

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δημήτριος Καλογερομήτρος†  
Αικατερίνη Τυλιγάδα

### Ορισμός-Ταξινόμηση

Η κνίδωση αποτελεί μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηριστικό τους είναι η εμφάνιση πομφών και/ή αγγειοδήματος<sup>1</sup> (Εικόνες 1, 2).

Ο πομφός χαρακτηρίζεται από:

- Κεντρικό οίδημα ποικίλου μεγέθους, το οποίο περιβάλλεται από ερύθημα που αποχρωματίζεται με την πίεση.
- Κνησμό ή σε ορισμένες περιπτώσεις άλγος, καύσος ή αίσθημα τάσης.
- Παροδικό χαρακτήρα, με επιστροφή του δέρματος στη φυσιολογική του εμφάνιση μετά την υποχώρησή του σε σύντομο σχετικά χρονικό διάστημα, συνήθως μετά από 1-24 ώρες.

Το αγγειοοίδημα χαρακτηρίζεται από:

- Οίδημα του κατώτερου χορίου ή και του υποδόριου ιστού με ξαφνική εισβολή.
- Κνησμό που είναι ήπιος, ενώ συνήθως προεξάρχει το αίσθημα τάσης, άλγους

ή καύσους.

- Συνήθη προσβολή των βλεννογόνων (οφθαλμοί, χείλη, γεννητικά όργανα).
- Βραδύτερη υποχώρηση σε σύγκριση με τους πομφούς. Μπορεί να διαρκέσει έως και 72 ώρες.

Παθοφυσιολογικά, παρατηρείται η κλασική «τριπλή αντίδραση» που περιγράφηκε από τον Lewis (1927): τοπική αγγειοδιαστολή που προκαλεί το ερύθημα, αυξημένη αιματική ροή που προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας που οδηγεί σε οίδημα<sup>2</sup>. Ιστολογικά, ο πομφός χαρακτηρίζεται από οίδημα του χορίου, με αγγειοδιαστολή των μετατριχοειδικών φλεβιδίων και ηεμφαγγείων. Στο αγγειοοίδημα παρατηρούνται οι ίδιες μεταβολές, οι οποίες όμως αφορούν κυρίως το κατώτερο χόριο και τον υποδόριο ιστό.

Η κνίδωση έχει πρωτοπεριγραφεί από την κινέζικη ιατρική το 10ο αιώνα π.Χ., με το όνομα «Feng Yin Zheng»<sup>3</sup>. Ο Ιπποκρά-



**Εικόνα 1.** Πομφός. Η χαρακτηριστική βλάβη της κνίδωσης.



**Εικόνα 2.** Ασθενής με αμφοτερόπλευρο αγγειοίδημα βλεφάρων.

της, τον 4ο αιώνα π.Χ., παρατήρησε τις ομοιότητες με το εξάνθημα που προκύπτει μετά από την επαφή του δέρματος με τσουκνίδα (κνίδα) (Εικόνα 3) και ονόμασε την πάθηση κνίδωση<sup>4</sup>. Ο Ιτανογενής όρος *urticaria*, που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη νόσο, προτάθηκε για πρώτη φορά από τον William Cullen το 1769<sup>5</sup>. Το 18ο αιώνα, ο Heberden περιέγραψε ικανοποιητικά την κνίδωση ως «μικρά επάρματα του δέρματος, που μοιάζουν με το εξάνθημα που προκαλεί η τσουκνίδα, και εμφανίζονται συνήθως αυθόρμητα και συχνά σε σημεία τριβής και σπάνια παραμένουν για πολλή ώρα στο ίδιο μέρος. Δεν υπάρχει σημείο του σώματος που να εξαιρείται. Οι περισσότεροι ασθενείς περιγράφουν ότι το μεγαλύτερο κακό που προκύπτει από τη νόσο είναι ο βασανιστικός κνησμός»<sup>6</sup>.

Αν και η κνίδωση έχει απασχολήσει την ιατρική από πολύ παλιά, μόλις πρόσφατα οι διάφοροι φαινότυποί της έχουν ταξινομηθεί και μελετηθεί. Στον Πίνακα 1

περιγράφεται η κλινική ταξινόμηση της κνίδωσης, όπως αυτή προτάθηκε το 2006 από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI). Με βάση αυτήν την ταξινόμηση, διακρίνονται δύο βασικές μορφές κνίδωσης, η αυθόρμητη (αυτόματης εμφάνισης), στην οποία δεν αναγνωρίζεται σαφής και σταθερά επαναλαμβανόμενος εκλυτικός παράγοντας και οι φυσικές κνιδώσεις, στις οποίες τα συμπτώματα αναπαράγονται σταθερά με συγκεκριμένο φυσικό εκλυτικό ερέθισμα. Τέλος, περιγράφεται μία τρίτη ομάδα διαταραχών που υπάγονται στην κνίδωση, αλλά δεν εντάσσονται σε μία από τις πιο πάνω κατηγορίες.

