

Kopřivka jako projev alfa-gal syndromu

MUDr. Tomáš Balner, doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Ostrava, Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

Chronická kopřivka (CK) je časté a závažné kožní onemocnění mediované mastocyty, charakterizované vznikem svědivých pupenů, angioedému nebo obou těchto projevů trvajících déle než šest týdnů. Onemocnění postihuje přibližně 0,5–1 % populace celosvětově a výrazně zhoršuje kvalitu života pacientů, přičemž generuje značné náklady na zdravotní péči. Na rozdíl od akutní kopřivky, která obvykle odezní do šesti týdnů, chronická kopřivka představuje specifické diagnostické i léčebné výzvy, vyžadující komplexní pochopení její patofyziologie, klasifikace a managementu. Autor ve svém přehledovém článku shrnuje aktuální poznatky o chronické kopřivce a prezentuje kazuistiku alfa-gal syndromu s cílem zdůraznit význam periodického přehodnocování pacientů s dlouhodobě trvající „spontánní“ kopřivkou, neboť i zdánlivě idiopatické případy mohou mít identifikovatelnou a léčitelnou příčinu.

Klíčová slova: chronická kopřivka, angioedém, alfa-gal syndrom, alergie.

Urticaria as a manifestation of Alpha-gal syndrome

Chronic urticaria (CU) is a common and serious mast cell-mediated dermatological condition characterized by the development of pruritic wheals, angioedema, or both manifestations persisting for more than six weeks. The disease affects approximately 0,5–1% of the global population and significantly impairs patients' quality of life while generating substantial healthcare costs. Unlike acute urticaria, which typically resolves within six weeks, chronic urticaria presents specific diagnostic and therapeutic challenges requiring comprehensive understanding of its pathophysiology, classification, and management. The presented case report of alpha-gal syndrome emphasizes the importance of periodic reassessment of patients with long-standing „spontaneous“ urticaria, as even apparently idiopathic cases may have an identifiable and treatable underlying cause.

Key words: chronic urticaria, angioedema, alpha-gal syndrome, allergy.

Definice a klinický obraz

Kopřivka je definována jako stav, při kterém se objevují kopřivkové pupeny (pomfy), angioedém nebo oba tyto příznaky současně (1). Pupeny jsou ostře ohraničené, elevované léze způsobené edémem horní a střední vrstvy dermis různých velikostí a tvarů, téměř vždy obklopené reflexním erytémem, doprovázené svěděním nebo pálením, přičemž spontánně mizí během 30 minut až 24 hodin (2). Angioedém se projevuje náhle vzniklým výrazným erytematózním nebo barvě kůže odpovídajícím otokem podkožní a/nebo

submukózní tkáně, způsobeným dočasným zvýšením vaskulární permeability, charakterizovaným brněním, pálením, pnutím a občas bolestí spíše než svěděním, s pomalejším odezníváním – až 72 hodin (3). Angioedém se vyskytuje u 40–50 % pacientů s chronickou spontánní kopřivkou (CSU) a přibližně 10 % pacientů jej popisuje jako dominantní příznak (4, 5). Tyto stavy představují heterogenní skupinu onemocnění s různorodou etiologií, patogenézí a klinickým průběhem, což vyžaduje systematický přístup k jejich porozumění a léčbě.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2025;19(3):108-112

<https://doi.org/10.36290/der.2025.020>

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 9. 2025

MUDr. Tomáš Balner

tomas.balner@fno.cz

Klasifikace chronické kopřivky

Kopřivka se klasifikuje podle trvání na akutní (≤ 6 týdnů) a chronickou (> 6 týdnů). Chronická kopřivka se podle přítomnosti spouštěčů dělí na spontánní (bez jednoznačně definovaného vyvolávajícího faktoru) a indukovatelnou (s konkrétními a reprodukovatelnými spouštěči) (6).

Chronická spontánní kopřivka postihuje přibližně 0,5–1 % populace (7). Ženy jsou postiženy častěji než muži v poměru 2 : 1 (8). Onemocnění má tendenci k samovolnému ústupu, přičemž u 50 % pacientů dochází k remisi do 5 let (9).

