

TÜRKDERM

Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi
Yıl:2002 Cilt:36 Sayı:1

Kronik İdiyopatik Ürtikerli Hastalarda SınıF I veSınıF II HLA Antijenlerinin İncelenmesi

Kenan Aydođan, Emel Bülbül Başkan, Őukran Tunalı
Uludađ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) sık rastlanan ve tedaviye dirençli patogenezi henüz tam anlaşılammış bir hastalıktır. Son yıllarda konu ile ilgili yapılan çalışmalarda KİÜ olgularının üçte birinde patogeneizde otoimmunitenin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada KİÜ patogenezinde HLA SınıF I ve SınıF II antijenleri ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı. çalışmada KİÜ tanısı konulan 55 hastada HLA SınıF I (ABC) ve HLA SınıF II (DQ,DR) antijenleri, iki adımlı mikrolenfositotoksisite testi ile araştırıldı. Sağlıklı ve akrabalık ilişkisi olmayan 71 kişi kontrol grubu olarak değerlendirildi. HLA SınıF I antijenlerinin tamamında ve HLA SınıF II antijen grubunda DQ lokusunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, HLA-DR13 antijen sıklığında hasta grubunda artış saptandı (p=0.03). HLA-DR13 antijen varlığının kronik idiyopatik ürtiker riskini arttırabileceği ve patogeneizde rol oynayabileceği düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik idiyopatik ürtiker, HLA antijenleri

Aydođan K, Başkan EB, Tunalı Ő. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda sınıF I ve sınıF II HLA antijenlerinin incelenmesi. TÜRKDERM 2002; 36: 34.39.

Summary

Background and Design: Chronic idiopathic urticaria (CIU) is a common disease of which pathogenesis is unclear and resistant to therapy. Recent investigations have indicated that autoimmunity plays role in nearly one third of CIU patients. The present study aimed to investigate the relationship between HLA Class I and Class II antigens and immune pathogenesis of CIU.

Materials and Methods: HLA Class I and Class II antigens were investigated in 55 patients diagnosed as CIU, utilizing two stage microlymphocytotoxicity test. Seventy one healthy and genetically unrelated individuals were evaluated as control group.

Results: While significant differences were not found between patient and control groups in all HLA Class I antigens and DQ locuses of Class II HLA antigens, HLA DR13 antigens were statistically high in patient group(p=0.03).

Conclusion: We assume that the presence of antigens HLA DR13 could increase the incidence of CIU and play a role in its pathogenesis.

Key Words: Chronic idiopathic urticaria, HLA antigens

Aydođan K, Başkan EB, Tunalı Ő. The evaluation of class I and class II HLA antigens in patients with chronic idiopathic urticaria. TÜRKDERM 2002; 36: 34-39.

Kronik idiyopatik ürtiker(Klü) altı haftadan uzun süre devam eden, 24 saatten daha az sürede iz bırakmadan kaybolan, ürtikeryal vaskülit, fizik ürtiker ve ürtikere neden olduğu bilinen ilaç ya da gıda öyküsünün olmadığı; yaygın, eritemli, ödemli ve kaşıntılı ürtikeryal plaklar ile karakterize kronik ürtiker tiplerinden biridir1. Toplumda %0.1-3 oranında1-3 ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülmektedir4,5. Sistemik semptom minimaldir. KİÜ olgularının %50'si mukozal anjioödem ile beraber görülmektedir4-6. Klasik antihistaminiklere çoğu kez zayıf cevap vermesi nedeni ile tedavisinde zorluklarla karşılaşmaktadır7.

Kronik ürtiker klasifikasyonu Tablo-I'de verilmektedir. Fiziksel ürtiker tiplerinin uygun testleri yapılarak tanıları konulabilmektedir. KİÜ'li olguların %40'ında özellikle gecikmiş basınç ürtikeri olmak üzere fizik ürtiker ile birliktelik gözlenmektedir8.

idiyopatik olarak kabul edilen kronik ürtikerli olgularda son yıllarda etyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık üçte birinde otoimmüniteye dikkat çekilmektedir.Bu çalışmaların bir kısmında Klü'li olguların %30-60'ında histamin salgılatıcı otoantikorların veya antikor dışı faktörlerin varlığından bahsedilmektedir10-18.