Αυτή η ταξινόμηση παρουσιάζει κάποιες ασυνέπειες. Έτσι, για παράδειγμα, οι φυσικές κνιδώσεις είναι χρόνιες καταστάσεις (> 6 εβδομάδες), παρ' όλη αυτά περιγράφονται ως ξεχωριστή οντότητα από τη χρόνια κνίδωση. Επιπλέον, κάθε κνίδωση, αυθόρμητη ή φυσική, εκδηλώνεται αρχικά ως οξεία και είναι αδύνατο

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση κνίδωσης σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

Αυθόρμητη Κνίδωση	Οξεία	<6 εβδομάδες
	Χρόνια	>6 εβδομάδες
Φυσικές κνιδώσεις	Κνίδωση εκ ψύχους	Εκληυτικός παράγοντας: κρύο
	Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως	Εκληυτικός παράγοντας: πίεση (οι πομποί εμφανίζονται με καθυστέρηση 3-8 ωρών)
	Ηλιακή κνίδωση	Εκληυτικός παράγοντας: υπεριώδεις ακτινοβολίες ή ορατό φως
	Συμπτωματικός Δερμογραφισμός	Εκληυτικός παράγοντας: δύναμη συνάφειας (οι πομποί εμφανίζονται 1-5min μετά το ερέθισμα)
	Κνίδωση εκ δονήσεως	Εκληυτικός παράγοντας: δύναμη ταλάντωσης
	Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας	Εκληυτικός παράγοντας: τοπική εφαρμογή υψηλής θερμοκρασίας
Άλλες μορφές κνίδωσης	Υδατογενής κνίδωση	Εκληυτικός παράγοντας: νερό
	Χολινεργική κνίδωση	Εκληυτικός παράγοντας: αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος
	Κνίδωση εξ επαφής	Εκληυτικός παράγοντας: επαφή με χημικές ουσίες
	Αναφυλαξία/κνίδωση εκηλύομενη από άσκηση	Εκληυτικός παράγοντας: σωματική κόπωση

για το γιατρό που εξετάζει για πρώτη φορά τον ασθενή να διακρίνει την οξεία από τη χρόνια κνίδωση. Τέλος, δε γίνεται καμία αναφορά στη διάκριση μεταξύ συνε-

χούς και υποτροπιάζουσας κνίδωσης. Η δερματική μαστοκυττάρωση, η κνιδωτική αγγειίτιδα, το κληρονομικό και επίκτητο αγγειοοίδημα και η οικογενής κνίδωση

**Πίνακας 2.** Καταστάσεις που ταξινομούνται παλαιότερα στην κνίδωση και σχετιζόμενα με την κνίδωση σύνδρομα

Καταστάσεις που παραδοσιακά ταξινομούνταν στην κνίδωση	Σύνδρομο που συσχετίζονται με την κνίδωση
Δερματική Μαστοκυττάρωση	Σύνδρομο Muckle-Wells
Κνιδωτική αγγειίτιδα	Σύνδρομο Schnitzler
Οικογενής κνίδωση εκ ψύχους	Σύνδρομο Gleich
Κληρονομικό αγγειοοίδημα	Σύνδρομο Muckle-Wells
Επίκτητο αγγειοοίδημα	

εκ ψύχους, που παλαιότερα περιγράφονταν ως υποκατηγορίες της κνίδωσης, θεωρούνται πλέον ξεχωριστές κλινικές οντότητες (Πίνακας 2). Επιπλέον, η χολινεργική και η υδατογενής κνίδωση, που παραδοσιακά υπάγονταν στις φυσικές κνιδώσεις, θεωρούνται με βάση αυτή την κατάταξη ως ανεξάρτητα από τις φυσικές κνιδώσεις νοσήματα.

Στον Πίνακα 3 παρατίθεται η κλασική κλινική ταξινόμηση της κνίδωσης<sup>8</sup>. Ανάλογα με την αιτιολογία, η κνίδωση μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις βασικές κατηγορίες (Πίνακας 4): ιδιοπαθής, ανοσολογική και μη ανοσολογική.

Μία άλλη παράμετρος που είναι χρήσιμο να εξετάζεται κατά την ταξινόμηση της κνίδωσης είναι η ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου. Στην περίπτωση των φυσικών κνιδώσεων, η βαρύτητα μπορεί



**Εικόνα 3.** Η τσουκνίδα, από την οποία και προήλθε ο όρος "κνίδωση".

να συσχετιστεί με την ένταση του φυσικού ερεθίσματος που απαιτείται για την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της κνίδωσης εκ ψύχους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέγιστη θερμοκρασία εμφάνισης πομφών και το ελάχιστο χρονικό διάστημα που απαιτείται, ενώ στην περίπτωση της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσης, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εφαρμογή της πίεσης έως την εμφάνιση εξανθήματος. Στην περίπτωση της κοινής κνίδωσης, ο προσδιορισμός της ενεργότητας της νόσου είναι μία διαδικασία λιγότερο αντικειμενική και ως εκ τούτου περισσότερο πολύπλοκη. Η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας έχει προτείνει ένα σύστημα βαθμονόμησης από 0-3 που ελέγχει δύο παραμέτρους: τον αριθμό των πομφών που εκδηλώνονται σε 24 ώρες και την ένταση του κνησμού (Πίνακας 5)<sup>7</sup>.

