



Pregled | Review

Urtikarija – akutna i kronična

Urticaria acute and chronic

Anamarija Čavčić

¹ Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske bolesti i alergologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

AKUTNA URTIKARIJA; KRONIČNA SPONTANA URTIKARIJA; DJECA; DIJAGNOSTIČKA OBRADA; TERAPIJA

Key words

ACUTE URTICARIA; CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA; CHILDREN; DIAGNOSTIC TESTS; TREATMENT

SAŽETAK. Urtikarija je upalno promijenjeno stanje površinskog sloja kože, karakterizirano iznenadnom pojavom eritematoznih uzdignutih areala, angioedemom ili oboje. U dječjoj dobi akutna urtikarija je vrlo česta bolest, najčešće uzrokovana akutnim infekcijama. S obzirom na benigni tijek bolesti u većini slučajeva nije potrebna dijagnostička obrada, osim ako temeljem anamneze i fizikalnog pregleda postoji opravdana sumnja na bakterijsku infekciju ili atopiju. Ako urtikarija traje šest ili više tjedana, riječ je o kroničnoj urtikariji koja zahtijeva osnovnu laboratorijsku obradu, a obrada se može proširiti ovisno o anamnezi, fizikalnom pregledu i nalazima osnovnih pretraga. Kod kronične urtikarije potrebno je isključiti diferencijalne dijagnoze poput sistemskih vaskulitisa ili autoinflammatoryh sindroma. Osnova terapije su antihistaminici druge generacije, a u slučaju neadekvatnog odgovora u terapiju se uvodi anti-IgE monoklonsko protutijelo – omalizumab.

SUMMARY. Urticaria is an inflammatory condition characterized by the development of wheals (hives), angioedema, or both. In childhood, acute urticaria is a very common condition, most often caused by infections. Considering its benign course, in most cases no diagnostic work up is required, unless there is a justified suspicion of acute urticaria due to atopy or bacterial infection. If urticaria lasts for six or more weeks, it is considered as chronic requiring basic laboratory work up that can be extended depending on the medical history, physical examination and the basic testing results. Patients with chronic urticaria should be evaluated for differential diagnoses such as vasculitis or autoinflammatory disease. Modern 2nd generation H1-antihistamines are recommended as first line treatment for all types of urticaria. In case of unadequate response, omalizumab (anti IgE) has been shown to be very effective and safe in treatment of chronic urticaria.

Urtikarija je definirana kao upalom promijenjeno stanje površinskog sloja kože, karakterizirano iznenadnom pojavom eritematoznih uzdignutih areala, angioedemom ili oboje. Kožne promjene su oštih rubova, mogu biti različitog oblika i veličine (od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara), lokalizirane samo na ograničenim mjestima ili generalizirane po cijelom tijelu uz intenzivan svrbež i osjećaj žarenja. Nestaju unutar 30 minuta do 24 sata, no mogu se ponovno javiti tijekom idućih nekoliko dana.^{1,2}

Angioedem je karakteriziran kao naglo nastala oteklina donjeg dermisa i potkožnog tkiva ili sluznica uz osjećaj žarenja, zatezanja ili bolnosti, no rijetko svrbežom. Obično se javlja na dorzumu šaka ili stopala, očnim kapcima, usnicama, genitalijama i sluznicama uz sporije povlačenje unutar 72 sata.^{1,3} Angioedem je pridružen urtikama u 40% pacijenata, dok 10% pacijenata ima samo angioedem, bez vidljivih eritematoznih areala.³ Urtikarija i angioedem nastaju kao rezultat aktivacije i degranulacije mastocita i bazofila, pri čemu dolazi do otpuštanja histamina i drugih medijatora upale, što dovodi do povećane propusnosti krvnih žila i aktivacije senzornih živaca.^{2,3} Smatra se kako 1% djece godišnje razvije simptome urtikarije.⁴ Diferencijalno dijagnostički, urtikariju se mora razlikovati od

drugih stanja poput anafilaksije, mastocitoze, autoinflammatoryh sindroma, urtikarijalnog vaskulitisa, sindroma aktivacije makrofaga ili bradikininom posredovanog angioedema, koja se također mogu prezentirati istom ili sličnom kliničkom slikom, no zbog jasno različitoga patofiziološkog mehanizma nastanka ne ubrajaju se u podtipove urtikarija.^{1,3} Prema vremenu nastanka urtikariju dijelimo na akutnu i kroničnu, a kroničnu urtikariju dijelimo dalje u podtipove ovisno o uzročniku.

