

## Chronic urticaria in children

차의과학대학교 분당차병원 소아과학교실

### 한 만 용

두드러기는 팽진과 혈관부종이 갑자기 발생하는 피부질환으로 비만세포 또는 호염기구에서 매개물질이 방출되어<sup>1</sup> 피부 국소부위의 모세혈관 확장과 투과성을 증가시켜 진피 내로 체액이 유출되어 발생하는 부종현상이다.<sup>2,3</sup> 6주 이상 지속되는 경우를 만성 두드러기로 정의한다. 최근 만성 두드러기에 대한 가이드라인이 국내뿐만 아니라 외국에서 출판되었다. 이러한 가이드라인을 바탕으로 현재까지 가이드라인에서 제시한 사항을 먼저 정리를 하고, 소아와 관련하여 잘 알려지지 않았거나 논란이 되는 사항을 정리하고자 한다.

### 가이드라인을 중심으로 알려진 사실

만성 두드러기 가이드라인은 유럽과 세계 알레르기 기구,<sup>4,5</sup> 영국,<sup>6,7</sup> 미국<sup>8</sup>과 일본<sup>9</sup>에서 발간하였다. 국내에서는 대한 천식 알레르기 학회 산하 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 워킹그룹에서 작성한 만성 두드러기의 진단과 치료에 대한 전문가 의견서가 있다.<sup>10</sup> 또한 대한 소아과 학회에서 소아 만성 두드러기 종설이 발간되었다.<sup>2</sup> 이런 자료를 바탕으로 만성 두드러기 정의, 진단, 치료, 예후에 대해 먼저 정리를 하겠다.

**정의:** 두드러기란 갑자기 발생하는 팽진, 혈관부종을 특징으로 하는 피부질환이다. 두드러기가 발생하여 수 시간 내로 소실되었다가 다시 발생하는 양상을 매일 또는 거의 매일 반복하여 6주 이상 지속되는 경우이다. 몇 개월이나 몇 년에 한번씩 간헐적으로 나타나는 두드러기를 만성 두드러기에 포함시키기도 한다.<sup>7</sup>

**유병율:** 0.5%-5% 까지 보고 되었다. 남성보다 여성에서 약 2배 이상 높은 유병율을 보이거나 소아는 성별에 따른 차이가 뚜렷하지 않다. 소아는 0.1-0.3%로 추정하고 있다.

**동반질환:** 알레르기 비염, 천식, 약물 및 기타 알레르기가 주요 동반질환이다. 이외에도 갑상선 질환, 자가면역질환과 대사증후군 등이 동반될 수 있다.

**경과와 예후:** 평균 유병기간은 3.8년정도이다. 소아와 성인의 유병기간은 차이가 없는 것으로 보고

되었다.

분류: 만성 자발성 두드러기와 만성 유발성 두드러기로 나뉜다.<sup>10</sup> 자가면역기전에 의한 만성 두드러기를 자가면역 만성 두드러기로 따로 분류하기도 한다.<sup>7</sup> 소아에서는 바이러스 감염, 부비동염, 헬리코박터균의 감염이 유발 및 악화요인으로 보고되었다.

기전: 비만 세포의 탈과립과 림프구, 호산구, 호중구 및 호염기구의 혈관 주위 침윤이 관찰된다. 이는 혈관염에서 면역글로불린이나 보체의 침윤이 보이는 것과 대조되는 소견이다.<sup>7</sup> 이 외에도 자가면역기전(대략 50%), 세포 이상, 자가 알레르기, 혈액 응고 이상 및 만성염증 등이 잘 알려져 있다.<sup>11</sup>

진단: 기본 검사로 말초혈액검사, 적혈구 침강속도, C 반응단백이다. 병력에서 의심이 될 경우 추가 검사를 고려해 볼 수 있다.

평가: 질병 활성도는 두드러기 활동점수 (Urticaria activity score 7)로 평가한다. 이는 팽진 0-3점, 가려움증 0-3점, 총 0-6점까지의 점수로 계산한다.