### Επιδημιολογία

Η κνίδωση είναι μία συνήθης κατάσταση. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, το 15-25% του γενικού πληθυσμού θα παρουσιάσει έστω και μία φορά στη ζωή του κνίδωση ή/και αγγειοοίδημα<sup>9,10</sup>. Τα στοι-

### Πίνακας 3. Κλινική ταξινόμηση κνίδωσης/αγγειοοιδήματος

Κοινή κνίδωση	Οξεία κνίδωση
	Χρόνια κνίδωση
	Διαλείπουσα κνίδωση
Φυσικές κνιδώσεις	Υδατογενής κνίδωση
	Χολινεργική κνίδωση
	Κνίδωση εκ ψύχους
	Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας
	Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως
	Δερμογραφισμός
	Ηλιακή κνίδωση
	Κνίδωση εκ δονήσεως
Μεμονωμένο αγγειοοίδημα	
Κνίδωση εξ επαφής	
Κνιδωτική αγγειίτιδα	

χεία αυτά προκύπτουν από μελέτες στη Β. Αμερική και Β. Ευρώπη, ενώ δεν υπάρχουν ανάλογα δεδομένα από τον Ελλαδικό χώρο. Από έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ελληνικό νοσοκομείο, προέκυψε ότι η κνίδωση αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία επίσκεψης σε δερματολογικό ιατρείο τμήματος επειγόντων περιστατικών (14,1% του συνόλου των περιστατικών)<sup>11</sup>.

Η κνίδωση μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Η οξεία μορφή είναι πιο συχνή σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, ενώ η χρόνια μορφή αφορά πιο συχνά γυναίκες μέσης ηλικίας<sup>12</sup>. Η επίπτωση της κνίδωσης σε παιδιά προσχολικής ηλικίας υπολογίζεται στο 6-7%, ενώ σε αυτά με ατοπική δερματίτιδα το ποσοστό ανέρχεται στο 17%<sup>13</sup>. Είναι εξαιρετικά σπάνια σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών, με λίγες αναφορές μεμονομένων περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>14,15</sup>.

### Αιτιολογία-Παθογένεια

Περίπου στο 80% των ασθενών δεν ανευρίσκεται σαφής αιτία και η κνίδωση χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής. Πρόκειται, όμως, για διάγνωση που προκύπτει μέσα από μία διαδικασία αποκλεισμού των πιθανών αιτιών. Οι βασικές αιτίες που θα πρέπει να διερευνώνται όταν ένας ασθενής παρουσιάζει κνίδωση/αγγειοοίδημα είναι οι εξής<sup>16</sup>:

- Φάρμακα (π.χ. IgE υπερευαισθησία, μη ειδική αποκοκκίωση, ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης)
- Τρόφιμα ή συστατικά τροφίμων
- Λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς, ελμινθικές)
- Αντιδράσεις μετάγγισης
- Επαφή με αντιγόνα/χημικά - Κνίδωση εξ επαφής
- Νυγμοί εντόμων

**Πίνακας 4.** Αιτιολογική ταξινόμηση κνίδωσης

Κατηγορία	Παραδείγματα
Ιδιοπαθής	Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση
Ανοσολογική	Χρόνια αυτοάνοση κνίδωση, IgE υπερευαισθησία, Νόσος ανοσοσυμπλεγμάτων (κνιδωτική αγγειίτιδα)
Μη ανοσολογική	Ψευδοαλλεργία σε φάρμακα (ασπιρίνη, ΜΣΑΦ), ή σε τρόφιμα, λοιμώξεις κ.ά.

