

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE VITAMINA D E IGE SÉRICAS EN PACIENTES QUE PADECEN URTICARIA CRÓNICA DE CAUSAS AUTOINMUNEY NO AUTOINMUNE

Study of the relationship between vitamin D and IgE levels in sera of patients who suffers chronic urticaria the autoimmune and non-autoimmune origins

Cecilia Pérez¹, Gloria Dozo¹, Paola Ferrero¹, Julio Orellana², Juan Carlos Muiño³

RESUMEN

Introducción. La vitamina D posee actividad inmunorregulatoria. Actualmente se ha incrementado la evidencia que demuestra la conexión entre la deficiencia/insuficiencia de vitamina D con aumento de la incidencia, severidad y actividad de trastornos inmunológicos e inflamatorios. La urticaria crónica es un trastorno de la piel caracterizado por ronchas recurrentes durante más de 6 semanas seguidas, y se divide en espontánea o inducible por estímulos físicos.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación que podrían tener los niveles de vitamina D en suero de pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea (UCE) que asisten al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas y compararlos con un grupo control de pacientes sin urticaria.

Material y métodos. Es un estudio descriptivo, prospectivo, donde se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea y se los comparó con personas de similar edad y sexo, sin aparente presencia de patología (control normal) (n=16). Luego de confeccionar historia clínica compatible con el diagnóstico. Se controló sexo edad, tiempo de evolución de la urticaria. Se les realizó a ambos grupos test intradérmico de suero autólogo (TISA) y dosajes de vitamina D en suero por electroquimioluminiscencia –separadas en deficientes (<19,9 ng/ml); insuficiente (20 a 29,9 ng/ml) y normal (≥ 30 ng/ml)–, e IgE sérica total por ELISA.

Resultados. La edad de los pacientes con urticaria fue de $47,36 \pm 3,54$ años y de los controles, $45,96 \pm 3,54$ años (NS). El sexo predominante en el grupo urticaria fue el femenino, 18/27 casos, frente a 9/27 casos masculinos. En los controles 11/16 casos fueron femeninos y 5/16 masculinos (NS). El TISA fue positivo en 13/27 casos de UCE y negativo en 14/27, así como en los 16 casos del grupo control, $p=0,0011$. El nivel de vitamina D fue deficiente en 12/27; insuficiente en 11/27 y normal en 4/27 casos; en los controles 11/16 casos el nivel fue normal, en 4/16 insuficiente y 1/16 deficiente, $p=0,0009$. El nivel de IgE sérica fue en los controles $28,38 \pm 3,93$ kU/l (media \pm error estándar), UCE TISA(+) $71,08 \pm 37,52$ kU/l (NS) y UCE TISA(-) $44,3 \pm 17,7$ kU/l, Kruskal Wallis, $p=0,0057$.

Conclusión. Este estudio encontró que los pacientes con UCE tienen valores séricos disminuidos de vitamina D. Son necesarios más estudios acerca del rol de la vitamina D en la patogénesis de la UCE.

Palabras claves: urticaria crónica espontánea, vitamina D, IgE, prueba intradérmica del suero autólogo.

ABSTRACT

Rationale. The vitamin D has an immunomodulatory action. The relationship between chronic urticaria an inflammatory process and serum vitamin D levels is controversial, and the information of them is scarce.

Methods. We performed a descriptive, observational, cross sectional study. We selected 27 patients of which presented chronic episodes of heaves (chronic urticaria) and compared with normal healthy matched control group. In both groups we were performed the intradermal autologous serum test (IDAST) and serum vitamin D levels by ELISA as well as total serum IgE levels by ELISA. Results. The age was 47.36 ± 3.54 years in chronic urticaria and 45.96 ± 3.54 in controls. The predominant gender was female (n=18) and male (n=9). The IDAST was positive in 13 of 27 cases and negative in 14 of 27 cases in chronic urticaria as well as in controls. In chronic urticaria the vitamin D levels was deficient in 12 of 27 cases, insufficient 11 of 27 cases and normal level in 4 of 27 cases; the control group presented normal level in 11 of 16 cases, insufficient in 4 of 16 cases and deficient in 1 of 16 cases; $p=0.0009$.

