

# Omalizumab v liečbe chronickej spontánnej urtikárie u adolescentov – kauzistická séria

## Omalizumab in the Treatment of the Chronic Spontaneous Urticaria Between Adolescent Patients – The Case Reports

*Jeseňák M., Molnár L., Petrovičová O., Bánovčin P.*

Centrum pre liečbu ťažkých a refraktérnych alergických ochorení u detí, Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: banovcin@jfmed.uniba.sk

### Súhrn

Chronická spontánna urtikária (CSU) predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v každej vekovej kategórii. Medzi adolescentmi a dospelými pacientmi boli pozorované viaceré rozdiely v klinických charakteristikách CSU. Identifikácia príčiny CSU sa podarí iba u malej časti pacientov, a preto je nevyhnutné vzhľadom na negatívny vplyv CSU na kvalitu života čo najskôr dosiahnuť kontrolu nad ochorením prostredníctvom liečby. Po zlyhaní základnej a štvornásobnej dávky nesesatívneho antihistaminika je ďalším krokom liečby CSU omalizumab – monoklonová protilátka proti IgE. Účinnosť aj bezpečnosť tohto lieku bola dokázaná aj v skupine adolescentných pacientov. Na sérii piatich kazuistických prípadov dokladujeme aj my účinnosť liečby omalizumabom na príznaky CSU u adolescentných pacientov.

**Kľúčové slová:** adolescentný pacient, chronická spontánna urtikária, guidelines, kvalita života, účinnosť a bezpečnosť, omalizumab

### Summary

Chronic spontaneous urticaria (CSU) represents the most common form of chronic urticaria in whatever age category. Several differences in the clinical characteristics were identified between adolescent and adult patients with CSU. Since the identification of the CSU cause is possible only the minority of the patients, it is essential to reach the clinical control over the CSU symptoms as soon as possible, especially due to negative impact of CSU on quality of life. After the failure of basic and 4-times-increased dose of non-sedating antihistamines, the third step of CSU treatment is omalizumab – monoclonal antibody against IgE. Efficacy and safety of these medicaments was confirmed also in the group of adolescent patients. Through the case series of 5 patients we document the efficacy of omalizumab in the management of CSU in adolescent patient in the real clinical praxis.

**Key words:** adolescent patient, chronic spontaneous urticaria, guidelines, quality of life, efficacy and safety, omalizumab

### Úvod

Chronická spontánna urtikária (CSU) predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v klinickej praxi [1], pričom postihuje približne 0,5 – 1,0 % populácie [2]. Samotný termín chronickej spontánnej urtikárie je niekedy zamieňaný s termínom chronickej idiopatickej urtikárie, ktorý sa používa ako ekvivalent v Severnej Amerike. CSU sa vyskytuje tak u detí, adolescentov ako aj u dospelých, pričom u detí sú častejšie skôr akútne formy. Samotná CSU môže mať klinické prejavy len klasickej žihľavky, alebo sa môže spájať aj s prejavmi angioedému [3]. Najkomplikovanejšou formou CSU z pohľadu diferenciálnej diagnostiky je izolovaný angioedém [4].

Aj v detskom a adolescentnom veku predstavuje CSU najčastejšiu formu chronickej urtikárie [5]. Neboli zaznamenané rozdiely medzi pohlaviami. Ako u dospelých,

tak aj u detí a adolescentov časť pacientov nedosiahne dostatočnú klinickú kontrolu nad príznakmi, a to aj napriek liečbe antihistaminikami či epizodickým podávaním systémových kortikoidov [6]. Klinické charakteristiky CSU v adolescencii vykazujú viaceré odlišnosti v porovnaní s dospelou populáciou [7]. Navyše bolo pozorované vyššie riziko rozvoja depresívnej symptomatológie ako následok prejavov CSU už v adolescentnom veku [8]. Omalizumab predstavuje tretiu líniu liečby ťažkých foriem CSU u pacientov starších ako 12 rokov [2, 9].