**Πίνακας 5.** Ενεργότητα κνίδωσης

Βαθμός	Πομποί	Κνησμός
0	Καθόλου	Καθόλου
1	Ήπια (<20 πομποί/24 ώρες)	Ήπιος
2	Μέτρια (21-50 πομποί/42 ώρες)	Μέτριος
3	Σοβαρή (>50 πομποί)	Σοβαρός

- Φυσικές κνιδώσεις
- Χρόνια αυτοάνοση κνίδωση
- Νοσήματα κολληγόνου
- Ορμονικές διαταραχές
- Κακοήθειες
- Κληρονομικά νοσήματα
- Σπάνια σύνδρομα (π.χ. Schnitzler, Muckle-Wells)

Όταν τα ανωτέρω έχουν αποκλειστεί

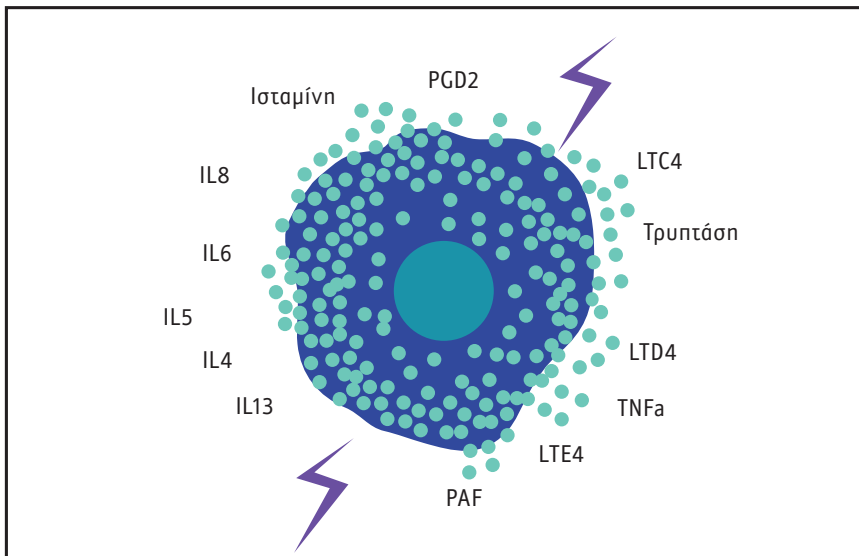
- Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση

Η πιο συχνή αιτία οξείας κνίδωσης φαίνεται να είναι οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού<sup>17</sup>. Ασθενείς με οξεία κνίδωση συσχετίζουν τα συμπτώματά τους με τροφές στο 63% των περιπτώσεων<sup>18</sup>, το πραγματικό ποσοστό, όμως, είναι κατά πολύ μικρότερο. Σύμφωνα με μία δημοσίευση, μόνο σε έναν από τους 109 ασθενείς με οξεία κνίδωση τεκμηριώθηκε τελικά τροφική αιτιολογία, κάτι που καθιστά φανερό ότι ο θεράπων θα πρέπει να τηρεί επιφυλακτική στάση απέναντι στους ισχυρισμούς των ασθενών και να εξετάζει προσεκτικά το ιστορικό και τα αποτελέσματα των κλινικών και παρακλι-

νικών εξετάσεων πριν καταλήξει στο τελικό συμπέρασμα<sup>19</sup>. Τα φάρμακα, επίσης, μπορούν να προκαλέσουν οξεία κνίδωση δρώντας τόσο ως αλλεργιογόνα, όσο και ως ψευδοαλλεργιογόνα (π.χ. ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη).

Περίπου το 30-50% των ασθενών με χρόνια κνίδωση εμφανίζει λειτουργικά αυτοαντισώματα έναντι του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE στα σιτευτικά και βασεόφιλα κύτταρα, ή έναντι ολόκληρου του μορίου της IgE. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται ότι πάσχουν από κνίδωση αυτοάνοσης αιτιολογίας<sup>20</sup>.

Η κνίδωση και το αγγειοοίδημα είναι φλεγμονώδεις καταστάσεις, των οποίων το βασικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα είναι η διαταραχή ενεργοποίησης των δερματικών σιτευτικών κυττάρων. Τα σιτευτικά κυτταρα στο δέρμα εντοπίζονται σε όλο το χόριο, παρουσιάζουν όμως ιδιαίτερη προτίμηση στις περιοχές γύρω από τους θυλάκους των τριχών, τις νευρικές απολήξεις και τα αγγεία. Φυσιολογικά, ενεργοποιούνται είτε ανοσολογικά, είτε



**Σχήμα 1.** Κυριότεροι μεσολαβητές που εμπλέκονται στην παθολογία της κνίδωσης.

μέσω μη ανοσολογικού μηχανισμού. Η ανοσολογική ενεργοποίηση πραγματοποιείται μέσω γεφύρωσης δύο Fab τμημάτων IgE, που είναι ήδη συνδεδεμένη στον υψηλής συγγένειας υποδοχέα της μεμβράνης τους.