The serum IgE levels was in chronic urticaria: 216 ± 43 kU/L and in control: 30.75 ± 4.129 kU/L.

Conclusions. These results indicated 1. The predominant gender in chronic urticaria was female. 2°

The predominant levels of serum vitamin D in chronic urticaria were deficient and insufficient. Probably indicated the important immune-modulatory role of this vitamin D in chronic urticaria.

Key words: spontaneous chronic urticaria, vitamin D, IgE, serum auto-logous intradermal test.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):74-80

1. Hospital Nacional de Clínicas, UNC; Córdoba, Argentina.
2. Hospital de Niños, Córdoba, Argentina,
3. Director Centro Formador AAAel de Córdoba FAC Cs MED UNC, Córdoba, Argentina.

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/05/2018 | Aceptado: 10/07/2018

Formas de presentación de Urticaria Crónica/ Urticaria Crónica Angioedema según sexo

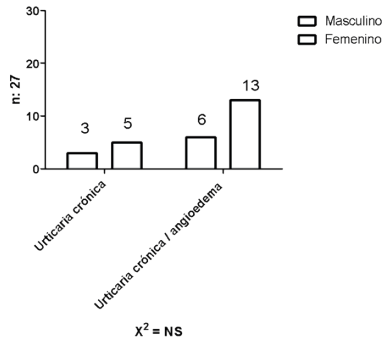


Figura 1.

INTRODUCCIÓN

La urticaria se define como un síndrome reactivo de piel y mucosas caracterizado por el desarrollo de habones (ronchas), angioedema o ambos²². Una roncha consta de características típicas: inflamación central de tamaño variable rodeada por un eritema reflejo asociado a sensación de prurito y a veces ardor, tiene una naturaleza fugaz con la regresión de la piel a su estado normal generalmente dentro de las 24 horas, a veces resuelven de forma más rápida^{1,26}.

La urticaria crónica (UC) se caracteriza por la aparición de estas lesiones diariamente o casi todos los días, por un período mayor a seis semanas y se clasifica, según si es inducible o no por estímulos físicos, en urticaria crónica espontánea o urticaria inducible crónica. Urticaria crónica espontánea puede deberse a causas conocidas (por ejemplo, anticuerpos) o desconocidas^{1,20}.

La causa es idiopática en el 55% de los casos y autoinmune en el 45%.⁴⁰ Por otra parte, la urticaria autoinmune se asocia con una mayor frecuencia de habones, mayor puntuación en el *score* de actividad de la enfermedad, tiempo más prolongado de la misma y baja respuesta a antihistamínicos anti-H1⁴¹⁻⁴² Se diagnostica mediante el test del suero autólogo (TISA) y/o autoanticuerpos anti-FcεRI en suero.⁴⁵

Las urticarias inducibles crónicas incluyen urticaria por frío, por calor, por presión retardada, urticaria solar, urticaria vibratoria, colinérgicos, de contacto y urticaria acuagénica^{1,20}. La mayor parte de las condiciones mencionadas son principalmente mediada por la histamina²⁰. Se estima que el 10 al 20% de la población desarrolló un episodio de urticaria aguda en su vida y 1 a 3% desarrolló UC^{2,3}.

La vitamina D (D2 y D3) es una vitamina liposoluble, producida principalmente por la piel como vitamina D3

Edad de los pacientes con Urticaria Crónica / Angioedema y tiempo de evolución en meses desde el inicio

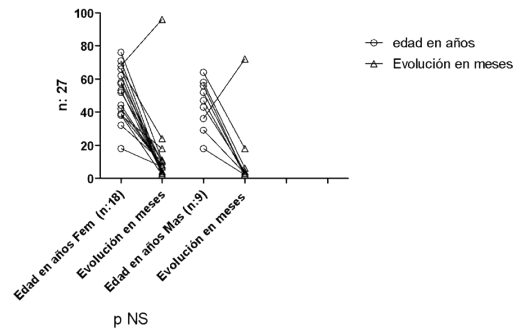


Figura 2.