Sériou piatich kazuistických prípadov dokumentujeme klinické charakteristiky ako aj efekt liečby omalizumabom u adolescentných pacientov trpiacich na chronickú spontánnu urtikáriu s alebo bez sprievodného angioedému.

**Kazuistika 1 - chronická spontánna urtikária s cholinergnou urtikáriou v atopickom teréne**

17-ročný pacient bol odoslaný k nám pre torpídne prejavy generalizovanej urtikárie sprevádzanej výrazným pruritom, ktoré začali približne pred rokom. Pacient je dlhodobo liečený pre alergickú rinosinuitídu, pričom príčinnými alergénmi boli identifikované roztoče ale aj sezónne peľové alergény (trávy, jarné stromy). Pacient v minulosti absolvoval niekoľko foriem alergénovej imunoterapie (sublingválne kvapky, tablety, ako aj subkutánnu predsezónnu liečbu alergoidmi) s dobrým efektom na alergické prejavy z dýchacích ciest. V rodine sa na alergické ochorenia liečia sestry aj matka. Pacient nebýva často chorý, ale pred 3 rokmi bol nosičom meticilín-rezistentného *Staphylococcus aureus* v nosovej dutine. Neprekonal žiadne závažné infekčné aj neinfekčné ochorenia a ani nebol operovaný. Okrem sledovania v imunoalergologickej ambulancii sa neliečil na žiadne iné chronické ochorenie.

Približne pred rokom sa začali u pacienta objavovať generalizované prejavy urtikárie s výrazným pruritom, pričom príznaky boli prakticky denné a postupne došlo k zintenzívneniu ich rozsahu a aj frekvencie. Sporadicky sa u neho objavil aj angioedém tváre s dobrou odpoveďou na krátku aplikáciu systémových kortikoidov. Okrem spontánnych prejavov urtikárie bola však u pacienta zaznamenaná aj typická fyzikálna cholinergná urtikária, kvôli čomu prestal športovať, keďže bol dlhodobo liečený nesedatívny antihistaminikom – desloratadínom. Prechodne bola zvýšená jeho dávka na dvojnásobok, avšak bez efektu. Následne bol k desloratadínu pridaný ketotifén, ale pre minimálny vplyv na prejavy urtikárie bol následne desloratadín nahradený dvojnásobnou dávkou fexofenadínu. Pri tejto liečbe bola u pacienta zaznamenaná pokračujúca vysoká aktivita urtikárie (UAS7 skóre nad 30 bodov). Ani zvýšenie dávky fexofenadínu na štvornásobok nevedlo k zmierneniu príznakov chronickej spontánnej urtikárie. Prechodne bol do liečby pridaný aj montelukast, ale bez efektu. U pacienta bola opakovane aplikovaná systémová kortikoterapia, vždy len s prechodným, krátko trvajúcim účinkom a s rýchlym návratom príznakov urtikárie. Vzhľadom na uvedené bol následne pacient odoslaný na naše pracovisko. Pri prvom vyšetrení bola u pacienta zaznamenaná výrazná asténia, atopická konštitúcia kože ako aj mierne prejavy urtikárie. Vzhľadom na pretrvávanie vysokej aktivity CSU (UAS7 konštantne 28-32 bb.) bol pacient indikovaný na liečbu omalizumabom v dávke 300 mg s.c. á 4 týždne. Po aplikácii prvej dávky došlo v priebehu týždňa k výraznej redukcii urtikariálnych prejavov a UAS7 skóre kleslo pod 6 bb. Zároveň došlo k úplnému vymiznutiu pruritu a nespavosti. Liečba zároveň pozitívne ovplyvnila aj prejavy cholinergnej urtikárie a už po druhej dávke začal pacient opäť športovať. Postupne bola zredukovaná dávka antihistaminika na základnú a montelukast bol vysadený. Aktuálne pacient ukončil prvých 6 mesiacov liečby a je zatiaľ bez recidívy CSU.