치료: 다른 알레르기 질환과 마찬가지로 1) 유발 및 악화인자의 회피 2) 약물 치료 3) 면역관용 유도이다. 약물치료는 단계치료로 2세대 항히스타민을 1단계 치료전략으로 제시를 하고 이후 효과가 없을 때 4배 증량, 이후 다른 약물을 추가하거나 Omalizumab으로 치료 전략을 세운다.<sup>12</sup> 항히스타민의 용량을 증량하는 전략이 다른 항히스타민을 추가하는 것보다 유리하다.<sup>7</sup> 이런 단계 치료 전략은 3단계 또는 4단계로 설명되고 있다.

## 새롭게 부각되는 흥미로운 사실들

소아를 대상으로 가이드라인에서 자세히 소개하지 않은 사실을 중심으로 몇 가지 사항에 대해 정리를 하겠다.

### 1) 소아 유병율

만성 두드러기의 소아 유병율은 잘 알려져 있지 않지만 성인보다 만성 두드러기가 적을 것이라는 보고가 있다.<sup>13</sup> 이러한 유병율 조사는 성인 연구 결과를 확대 해석하거나, 병원에 내원한 환자를 대상으로 하였거나 성인 연구에 포함된 소아를 대상으로 조사한 연구에 바탕을 두었다.

최근에 국내에서 만성 소아 두드러기 유병율에 대한 두 개의 연구가 있었다. 한 도시에 거주하는 4,076명의 초등학생을 대상으로 설문지를 통해 조사한 만성 두드러기 유병율은 1.8% 였다. 이 중 만성 지속성은 0.7%, 만성 간헐성은 1.1%였다.<sup>14</sup> 이는 성인 외국 유병율의 0.2%와 0.6%보다 높은 수치이다.<sup>15</sup> 이러한 차이는 만성 두드러기 진단 방법의 차이에 기인할 수 있다. 국내 연구자가 2010년부터 2014년도 약물 치료 심사청구 건수로 조사한 만성 두드러기 유병율은 2.3%였다. 이는 10대에 낮고 노인연령에서 높았는데, 흥미롭게도 10세 이하에서는 노인 연령과 유사한 유병율을 보였다.<sup>16</sup> 이로 보아 어린 소아에서도 만성 두드러기 유병율이 성인과 유사할 것이라 여겨진다.

## 2) 남녀 차이

알레르기 천식의 유병율은 사춘기 전에는 남자에서 높다가 이후로 성인에서는 여자가 높다.<sup>17,18</sup> 알레르기 감작 역시 사춘기 전에는 남자에서 높다.<sup>19</sup> 이처럼 알레르기 질환은 사춘기 전후로 남녀간 유병율 차이가 있는 것으로 알려져 있다.

만성 두드러기 또한 다른 알레르기 질환에서와 마찬가지로 사춘기 전 후에 남녀 유병율에서 변화가 유사한지 잘 알려지지 않았는데, 최근 연구<sup>16</sup>를 통해 만성 두드러기 또한 다른 알레르기 질환과 마찬가지로 사춘기 전후로 차이 난다는 점이 확인 되었다. 그러나 알레르기 비염이나 천식과 같은 동반 질환이 많았기에 실제 만성 두드러기를 대변하는지는 확실하지 않다.<sup>14</sup>

## 3) 동반질환

만성 두드러기가 자가면역질환과 관련이 있다는 것을 갑상선 질환,<sup>20</sup> 제1형 당뇨병, SLE와 RA 동반율이 높다는 점을 통해 유추할 수 있다.<sup>21</sup> 또한 psychosomatic 질환<sup>22</sup> 및 불안과 우울증,<sup>23</sup> 대사질환<sup>24, 25</sup> 역시 만성두드러기와 동반율이 높다. 이러한 동반질환 여부는 국내 성인 대상으로도 확인이 되었다. 그러나 이 모든 연구는 성인을 대상으로 한 것으로 소아는 이러한 질환의 동반율이 높지 않다.