(colecalfierol); es biológicamente inactiva y requiere de dos hidroxilaciones, una en hígado y otra en riñón, para convertirse en la hormona activa, la 1,25-dihidroxitamina D⁷. Además, la vitamina D se consume en la dieta (pescado, yema de huevo, algunos hongos, leche fortificada, cereales, queso). El valor normal de vitamina D en suero es >30 ng/ml, valores inferiores a 19 ng/ml son considerados como deficiencia y de 20 a 29 ng/ml. insuficiencia de vitamina D^{7,8,17}. La deficiencia de vitamina D es un problema importante de salud pública en todo el mundo y en todas las edades⁴⁴.

Dado a que este déficit está vinculado a las enfermedades autoinmunes y alérgicas, además de la diabetes tipo 2, cáncer y enfermedades cardiovasculares, los niveles de vitamina D también podrían estar asociados con UC^{45,46}.

Un creciente número de trabajos muestran relación entre la vitamina D y las enfermedades alérgicas^{27,28,29,47}. Aunque es bien conocida por su papel central en la fisiología ósea, puede ejercer varias acciones inmunomoduladoras, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa principalmente en las células epiteliales, monocitos, macrófagos, células T, células B, células dendríticas^{5,6} y se sabe también que influye en la proliferación, supervivencia, diferenciación y función de los mastocitos^{9,10-16}, todos estos protagonistas claves en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, incluyendo la UC. En numerosos estudios encontraron significativamente reducidos los niveles séricos de vitamina D en los pacientes con UCE, así como en asma^{17,30-32,48}.

Las opciones de tratamiento en estos pacientes son limitadas por la falta de evidencia disponible, y se basan en el control sintomático con antagonistas del receptor H1 y H2, corticoides sistémicos, antileucotrienos, dapsona, ciclosporina, anticuerpos monoclonales anti IgE y otros agentes, pero ninguna de estas opciones se encuentra libre

Prueba de suero autólogo en urticaria crónica y urticaria crónica mas angioedema

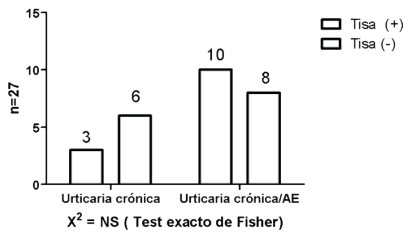


Figura 3.

de reacciones adversas y elevados costos^{3,4}. El poder constatar la disminución en los niveles séricos de vitamina D en estos pacientes ofrecería una probable opción terapéutica inmunomoduladora.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Aunque aún no se conoce a ciencia cierta cuál es el rol que cumple la vitamina D en la UCE, se ha visto que el 70% de los pacientes con UCE y déficit de vitamina D mejoró su sintomatología luego de haber recibido tratamiento con dicha vitamina^{17,32,33,34}.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con UCE espontánea, compararlos con un grupo control de pacientes sin urticaria y determinar el porcentaje de los pacientes que presentan niveles séricos disminuidos de vitamina D, quienes podrían beneficiarse con el tratamiento con dicha vitamina y así disminuir el consumo de otras drogas con efectos aleatorios y reacciones adversas indeseadas.

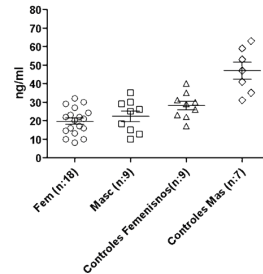
MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN GENERAL

Pacientes adultos que consultan al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas por síntomas dermatológicos en el período comprendido entre enero de 2014 y julio de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron 27 pacientes adultos de ambos sexos de entre 18 y 80 años que consultaron al Servicio de alergia del HNC, a los cuales se diagnosticó UCE por historia clínica y examen físico con la presencia de habones de urticaria de menos de 24 horas de duración, de aparición diaria o casi diaria por un período mayor a seis semanas y todos los



Fem vs Mas NS - vs Controles de ambos sexos; one way ANOVA (Kruskal - Wallis) $p = 0.0002$

Figura 4.

cuales firmaron previamente el consentimiento informado. Como grupo control se incluyeron 16 individuos del mismo rango etario sin síntomas ni antecedentes de urticaria crónica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron de la muestra a los siguientes individuos:

- Aquellos que tenían diagnóstico confirmado de angioedema hereditario o adquirido.
- Pacientes con diagnóstico de urticaria crónica inducible.
- Personas con hipercalcemia ($>10,3$ mg/dl).
- Insuficientes renales (filtración glomerular <50 ml/min/1,73m²).
- Individuos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad granulomatosa.
- Patologías malignas.
- También a personas que se encontraban en tratamiento con suplementos vitamínicos y mujeres embarazadas y/o en período de lactancia.
- Los que se niegan a firmar el consentimiento informado.