Μία άλλη οδός που οδηγεί σε απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα (αίθια και τα βασεόφιλα) έχει σχέση με τον καταρράκτη του συμπληρώματος. Οι αναφυλατοξίνες C3a, C4a, C5a αίθια πεδρούν απευθείας με την επιφάνεια των κυττάρων αυτών (μέσω των αντίστοιχων υποδοχέων), προκαλώντας την απελευθέρωση των μεσολαβητών. Ο C5a φαίνεται να είναι πιο ικανός ενεργοποιητής των σιτευτικών κυττάρων σε σύγκριση με τους C4a και C3a<sup>21</sup>. Να σημειωθεί ότι τα πνευμονικά σιτευτικά κύτταρα δε διαθέτουν υποδοχείς για C5a. Ο C5a λειτουργεί και ως χημειοτακτικός παράγοντας για τα ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και μονοκύτταρα<sup>22</sup>. Άλλες ουσίες που μπορεί να οδηγήσουν σε μη ανοσολογική ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων είναι ο παράγοντας 48/40 και τα νευροπεπτίδια (ουσία P, σωματοστατίνη, αγγειοδραστικό

γαστρεντερικό πεπτίδιο VIP κ.λπ.)<sup>23</sup>.

Οι λόγοι που οδηγούν σε διαταραγμένη ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων στην κνίδωση δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Στην περίπτωση της χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης, έχουν εντοπιστεί αυτοαντισώματα έναντι της IgE ή έναντι του υποδοχέα της IgE και θεωρείται ότι οδηγούν σε παθολογική ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων μέσω γεφύρωσης του υποδοχέα της IgE και μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της παραγωγής αναφυλατοξινών, όπως θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο<sup>24</sup>. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι τα ανθρώπινα σιτευτικά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς της φυσικής ανοσίας (Toll-like receptors, TLRs)<sup>25</sup>. Οι υποδοχείς αυτοί πιθανόν να αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ των λοιμωδών παραγόντων, καθώς και των ενδογενών προϊόντων ιστικής βλάβης από τη μία πλευρά και της κνίδωσης από την άλλη.

Ανεξάρτητα, πάντως, από την οδό ενεργοποίησης των σιτευτικών κυττάρων, το τελικό αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση των προσχηματισμένων και νεοσχηματι-

ζόμενων μεσολαβητών (Σχήμα 1), και συγκεκριμένα:

- Ισταμίνη
- Πρωτεάσες (τρυπτάση, χυμάση, καρβοξυπεπτιδάση, καθεψίνη G)
- Προσταγλανδίνη D2
- Λευκοτριένια
- Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF, Platelet-Activating Factor)
- Κυτταροκίνες (TNF $\alpha$ , IL4, IL5, IL6, IL8, IL13, GM-CSF)

Παρ' όλη αυτά, το είδος των μεσολαβητών μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το ερέθισμα που επάγει την ενεργοποίηση<sup>26-28</sup>. Φαντάζει, επομένως, λογική η υπόθεση ότι η διαφορετική εικόνα και διάρκεια των πομφών που παρατηρείται στις διάφορες μορφές κνίδωσης οφείλεται στους διαφορετικούς συνδυασμούς των παραπάνω μεσολαβητών.

Η ισταμίνη θεωρείται ο βασικός μεσολαβητής της κνίδωσης. Η ισταμίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή (ερύθημα), αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας (οίδημα) και ενεργοποιεί ένα αξονικό αντανακλαστικό που ανατροφοδοτεί θετικά την αντίδραση και κυρίως το ερύθημα. Το αντανακλαστικό αυτό είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης ουσίας P από μη αδρενεργικές-μυχολινεργικές δερματικές ίνες C. Η ουσία P δρα αγγειοδιασταλτικά και επιπλέον οδηγεί στην απελευθέρωση μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα μέσω μη ανοσολογικού μηχανισμού. Ο ρόλος της ισταμίνης είναι πιο σαφής στις φυσικές κνιδώσεις και στην οξεία κνίδωση, ενώ στη χρόνια κνίδωση φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και άλλοι μεσολαβητές. Στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της μικρότερης συγκριτικά συμμετοχής της ισταμίνης στη χρόνια κνίδωση είναι η μεγάλη διάρκεια των πομφών (> 12 ώρες συνήθως), σε αντιδιαστολή με το μικρό

χρόνο ημίσειας ζωής της ισταμίνης<sup>29</sup>, η μικρή σχετικά ανταπόκριση των συμπτωμάτων στα αντιισταμινικά (με εξαίρεση τον κνησμό), και το είδος της κυτταρικής διήθησης που παραπέμπει σε επιβραδυνόμενη φάση άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας<sup>30</sup>.

Παράγωγα μεταβολισμού των λιπιδίων, όπως είναι η προσταγλανδίνη D2, τα λευκοτριένια C και D, αλλά και ο PAF προκαλούν αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεση της κνίδωσης. Έχει βρεθεί ότι ο PAF απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια πρόκλησης σε ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους, αλλά δεν έχει διερευνηθεί σε άλλους τύπους κνίδωσης.