'Major Histocompatibility Complex (MHC)' olarak da bilinen 'Human leucocyte antigen (HLA)' sisteminde gerek sınıf I gerekse de sınıf II antijenlerinin, otoimmün hastalıklarla olan birliktelikleri son yıllarda dikkat çekmiştir. Bu antijenler son derece polimorfik olup bir popülasyondan diğerine değişen farklı insidanslarda bulunmaktadır19,20 Otoimmün hastalıklarda olduğu gibi otoimmün kökeni olduğu da düşünülen KİÜ ile ilişkili olabilecek HLA antijenleri insanın immun yanıt yeteneğini etkileyebilir, hastalığın etyolojisi, prognozu ve potansiyel tedavi için ipuçları verebilir. Bugüne kadar konu ile ilgili olarak HLA Sınıf I antijenleri ile KİÜ birlikteliği üzerine yapılan çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır21,22. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, özellikle histamin salgılatıcı otoantikorların pozitif olduğu KİÜ'li hastalarda, HLA-sınıf II antijenlerinden HLA -DR4 ve DQ8 antijen sıklığında artış saptanması22 HLA sınıf II antijenleri ile otoimmünite ilişkisini desteklemektedir.

Bu çalışmada HLA Sınıf I ve sınıf II antijenlerinin KİÜ'li olgularda dağılımlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

çalışmamız KİÜ tanısı konan 55 hasta ve 71 organ verici bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Hastalarda KİÜ tanısı dermatolojik muayene ve olası ürtiker nedenlerine yönelik laboratuvar incelemelerine dayanılarak kondu. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, periferik yayma, tam idrar incelemesi, gaitada parazit inceleme, hepatit (HBV, HCV) ve diğer viral markerler (CMV,EBV,HSV, Parvovirus B19 vb.), otoantikorlar (ANA, anti n-DNA), immunglobulin A, G, M (IgA, IgG, IgM), kompleman C3, C4 düzeyleri ve tiroid fonksiyon testlerinin normal olması koşulu arandı. Hastaların yaş, cins, hastalık süresi, emosyonel stres öyküleri, ilaç kullanımı ve mukozal anjioödem olup olmadığı incelendi. Kontrol grubunda yakın aile bireylerinin bulunmaması ve kronik ürtiker öyküsünün olmaması özelliği arandı.

Çalışmamızda HLA ABC ve HLA DR, DQ doku tiplerinin belirlenmesi için heparinli kan örnekleri dansite gradienti ile santrifüj edilerek mononükleer hücreler ayrıldı, 'buflı coat' toplandı. T ve B lenfositlerden oluşan karışım, sınıf I HLA antijenlerinin tespiti için HLA-ABC plağına ekildi. Sadece B lenfositler ayrılıp HLA-DR-DQ plağına ekimi yapılarak class II antijenler(HLA DR ve DQ) saptandı. Viyabilite kontrolü yapılarak ayrıştırılan hücrelerin doku grubu tayini iki aşamalı ve boya ayrıştırmalı mikrolenfosit sitotoksitate yöntemi (Terasaki ve McClland) ile; Biotest ve Behring antiserumları (Biotest, Behring, Marburg, Germany) bulunan plaklar kullanılarak gerçekleştirildi. Değerlendirme protokole uygun olarak UÜTFH Mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı.

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen demografik özellikler ki-kare ve student t testi kullanılarak; hastalıkla ilgili HLA antijenini bulunduran olguların, bulundurmayan olgulara göre yakalanma şansının ne kadar yüksek olabileceği rölatif risk (RR) hesaplanarak, hasta ve kontrol grubunun HLA antijenleri ki-kare testi ve testin uygulanmadığı yerlerde Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırılması UÜTFH Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

Tablo I: Kronik Ürtiker Klasifikasyonu

---Fizik ürtiker Semptomatik dermografizm Gecikmiş basınç ürtikeri Soğuk ürtikeri Akuajenik ürtiker Solar ürtiker Kolinerjik ürtiker Vibratuar ürtiker ---Kronik idiopatik ürtiker --- ürtikaryal vaskülit

Bulgular

Hasta grubunun 16'sı erkek (%29.1), 39'u kadın (%70.1), kontrol grubunun 28'i erkek (%39.4), 43'ü kadın (%60.6) idi. Hasta grubunda yaş ortalaması 37.09 ± 8.68 (22-65 yaş), kontrol grubunda ise 36.11 ± 12.17 olarak bulundu. Hasta grubunun yaş ve cinsiyetleri ki-kare ve student t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare= 1.040, p=0.3078 ve t=0.5046, p=0.6147).