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea. Se recogieron los siguientes datos: Historia clínica detallada, que incluyó las características de UCE.

Laboratorio

- Determinación de vitamina D (D2+D3). Se realizó mediante electroquimioluminiscencia (EIA), adquirida en Laboratorio Roche. El estudio se hizo si-

Tabla 1. Demografía de los pacientes con urticaria crónica comparados con controles normales.

Cuadro clínico	Sexo		Edad en años.	Edad en años por sexo.	
	Sexo masculino	Sexo femenino	Total	Masculino	Femenino
UCE (n=27)	9 (33,33%)	18 (66,66 %)	49,81±2,98	44,78±4,96	52,33±3,67
Controles (n=16)	7 (43,75 %)	9 (56,25 %)	45,88±3,54	47,78±6,01	44,56±4,49
.p	NS	NS	NS	NS	NS

guiendo las indicaciones del laboratorio productor de los reactivos. La sensibilidad del método fue un rango entre 3 a 70 ng/ml. Con CV de 8,5% y según el fabricante del 5,8%.

- IgE Total por ELISA. Adquirido en laboratorio *Accu bind* CA USA(2524.300). Rango de detección 0,8 kU/L a 3100 kU/L. El procedimiento para determinar el nivel de IgE sérica se realizó siguiendo las instrucciones del laboratorio productor.

Test intradérmico de suero autólogo (TISA). Fue hecho a todos los pacientes con UC^{41,49}. Se extrajo sangre, 6 cc, en tubo estéril y separo el suero depositando en tubo estéril. Se utilizó solución salina fosfato balanceada (PBS) como control negativo e histamina (10 mg/ml) como control positivo (Diater). A partir de los tres reactivos, se realizaron pruebas de habón intradérmico con 15 µl de suero autólogo, histamina con 1 µg/ml de concentración y 0,05 de PBS. La lectura se realizó a los 30 minutos y se comparó la pápula del suero autólogo con la del testigo positivo (histamina) y control negativo de PBS. Primero se hizo la lectura del testigo positivo de histamina, midiendo la pápula en dos diámetros perpendiculares, vertical y horizontal. Luego se hizo lo mismo la pápula obtenida de la inyección salina y por último se comparó con la obtenida con el suero autólogo. Se consideraron positivas para el suero autólogo, todas aquellas cuya pápula era igual o mayor a la obtenida con histamina. Para realizar el procedimiento ningún paciente estuvo bajo tratamiento con antihistaminicos 72 horas antes del estudio^{21,41,49}.

El análisis estadístico aplicado al estudio fue con GraphPad Prism v 6.0.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas según Resolución 2906.

RESULTADOS

Fueron estudiados 27 pacientes con cuadro clínico compatible con urticaria crónica y se compararon con 16 controles sanos. Los 16 controles sanos presentaron 9 mujeres (56,25%) y 7 hombres (43,75%) con una edad del grupo control de 45,88±3,54 años (media±ES), siendo la edad de los controles femeninos (n=9) 44,56±4,49 años, y los masculinos (n=7) 47,78±6,01 años.

De los 27 pacientes que padecían urticaria crónica, 18 eran mujeres (66,66%) y 9 hombres (33,33%), con una edad

media 49,81±2,98 años, separados por sexo en femenino (n=18) 52,33±3,67 años y masculino (n=9) 44,78±4,96 años. Los datos demográficos **Tabla 1**. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo entre ambos grupos.

Los pacientes con urticaria crónica presentaron en 8/27 casos sólo urticaria, siendo en 19/27 casos urticaria y angioedema asociados. En ambos grupos hubo predominio femenino, aunque no significativo (NS) (**Figura 1**).

El tiempo de evolución de la UCE por sexo y edad se ve reflejado en la **Figura 2**, siendo de 12,67±5,087 meses en el grupo masculino y 12,44±7,634 meses en el grupo femenino (p=NS), con un rango de 2 a 96 meses en pacientes de sexo femenino y de 2 a 78 meses en pacientes masculinos (p=NS).

