vypracovali a validovali dotazník kvality života špecifický pre pacientov s chronickou spontánnou urtikáriou – CU-QoL (Chronic Urticaria Quality of Life) (11). Okrem taliančiny bol dotazník validovaný aj pre viaceré iné jazyky (nemčinu, španielčinu, poľštinu), slovenská mutácia zatiaľ na svoj preklad a validáciu čaká. Rovnako nie je zatiaľ vo validovanej slovenskej verzii dostupný ani dotazník kvality života špe-

cifický pre pacientov s angioedémom AE-QoL (Angioedema Quality of Life), ktorý pred dvoma rokmi vypracovali a validovali dermatológovia z Berlína a Mainzu (12).

Diferenciálna diagnostika urtikárie

Diagnóza urtikárie je vzhľadom na zvyčajne charakteristický klinický obraz u väčšiny pacientov jednoduchá. V niektorých prípadoch však môže určenie správnej diagnózy vyžadovať komplexný diferenciálno-diagnostický postup na odlišenie iných kožných alebo systémových chorôb, ktoré sa síce môžu manifestovať urtikárii podobnými klinickými prejavmi, ale vzhľadom na odlišné patogenetické mechanizmy sa do spektra typov žihľaviek nezaraďujú (13, 14). Len z historických dôvodov tak boli v minulosti k urtikáriám ako samostatná skupina priradené viaceré choroby, ktoré majú odlišnú etiopatogénu – kožná mastocytóza urticaria pigmentosa a vaskulitída urticaria vasculitis a familiárna forma urticaria e frigore (3). V aktuálne platnej revízii odporúčaní urtikárie sú už tieto choroby úplne oddelené od skupiny urtikárií a boli k nim doplnené ďalšie nozologické jednotky – bradykinínovým systémom sprostredkovaný angioedém (napríklad hereditárny angioedém) a námahou indukovaná anafylaktická reakcia (1).

Ako nová skupina chorôb v rámci diferenciálnej diagnostiky urtikárie bola pred niekoľkými rokmi rozpoznaná jedna z podskupín autozápalových chorôb. Ako autozápalové sú označované systémové zápalové choroby, podstatou patogenézy ktorých je vrodená alebo získaná

Tabuľka 3. Charakteristika kryopyrinopatií (16, 17)

Kryopyrinopatie			
Spoločné znaky	1. epizódy nesvrbiacich, niekedy bolestivých urtikariálnych papúl 2. rekurentná horúčka 3. distálne artralgie		
Laboratórne markery	leukocytóza, zvýšené CRP, zrýchlená sedimentácia erytrocytov pozitívny sérový amyloid A (najmä M-WS) zvýšená hladina interleukínu IL-1beta		
Histológia	perivaskulárne neutrofilové infiltráty		
	FCAS*	M-WS**	NOMID***
Rozlišujúce znaky	chladom indukované symptómy	senzorineurálna hluchota	aseptická meningitída, artropatia kolien
Vznik prejavov	dojčenský vek	detský až adolescentný vek	novorodenecký vek
Trvanie epizód urtikárie	menej ako 24 hodín	24 – 48 hodín	pretrvávajúci výsev
Vysvetlivky: *FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (familiárny chladový autozápalový syndróm), **M-WS – Muckle-Wells syndrome (syndróm Muckleho a Wellsa), ***NOMID – Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (syndróm s multisystémovým zápalovým postihnutím vznikajúci v novorodeneckom veku)			

Tabuľka 4. Diferenciálna diagnostika chronickej urtikárie a autozápalových syndrómov (16)

Autozápalové syndrómy s urtikariálnym výsevom (kryopyrinopatie, Schnitzlerov syndróm)		
Diferenciálna diagnostika	Chronická urtikária	Autozápalový syndróm
Vzhľad	ploché edémové papuly, často erytémový dvorec	erytematózne makuly až papuly, bez erytémového dvorca
Lokalizácia	často asymetrická	symetrická
Trvanie jednej urtiky	minúty až hodiny	hodiny až dni
Svrbenie	výrazné	svrbenie, pálenie, bolestivosť
Angioedém	často	zriedka
Vek	všetky vekové skupiny	deti (hereditárne syndrómy) dospelí (získané choroby)
Trvanie urtikariálneho výsevu	niekoľko rokov	zvyčajne celý život
Odpoveď na antihistaminiká	stredne dobrá až dobrá	nie
Celkové symptómy	žiadne	áno (horúčky, artralgie)
Zápalové markery	fyziológické rozmedzie	zvýšené (kontinuálne)
Rodinná anamnéza	negatívna	často pozitívna