Οι παράγοντες απελευθέρωσης ισταμίνης (μέσω μη ανοσολογικού μηχανισμού) θεωρείται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της κνίδωσης. Πρόκειται για προϊόντα των ουδετερόφιλων, των αιμοπεταλίων, των κυψελιδικών μακροφάγων, των μονοκυττάρων και των B και T λεμφοκυττάρων και συγκεκριμένα πρόκειται για τον παράγοντα χημειοταξίας και ενεργοποίησης των μονοκυττάρων (Monocyte Chemotactic and Activating Factor, MCAF), τα χημειοτακτικά πεπτίδια των μονοκυττάρων (Monocyte Chemotactic Peptide, MCP-1, MCP-2, MCP-3), τα εκκρινόμενα φυσιολογικά από T κύτταρα RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), τα φλεγμονώδη πεπτίδια των μακροφάγων (Macrophage Inflammatory Peptides, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) και τις εοταξίνες 1,2,3. Οι ουσίες αυτές φαίνεται να συμμετέχουν στην παρατεταμένη έκκριση ισταμίνης, στη συγκέντρωση των βασεοφίλων και των ηωσινοφίλων και στη χημειοταξία και ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων. Ο ρόλος τους στην ανάπτυξη της χαρακτηριστικής φλεγμονής στη χρόνια κνίδωση θεωρεί-

ται καθοριστικός<sup>31-36</sup>.

**Κνησμός:** Ο βασικός μεσολαβητής που είναι υπεύθυνος για τον κνησμό είναι η ισταμίνη, μέσω της δράσης στους H1, και πιθανόν στους H3 και H4 υποδοχείς, που εντοπίζονται στις ελεύθερες νευρικές απολήξεις στο δέρμα, αλλά όχι στους H2 υποδοχείς<sup>37-39</sup>. Το ερέθισμα μεταδίδεται μέσω των A και C αμυελινωτικών ινών στα οπίσθια κέρατα της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού και από εκεί, μέσω της ετερόπλευρης νωτιαιοθαλαμικής οδού σε ανώτερα κέντρα. Έχει γίνει προσπάθεια εντόπισης των κέντρων του κνησμού με νευροαπεικονιστικές τεχνικές. Με τον τρόπο αυτό, διαπιστώθηκε ότι ο κογχομετωπιαίος φλοιός, προκινητική περιοχή, ο προμετωπιαίος φλοιός και ο κάτω βρεγματικός λοβός έχουν κομβικό ρόλο στην αντίληψη του κνησμού<sup>40</sup>.

Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν επίταση του κνησμού τις απογευματινές και βραδινές ώρες. Η αιτία αυτής της ημερήσιας διακύμανσης δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά πιθανόν να έχει σχέση με την αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος, καθώς και με ψυχοφυσιολογικούς παράγοντες. Η αντίληψη του πόνου ρυθμίζεται αρνητικά μέσω ανασταλτικών κατιόντων δεματιών. Πιθανόν τα ανασταλτικά αυτά ερεθίσματα να μειώνονται το απόγευμα και βράδυ.

Οι ασθενείς περιγράφουν «τρίψιμο» και όχι «ξύσιμο» ως μέσο ανακούφισης από τον κνησμό. Το τρίψιμο έχει διαπιστωθεί ότι ενεργοποιεί τις αμύγλες A νευρικές ίνες που οδηγούν μέσω του νωτιαίου μυελού στην ενεργοποίηση ανασταλτικών ινών που με τη σειρά τους τροποποιούν την αίσθηση του κνησμού<sup>41,42</sup>.

**Αγγειοοίδημα:** Η παθογένεση του αγγειοοιδήματος σχετίζεται με τον παράγοντα της πήξης XII (Hageman Factor, HF), την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την

ενεργοποίηση του συστήματος κινίνης-καλλικρεΐνης και τελικά την παραγωγή μεσολαβητών που προκαλούν αγγειοδιαστολή, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και οίδημα.

Σχεδόν σε όλες τις φλεγμονώδεις καταστάσεις, η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας οδηγεί μέσω επαφής πρωτεϊνών του πλάσματος σε επιφάνειες ή σε μεγαλομοριακές ουσίες στην ενεργοποίηση του συστήματος των ενδογενών κινινών. Ο ιστικός τραυματισμός με τη δημιουργία συμπλόκων κολληγόνου-μουκοπολυσακχαριτών ή η βασική μεμβράνη των αγγείων μπορούν να λειτουργήσουν ως ενεργοποιητές πρωτεϊνών του πλάσματος. Στους αναφερθέντες μουκοπολυσακχαρίτες υπάγονται η ηπαρίνη και η χονδροϊτίνη, που αποτελούν προϊόντα αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων. Η ακολουθία των γεγονότων έχει ως εξής:

Η σύνδεση του HF πάνω σε αρχικές επιφάνειες οδηγεί στην ενεργοποίηση του (HFa). Ο HFa μέσω μηχανισμού θετικής ανατροφοδότησης ενεργοποιεί τον HF<sup>43,44</sup>. HFa μετατρέπει την προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη. Η δράση αυτή ενισχύεται με τη σύνδεση της προκαλλικρεΐνης με κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους, το οποίο με τη σειρά του είναι συνδεδεμένο σε αρχική επιφάνεια ενεργοποίησης<sup>45</sup>.