국제질병기호분류 (International disease code, ICD)의 분류에 따른 만성 두드러기 환자의 알레르기 질환 동반에 관한 다기관 연구<sup>23</sup>에서도 알레르기와 자가 반응성이 높은 것이 만성 두드러기 환자에서 흔히 동반되었다고 보고하였으며<sup>26</sup> 이는 국내 보고에서도 확인되었다.<sup>16,24</sup> 그러나 소아를 대상으로 한 연구에서 만성 두드러기는 알레르기 질환의 동반율과 연관성이 없었다.<sup>16</sup>

## 4) 기전 - 자가면역질환, 세포이상, 응고장애에 대한 이해

성인에서 만성 두드러기와 자가면역질환의 관련성은 잘 알려져 있다.<sup>11</sup> 이러한 자가면역 기전에 의한 만성 두드러기는 IgE 또는 IgG 반응에 의한다.<sup>27</sup> 국내에도 이와 관련된 성인 연구가 많다.<sup>27</sup> 소아에서도 성인과 마찬가지로 자가면역 기전에 의한 만성두드러기의 유병율은 유사한 것으로 알려져 있다.<sup>28</sup> 그러나 갑상선 자가항체나 한냉 알레르기에서 cryoglobulin 동반은 성인에서만 높지가 않다.<sup>29-31</sup> 또한 이와 관련된 검사를 국소 마취제 없이 시행할 때 아이들이 힘들어하는 점 등을 고려하였을 때 윤리적이거나 실제적으로 임상에서 활용하는 것에 대한 의문점은 있다.<sup>32</sup>

세포이상이나 응고장애가<sup>33</sup> 만성 두드러기 기전의 다른 가설로 설명되고 있지만 소아를 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다.

## 5) 만성염증

천식 환자에서 염증 지표인 CRP가 증가하듯이<sup>34</sup> 만성 두드러기 환자에서 ESR 및 CRP 수치가 증가한다.<sup>35</sup> 그러므로 기저 염증 질환 여부를 확인하기 위해 기본 검사에 급성염증지표가 포함되어 있다. 또한, 만성 두드러기 환자에서 *Helicobacter pylori*, *Yersinia*와, 기생충 감염<sup>36</sup> 뿐만 아니라 만성 세균감염 질환, 비강감염<sup>37</sup>과 연관성이 보고되었고<sup>32</sup> 이를 치료하면 만성 두드러기 증상이 호전된다는 보고

또한 있다. 그러므로 만성 두드러기 환자에서 동반된 감염 여부를 확인하여야 하나, 치료 약물이 만성 두드러기 원인으로 작용할 수 있고, 소아에서 감염과 연관된 두드러기는 항생제 사용과 밀접하게 상관성이 있다는 보고가 있으므로 이런 치료 여부는 좀더 신중하게 다뤄야 할 것이다.<sup>32</sup>

만성 염증지표가 피부 염증에서 전신으로 퍼져나가는 것인지, 아니면 전신 염증 반응과 만성두드러기가 동반되어 나타나는 것인지는 명확하지 않다.<sup>35</sup> 한 연구에서 NSAID 유발 두드러기가 있는 환자에서 아스피린 유발시험을 한 후 IL-6와 CRP 값이 유발시험 전 보다 증가되어 있다고 보고하였다. 이를 토대로 두드러기 환자에서 염증반응 지표의 증가는 동반되는 만성 감염 또는 만성 염증지표보다는 질병 그 자체의 염증반응으로 해석할 수 있을 것이다.<sup>38</sup> 그러나 이러한 급성 염증 지표는 만성 염증 반응을 예측할 수 있는 매우 예민한 지표이고, 이러한 수치 증가가 다른 염증반응을 유발과 연관되어 있을 수 있기에 더 심한 질환의 예측인자로 활용될 수 있을 것이다.<sup>35</sup>

이외에도 MMP-9<sup>39</sup>, D-dimer, FDP, fibrinogen, IL-18, IL-13, IL-31과 같은 지표를 염증 지표로 활용할 수 있다.<sup>35</sup>