porucha regulačných mechanizmov vrodenej imunity vedúca k nadmernej aktivite prozápalového pôsobenia tohto systému (15, 16). Jej následkom je vývoj rôznorodých klinických prejavov, ktoré môžu postihovať rôzne orgánové systémy. Jedna z podskupín týchto chorôb sa klinicky manifestuje (okrem iných) aj urtikariálnymi prejavmi. Patria do nej hereditárne syndrómy vznikajúce v dôsledku rôznych mutácií génu pre kryopyrín, jedného z regulačných proteínov systému vrodenej imunity (kryopyrinopatie), a získaná porucha regulačných mechanizmov (Schnitzlerov syndróm). Medzi kryopyrinopatie patrí syndróm Muckleho a Wellsa (Muckle-Wells syndrome), syndróm s multisystémovým zápalovým postihnutím vznikajúci v novorodeneckom veku (NOMID – Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) a familiárny chladový autozápalový syndróm (FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, v minulosti

označovaný ako familiárna chladová urtikária). Charakteristika kryopyrinopatií je uvedená v tabuľke 3 (17, 18), diferenciálno-diagnostické znaky chronickej urtikárie a relevantných autozápalových syndrómov v tabuľke 4 (17).

Inou, relatívne nedávno rozpoznanou diferenciálnou diagnózou urtikárie je syndróm histamínovej intolerancie. Klinické prejavy tohto syndrómu vyplývajú zo zvýšenej hladiny histamínu v organizme, môžu byť veľmi rôznorodé a postihovať rôzne orgánové systémy, okrem kože aj dýchací, tráviaci, kardiovaskulárny alebo nervový systém. Na koži sa najčastejšie manifestuje formou prchavých erytémov alebo urtikariálnych výsevov, v iných systémoch napríklad hnačkami, bolesťami hlavy, astmatickými záchvatmi, arytmiami. Podstatou patogenézy histamínovej intolerancie je nerovnováha medzi akumulovaným histamínom a kapacitou jeho odbúravania v organizme. Príčiny môžu byť rôznorodé, od nad-

merného príjmu potravín s vysokým obsahom exogénneho histamínu alebo vyvolávajúcich jeho masívne endogénne uvoľnenie (histamínoliberáciu) na jednej strane, po nedostatočnú aktivitu enzýmov odbúravajúcich histamín (predovšetkým diaminoxidázy) podmienenú ich vrodenu nedostatočnosťou alebo inhibovaním niektorými liekmi alebo potravinami na strane druhej (19, 20). Enzymovú aktivitu diaminoxidázy je dnes už možné laboratórne stanovovať.

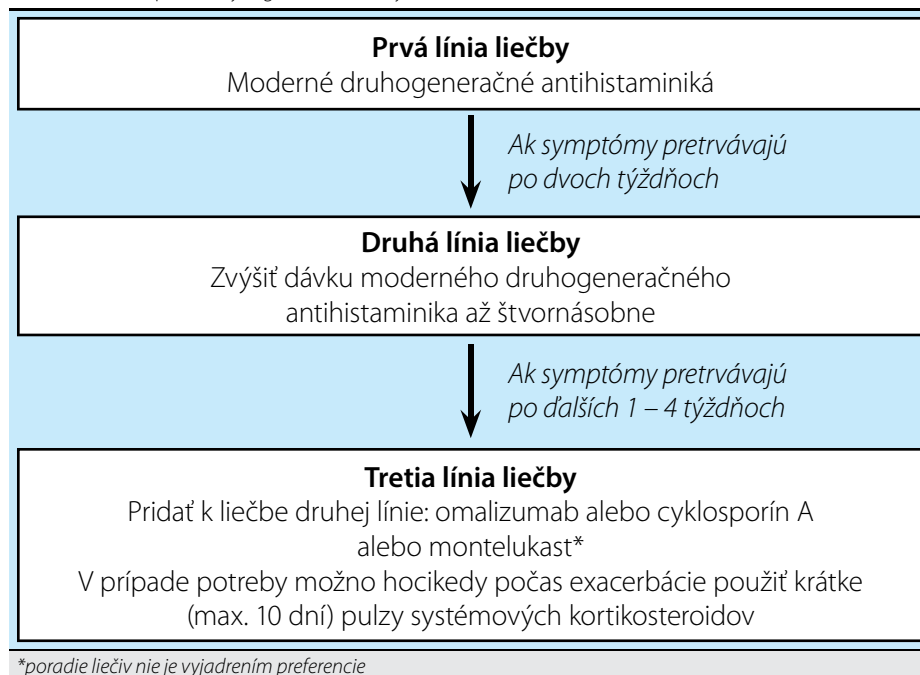
Terapia urtikárie

Optimálnou liečbou urtikárie je kauzálna liečba – identifikovanie a eliminácia jej príčinného faktora. Akútna spontánna urtikária je však charakteristická tendenciou k spontánnemu ústupu, rutinné diagnostické vyšetrenia nie sú odporúčané a jej liečba je vo veľkej väčšine prípadov symptomatická, zameraná na zabezpečenie úľavy pacienta od jeho klinických ťažkostí. Na druhej strane, pri chronických spontánných urtikáriách sa často aj napriek extenzívnemu panelu vyšetrení nepodariť odhaliť ich príčinu, respektíve vyvolávajúci faktor, pri indukovaní urtikariálnych je síce zistenie ich provokačného faktora jednoduchšie, ale vyhnutie sa jeho expozícii či kritickej hodnote jeho intenzity je často ťažké. V terapii urtikarií je, samozrejme, dôležité snažiť sa o identifikáciu a podľa možnosti aj elimináciu ich príčiny, respektíve vyvolávajúceho faktora, najčastejšie využívaným terapeutickým postupom žihľavky je však z uvedených dôvodov symptomatická liečba.