Chronická indukovatelná kopřivka (CIndU) představuje 20–30 % případů chronické kopřivky a vzniká na základě jednoznačných, subtypově specifických spouštěčů (10). Je charakterizována delší dobou trvání onemocnění a nižší mírou spontánní remise ve srovnání s CSU (11). Mezinárodní klasifikace rozlišuje podle spouštěčů těchto 9 podtypů (12):

- Symptomatický dermatografismus (SD): Nejčastější forma (50–78 % všech CIndU), spouštěna mechanickým třením kůže (13).
- Chladová kopřivka (ColdU): Vyvolávána chladem. Představuje 26–37 % všech CIndU (14).
- Cholinergní kopřivka (CholU): Spouštěna zvýšením tělesné teploty a pocením, často při fyzické aktivitě. Je třetí nejčastěji se vyskytujícím podtypem CIndU (6–30 % všech CIndU) (15).

- Pozdní tlaková kopřivka: Vyvolaná dlouhodobým tlakem (16).
- Kontaktní kopřivka: Spouštěná kontaktem se specifickými látkami (17).
- Vibrační angioedém: Spouštěný vibracemi (18).
- Solární kopřivka: Spouštěná UV nebo viditelným světlem (19).
- Kontaktní tepelná kopřivka: Indukovaná kontaktem s teplem (20).
- Akvagenní kopřivka: Indukovaná kontaktem s vodou (21).

Studie ukazují, že u 33,5 % pacientů s CIndU se vyskytuje smíšená forma CIndU. Nejčastějšími kombinacemi jsou SD + ColdU (30,2 %), SD + CholU (23,8 %), SD + pozdní tlaková kopřivka (19 %), ColdU + CholU (14,3 %). Pacienti se smíšenou CIndU mají významně vyšší výskyt komorbidní CSU (50,8 % vs. 20,8 %) a angioedému (36,5 % vs. 20 %), vyšší počet eozinofilů, simultánní nástup různých typů kopřivky (68,2 %) (22).

Patofyziologie chronické kopřivky

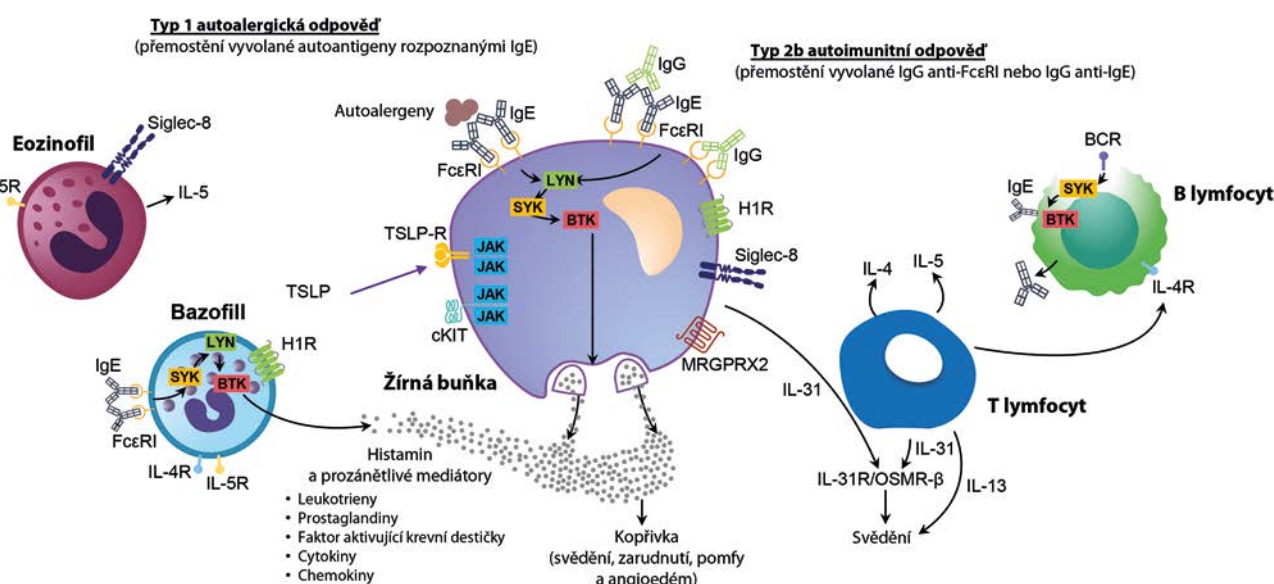
Chronická kopřivka je heterogenní onemocnění, u kterého je hlavní efektorovou buňkou kožní žírná buňka (mastocyt) (23). Aktivaci kožních mastocytů dochází k uvolňování histaminu a dalších mediátorů (faktor aktivující