## 6) 식품

급성 두드러기 원인으로 우유, 달걀, 땅콩 및 밀과 같은 식품은 잘 알려져 있으나 만성 두드러기 원인으로 식품은 논란의 여지가 있다. 만성 두드러기에서 식품과의 연관성은 식품 첨가물 또는 히스타민과 자연적으로 존재하는 혈관작용 기전에 작용하는 성분, 아로마틱 성분<sup>40</sup>에 의한 불내성(intolerance)에 의할 수 있다.<sup>32</sup> 실제로 pseudoallergen을 유발할 수 있는 식품을 제한하였더니 만성 두드러기 환자의 세 명 중 한 명이 호전되었다는 보고가 있었다.<sup>41</sup> 그러나 식품 첨가물만 제한하는 것은 성공율이 높지 않을 수 있다.<sup>42</sup> 또 다른 가능성은 식품에 포함된 non-specific lipid transfer protein (LTP), calcium-binding proteins, pathogenesis-related protein families 또는 profilin과 같은 minor allergen으로 pan-allergen이 작용할 수 있다는 것이다.<sup>32</sup> 그러나 식품 알레르기 원인을 규명하기 위해서 식품 제한을 시킬 때, 급성 두드러기에서 식품을 제한하면 바로 좋아지지만 만성 두드러기의 경우 원인으로 지목되는 식품을 최소한 3주 이상 제한하고 반응을 평가하여야 한다. 이러한 치료 방식이 50% 정도 성공율을 보이지만<sup>5</sup> 식품 제한 프로토콜에 따라 나라마다 섭취를 제한 하는 방식이나 종류가 다르기 때문에 서구에서 제시한 방법이 국내에서도 같이 적용될 수 있을지는 확실하지 않다.

## 7) 환경 유해물질

만성 두드러기는 급성 두드러기에 비해서 새 집이나 수입이 높을수록 위험도가 증가하였다.<sup>14</sup> 이와 달리 이러한 환경이 만성 두드러기 유병율에 영향을 주지 않는다는 보고 또한 있다. 한 연구자는 차아 이음매 재료로 사용된 폼알데히드가 만성 두드러기 반응을 유발하였다는 보고를 하였다.<sup>43</sup> 폼알데히드가 접촉성 피부염의 원인으로 알려져 있고 성인에서는 노출 정도와 낮은 특이 IgE 반응의 양성률이 보고 되었지만,<sup>44</sup> 학동기 소아에서 폼알데히드 노출과 특이 IgE 증가가 연관되어 있다는 보고가 있다.<sup>45</sup> 실제 비염과 아토피피부염환자에서 폼알데히드 노출은 증상 악화를 시키지만 두드러기 환자에 대한 보고는 적다. 폼알데히드를 포함한 환경유해물질과 두드러기와 관계에 대해선 더 많

은 연구가 필요하다.

#### 8) 오마리주맵

성인에서 만성 두드러기 치료가 안될 때 오마리주맵은 세번째 또는 네번째 치료 전략의 기본이 되었다. 즉 난치성 만성 두드러기에서 오마리주맵의 치료 성적은 다른 약물보다 우월하다.<sup>46</sup> 이를 통해 IgE 반응이 만성 두드러기의 핵심이라는 사실을 확인할 수 있다.<sup>47,48</sup>

성인에서 오마리주맵 치료 성적을 보면 소아환자에서도 역시 사용 가능하고<sup>49,50</sup> 실제 사용 중이다. 그러나 소아에서 만성 두드러기 유병율이 성인과 유사하지만 오마리주맵을 사용해야 할 정도로 심한 환자는 드물다.