**Kazuistika 2 - chronická spontánna urtikária s angioedémom**

14-ročný chlapec bol u nás vyšetrený na základe odporúčania spádového pracoviska pre 1,5-ročné prejavy generalizovanej urtikárie (Obr. 1). Pacient bol od začiatku prejavov, ktoré boli denné a sprevádzané výrazným pruritom vedúcim k nespavosti ako aj hyperreaktivite, dvakrát hospitalizovaný za účelom komplexnej diagnostiky ako aj systémovej liečby kortikoidmi. Absolvoval široký panel laboratórných ako aj klinických vyšetrení, avšak bez identifikácie základnej vyvolávajúcej príčiny urtikárie. Niekoľkokrát bol preliečený antibiotikami, chemoterapeutikami ako aj antiparazitikami, avšak bez efektu na prejavy CSU. Laboratórne bola zaznamenaná len ľahká elevácia celkových IgE, bez sprievodnej eozinofilie. Široký panel infektologických vyšetrení vykazoval negatívne výsledky. V rodine sa alergické a ani iné imunitne podmienené ochorenia nevyskytovali. V anamnéze dieťaťa nebola zaznamenaná vysoká chorobnosť, nebol operovaný a ani sa neliečil na žiadne chronické ochorenie. Špecifické IgE proti širokému panelu potravinových ako aj inhalačných alergénov boli kompletne negatívne. Pacient bol liečený základnou dávkou cetirizínu, ktorá bola následne zvýšená trojnásobne, podľa potreby pridaný bisulepín, následne desloratadín, avšak bez zásadného efektu na klinické ťažkosti. Trikrát bola aplikovaná systémová parenterálna kortikoterapia (metyl-prednizolón), ale len s prechodným parciálnym efektom. Vzhľadom na



**Obr. 1 •** Prejavy generalizovanej urtikárie

neúspech doterajšej liečby bol pacient odoslaný k nám.

Pri vyšetrení u nás boli prítomné početné urtikariálne morfy na trupe aj končatinách (Obr. 1), zaznamenaný plastický červený dermografizmus. V laboratórných vyšetreniach bol nález v imunoprofile veku primeraný, hormóny ako aj protilátky proti antigénom štítnej žľazy boli v norme, v krvnom obraze nebola prítomná eozinofília, hoci v krvi bola nájdená mierne zvýšená koncentrácia eozinofilového kationického proteínu svedčiaceho pre chronickú aktiváciu eozinofilov. Panel autoprotilátok (ANA, c- a p-ANCA, protilátky proti tkanivovej transglutamináze)

bol kompletne negatívny. Vzhľadom na nedostatočný efekt vysokodávkovej liečby antihistaminikami sme pristúpili po schválení zdravotnou poisťovňou k aplikácii omalizumabu v dávke 300 mg á 4 týždne. Po prvej dávke došlo v priebehu 3 týždňov k postupnému poklesu UAS7 z 30 bb. cez 15 bb. (1. týždeň) a zo 14 bodov (2. týždeň) na 4 bb. Po druhom podaní došlo ku kompletnému odzneniu príznakov urtikárie a pacient bol až do konca 6-mesačnej kúry asymptomatický. Momentálne je pacient viac než 13 mesiacov od ukončenia liečby omalizumabom bez recidívy.