El test de TISA (test intradérmico de suero autólogo) fue realizado a todos los pacientes con UC y se observó positividad en 13/27, 3 de los cuales no tenían angioedema como síntoma acompañante de la urticaria y 10 si tenían angioedema. (**Figura 3**).

El nivel de vitamina D fue en pacientes de sexo femenino con UCE y angioedema (n=18) de 19,71±7,16 ng/ml, rango entre 8 y 32 ng/ml; en pacientes masculinos con UCE fue de 22,32±8,66 ng/ml; rango entre 10 y 35 ng/ml, En los controles femeninos (n:9), el nivel de Vitamina D fue 28,11 ± 7.008, rango entre 17 y 40 ng/ml; y en los controles masculinos (n:7) 47± 12.06 ng/ml, rango entre 31 y 63 mg/ml. Su significación estadística fue, p= 0.0002. (Kruskall Wallis) (**Figura 4**).

En el grupo de UCE, las de causa autoinmune tienen una marcada tendencia a presentar deficiencia de vitamina D, las de causas probablemente no autoinmune a insuficiente y algunos casos normales y en los individuos controles masculinos el nivel normal se da en todos los casos y las mujeres 4/ 9 normales, 4 levemente insuficientes y 1 caso deficiente. La tendencia manifiesta es presentar deficiencia de vitamina D en autoinmunes y a predominio femenino así como UCE no autoinmune donde existen proporciones similares de deficiencia e insuficiencia de vitamina D sérica. La tendencia de los controles masculinos fue siempre presentar niveles normales y los femeninos presentar niveles normales o levemente deficientes, p=0.0016. (**Figura 5**).

Los niveles de IgE sérica total, fueron más elevados en UCE no autoinmune, 465±171,8 kU/l (media±ES), 83,22±42,66 kU/l en UCE autoinmune, y 45,88±3,537 kU/l en los controles, p=0.0035. Es de hacer notar que en el grupo auto-

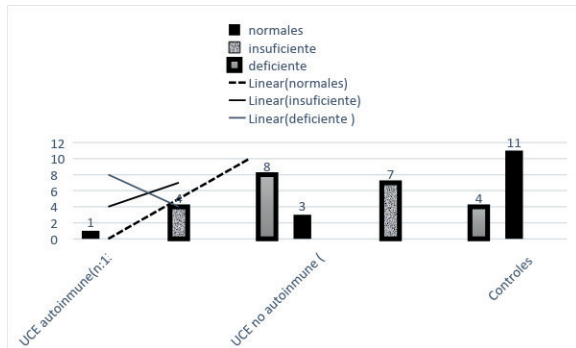


Figura 5. Niveles de vitamina D en suero de pacientes con urticaria crónica según etiología vs controles.

inmune 12/13 casos tenían niveles comparable con el grupo normal, mientras que en otras causa no asociadas a TISA(+) presentaban niveles elevados de IgE sérica y en especial tres pacientes que tenían dichos niveles por encima de 1000 kU/l y otros tres alrededor de 500 kU/l. Estos hallazgos dan, a estos pacientes con UCE, un perfil distinto (**Figura 6**).

DISCUSIÓN

Se conoce poco aún sobre el rol de la vitamina D como inmunomodulador y antiinflamatorio. Existen dudas si los niveles disminuidos de vitamina D en pacientes con UCE son causales o consecuencia de la misma patología. Por otro lado, se ha visto que la suplementación de esta vitamina en pacientes con UCE mejora la sintomatología y disminuye la toma de antihistamínicos y corticoides, lo que podría ponerla como complemento viable a la terapéutica ya existente^{32,33}.

Existen opiniones encontradas acerca del rol de la vitamina D en las enfermedades alérgicas. Quienes están a favor, como Thorp et al.¹⁷, Oren et al.³⁰, Grzanka et al.³¹, Goetz et al.³⁴, Rorie et al.³⁸, Chandrashekar et al.³³, Orellana et al.⁴⁸, observaron que el nivel disminuido de vitamina D predispone a padecer UCE y otras enfermedades alérgicas como rinitis y en especial asma. Y que el suplemento con la vitamina mejora significativamente los síntomas de UCE.