Hastalık süresi 0.4 - 6 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 1.20 ± 1.04 yıl olarak bulundu. Hasta grubunun 30'unda (%54.5) mukozal ödem, 31'inde(%56.3) emosyonel stres vardı. Hiçbir hastada ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen HLA sınıf I (ABC) ve HLA sınıf II DR ve DQ antijen değerleri Tablo II - IV'de verilmiştir. Buna göre HLA sınıf I antijenlerinin tamamında ve sınıf II antijen grubunda DQ lokusunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, HLA-DR13 antijen sıklığında hasta grubunda artış saptandı(p=0.03).

Tablo II: KiÜ'li olgular ve kontrol grubunda HLA- A ve HLA-C antijen sıklığı													
HLA-A antijenleri-----							HLA-C antijenleri						
	KiÜgrubu (N=55) N	kontrol grubu (N=71) %	N	%	P	RR		KiÜ grubu (N=55) N	kontrol grubu (N=71) %	N	%	P	RR
A1	13	23.6	17	23.9	0.9680	0.9872	CW1	3	5.5	2	2.8	0.6525	1.936
A2	20	36.4	28	39.4	0,8671	0,9221	CW2	3	5,5	6	8,5	0,7303	0,6455
A3	12	21,8	19	26,7	0,6670	0,8153	CW3	10	18,2	8	11,3	0,3133	1,614
A9	2	3,6	2	2,8	1,000	1,291	CW4	19	34,5	28	39,4	0,7059	0,8760
A11	6	10,9	8	11,3	1,000	0,9682	CW5	2	3,6	5	7,1	0,4672	0,5164
A23	3	5,5	4	5,6	1,000	0,9682	CW6	11	20	18	25,3	0,5277	0,7889
A24	8	15,5	13	18,3	0,6360	0,7944	CW7	12	21,8	23	32,4	0,2308	0,3686
A25	2	3,6	2	2,8	1,000	1,291	CW8	2	3,6	2	2,8	1,0000	1,291
A26	2	3,6	6	8,5	0,4642	0,4303	CW17						
A28	3	5,5	0	-	0,0806	-----							
A29	2	3,6	2	2,8	1,000		1,291						
A30	5	9,1	4	5,6	0,5021	1,614							
A31	2	3,6	4	5,6	0,6956	0,6455							
A32	3	5,5	0		0,088								
A33	3	5,5	0		0,0806								
A69	1	1,8	0		0,4365								

Tablo III: KiÜ'li olgular ve kontrol grubunda HLA-B antijen sıklığı													
HLA-B antijenleri													
	KiÜgrubu (N=55) N	kontrol grubu (N=71) %	N	%	P	RR		KiÜ grubu (N=55) N	kontrol grubu (N=71) %	N	%	P	RR
B5	2	3,6	0		0,1886		B47	1	1,8	0	-	0,4365	----
B7	5	9,1	4	5,6	0,5021	1,614	B49	2	3,6	4	5,6	0,5956	0,5456

B8	3	5,5	8	11,3	0,5253	0,5917	B50	2	3,6	6	8,5	0,4642	0,4303
B13	6	10,9	5	7	0,7725	1,193	B51	7	12,7	8	11,3	1,000	1,130
B14	3	5,5	2	2,8	0,6525	1,936	B52	6	10,9	5	7	0,7725	1,193
B17	1	1,8	1	1,4	1,000	1,291	B53	3	5,5	0	-	0,0806	----
B18	4	7,3	10	14,1	0,2658	0,5164	B55	2	3,6	3	4,2	1,000	0,8626
B25	0		1	1,4	1,000		B57	5	9,1	3	4,2	0,2948	2,152
B27	3	5,5	7	9,8	0,5114	0,5532	B60	2	3,6	2	2,8	1,000	1,291
B35	12	21,8	15	21,1	0,9253	1,033	B61	1	1,8	2	2,8	1,000	0,6455
B37	3	5,5	1	1,4	0,3172	3,873	B62	0	-	2	2,8	0,5041	----
B38	4	7,3	2	2,8	0,4026	2,582	B63	0	-	2	2,8	0,5041	----
B39	1	1,8	1	1,4	1,000	1,291	B65	1	1,8	1	1,4	1,000	1,291
B40	1	1,8	1	1,4	1,000	1,291	B70	1	1,8	1	1,4	1,000	1,291
B41	2	3,6	3	4,2	1,000	0,8606	BW4	38	69,1	40	56,3	0,2016	1,226
B44	7	12,7	11	15,15	0,7790	0,8215	BW6	41	74,5	57	80,3	0,5809	0,9285