krvní destičky, leukotrieny, prostaglandiny, chemokiny, cytokiny), což vede k aktivaci senzitivních nervů, vazodilataci, extravazaci plazmy a buněčné infiltraci do urtikariálních lézí (24). Zánětlivý profil chronické kopřivky zahrnuje infiltraci bazofilů, eozinofilů, monocytů, T-lymfocytů a neutrofilů do postižené kůže, což připomíná pozdní fázi kožního zánětu s převahou Th2 odpovědi. Klíčové mediátory jsou IL-4, IL-5, IL-33, IL-25 a tymický stromální lymfopoetin (TSLP) (25).

U CSU byly identifikovány dva hlavní patofyziologické mechanismy aktivace mastocytů: **typ I autoimunitní odpověď** (autoalergická) s IgE autoprotilátkami proti autoantigenům (např. IL-24, TPO), která se váže na FcεRI receptory žírných buněk. Při přítomnosti antigenu dochází k přemostění (cross-linking) receptorů FcεRI, což aktivuje a degranuluje žírné buňky (26).

Typ IIb autoimunitní odpověď s IgG autoprotilátkami proti FcεRI receptoru nebo IgE způsobují přemostění receptorů FcεRI nebo FcεRI-vázaného IgE, což vede k aktivaci žírných buněk. Pozitivita anti-FcεRI IgG dosahuje až 50 % u dospělých a 47 % u dětí (27). Vyskytuje se u 8–40 % pacientů a je spojena s těžkou aktivitou onemocnění a špatnou odpovědí na léčbu omalizumabem (28). U řady pacientů zůstává mechanismus nejasný (29) (Obr. 1).

Obr. 1. Patofyziologické mechanismy a buněčný a cytokinový profil chronické kopřivky



BCR – B-buněčný receptor; BTK – Brutonova tyrosinkináza; H1R – histaminový receptor 1; IgE – imunoglobulin E; IgG – imunoglobulin G; IL – interleukin; SYK – slezinná tyrosinkináza; TSLP – tymický stromální lymfopoetin

Převzato a upraveno: 1. Mustari AP, et al. Indian Dermatol Online J. 2023;14:9-20; 2. Yosipovitch G, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13:1647-1660; 3. Kaplan A, et al. Allergy. 2023;78(2):389-401.

Diagnostika chronické kopřivky

Základem diagnostického postupu je podrobná, cílená anamnéza včetně fotodokumentace, fyzikální vyšetření a základní laboratorní vyšetření (KO + diff., CRP, sedimentace, celkové IgE, anti-TPO IgG) (30). V případě podezření na možné spouštěče, komorbiditu, nebo na základě anamnézy a výsledků základních vyšetření lze doplnit rozšířený vyšetřovací panel o další oblasti – infekční fokus, onkologický proces, autoimunita, alergie, hereditární angioedém, autoinflamatorní onemocnění (31).

Při podezření na ClnDU je klíčovou otázkou na pacienta, zda a případně jak si dokáže kopřivku vyvolat. Dle dostupnosti je možné provést provokační testy relevantními spouštěči dle standardizovaných protokolů (FricTest, dermatografický tester, TempTest, ergometrie, UVA/UVB ozáření). Testování prahové hodnoty k vyvolání kopřivky se využívá pro hodnocení aktivity onemocnění a odpovědi na léčbu (32).