Ο HFa ενεργοποιεί την ενδογενή οδό της πήξης (ενεργοποίηση παράγοντα XI) και την ινωδόλυση.

Η καλλικρεΐνη μετατρέπει το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο σε αγγειοδραστική βραδυκινίνη.

Η καλλικρεΐνη επιπλέον ενισχύει την ενεργοποίηση του παράγοντα Hageman προς HFa με μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης.

Η αποδόμηση της καλλικρεΐνης συμβαίνει ταχύτατα κατά τη δίοδο από τους πνεύμο-

νες. Το βασικό ένζυμο που οδηγεί στην αποδόμηση της βραδυκινίνης είναι το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) και επομένως οι αναστολείς του ΜΕΑ αυξάνουν τα επίπεδα της βραδυκινίνης και επιτείνουν την εικόνα του αγγειοιδήματος.

### **Κλινική Εικόνα-Φυσική πορεία**

Η κνίδωση αποτελεί μία κατά κανόνα «αθώα» πάθηση όσον αφορά τις επιπλοκές και την έκβαση, αλλιώς είναι εξαιρετικά βασανιστική για τον ασθενή. Είναι συχνό για τους ασθενείς να διαμαρτύρονται ότι τα συμπτώματά τους δεν αντιμετωπίζονται με την αρμόζουσα σοβαρότητα από το κοινωνικό τους περιβάλλον, αλλιώς και από τους θεράποντες<sup>46,47</sup>.

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, κοινό χαρακτηριστικό όλων των τύπων κνίδωσης είναι η παρουσία πομφού και/ή αγγειοοιδήματος. Ανεξαρτήτως ηλικιακής ομάδας, σχεδόν στους μισούς ασθενείς η κνίδωση και το αγγειοοίδημα συνυπάρχουν. Περίπου 40% των ασθενών παρουσιάζουν μόνο κνιδωτικό εξάνθημα ή πομφούς, ενώ οι υπόλοιποι εκδηλώνουν μεμονωμένο αγγειοοίδημα<sup>48</sup>. Παρά τη γενική αυτή αρχή, οι κνιδωτικές βλάβες παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που αφορούν το μέγεθος, το σχήμα και το χρώμα του πομφού, τη διάρκεια των μεμονωμένων πομφών, τη συνολική διάρκεια των συμπτωμάτων, τα χαρακτηριστικά του κνησμού, την παρουσία ή όχι υπολειμματικής υπέρχρωσης, τα χαρακτηριστικά του αγγειοοιδήματος, την αναπαραγωγή των συμπτωμάτων με συγκεκριμένο εκλυτικό ερέθισμα και την παρουσία ή όχι γενικών συμπτωμάτων.

Η διάρκεια των συμπτωμάτων μπορεί να ποικίλλει από λίγες ώρες έως και αρκετά χρόνια. Στο 20% περίπου των ασθενών με χρόνια κνίδωση, η νόσος διαρκεί για

περισσότερο από 20 χρόνια<sup>49</sup>. Η χρόνια κνίδωση συχνά εκδηλώνεται με εξάρσεις και υφέσεις και μπορεί να υποτροπιάσει ύστερα από αρκετά χρόνια που ο ασθενής είναι ελεύθερος συμπτωμάτων. Γενικά το αποδεκτό όριο μεταξύ οξείας και χρόνιας κνίδωσης είναι οι 6 εβδομάδες<sup>7</sup>. Οι φυσικές κνιδώσεις υποχωρούν συνήθως αυτόματα μετά από μερικά χρόνια<sup>50</sup>.

Το μέγεθος των πομφών κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην χολινεργική κνίδωση, ως αρκετά εκατοστά και μπορεί να είναι μεμονωμένοι ή να συρρέουν, να ενώνονται και να σχηματίζουν πλάκες. Το μέγεθος των πομφών θεωρείται ότι σχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα της κνίδωσης και αρνητικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>7</sup>. Είναι συνήθως μαλακοί, οίδηματώδεις, χρώματος ροζ ή κόκκινου, περιβάλλονται από ερυθρή άλω και αποχρωματίζονται με την πίεση. Μικροί πομποί μπορεί να περιβάλλονται από μία λευκωπή άλω εξαιτίας του φαινομένου υποκλοπής από την αυξημένη αιματική ροή εντός του πομφού, όπως για παράδειγμα συμβαίνει χαρακτηριστικά στη χολινεργική κνίδωση. Στην περίπτωση της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκπίεσης, το εξάνθημα μπορεί να πάρει τη μορφή ερυθήματος με συνοδό οίδημα στα σημεία άσκησης πίεσης. Το χρώμα του πομφού μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες. Οι ισταμινοεξαρτώμενοι πομποί είναι συνήθως ανοιχτόχρωμοι και περιβάλλονται από ροζ άλω, ενώ βαθύ κόκκινο ή και ιώδες χρώμα παραπέμπουν σε αγγειακή καταστροφή και εγείρουν την υποψία αγγειίτιδας<sup>7</sup>.