Opiniones opuestas son presentadas por algunos autores como Wjst et al.³⁶, Hyppönen et al.³⁷ Back et al.⁴⁷, quienes relacionaban el aumento de riesgo por parte de los niños de padecer una enfermedad alérgica en la adultez si su madre consumió suplementos de vitamina D durante el embarazo. Este hecho no es bien explicado en estos hallazgos, lo cual sería un efecto paradójico.

En nuestro estudio, los resultados muestran que los pacientes con UCE tienen niveles de vitamina D significativa-

Niveles de IgE sérica total por ELISA en UCE autoinmune y no autoinmune vs controles

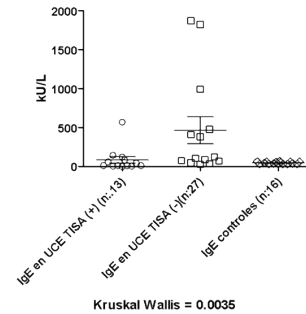


Figura 6.

mente disminuidos comparados con el grupo control, en coincidencia con los trabajos de Grzanka³¹, Boonpiyath³², Chandrashekar³³ y Orellana⁴⁸, entre otros. De acuerdo con estudios recientes, un mayor consumo de vitamina D3, tomada como terapia complementaria, podría reducir significativamente la severidad de los síntomas en los pacientes que padecen urticaria crónica⁵⁰.

Este estudio evaluó la severidad de los síntomas en 38 pacientes con urticaria crónica, quienes, adicionalmente a la terapia combinada de tres medicamentos para el tratamiento de la alergia, tomaron 600 UI o 4000 UI de vitamina D3 al día durante 12 semanas⁵⁰. Los resultados del estudio mostraron que, después de una semana, la severidad de los síntomas en ambos grupos de pacientes había disminuido en un 33%. Los pacientes presentaban menos lesiones (habones) y durante un menor número de días a la semana, en comparación con el tiempo en que se encontraban bajo medicación o no tenían tratamiento alguno. Al cabo de los tres meses, el grupo de pacientes que tomó 4000 UI de vitamina D3 mostró una reducción adicional de 40% en la severidad de los síntomas, mientras que el grupo que tomó 600 UI no presentó mejoría demostrable por disminución de la frecuencia de presentación de los brotes de urticaria crónica.

Estos autores concluyeron que una mayor dosificación de los suplementos de vitamina D3 de alta disponibilidad parece traer ventajas sin causar efectos adversos. Así, la vitamina D3 podría ser considerada como una terapia segura y potencialmente favorable, adicional a la terapia estándar, la cual controla los síntomas con antihistamínicos y otros medicamentos antialérgicos o inmunosupresores, todos ellos costosos y que pueden presentar considerables efectos colaterales. Probablemente, no existe una cura para la urticaria crónica y las opciones de tratamiento son limitadas.

Las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño tamaño de

la muestra y que las tomas de sangre fueron hechas a lo largo de todo el año, pese a saber que por la radiación solar en invierno los valores séricos de vitamina D en la población en general son menores que los hallados en verano, aunque similar a lo publicado en el párrafo anterior, para la población evaluada⁵⁰.

Como es evidente, por los numerosos estudios revisados, es difícil de evaluar completamente el papel que juega la vitamina D en el desarrollo de enfermedades atópicas. Hacen falta más estudios que hagan conocer su verdadero rol.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio el género como tendencia predominante fue el femenino.

Nuestros hallazgos muestran disminución del nivel de vitamina D en urticaria crónica y en especial en los de cau-

sa autoinmune. Nuestro estudio encontró que los pacientes con UCE tienen valores séricos disminuidos de vitamina D y esta diferencia es significativa al compararla con el grupo control.

Además, los pacientes con UCE autoinmune tienen mayor tendencia a tener déficit de vitamina D y que el grupo con UC no autoinmune que presenta mayor tendencia a tener insuficiencia de esta vitamina. Probablemente esto se deba al rol beneficioso de la vitamina D como inmunomodulador.

Los niveles de IgE sérica total son normales en urticaria autoinmune similar a los controles y diferentes a los de otras causas no bien determinadas.