Akutna urtikarija

Ako urtikarija traje do šest tjedana, tada govorimo o akutnoj urtikariji (AU). Smatra se kako je 40 – 50% slučajeva akutne urtikarije uzrokovano upravo akutnim infekcijama, od kojih su najčešće virusne respiratorne infekcije dišnih putova (poput herpes virusa; HSV, citomegalovirusa; CMV, Epstein Barr virusa; EBV ili sezonskih virusa kao što su adenovirusi, respi-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Anamarija Čavčić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-8870-8238>
Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske bolesti i alergologiju i reumatologiju,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: anacavcic@yahoo.com

TABLICA 1. PREPORUČENI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI U PODVRSTAMA URTIKARIJE
 TABLE 1. RECOMMENDED DIAGNOSTIC TESTS IN FREQUENT URTICARIA SUBTYPES

Vrsta urtikarije Urticaria type	Podvrsta urtikarije Urticaria subtype	Preporučena dijagnostička obrada Routine diagnostic tests (recommended)	Dodatna dijagnostička obrada ^a (ovisno o anamnezi ili pri razmatranju Diferencijalne dijagnoze) Extended diagnostic programme ^a
Spontana urtikarija / Spontaneous urticaria	Akutna spontana urtikarija / Acute spontaneous urticaria	Nije potrebna / None	Nije potrebna ^b / None ^b
	Kronična spontana urtikarija / Chronic spontaneous urticaria	SE, CRP, KKS ukupni IgE IgG anti-TPO / ESR Differential blood count CRP IgG anti-TPO	Obrada u smjeru identifikacije <ul style="list-style-type: none"> • infektivnih bolesti • autoantitijela (test aktivacije bazofila – BAT) • bolesti štitnjače (hormoni štitnjače, anti-TPO) • atopije (kožni test, eliminacijska dijeta) • drugo (biopsija kože) / Avoidance of suspected triggers, diagnostic tests for <ul style="list-style-type: none"> • infectious diseases • functional antibodies (eg basophil test) • thyroid gland disorders (thyroid hormones and autoantibodies) • allergy (skin tests) • severe systemic diseases (tryptase) • other (skin biopsy)
Vrsta urtikarije / Urticaria type	Podvrsta urtikarije / Urticaria subtype	Preporučena dijagnostička obrada / Routine diagnostic tests (recommended)	Dodatna dijagnostička obrada ^a (ovisno o anamnezi ili pri razmatranju diferencijalne dijagnoze) / Extended diagnostic programme ^a
Inducibilna urtikarija / Inducibile urticaria	Urtikarija na hladnoću / Cold urticaria	Test kockicom leda / Cold provocation test	SE, CRP, KKS, isključiti ostale bolesti, osobito infekcije / Differential blood count and ESR or CRP, rule out other diseases especially infections
	Urtikarija izazvana pritiskom / Delayed pressure urticaria	Test opterećenja kože pritiskom / Pressure test	Nije potrebna / None
	Urtikarija izazvana toplinom / Heat urticaria	Provokacija toplinom / Heat provocation test	Nije potrebna / None
	Solarna urtikarija / Solar urticaria	Provokacija UV zrakama i vidljivim svjetlom različitih valnih duljina / UV and visible light of different wavelenghts	Isključiti fotodermatoze / Rule out other light induced dermatoses
	Dermografizam / Elicit dermatographism	Povlačenje tupog predmeta po koži leđa ili podlaktice / Dermographic Tester/Differential blood count and ESR or CRP	SE, CRP, KKS
	Vibratorni angioedem / Vibratory angioedema	Provokacija vibracijom / Test with vibration	Nije potrebna / None
	Akvagena urtikarija / Aquagenic urticaria	Kutani provokacijski test / Provocation testing	Nije potrebna / None
	Kolinergička urtikarija / Cholinergic urticaria	Provokacija naporom (ergometrija) / Provocation testing (puls controlled ergometry)	Nije potrebna / None
	Kontaktna urtikarija / Contact urticaria	Kutani provokacijski test / Provocation testing	Nije potrebna / None