Tablo IV: KiÜ'li olgular ve kontrol grubunda HLA-DR ve HLA-DQ antijen sıklığı

HLA DR Antijenleri-----HLA DQ antijenleri													
	KiÜgrubu (N=55) N	kontrol grubu (N=71) %	N	%	P	RR		KiÜ grubu (N=55) N	kontrol grubu (N=71) %	N	%	P	RR
DR1	10	18,2	13	18,3	1,000	0,9930	DQ1	9	16,4	14	19,7	0,6513	0,829
DR2	0	-	2	2,8	0,50	0,00	DQ2	18	32,7	16	22,5	0,2820	1,452
DR3	0	-	3	4,2	0,2562	0,00	DQ3	3	5,5	10	14,1	0,1456	0,3873
DR4	14	25,5	16	22,5	0,8333	1,130	DQ4	1	1,8	4	5,6	0,3855	0,3227
DR7	11	20	13	18,3	0,8229	1,092	DQ5	11	20	15	21,1	1,000	0,09467
DR8	2	3,6	6	8,5	0,4642	0,4303	DQ6	12	21,8	16	22,5	1,000	0,9682
DR11	15	27,2	24	33,8	0,558	0,8068	DQ7	25	45,5	26	36,6	0,4128	1,241
DR12	4	7,3	5	7	1,000	1,033	DQ8	4	7,3	4	5,6	0,7280	1,291
DR13	9	16,4	3	4,2	0,0307	3,873	DQ9	3	5,5	2	2,8	0,6525	1,936
DR14	3	5,5	2	2,8	0,6525	1,936							
DR15	12	21,8	16	22,5	1,000	0,9682							
DR16	5	9,1	9	12,7	0,5804	0,7172							
DR17	9	16,4	7	9,8	0,2945	1,660							

Tablo V: KİÜ olgularında HLA sınıf I ve sınıf II antijenleri		
	HLA Sınıf I (ABC)	HLA Sınıf II (DR,DQ)
Van Neste 25	ilişki yok	çalışılmamış
Ossi 26	A2,B44,B35'de artma	ilişki yok
O'Donnel 27	çalışılmamış	DR4, DQ8'de artma DR15, DQ6'de azalma
Bu seride	ilişki yok	DR13'de artma

Tartışma

KİÜ patogezinde mast hücreleri ve bazofillerden mediatörlerin serbestleşmesi ve degranulasyonun rol oynadığı gösterilmiş olsa da antijenik uyarı ya da tetikleyici mekanizmalar hala bilinmemektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda daha önce KİÜ olarak değerlendirilen olguların %60'ında histamin salgılatıcı otoantikörlerin (IgG yapısındaki anti IgE ve Fcε RI a otoantikörleri) veya faktörlerin (immunglobulin yapısında olmayan bir faktör, sitokin?) varlığının gösterilmesi ile otoimmunitenin rolü olduğu öne sürülmektedir¹⁰⁻¹⁸. Ancak bu antikör oluşumunu etkileyen ya da immun sistemi bu konuda yönlendiren faktörlerin neler olduğu bilinmemektedir.