Son necesarios más estudios acerca del rol de la vitamina D y probablemente de la IgE en la patogénesis y tratamiento de la UCE.

BIBLIOGRAFÍA

- Zuberbier T, et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014
- Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):645-57.
- Khan DA Chronic Urticaria: diagnosis and management *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:439-446
- Andy Rorie et al, Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 112, Issue 4, April 2014, 376-382
- Morgan M Khan DA Therapeutic alternatives for U Chronic an evidence-based review, part 2 *Annals Allergy Asthma Immunology* 2008;100:517-526
- Chesny R Relación entre la vitamina D y la inmunidad innata *Journal of Pediatrics* 156 (5) ; 2010: 698-703
- Holick MF. Vitamina D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
- Lewis JG, elder PA. Serum 25-OH- Vitamin D2 and D3 are Stable under Exaggerated Conditions. *Clin Chem* 2008;54:1931-1932
- Abuzeid WM, Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(1):13-7.
- Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(3):397-409.
- Osborne NJ, Koumounne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3):865-7
- Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19(3):224-8.
- Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D in asthma and allergy: what next? *Eur Respir J* 2011; 38(6):1255-7.
- Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients* 2012; 4(1):13-28.
- Annesi-Maesano I. Perinatal events, vitamin D, and the development of allergy. *Pediatr Res* 2002; 52(1):3-5.
- Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Annals Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(3):191-9.
- Thorp W, Goldner W, Meza J, Poole J Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticarial *The Journal of allergy and clinical immunology* 8/2010; 126(2):413
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777- 780.
- Hart GR, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. *Clin Lab* 2006; 84:694-697
- Vestergaard C, Deleuran M. Ther Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Adv Chronic Dis.* 2015 Nov;6(6):304-13.
- M Bozzola Immediate skin test. Technique, lecture, and interpretation, *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica* 2002; 33;SUPL.2: S51-S57
- Fernando S, Broadfoot A. Chronic urticaria--assessment and treatment. *Aust Fam Physician* 2010; 39(3):135-8.
- Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008; 20(6):709-16.
- Fromer L. Treatment options for the relief of chronic idiopathic urticaria symptoms. *South Med J* 2008;101(2):186-92.
- Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):645-57.
- Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(1):1-10.
- Abuzeid WM, Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(1):13-7.
- Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(3):397-409.
- Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19(3):224-8.
- Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:533-4
- Grzanka, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Inflammation* 2014 11:2
- Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin D Supplements Improve Urticaria Symptoms and Quality of Life in Chronic Spontaneous Urticaria Patients: A Prospective Ca-

- se-Control Study. *Dermato-endocrinology*. 2014;6(1):e29727. doi:10.4161/derm.29727.
33. Chandrashekar L, Rajappa M, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Arumugam B. 25-Hydroxy vitamin D levels in chronic urticaria and its correlation with disease severity from a tertiary care centre in South India. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52::115-8
 34. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J*. 2011;107:14-20
 35. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, Aminlou M: Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012, 2:45-48
 36. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 477-483
 37. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966. *N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84-95
 38. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Annals Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112 :376-82. doi: 10.1016/j.anai.2014.01.010
 39. 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. *Annals of Dermatology*. 2015;27(4):423-430. doi:10.5021/ad.2015.27.4.423.
 40. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:777-87
 41. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/ GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64:1256-68
 42. Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK, Shanker V. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients having positive versus negative autologous serum skin test: a study of 100 Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011
 43. Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria: where we stand? *Indian J Dermatol* 2009; 54:269-74
 44. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013
 45. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45:256-66
 46. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:819-29
 47. Back O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta DermVenereol* 2009.
 48. Orellana Julio César, Varela Telma, Romero Boni Ana, Miño Ofelia, Pautasso Estela, Skrie Víctor Claudio, Rivolta Susana, Pogonza Ramón, Muiño Juan Carlos. The relationship of the serum vitamin D levels with asthmatic severity responses in asthmatic children. *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*. 2018;4:2843-9.
 49. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic Tests for Urticaria. *Immunol. Allergy Clin N AM*. 34: 53 - 72 2014.
 50. 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.
 51. Rorie A1, Poole JA. Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2014 Oct;10(10):1269-71.