### Kazuistika 3 - chronická spontánna urtikária s cholinergnou urtikáriou v atopickom teréne

17-ročná pacientka bola od detstva liečená pre alergickú rinokonjunktivitídu (roztoče, trávy, obilniny) u svojho imunoalergológa symptomatickou antialergickou liečbou. Približne vo veku 15 rokov sa začali u nej objavovať príznaky generalizovanej urtikárie s neznesiteľným pruritom, pričom prejavy boli skôr v salvách (Obr. 2 a 3). Sporadicky sa popri urtikárii objavovali aj prejavy angioedému v tvárovej oblasti. Okrem spontánnych prejavov urtikárie sa objavovali aj prejavy cholinergnej urtikárie, a to najmä pri výraznej fyzickej aktivite alebo počas febrilných infektov. Pacientka bola liečená základnou dávkou antihistaminika – desloratadínu. Laboratorne bola zaznamenaná elevácia celkových IgE (146 kU/l, norma: 0-100 kU/l), parciálny pokles IgA (0,53 g/l, norma: 0,67-3,14 g/l), koncentrácia ako aj funkcia C1-INH bola v norme, sérová tryptáza nebola zvýšená. Vzhľadom na zníženú koncentráciu diaminooxidázy (2,32 U/ml, norma: >10 U/ml) ako aj jej zníženú aktivitu (3,0 U/ml, norma: >10 U/ml) bolo vyslovené podozrenie na histamínovú intoleranciu a následne bola odporúčaná prísna eliminačná diéta s vynechaním rizikových, najmä histamín-liberujúcich potravín, doplnená perorálnou substitúciou diaminooxidázy. Aj napriek prísnej diéte nedošlo však k žiadnej zmene vo frekvencii či závažnosti urtikárie. Pacientka bola pre prítomný angioedém odoslaná do Centra pre hereditárny angioedém v Univerzitnej nemocnici Martin. Ochorenia zo spektra hereditárneho angioedému boli vylúčené a u pacientky bola začatá liečba chronickej spontánnej urtikárie s angioedémom v atopickom teréne. Navýšenie dávky desloratadínu na štvornásobok nevykázalo žiadny klinický efekt a naďalej pretrvávala vysoká aktivita CSU a sporadické prejavy angioedému v orofaciálnej oblasti (UAS7 skóre 28-32 bb.). Preto sme u pacientky pristúpili k liečbe omalizumabom v štandardnej dávke. Po prvej dávke došlo k zmierneniu prejavov CSU, pričom zásadný zlom nastal po dávke druhej. Prejavy spontánnej urtikárie kompletne vymizli, pričom neboli prítomné ani prejavy angioedému. Pri väčšej fyzickej námahe sa sporadicky objavovali diskkrétne prejavy cholinergnej urtikárie na trupe. Po ukončení prvej 6-mesačnej kúry pretrvávala remisia ochorenia 4 mesiace, následne došlo k postupnej akcelerácii prejavov CSU s vzostupom UAS7



Obr. 2 • Príznaky generalizovanej urtikárie u 17 - ročnej pacientky



Obr. 3 • Príznaky generalizovanej urtikárie u 17 - ročnej pacientky

skóre nad 28 bb. a bola reiniciovaná liečba omalizumabom. Už po prvej aplikácii biologika v rámci druhej kúry došlo ku kompletnej remisii CSU. Aktuálne pacientka ukončila druhú 6-mesačnú kúru omalizumabom s výborným efektom. Vzhľadom na prítomnú alergickú rinosinuitídu bola začatá alergénová imunoterapia s roztočovými sublingválnymi tabletami.