Kratice/ Abbreviations: SE/ESR – sedimentacija eritrocita / erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; ^a ovisno o uzročniku / depending on suspected cause; ^b osim u slučaju kliničke indikacije (atopija) / unless strongly suggested by patient's history (allergy)

ratorni sincicijski virus, virus parainfluence i influenzae, rinovirusi, *coxackie*, koronavirus). Isto tako bakterijske infekcije (*Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*) mogu uzrokovati simptome akutne urti-

karije. Navedene uzročnike važno je izolirati kako bi se provelo adekvatno antimikrobno liječenje. U manjem broju okidači AU mogu biti gastrointestinalne infekcije ili paraziti.³ Drugi vodeći uzročnik AU jesu IgE-po-

sredovane reakcije na nutritivne alergene (proteini kravljeg mlijeka, jaja, kikiriki, orašasti plodovi, riba), aditive u hrani (Na benzoati, salicilati, umjetne arome, boje), lijekove (betalaktamski i drugi antibiotici, analgetici, opioidi, kontrastna sredstva za snimanje).^{3,4} AU je u većini slučajeva samoizlječiva bolest benignog tijeka. Kod dokazanog alergijskog uzročnika AU u terapiju se uvode antihistaminici druge generacije,⁵ no ako se dokaže bakterijska infekcija beta-hemolitičkim streptokokom grupe A ili *Mycoplasma pneumoniae*, potrebno je provesti antimikrobno liječenje.⁶

Kronična urtikarija

Ako promjene perzistiraju šest ili više tjedana (većinu dana u tjednu), riječ je o kroničnoj urtikariji (KU).⁷ Smatra se kako od KU boluje 0,5 – 1,5% pedijatrijske populacije. Kod većine pacijenata urtike se javljaju spontano, bez evidentiranog uzroka, te se radi o kroničnoj spontanoj urtikariji (KSU), dok je u 20% oboljelih moguće dokazati uzročnik/okidač urtikarije, te se u tom slučaju radi o kroničnoj inducibilnoj urtikariji (KindU). KindU se obično pojavljuje nakon dodira s fizikalnim uzročnikom. Stoga govorimo o urtikariji na hladnoću, solarnoj urtikariji, urtikariji provociranoj toplinom, vibratornom angioedemu, kolinergičkoj urtikariji, kontaktnoj urtikariji, akvagenoj urtikariji ili simptomatskom dermatografizmu.^{1,5,7} (tablica 1)

Ako se dokaže autoimuna etiologija urtikarije, tada govorimo u kroničnoj autoimunoj urtikariji (KAU), koja je karakterizirana degranulacijom mastocita i bazofila uslijed vezanja IgG protutijela na visokoafinitetni IgE receptor.⁸

Dijagnostička obrada

Neovisno o vrsti urtikarije, obradu svakako treba započeti detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom, s naglaskom na podatke o vremenu pojave simptoma, učestalosti i trajanju urtika, kao i njihovoj lokalizaciji i veličini. Također treba obratiti pažnju na identifikaciju mogućih poznatih okidača urtikarije (alergeni, infektivni uzročnici, lijekovi, napor), te postojanju angioedema, vrućice i oticanja zglobova.^{1,7}

Dijagnostička obrada akutne urtikarije

Za postavljanje dijagnoze AU nije potrebna šira dijagnostička obrada, već samo detaljna anamneza s ciljem identifikacije mogućeg uzročnika urtikarije. Iznimka su pacijenti sa simptomima IgE-posredovane nutritivne alergije ili anafilaksije, kao i pacijenti kod kojih se sumnja na alergiju na lijekove.^{1,7}

Dijagnostička obrada kronične urtikarije

Imajući u vidu činjenicu kako urtike i angioedem nisu specifični samo za urtikariju, kod pacijenata koji

razvijaju samo urtike, bez angioedema, potrebno je isključiti diferencijalne dijagnoze poput urtikarijalnog vaskulitisa i autoinflamatornih sindroma. Također, kod pacijenata koji imaju samo angioedem kao jedini simptom bolesti, važno je uzeti u obzir angioedem induciran ACE-inhibitorima ili hereditarni angioedem. Osnovne dijagnostičke pretrage koje je potrebno učiniti jesu SE, CRP, KKS, te ako se sumnja na alergijsku ili autoimunu etiologiju bolesti, ukupni IgE i IgG-anti TPO. Obradu je potrebno proširiti ovisno o anamnezi, fizikalnom pregledu i nalazima osnovnih pretraga. Test aktivacije bazofila i test autolognim serumom (kao nespecifični *in vivo* skrining) moguće je provesti ako se sumnja na KAU.^{1,7,9}