Diagnostický postup CSU je systematicky a zahrnuje šest hlavních cílů (33):

- Stanovení diagnózy CSU vyloučením diferenciální diagnózy – ClnDU, urtikariální vaskulitida, autoinflamatorní syndromy (např. Schnitzlerův syndrom, syndromy asociované s kryopyrinem), angioedém zprostředkovaný bradykininem (hereditární angioedém, polékový angioedém, získaný deficit C1 inhibitoru), alergické kopřivky, makulopapulózní kožní mastocytóza či syndrom aktivace mastocytů (34).
- Identifikaci příčiny – typ I autoimunitní odpovědi CSU, typ IIb autoimunitní odpovědi CSU (vyšší CRP, nižší hladina eozinofilů a bazofilů v periferní krvi, nízké IgE, elevace anti-TPO IgG) (35).
- Posouzení modifikujících faktorů – léky (NSAID), potraviny, stres, infekce – mohou nahodile zvýšit aktivitu onemocnění a tím podpořit větší výskyt pomfů a/nebo angioedému než obvykle (36).
- Důsledky onemocnění – poruchy spánku, úzkost, deprese, omezení společenských aktivit, snížení produktivity, sexuální zdraví (37).
- Komorbidita – ClnDU, autoimunitní onemocnění, psychické zdraví (38).
- Průběh onemocnění – dotazníky na monitorování aktivity (týdenní kalendář ko-

přivky (UAS7), skóre aktivity angioedému (AAS), kontroly (měsíční dotazník kontroly nad urtikarií (UCT), dotazník kontroly nad angioedémem (AECT)) a dopadů onemocnění (dotazník kvality života související s chronickou urtikarií (CU-Q2oL), dotazník kvality života související s angioedémem (AE-QoL)) (39).

Terapeutické algoritmy a management chronické kopřivky

Současná strategie směřuje k plné kontrole symptomů, s principem „léčit adekvátně, ale co nejméně“. Doporučuje se stupňovitý postup. Rozhodování o léčbě by mělo být řízeno pravidelným hodnocením pomocí pacientem hlášených výsledků dotazníků o kontrole a aktivitě onemocnění a principu „vyhodnot, uprav, jednou a znovu přehodnot“ (40).

V první linii se užívají antihistaminika H₁ druhé generace v běžném dávkování u všech typů chronické kopřivky. Preferují se nesedativní antihistaminika H₁ pro lepší bezpečnostní profil (41). Pokud není dosaženo odpovídající kontroly onemocnění při standardní dávce antihistaminik do 7–28 dní, doporučuje se postupně zvýšit dávku až 4x. Tím se zvyšuje odpověď ze 40 % na přibližně 63 % u pacientů CSU (42).

Při trvajících symptomech i při čtyřnásobné denní dávce antihistaminik je doporučena aditivní léčba anti-IgE protilátkou, omalizumabem (300 mg každé 4 týdny). Ve studiích dosáhlo 66 % pacientů při CSU skóre UAS7 ≤ 6 a 44 % plné remise (UAS7 = 0) během 12 týdnů (43).

Cyklosporin je alternativou pro pacienty s typem IIb autoimunitní CSU, kteří mají nízkou odpověď na omalizumab (44).

Heterogenita patofyziologie CK vedla k vývoji cílených léků adresujících specifické endotypy a nenaplněné potřeby pacientů. Brutonova tyrosinkináza (BTK) je klíčovým intracelulárním zprostředkovatelem degranulace mastocytů prostřednictvím FcεRI a signální dráhy B-lymfocyty pro syntézu IgE a IgG (Obr. 1). Remibrutinib a další BTK inhibitory slibně ovlivňují mastocytovou degranulaci i produkci autoprotilátů (45).

Dupilumab (anti-IL-4Ra) vykazuje účinnost u CSU pacientů rezistentních na antihistaminika bez předchozí léčby omalizumabem, se zlepšením svědění i aktivity kopřivky (46).

Barzolvolimab, monoklonální protilátka proti KIT, vykazuje slibné výsledky u všech endotypů CK, a to díky depleci kožních mastocytů. Studie fáze 1 ukázaly kompletní odpověď u 95 % pacientů s CIK (47).

Aktuálně probíhají studie s léčivými zaměřenými proti IL-5 (mepolizumab, benralizumab), inhibitory JAK, antagonisté MRGPRX2 a terapie proti cytokinům IL-17 a IL-23 (48).