**Kazuistika 4 - chronická spontánna urtikária v autoimúnnom teréne**

16-ročné dievča bolo odoslané k nám pre viac ako rok trvajúce torpidne prejavy urtikárie s pruritom. Pôvodne bola u pacientky zvažovaná alergia na aplikovaný tiamazol pre hyperfunkciu štítnej žľazy, avšak ani krátke vysadenie lieku nevedlo k remisii prejavov urtikárie. V rodine pacientky sa alergické ani autoimúne ochorenia nevyskytujú, neprekonalala závažnejšie infekcie a ani nebola operovaná. Od 12. roku života je liečená endokrinológom pre hyperfunkciu štítnej žľazy (s vysokou pozitivitou autoprotilátok proti tyreoperoxidáze) tiamazolom s postupnou normalizáciou jej funkcie. Kožnými testami ani vyšetrením špecifických IgE nebola dokázaná senzibilizácia na inhalačné či potravinové alergény. Približne od 15. roku života začala pacientka pozorovať výsev typických urtikariálnych morf s pruritom. Postupne bola liečená loratadínom v základnej a zvýšenej dávke, bisulepínom pp. pri výraznom prurite. Niekoľkokrát dostala krátku kúru systémovým kortikoidom (prednizón, metyl-prednizolón), avšak len s parciálnym efektom. Následne bola pacientka nastavená na nízku dávku cyklosporínu (cca 1,5 mg/kg/deň) s miernym zlepšením prejavov CSU. Vzhľadom na nedostatočný efekt aplikovanej liečby bola odoslaná k nám. V kontexte anamnézy, prejavov, vysokej aktivity CSU (UAS7 skóre 29 bb.), vyťaženej vysokodávkovej antialergickej liečby a vzhľadom na negatívny vplyv ochorenia na kvalitu života pacientky sme indikovali liečbu omalizumabom. Po aplikácii prvej dávky došlo v priebehu 3 dní ku kompletnej remisii príznakov a poklesu UAS7 na 0 bb. Následne sme postupne zredukovali liečbu antihistaminikom na základnú dávku a vysadili sme cyklosporín. Po tretej dávke sa sporadicky objavili mierne prejavy urtikárie (UAS7 do 6 bb.), avšak pozitívny efekt liečby pretrvával do konca prvej šesťmesačnej kúry omalizumabom.

**Kazuistika 5 - chronická spontánna urtikária v autoimúnnom teréne**

13-ročné dieťa s anamnézou diabetes mellitus I. typu (liečba inzulínovou pumpou) od 9. roku života a autoimúnej tyreoiditídy (liečba levotyroxínom) bolo odoslané k nám pre výrazné prejavy chronickej urtikárie v trvaní 3 mesiace, niekedy aj v kombinácii s tlakovou urtikáriou (Obr. 4 a 5). Prejavy urtikárie začali bez zjavnej príčiny, pričom od začiatku viedli k miernej destabilizácii glykémii. U pacientky bol zrealizovaný široký panel laboratórnych vyšetrení vrátane bazofily-aktivujúceho testu s aplikovanými inzulínmi, avšak všetky výsledky boli negatívne. Prejavy urtikárie boli denné, generalizované, pričom ani liečba 4-násobnou dávkou desloratadínu nevedla k dosiahnutiu kontroly nad urtikáriou. Vzhľadom na diabetes mellitus bola snaha vyhnúť sa systémovej kortikoterapii, hoci pri výraznom relapse bolo podaných 100 mg hydrokortizónu intravenózne s parciálnym prechodným efektom. Aktivita ochorenia bola veľmi vysoká – UAS7, skóre 40 bodov. Vzhľadom na tieto skutočnosti bola pri prvom vyšetrení u nás indikovaná liečba omalizumabom.

Po prvej aplikácii biologika došlo k zníženiu aktivity ochorenia, avšak výrazný pokles nastal až po druhej dávke. Od tretej dávky bola u pacientky pozorovaná kompletná remisia až do ukončenia 6-mesačnej kúry.



**Obr. 4 •** Prejavy chronickej urtikárie v kombinácii s tlakovou urtikáriou



**Obr. 5 •** Prejavy chronickej urtikárie v kombinácii s tlakovou urtikáriou

**Diskusia**

Chronická spontánna urtikária predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v adolescentnom veku. V prípade prezentovaných pacientov sme zaznamenali kompletnú remisiu klinických ťažkostí po aplikácii monoklonovej