#### 9) 대체 치료제 - 비타민 D와 기타

최근 만성 두드러기가 비타민 D 부족과 관련이 있다는 연구가 매우 많이 발표되고 있다.<sup>51-53</sup> 비타민 D를 복용하면 만성 두드러기 증상이 호전될 가능성이 높다는 보고도 있다. 한 연구자는 42명의 만성 두드러기 성인환자에서 무작위로 고용량 비타민과 저용량 비타민 D를 12주 동안 치료 후 효과를 평가하였는데, 고용량 비타민 D를 복용한 대상자에서 만성 두드러기 활성증상 점수가 낮은 경향을 보였다고 보고하였다.<sup>54</sup> 또 다른 연구자는 192명의 만성 두드러기 환자를 비타민 D, 항히스타민과 스테로이드, 비타민과 항히스타민+스테로이드 치료 세 군으로 나누어 130명의 건강한 대조군과 6주간 추적 비교하였다. 이 결과, 비타민 D 수치가 떨어져 있는 환자에서 비타민과 항히스타민+스테로이드로 치료하였을 때 효과가 우수하였다.<sup>55</sup> 이외에도 두 개의 연구에서 만성 두드러기 환자에서 비타민 D 치료가 효과가 있다고 보고 하였다.<sup>56,57</sup> 이러한 연구는 모두 성인을 대상으로 한 것이다.

비타민 D의 수치는 연령에 따라 차이가 나는 것으로 알려져 있다.<sup>58</sup> 특히 소아에서 비타민 D 결핍이 높다.<sup>59</sup> 또한 비타민 D 결핍 비율이 미국이나 유럽과 비교하였을 때 국내에서 높다<sup>60</sup>는 점 또한 고려해야 한다. 비타민 D가 알레르기 비염, 천식과 아토피피부염과 연결되어 있다는 것 또한 잘 알려져 있다. 그러나 성인을 대상으로 한 이러한 연구 결과를 소아에 확장하여 해석이 가능할 지, 성인에서 대체 치료제로 비타민 D가 유용할지는 여부는 아직 확실하지는 않다.

이외에도 대체 치료제의 가능성으로 제시된 약제로는 adalimumab, rituximab, 유산균제, 히스토글로불린, 자가전혈 또는 혈청 주입과 광선치료가 있다. 이러한 치료제 대부분이 성인에서 시행한 몇 개의 연구결과이고 소아에서는 이에 대한 연구는 부족하므로 이를 소아에 적용하기 위해서는 관련된 자료가 축적되어야 할 것이다.

#### 10) 페리오스틴

페리오스틴은 천식,<sup>61</sup> 아토피피부염<sup>62</sup>과 같은 Th2 면역 질환에서 유용한 진단,중증도 평가, 또는 치료 지표로 제시되고 있다. 국내 한 연구자가 만성 두드러기 환자에서 IL-13과 마찬가지로 페리오스틴이 연관되어 있다는 보고를 하였다.<sup>63</sup> 흥미롭게도 만성 두드러기 환자에서 IL-13은 증가되어 있지만 페리오스틴은 감소되어 있었다. 성남 아토피 사업에서 대조군에 비해 급성 두드러기 환자에서 페리오

스틴이 증가한 것은 대비되는 결과로, 급성과 만성 두드러기의 기전이 같지 않음을 의미한다. 페리오스틴은 흡연하는 성인에서 감소하는 경향을 보인다.<sup>64</sup> 또한 포름알데히드나 환경유해물질에 노출 될수록 수치는 감소한다. 감소하는 이유는 이러한 유해물질이 페리오스틴 (POSTN) 유전자의 감소와 연관되거나<sup>65</sup> IL-13 사이토카인의 적응에 따른 결과<sup>66</sup>일 수 있다. 이는 만성 두드러기가 이러한 유해물질 노출과 연관되어 있거나 유사한 자극에 의한 면역 반응일 가능성을 시사한다.

### 11) 난치성 만성 두드러기

난치성 만성 두드러기는 새로운 개념으로 연구되는 분야이다. 난치성 두드러기의 정의, 난치성 두드러기를 예측할 수 있는 지표, 치료 전략 수립, 기전과 예후는 어떤 차별점이 있는지 확인이 필요하다. 이러한 점이 명확하게 되면 약물 조절 단계가 좀더 명확하고 치료 방침을 정하는 것 또한 유리할 것이다. 성인과 예후는 유사하지만<sup>67</sup> 소아에서의 중증도는 차이가 있는 듯 하다.