Kazuistika

Prezentujeme případ 79leté pacientky s 9letou anamnézou výskytu generalizovaných urtik doprovozených intenzivním svěděním a v některých případech i angioedému sliznic orofaryngu s dušením. Během let byla vyšetřena několika specialisty, byly provedeny rozsáhlé laboratorní vyšetření včetně alergologických, autoimunitních a infekčních markerů, která byla v normě. Byla stanovena diagnóza chronické spontánní kopřivky.

Pacientka byla léčena nesedativním antihistaminikem 2. generace (rupatadin) v dávce 1 tableta 2x denně, na kterém byla stabilní. Projevy kopřivky a angioedému se u pacientky objevovaly ve dnech, kdy zapomněla užít antihistaminika.

V roce 2024 při komplexním přehodnocení byla provedena rozšířená alergologická diagnostika včetně vyšetření specifických IgE proti oligosacharidu galaktóza-α-1,3-galaktóza (alfa-gal), které bylo pozitivní s hodnotou 0,59 IU/ml (norma < 0,35 IU/ml), při normální hladině celkového IgE (49,93 kU/L). Pacientka měla anamnézu přisátí klišťete minimálně 1x za rok při pobytu na chatě. Jako vyučená kuchařka často připravovala a konzumovala pokrmy s obsahem želatiny ze savců. Pacientka na základě doporučení zavedla striktní eliminační dietu s vyloučením všech produktů obsahujících alfa-gal. Během 6 týdnů došlo k úplnému vymizení projevů urtik, angioedémů a pruritu a pacientka nemusela užívat antihistaminika. Na základě těchto nálezů byla potvrzena diagnóza alfa-gal syndromu. Po roce trvání diety zůstává pacientka bez obtíží.

Diskuze

Alfa-gal syndrom (AGS) představuje jednu z nejzajímavějších a klinicky nejnáročnějších potravinových alergií popsanych v současné lékařské literatuře. Je relativně

novou entitou poprvé popsanou v roce 2009 (49). Jedná se o IgE zprostředkovanou alergickou reakci (I. typu) na galaktózu- α -1,3-galaktózu, oligosacharid nacházející se v masce neprimárních savců. K senzibilizaci dochází přísátím klíšťat, která indukují tvorbu IgE protilátek proti alfa-gal. Tradičně je spojován s klíštětem americkým (*Amblyomma americanum*), ale v posledních letech jsou potvrzeny případy AGS po přísátí klíštětem obecným (*Ixodes ricinus*) (50). Na rozdíl od tradičních potravinových alergií, které se typicky projevují během minut po expozici, AGS se vyznačuje opožděnými reakcemi nastupujícími 3–8 hodin po konzumaci produktů s obsahem savčí želatiny (51). Klinické příznaky mohou zahrnovat kopřivku, angioedém, anafylaxi nebo izolované gastrointestinální symptomy (bolesti břicha, průjem, nevolnost), přičemž reakce často probíhají v nočních hodinách. Primární léčba spočívá ve striktním vylou-

čení masa savců, uzenin, vnitřností a želatiny (včetně léků, které ji obsahují) z diety, v některých případech i mléčných výrobků. Hladiny alfa-gal specifických IgE mohou časem klesat při vyhýbání se dalším přísátím klíšťat, což u některých pacientů umožňuje postupné znovuzavedení masa do stravy po letech eliminace (50, 51).

Tento případ demonstruje, že i dlouhodobě trvající projevy chronické kopřivky mohou mít identifikovatelnou a léčitelnou příčinu a na význam periodického přehodnocování pacientů s projevy chronické „spontánní“ kopřivky a zohlednění nových diagnostických možností. U pacientky došlo k přehodnocení diagnózy chronické kopřivky na alergickou kopřivku v rámci alfa-gal syndromu. Správná diagnostika tak nejen zlepšila zdravotní stav pacientky, ale byla i výrazně efektivnější z pohledu medicínského i ekonomického.