HLA antijen sistemi genetik olarak 6. kromozom kısa kolunda yerleşen , transmembranöz glikoproteinlerin ucundaki polimorfik bölgeyi kodlayan, hastalıklara yatkınlığı ve otoimmun hastalık gelişimine direnci kısmen gösteren kompleks bir yapıdır^{19,20}. Daha önce KİÜ'li 27 olguda HLA sınıf I antijenlerinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubuna göre farklılık saptanmadığı belirtilmiştir²¹. Ossi ve ark.²² 13 KİÜ'li olguda; kontrol grubuna göre HLA-A2, HLA-B44 ve HLA-B35 antijenlerinde artış bulurken, HLA sınıf II antijenlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. O'Donnel ve ark.²³ ise 100 KİÜ'li olguda yaptıkları bir çalışmada HLA-DR4 ve HLA-DQ8 antijenlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış, HLA-DR15 ve DQ6 antijenlerinde ise anlamlı azalma saptamıştır. Biz 55 KİÜ olgumuzda HLA sınıf I antijenlerinin tamamında ve sınıf II antijen grubunda DQ lokusunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmazken, HLA-DR13 antijen sıklığında hasta grubunda artış saptadık(p=0.03). Tablo-V'de elde ettiğimiz sonuçlar ile literatürde KİÜ'li olgularının HLA antijenleri ile olan ilişkileri Özetlenmiştir.

KİÜ'li olgularda HLA sınıf II antijenlerinin işe karışabileceğini gösteren diğer bulgular nelerdir? HLA sınıf II antijenleri normalde dendritik hücre, epidermal Langerhans hücresi, makrofaj gibi antijen sunan hücrelerde, monosit, B lenfosit, aktive T lenfosit yüzeylerinde DR daha fazla olmak üzere DP ve DQ eksprese edilmektedir. Bazı hücrelerde HLA sınıf II antijenleri bulunmadığı halde anormal durumlarda antijeni eksprese ettiği gözlenmiştir. Bu anormal ekspresyonlar HLA ile otoimmun hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. çeşitli deri ve deri dışı hastalıklarda IFNγ, TNFα ve IL4 gibi sitokinlerle stimülasyon sonrası, epidermal keratinositler, kapiller endotelial hücre yüzeyleri, fibroblastlar, mast hücre yüzeyi, akrosyrigeal hücre ve sinir

hücrelerinde (özellikle DR sınıfı olmak üzere) normalde bulunmayan HLA sınıf II molekülleri ekspresyonu saptanmıştır^{19,20}. Gerçekten de KİÜ'de temel rol oynayan dermal mast hücreleri ürtikeryal lezyonların primer efektör hücreleri olup özellikle IFN , TNFa ve IL4 gibi pek çok sitokinden zengindir²⁴.

Konu ile ilgili olarak Haas ve ark.²⁵ akut ürtiker, soğuk ürtiker, kronik ürtiker ve gecikmiş basınç ürtiker olgularında lezyonlu ve lezyonsuz deride keratinosit (epidermal, ekrin gland duktal), Langerhans hücresi, dendritik hücre, makrofaj, endotelial hücre ve Schwann hücresinde MHC sınıf II antijen ekspresyonlarını incelemişler. Kronik ürtikerli olgularda lezyon bölgesindeki ter bezlerinin intraepidermal kısmındaki (akrosyringium) keratinositlerinde, yüzeysel kapiller ve postkapiller venüllerdeki endotelial hücre yüzeylelerinde, sağlam deride ekrin duktal keratinosit ve vasküler endotelial hücrelerinde artmış MHC sınıf II antijen ekspresyonu saptamışlardır. Epidermal keratinositlerde ise MHC sınıf II DR moleküllerinin ekspresyonunda artma saptamamışlardır. Bu çalışmada ürtiker plağındaki endotelial hücrelerde MHC sınıf II antijen ekspresyonu bu hücreye iki özellik kazandırabileceği bildirilmiştir. Biri bu hücreye antijen sunma potansiyeli kazandırabilir, diğeri ise spesifik inflamatuvar hücrelerin vasküler yapıdan kaçışına yol açabilir şeklinde yorumlamışlardır. Ayrıca kronik ürtikerli olgularında sağlam derideki ekrin duktal keratinosit ve vasküler endotelial hücrelerde MHC sınıf II antijenlerinin artışının sirkulatuar antijen ya da inflamatuvar mediatör aracılı sistemik immun aktivasyon zincirinin bir parçası olabileceğini ifade etmişlerdir.

Kronik ürtiker papüllerinin histopatolojisinde dermal ödem, vazodilatasyon ve başlıca monosit ile CD4+ lenfositlerden (T helper) oluşan hafif perivasküler infiltrasyon saptanmıştır. Antijene spesifik immun yanıtın gelişmesinde MHC sınıf II eksprese eden Tüm hücreler CD4+ T hücrelerine antijen sunabilir. Böylece CD4+ T hücreleri mutad olarak MHC sınıf II peptid komplekslerini tanımaktadır. Bu lenfositlerin sayıca artmasının KİÜ patogenezinde MHC sınıf II antijenlerinin rolünün indirekt göstergesi olabildiği bildirilmektedir²⁶⁻²⁸.