성인에서 자가항체 양성을 보이는 두드러기의 경우 치료에 반응하지 않는 경향이 있다는 보고가 있다.<sup>5,7,20,21</sup> 또한 혈관부종이 동반되었거나 물리적 알레르기, 초기에 두드러기 활동지표가 높을 때<sup>68</sup> 역시 치료에 반응 하지 않는 경향을 보인다고 보고 한 연구도 있다. 이러한 난치성 만성 두드러기의 지표로는 Clusterin<sup>69</sup>, D-dimer, CRP, MMP-9, MPV, factor VIIa, prothrombin fragment 1+2, TNF, Vitamin D, dehydroepiandrosterone sulphate<sup>70</sup>이 알려져 있다. 그러나 소아에서는 난치성 두드러기 자체가 많지가 않고, 자가항체 검사에서 양성과 음성 간의 예후에는 차이가 없는 것으로 보고되었다.<sup>30</sup> 이는 소아에서 중증도가 낮기 때문일 가능성 또한 있다. 난치성 만성 두드러기를 항히스타민에 반응하지 않는 두드러기로 정의한다면, 히스타민이 아닌 다른 화학매개물질, 예를 들어 호중구 의존성 혈장 유출인 LTB4 또는 C5a와 같은 물질이 관여하는 기전에 의한 가능성이 있다.<sup>7</sup>

치료제로는 항 염증제인 답손(dapsone), Hydroxychloroquine, sulfasalazine 약물, 면역 억제제로 사이클로스포린, mycophenolate 또는 tacrolimus, methotrexate 약물, 생물학적 제제로 오마리주맙, rituximab, adalimumab 등을 고려해볼 수 있고, 이외에도 광선치료와 기타 다른 약물을 사용해 볼 수 있을 것이다.<sup>71</sup>

## 결론

만성 두드러기는 성인과 마찬가지로 소아에서도 흔하지는 않지만 삶의 질에 영향을 미치고, 1% 내외의 유병율을 보인다. 치료전략은 국내 및 외국 가이드라인에 수립되어 있다. 이러한 관점에서 본 자료에서는 소아 만성 두드러기의 남녀 성별 차이, 동반질환, 기전, 식품과의 연관성, 환경유해물질과의 관련성, 오마리주맙의 치료 전략, 기타 최근에 소개되는 대체치료와 난치성 만성 두드러기의 개념에 대해 소아와 성인의 차이점을 중심으로 소개하였다.

## 참고문헌

1. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:694-700.
2. Choi SH, Baek HS. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2015; 58:159-64.
3. Choi SY, Park HY, Ahn YM. Chronic urticaria in childhood: etiology and outcome. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2007; 17:38-47.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, 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; 69:868-87.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26.
6. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631-50.
7. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:547-65.
8. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270-7.
9. Hide M, Hiragun T, Japanese Dermatological A. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergol Int* 2012; 61:517-27.
10. Ye YM, Jang GC, Choi SH, Lee JM, Yoo HS, Park KH, et al. KAAACI Work Group report on the management of chronic urticaria. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015; 3:3-14.
11. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017; 6:1095.
12. Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 3:16-32.
13. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55:309-20.
14. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9:212-9.
15. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:869-73.
16. Lee N, Lee JD, Lee HY, Kang DR, Ye YM. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9:438-45.
17. Choi IS. Gender-specific asthma treatment. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3:74-80.
18. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 63:1418-27.
19. Roberts G, Zhang H, Karmaus W, Raza A, Scott M, Matthews S, et al. Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1501-9.
20. Lee SY, Song WJ, Jung JW, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. Thyroid autoantibodies and the prognosis of chronic urticaria. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013; 1:151-6.
21. Fine LM, Bernstein JA. Guideline of Chronic Urticaria Beyond. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8:396-403.

22. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154:294-8.
23. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108:98-102.
24. Kim YS, Han K, Lee JH, Kim NI, Roh JY, Seo SJ, et al. Increased Risk of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients With Autoimmune Thyroid Diseases: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9:373-7.
25. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:156-60.
26. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:464-70.
27. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1772-81 e1.
28. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:922-7.
29. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Msrlolu ED, Erkoolu M, Kaya A, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37:450-7.
30. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:508-14.
31. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:268-72.
32. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:1-8.
33. Kim JA, Kim S, Kim JE, Gu JY, Yoo HJ, Kang HR, et al. Activation of the Intrinsic Coagulation Pathway in Patients With Chronic Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7:476-82.
34. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:908-12.
35. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:665-72.
36. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy* 2016; 71:308-22.
37. Ye YM, Hur GY, Park HJ, Kim SH, Kim HM, Park HS. Association of specific IgE to staphylococcal superantigens with the phenotype of chronic urticaria. *J Korean Med Sci* 2008; 23:845-51.
38. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Czecior E, Misiolek M, Rogala B, Machura E. Acute phase inflammatory markers in patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced acute urticaria/angioedema and after aspirin challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:1048-52.
39. Dilek F, Ozceker D, Ozkaya E, Tamay Z, Yazici M, Kesgin S, et al. Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8:522-6.
40. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:343-8.
41. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65:78-83.
42. Park HW, Park CH, Park SH, Park JY, Park HS, Yang HJ, et al. Dermatologic adverse reactions to 7 common



- food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1059-61.
43. Jang JH, Park SH, Jang HJ, Lee SG, Park JH, Jeong JW, et al. A Case of Recurrent Urticaria Due to Formaldehyde Release from Root-Canal Disinfectant. *Yonsei Med J* 2017; 58:252-4.
  44. Kramps JA, Peltenburg LT, Kerklaan PR, Spieksma FT, Valentijn RM, Dijkman JH. Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:509-14.
  45. Wantke F, Demmer CM, Tappler P, Gotz M, Jarisch R. Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:276-80.
  46. Nam YH, Kim JH, Jin HJ, Hwang EK, Shin YS, Ye YM, et al. Effects of omalizumab treatment in patients with refractory chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4:357-61.
  47. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:337-42.
  48. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4:326-31.
  49. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:551-6.
  50. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, Jafarian F, Maurer M, Ben-Shoshan M. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:585-8.
  51. Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:413; author reply -4.
  52. Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol* 2015; 27:423-30.
  53. Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Jochem J, Kasperski J, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Inflamm (Lond)* 2014; 11:2.
  54. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:376-82.
  55. Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, Yosuf Q, Bhat IA, Qasim I, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. *World Allergy Organ J* 2015; 8:15.
  56. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin d supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients: a prospective case-control study. *Dermatoendocrinol* 2014; 6:e29727.
  57. Oguz Topal I, Kocaturk E, Gungor S, Durmuscan M, Sucu V, Yildirmak S. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatolog Treat* 2016; 27:163-6.
  58. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea--a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:643-51.
  59. Chung IH, Kim HJ, Chung S, Yoo EG. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19:86-90.
  60. Choi HS. Vitamin d status in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28:12-6.
  61. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:98-104.
  62. Sung M, Lee KS, Ha EG, Lee SJ, Kim MA, Lee SW, et al. An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:543-50.
  63. Bae Y, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Hong GU, Ro JY, et al. Periostin and Interleukin-13 Are Independently Related to Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8:457-60.

64. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, Ono J, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy* 2017; 72:1753-60.
65. Mertens TCJ, van der Does AM, Kistemaker LE, Ninaber DK, Taube C, Hiemstra PS. Cigarette smoke differentially affects IL-13-induced gene expression in human airway epithelial cells. *Physiol Rep* 2017; 5.
66. Audi C, Baiz N, Maesano CN, Ramousse O, Reboulleau D, Magnan A, et al. Serum cytokine levels related to exposure to volatile organic compounds and PM2.5 in dwellings and workplaces in French farmers - a mechanism to explain nonsmoking COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1363-74.
67. Kang HS, Shin MY. Clinical aspects of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2009; 52:205-12.
68. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:460-6.
69. Kim JH, Lee HY, Ban GY, Shin YS, Park HS, Ye YM. Serum Clusterin as a Prognostic Marker of Chronic Spontaneous Urticaria. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e3688.
70. Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:19-36.
71. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1:433-40 e1.