Prediktori tijeka bolesti

Kliničke manifestacije bolesti i laboratorijski markeri mogu se koristiti kao prediktori tijeka i trajanja bolesti i odgovora na terapiju. Bazopenija je karakteristična pojava koja se nalazi u pacijenata s aktivnom bolesti, a povlači se s remisijom bolesti. Konkomitantna inducirana urtikarija, teža klinička slika, povišen CRP i prisutnost angioedema prediktori su težeg tijeka bolesti i lošijeg odgovora na terapiju.¹⁰

Procjena aktivnosti, kontrole i ishoda bolesti

Pri prvom pregledu i svim kontrolnim pregledima potrebno je procijeniti aktivnost bolesti i njezin utjecaj na svakodnevni život bolesnika. Prema novijim smjernicama, procjena aktivnosti bolesti vrši se primjenom upitnika, tj. bodovnih ljestvica poput UAS (engl. Urticaria activity score) ili UAS7 (engl. Urticaria activity score 7) kao zbroj sedmodnevne aktivnosti bolesti, te AAS (engl. Angioedema Activity Score), vrlo korisnih u rutinskoj kliničkoj praksi^{1,11,12} (tablica 2). Također se preporučuje ispitati utjecaj bolesti na kvalitetu života – za pacijente s urtikama pomoću upitnika o kvaliteti života s urtikarijom; upitnika CU-Q2oL (engl. Chronic urticaria quality of life questionnaire), te za pacijente s angioedemom koristeći upitnik o kvaliteti života s angioedemom AE-QoL (engl. Angioedema quality of life questionnaire) ili kombinacijom obaju upitnika ako se radi o bolesniku s urtikarijom i angioedemom. Za procjenu kontrole bolesti koriste se upitnici UCT (engl. Urticaria control test) i AECT (engl. Angioedema control test). UCT je koristan i jednostavan upitnik koji razvrstava bolesnike u „dobro kontrolirane“ i „loše kontrolirane“.¹³

Liječenje

Cilj liječenja KSU jest postići potpunu remisiju i kontrolu bolesti uz UAS 7 = 0, te normalizaciju kvalitete života. Stoga je potrebno identificirati i eliminirati provocirajuće čimbenike koji utječu na aktivnost bolesti, uz liječenje simptoma farmakološkom terapijom.^{1,14}

TABLICA 2. PROCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI KOD KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE

TABLE 2. THE URTICARIA ACTIVITY SCORE (UAS) AND ANGIOEDEMA ACTIVITY SCORE (AAS) FOR ASSESSING DISEASE ACTIVITY IN CSU

Bodovna ljestvica aktivnosti urtikarije / Urticaria activity score (UAS)		
Zbroj / Score	Urtike / Wheals	Svrbež / Pruritus
0	Bez urtika / None	Bez svrbeža / None
1	Blage (< 20 urtika / 24 sata) / Mild (< 20 wheals / 24 h)	Blagi svrbež (prisutan, no podnošljiv) / Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Umjerene (20–50 urtika / 24 sata) / Moderate (20–50 wheals / 24 h)	Umjeren (prisutan, no ne ometa san niti dnevne aktivnosti) / Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity)
3	Jako izražene (>50 urtika / 24 sata ili konfluirajuće urtike) / Intense (> 50 wheals / 24 h or large confluent areas of wheals)	Jako izražen (omete dnevne aktivnosti ili san) / Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)
Bodovna ljestvica aktivnosti angioedema / Angioedema Activity score (AAS)		
Zbroj / Score	Dimenzije / Dimension	Odgovor / Answer
–	Jeste li imali epizodu oticanja tkiva u posljednja 24 sata? / Have you had a swelling episode in the last 24 h?	Ne / Da / No / Yes
0–3	Kada se pojavilo oticanje tkiva? / At what time(s) of day was this swelling episode(s) present? (please select all aplicable times)	00 – 08 sati 08 – 16 sati 16 – 00 sati / Midnight – 8 a.m. 8 a.m. – 4 p.m. 4 p.m. – midnight
0–3	Koliku neugodu osjećate tijekom oticanja tkiva (npr. bol, pečenje, žarenje)? How severe is/was the physical discomfort caused by this swelling episode(s) (eg. pain, burning, itching?)	Bez nelagode Blaža nelagoda Umjereni nelagoda Ozbiljna nelagoda / No discomfort Slight discomfort Moderate discomfort Severe discomfort
0–3	Je li Vas oticanje tkiva ometalo u svakodnevnim aktivnostima? / Are/were you able to perform your daily activities during this swelling episode(s)?	Bez ometanja Blaže ometanje Ozbiljno ometanje Nije moguće izvoditi svakodnevne aktivnosti / No restriction Slight restriction Severe restriction No activities possible
0–3	Smatrate li da je Vaš izgled značajnije pogođen tijekom epizode oticanja? / Do/did you feel your appearance is/was adversely affected by this swelling episode(s)?	Ne Blago Umjereni Ozbiljno / No Slightly Moderate Severely
0–3	Kako biste opisali težinu sadašnje epizode oticanja? / How would you rate the overall severity of this swelling episode?	Zanemarivo Blago Umjereni Ozbiljno / Negligible Mild Moderate Severe

Za UAS7, zbroj (0 – 3 za urtike + 0 – 3 za svrbež) tijekom svakog dana uz tjedni maksimum 42 boda.