KİÜ gibi uzun süreli devam eden ürtikeryal reaksiyonlarda sadece histamine bağlı süreçler değil, bununla ilgili olarak otoimmun alt yapı ve çok daha kompleks inflamatuvar-immunolojik reaksiyonlar zinciri mevcuttur. HLA antijenleri ile bu otoimmunitenin mekanizması tamamen açıklanamamaktadır. HLA antijenleri kişiye, ırka, topluma, hastalığa göre farklılıklar göstermektedir. Biz KİÜ olgularımızda HLA-DR13 antijen sıklığında artış saptadık. Bu antijen varlığının KİÜ riskini arttırabileceğini ve yukarıda bahsettiğimiz olası etki mekanizmaları ile patogeneizde rol oynayabileceğini düşünüyoruz. çeşitli coğrafik bölgelerde, daha geniş serilerde yapılacak HLA çalışmaları, KİÜ ve HLA antijen ilişkisine ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Graves MW:Chronic urticaria . J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-672
2. Juhlin L: Incidence of intolerance to food additives Int J Dermatol 1980;19:548-551
3. Hellgren L: The prevalence of urticaria in the total population. Acta Allerologica 1972;27:236-240
4. Juhlin L: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 1981;104:369-381
5. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S: Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. Int J Dermatol 1991;30:381-386
6. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc_{RI} or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40:443-450
7. Krause LB, Shuster S: H1-receptor-active histamine not sole cause of chronic idiopathic urticaria. Lancet 1984;2:929-930
8. Jorizzo JL, Smith EB: The physical urticarias: an update and review. Arch Dermatol 1982;118:194-201
9. Barlow RJ, Warburton F, Watson K Black AK, Greaves MW: Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1993;29:954-958
10. Leung DYM , Diaz LA, DeLeo V, Soter NA: Allergic and immunologic skin disorders. JAMA 1997;278:1914-1923
11. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTL, Bradfield JW: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114:583-590
12. Gruber BL, Thaeza ML, Marchase MJ, Aquello V, Kaplan AP: Prevalance and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. J Invest Dermatol 1988;90:213-217
13. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW: Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 1991;21:695-704
14. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Greaves MW: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Eng J Med 1993;328:1599-1604
15. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M et al.: Serum IgG autoantibodies directed against the a chain of Fc_{RI}: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? J Clin Invest 1995;96:2606-2612
16. Niimi N, Francis DM, Kermani F, Greaves MW, Black AK, O'Donnel BF et al.: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996;106:1001-1006
17. Kermani F, Niimi N, Francis DM, O'Donnel B, Black AK, Hafizi S et al.: Characterization of a novel mast cell specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. J Invest Dermatol 1995;105:452
18. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria new evidence suggest an auto-immune basis and implications for treatment. Clin Exp Allergy 1994;24:624-627
19. Nepom GT:MHC and autoimmune diseases. Immunol Ser 1993;59:143-164

20. Thorsby E: HLA associated disease. *Hum Immunol* 1997;53:1-11
21. Van Neste D, Bouillenne C: HLA antigens and urticaria. *Arch Dermatol Res* 1978;261:213-215
22. Ossi E, Businaro MA, Milani M, De Pellegrin AM: Autoimmunity and HLA in chronic idiopathic urticaria. XVII. International Congress of Allergology and Clinical Immunology ICACI 2000 15-20 October 2000, Sydney Australia (Abstract book). Abstract no: M-282
23. O Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ et al.: Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-858
24. Krüger-Krasagakes S, Czarnetzki BM: Cytokine secretion by human mast cell. *Exp Dermatol* 1995;4:250-254
25. Haas N, Iwen W, Grabbe J, Uchanska-Ziegler B, Czarnetzki BM: MHC Class II antigens expression is increased in different forms of urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:177-182
26. Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, Kohler PF: Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:681-684
27. Barlow JC, Ross EL, MacDonald DM, Kobza Black A, Greaves MW: Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1995;25:317-322
28. Elias J, Boss E, Kaplan AP: Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T lymphocytes, monocytes and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:914-918