Liekom prvej voľby symptomatickej terapie žihľavky sú antihistaminiká. Používajú sa v tejto indikácii síce už od päťdesiatych rokov minulého storočia, ale aj v tejto oblasti sú niektoré nové aspekty. Z hľadiska farmakologického nie je naďalej správne označovať tieto liečivá ako antagonists histamínových H1-receptorov. Mechanizmus ich pôsobenia je inverzný agonizmus – stabilizujú inaktívnu konformáciu H1-receptorov a posúvajú tak rovnováhu v prospech inaktívneho stavu, väzba histamínu na receptor nie je potom nasledovaná zodpovedajúcou reakciou cieľového orgánu (21).

V ostatných rokoch pribudli do skupiny systémových antihistaminík dve nové molekuly. Na liečbu urtikárie bol zaregistrovaný rupatadín, molekula, ktorá má okrem antihistamínového účinku aj anti-PAF účinok prostredníctvom pôsobenia na úrovni receptora pre faktor aktivujúci trombocyty (22) a najnovšie bilastín (23).

Nový odporúčený algoritmus liečby urtikárie je znázornený na obrázku 1 (1). Ak klinické prejavy u pacienta neustupujú po dvoch týždňoch užívania štandardnej dávky moderného druho-

Obrázok 1. Odporúčaný algoritmus liečby urtikárie (1)

generačného antihistaminika, panel expertov v aktuálnej revízii smerníc liečby urtikárie odporúča zvýšiť dávku ordinovaného lieku podľa uváženia až štvornásobne. Treba uviesť, že tento postup nie je v súlade so súhrnmi charakteristických vlastností (SPC) antihistaminík a predpisujúci lekár teda preberá na seba zodpovednosť za možné nežiaduce účinky vyšších dávok lieku. Rovnako však treba uviesť, že s týmto postupom už sú skúsenosti pri použití rôznych druhogeneračných antihistaminík, u mnohých pacientov malo zvýšenie dávky dobrý terapeutický efekt a nebolo zaznamenané signifikantné zvýšenie nežiaducich účinkov na centrálny nervový alebo kardiovaskulárny systém (24).

Tretou líniou liečby chronickej urtikárie je pridanie omalizumabu, cyklosporínu A alebo montelukastu k liečbe druhej línie v prípade, že táto nie je účinná po jednom až štyroch týždňoch užívania. Autori odporúčajú neuprednostňujú žiadne z týchto liečiv pred ostatnými dvoma. Jediným z tretolíniových liečiv, ktoré má chronickú spontánnu urtikáriu zahrnutú aj v terapeutických indikáciách v SPC, je omalizumab. Použitie cyklosporínu A alebo montelukastu je v tejto indikácii mimo rámca ich SPC (*off-label*).

Omalizumab je najnovšie liečivo na terapiu chronickej spontánnej urtikárie. Ide o humanizovanú rekombinantnú anti-IgE monoklonovú protilátku, ktorá sa zaraďuje medzi takzvané biologiká a už niekoľko rokov sa úspešne využíva pri liečbe bronchiálnej astmy. Pri terapii urtikárie

nemá síce zatiaľ presne známy mechanizmus účinku, ale výsledky doterajších štúdií ukázali jeho dobrú efektívnosť a priaznivý bezpečnostný profil (25, 26).

Literatúra

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–887.
2. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):631–650.
3. Zuberbier T, Greaves MW, Juhl L, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2001;6(2):123–127.
4. Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):419–425.
5. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):455–456.
6. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Set al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777–780.
7. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006;61(3):316–320.
8. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185–1192.
9. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*. 2003;58(7):621–623.
10. Baiardini I, Braidó F, Bindslev-Jensen C, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2011;66(7):840–844.
11. Baiardini I, Pasquali M, Braidó F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073–1078.

12. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289–1298.

13. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):541–555.

14. Peroni A, Colato C, Zanon G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):557–570.

15. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):22–30.

16. Nguyen TV, Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):834–853.

17. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kalinich T, de Koning HD, Lachmann HJ, Lipsker D, Navarini AA, Simon A, Traidl-Hoffmann C, Maurer M. How not to miss autoimmune inflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67(12):1465–1474.

18. Rigante D, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes at a dermatological level. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(6):375–380.

19. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185–1196.

20. Maintz L, Yu CF, Rodriguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, Novak N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 2011;66(7):893–902.

21. Leurs R, Church MK, Taglialetta M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489–498.

22. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Iannosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy*. 2007;62(5):539–546.

23. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antepara I, Jauregui I, Valiente R. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;65(4):516–528.

24. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):9–18.

25. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M, Kocaturk E, Colakoglu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol*. 2012;39(5):439–442.

26. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935.

Doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.
Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
buchvald@nextra.sk