/ For the UAS 7, the sum of the score (0–3 for wheals + 0–3 for pruritus) for each day is summarized over one week (7 days) for a maximum of 42.

Za AAS simptomi se boduju od 0 do 15 tijekom svakog dana, te tjedni AAS kao zbroj tijekom 7 dana (AAS 0-105).

/ For the AAS, scores are summed to an AAS day sum score (0–15), 7 AAS day sum scores to an AAS week sum score (AAS7 0–105).

Prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) terapija prvog izbora jesu antagonisti H1 histaminskih receptora, tj. antihistaminici druge generacije, poput cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina koji su odobreni u svijetu za djecu od šestog mjeseca života. Terapija drugog izbora jest njihovo davanje u četverostrukim dozama. U slučaju neadekvatnog odgovora na povećane doze antihistaminika, kao treća linija terapije, antihistaminicima druge generacije dodaje se omalizumab – monoklonsko protutijelo usmjereno na teški lanac IgE protutijela.^{1,7,14} Omalizumab je dokazano učinkovit i siguran za primjenu u liječenju KSU, a odobren je za djecu stariju od 12 godina. Prema dosada provedenim studijama, omalizumab sprječava razvoj urtika i angioedema, poboljšava kvalitetu života te se može koristiti za liječenje recidiva bolesti nakon prestanka uzimanja terapije.¹⁵

Kratkotrajna primjena peroralnih kortikosteroida može se uvesti, no iznimno i pošteno samo u slučaju učestalih egzacerbacija bolesti. Dugotrajna primjena sistemskih kortikosteroida ne preporučuje se u liječenju urtikarije kod djece, kao niti primjena ciklosporina zbog njegovih brojnih nuspojava.¹⁶

Zaključak

Akutna urtikarija je vrlo učestala u dječjoj dobi, dok je kronična urtikarija rijetka. Tijekom dijagnostičke obrade potrebno je isključiti uzroke/okidače koji se mogu liječiti, poput infekcija, nutritivnih alergena ili lijekova. Kod kronične urtikarije važno je isključiti postojanje sistemskih simptoma imajući u vidu diferencijalne dijagnoze poput sistemskih vaskulitisa ili autoinflamatornih sindroma. U terapiji se primjenjuju antihistaminici druge generacije, eliminacija uzročnika, a u slučaju neadekvatnog odgovora dodaje se omalizumab.

LITERATURA

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R *i sur.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–414.
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61.
- Caffarelli C, Duse M, Martelli A, Calvani M, Cardinale F, Chiappini E *i sur.* Urticaria in childhood. *Acta Biomed*. 2020; 91(11–S):e2020013.
- Bezirganoglu H, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE, Teksam O *i sur.* The common triggers of urticaria in children admitted to the pediatric emergency room. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):695–701.
- Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1152–61.
- Yong SB, Yeh WC, Wu HJ, Chen HH, Huang JY, Chang TM *i sur.* Impact of Mycoplasma pneumoniae infection on urticaria: A nationwide, population-based retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226759.
- Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C *i sur.* S3 Guideline Urticaria. Part 1: Classification and diagnosis of urticaria – German-language adaptation of the international S3 Guideline. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023; 21(1):81–93. doi: 10.1111/ddg.14906.
- Bracken SJ, Abraham S, Macleod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
- Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T *i sur.* The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274–83.
- Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–7.
- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhang A, Staubach P *i sur.* The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185–90.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K *i sur.* Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1185–92.
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterlich J, Hartmann K *i sur.* Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321–33.
- Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M, Le M, Netchiporouk EJ. Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A review of Current Evidence and Guidelines. *Asthma Allergy*. 2021;14:187–99.
- Ari A, Levy Y, Segal N, Maoz-Segal R, Benor S, Broides A *i sur.* Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(6):1051–4.
- Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double blind, randomized, placebo – controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):705–9.