protilátky proti IgE – omalizumabu. Aj v prípade našich pacientov sme pozorovali tak rýchlu ako aj pomalšiu klinickú odpoveď, pričom sprievodný angioedém a elevácia celkových IgE predstavovali rizikový faktor pre pomalšiu klinickú odpoveď. Účinnosť liečby viedla aj k výraznému zlepšeniu kvality života a návratu k pôvodným voľnočasovým aktivitám, ako napr. športu. Práve liečba omalizumabom preukázateľne zlepšuje kvalitu života takto liečených pacientov s CSU, a to najmä z pohľadu rýchlej a výraznej klinickej odpovede zaznamenatej u väčšiny pacientov [10]. Z pohľadu asociácie sme aj u našich pacientov pozorovali alergické komorbidity, najmä alergickú rinosinusitídu. Aj pri analýze rozdielov medzi adolescentmi a dospelými pacientmi s CSU bol u mladších pacientov častejší výskyt alergií a nižší výskyt kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s dospelými [7]. U dvoch našich pacientiek bolo prítomné chronické autoimunitné ochorenie – autoimúny zápal štítnej žľazy a diabetes mellitus. Najmä autoimunitné ochorenia štítnej žľazy sú častým nálezom u pacientov s CSU, čo je vhodné zohľadniť v diagnostickom algoritme [11]. Na druhej strane nález autoprotílátok u adolescentov na rozdiel od dospelých nemá pravdepodobne efekt na závažnosť ako aj trvanie príznakov CSU [12]. Takmer všetci naši pacienti podstúpili rôzne zložité a široké panely klinických ako aj laboratórnych vyšetrení, pričom aj napriek sérii vyšetrení nebola identifikovaná príčina CSU. To zodpovedá aj súčasným názorom, podľa ktorých je v prvej línii indikované vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálneho leukogramu, sedimentácie erytrocytov (prípadne C-reaktívny proteín)

a vynechanie rizikových liekov (najmä nesteroidných antiflogistík). Následne sa ďalší diagnostický algoritmus už riadi individuálne. Identifikácia príčiny CSU je žiaduca, ale len u malej časti pacientov sa podarí odhaliť vyvolávajúci faktor klinických ťažkostí [2, 9, 12]. Napriek aktuálnym odporúčaniam časť našich pacientov bola pred indikáciou antihistaminík liečená montelukastom, kombináciou antihistaminík či cyklosporínom. Podľa aktuálnych odporúčaní je prvou líniou základná dávka nesesdatívneho antihistaminika, pri nedostatočnej účinnosti zvýšenie jeho dávky na štvornásobok a následne liečba omalizumabom. Ako 4. línia je následne indikované pridanie cyklosporínu. Systémová kortikoterapia je odporúčaná len na krátky čas, a to pri výraznom zhoršení klinických príznakov CSU [2]. Liečba omalizumabom pozitívne ovplyvnila aj prejavy angioedému či cholinergnej urtikárie. Aj recentné analýzy výsledkov štúdií s omalizumabom v liečbe CSU preukázali výbornú účinnosť tohto prípravku na prejavy agioedému, či už pri CSU alebo ako izolovaného klinického fenotypu CSU v skupine adolescentných pacientov [2, 4].

Chronická spontánna urtikária predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v adolescentnom veku, pričom má významné negatívne účinky na kvalitu života tejto vekovej kategórie. Súčasné odporúčania jednoznačne stanovujú liečbu omalizumabom ako tretí krok po zlyhaní základnej a štvornásobnej dávky nesesdatívneho antihistaminika. Liečba je efektívna, klinická odpoveď je zaznamenaná u väčšiny jedincov a vykazuje priaznivý bezpečnostný profil s minimom nežiaducich účinkov.

## Literatúra

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs for chronic spontaneous urticaria: a GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-330.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines for the definition classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414.
3. Zazzali JL, Kaplan A, Maurer M et al. Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 370-377.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-1277.
5. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:268-272.
6. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409-413.
7. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F et al. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 500-504.
8. Hsieh PY, Chang CY, Chou CC et al. Urticaria in adolescence increases the risk of developing new-onset depression: a database study. *J Acute Med* 2014; 4: 120-126.
9. Licari A, Marseglia A, Caimmi S et al. Omalizumab in children. *Pediatr Drugs* 2014; 16: 491-502.
10. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1715-1721.
11. Turkas I, Gokcora N, Demirsoy S et al. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 187-190.
12. Kudryavtseva A.V., Neskorođova K.A., Staubach P. Urticaria in children and adolescents: an updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. In press 2018; doi: 10.1111/pai.12967.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.  
SK1811923226*