Závěr

Chronická kopřivka je heterogenní skupina onemocnění, pro něž je typická opakovaná aktivace a degranulace mastocytů vedoucí k výsevu kopřivkových pupenů a/nebo angioedému, a která vyžaduje precizní diagnostiku i individualizovaný terapeutický přístup. Moderní léčebné možnosti výrazně zlepšují prognózu pacientů. Použití validovaných nástrojů pro hodnocení aktivity a kontroly onemocnění umožňuje personalizovaný přístup k léčbě. Pokračující výzkum v oblasti patofyziologie a vývoje biomarkerů usnadní cílenější, endotypově specifické terapeutické postupy a lepší výsledky pro pacienty. Prezentovaná kazuistika zdůrazňuje význam kontinuálního přehodnocování pacientů s projevy chronické kopřivky a zohlednění nových diagnostických možností jako je AGS. Multidisciplinární přístup zahrnující alergology, dermatology a další specialisty zůstává základem úspěšné léčby.

LITERATURA

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.
- Greaves MW. Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allerg Clin*. 2014;34:1-9.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
- Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:599-614.
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:61.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-87.
- Weller K, Maurer M, Bauer A, et al. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:91-9.
- Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100533.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869-73.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-802.
- Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1119-30.
- Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. EAACI position paper. *Allergy*. 1997;52:504-13.
- Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1194-9.
- Prosty C, Gabrielli S, Le M, et al. Prevalence, management, and anaphylaxis risk of cold urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:586-96.
- Rujitharanawong C, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cholinergic urticaria: clinical presentation and natural history in a tropical country. *BioMed Res Int*. 2020;2020:7301652.
- Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:73-88.
- Dressler C, Werner RN, Eisert L, et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1726-34.
- Boyden SE, Desai A, Cruse G, et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*. 2016;374:656-63.
- Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, et al. Solar urticaria: a report of 25 cases. *Br J Dermatol*. 2003;149:99-107.
- Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, et al. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol*. 1987;123:462-7.
- Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH, et al. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy*. 1997;52:678-9.
- Fomina DS, Maltseva NP, Serdotetskova SA, et al. Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow. *Russian J Allergy*. 2022;19:317-27.
- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282:232-47.
- Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, et al. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78:389-401.
- Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ("idiopathic") urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172:1294-302.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1772-81.
- Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, et al. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2020;200:242-9.
- Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, et al. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:294-308.
- Giménez-Arnau AM, DeMontejo L, Asero R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2195-208.
- Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013;58:211.
- Bernstein JA, Ziaie N, Criado R, et al. Chronic urticaria and angioedema: masqueraders and misdiagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2251-63.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-802.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-66.
- Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Allenova A, et al. Urticarial vasculitis differs from chronic spontaneous urticaria in time to diagnosis, clinical presentation, and need for anti-inflammatory treatment: an international prospective UCARE study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2900-910.
- Kolkhir P, Elieh Ali Komi D, Canvin J, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76:2061-70.
- Del Pozzo-Magaña BR, Liy-Wong C. Drugs and the skin: A concise review of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2022. doi:10.1111/bcp.15490.
- Gongalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184:226-36.
- Kovalkova E, Fomina D, Borzova E, et al. Comorbid inducible urticaria is linked to non-autoimmune chronic spontaneous urticaria: CURE insights. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:482-90.
- Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-72.

40. Maurer M, Costa C, Gimenez Arnau A, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:1166-75.
41. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAA-CI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006;61:321-31.
42. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:672-9.
43. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-35.
44. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:710-8.
45. Rudenko M, Patel D, Kaplan A, et al. Remibrutinib in chronic urticaria: a comprehensive review of efficacy, safety and mechanisms of action. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64:328-39.
46. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-48.
47. Maurer M, Metz M, Anderson J, et al. Barzolvolimab demonstrates clinical activity in a multiple ascending dose trial in chronic spontaneous urticaria. *EAAI Congress 2023*; June 9-11.
48. Metz M, Maurer M. Use of biologics in chronic spontaneous urticaria—beyond omalizumab therapy? *Allergol Select*. 2021;5:89-95.
49. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358:1109—17.
50. Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B, et al. Diagnosis and management of patients with the α -Gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.017.
51. Commins SP. Diagnosis & management of Alpha-gal Syndrome: Lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020. doi:10.1080/1744666X.2020.1782745.