Η διάρκεια των πομφών επίσης ποικίλλει από μισή ή μία ώρα έως και 72 ώρες, στην περίπτωση της κνιδωτικής αγγειίτιδας. Στις φυσικές κνιδώσεις οι πομποί αποδράμουν πολύ γρήγορα, ακόμα και σε λιγότερο από μία ώρα, με εξαίρεση την

περίπτωση της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσεως<sup>50</sup>, ενώ στη χρόνια κνίδωση ένας μεμονωμένος πομφός διαρκεί αρκετές, αλλιά συνήθως όχι περισσότερες από 24 ώρες. Όταν η διάρκεια των πομφών υπερβαίνει τις 24 ώρες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της κνιδωτικής αγγειίτιδας.

Το εξάνθημα στη χρόνια και οξεία κνίδωση μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, ενώ στην κνίδωση εξ επαφής εντοπίζεται στην περιοχή έκθεσης. Στην περίπτωση των φυσικών κνιδώσεων, οι πομποί αναπτύσσονται κατά κανόνα σε εκτεθειμένα μέρη του σώματος μέσα σε σχετικά μικρό διάστημα από συγκεκριμένο εκληυτικό παράγοντα (με εξαίρεση την επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως)<sup>50</sup>.

Ο κνησμός περιγράφεται από τους ασθενείς ως το πιο βασανιστικό σύμπτωμα της κνίδωσης με αρνητικό αντίκτυπο στις καθημερινές δραστηριότητες, τον ύπνο και γενικότερα την ποιότητα ζωής. Μάλιστα, η ανακούφιση του κνησμού προκύπτει με το «τρίψιμο» και όχι το «ξύσιμο» των βλαβών και γι' αυτό, παρά την έντασή του, απουσιάζουν οι χαρακτηριστικές δρυφάδες που παρατηρούνται σε άλλες κνησμώνδες διαταραχές<sup>41,42</sup>. Η υπολειμματική υπέρχρωση μετά την υποχώρηση του πομφού μπορεί να οφείλεται σε εκχύμωση που δημιουργήθηκε από το έντονο τρίψιμο. Στην κοινή κνίδωση, οι πομποί υποχωρούν αφήνοντας φυσιολογικό μακροσκοπικά δέρμα, σε αντιδιαστολή με την υπολειμματική υπέρχρωση που παρατηρείται στην κνιδωτική αγγειίτιδα. Η ένταση του κνησμού παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση και φτάνει στο μέγιστό της συνήθως τις απογευματινές και βραδινές ώρες<sup>51,52</sup>.

Συμπτώματα που οφείλονται σε μαζική έκκριση ισταμίνης και που μπορεί να αν-

θασμένα να εκληφθούν ως αναφυλαξία, όπως υπόταση, ταχυκαρδία, flushing, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, μπορεί να παρατηρηθούν στις φυσικές κνιδώσεις, όπως κνίδωση εκ ψύχους και ηλιακή κνίδωση, όταν η νόσος είναι σοβαρή και το εκληυτικό ερέθισμα ισχυρό<sup>50</sup>. Γενικά συμπτώματα, όπως κακουχία, πυρέτιο, αρθραλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, flushing, μπορεί σπάνια να συνοδεύουν την οξεία<sup>19</sup> και χρόνια κνίδωση<sup>49</sup>, είναι όμως συχνότερα στην κνιδωτική αγγειίτιδα<sup>53,54</sup>.

Το αγγειοοίδημα είναι εντοπισμένο, αιφνίδιο, παροδικό και ενίοτε υποτροπιάζον οίδημα του χορίου και του υποδορίου<sup>55</sup>. Μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, αλλιά είναι πιο συχνό στα χείλη, περιοφθαλμικά, στα έξω γεννητικά όργανα, στις παλάμες και στα πέλματα και είναι κατά κανόνα ασύμμετρο. Συνήθως διαρκεί περισσότερο από τους πομούς και τυπικά από 24 έως 48 ώρες. Μπορεί να συνυπάρχει κνησμός, είναι όμως σαφώς ηπιότερος από ό,τι στην κνίδωση και συνήθως συνοδεύεται από αίσθημα καύσους ή άλγους<sup>56</sup>. Μεμονωμένο αγγειοοίδημα παρατηρείται στο 10% των ασθενών με κνίδωση, θα πρέπει όμως να αποκλεισθεί η περίπτωση κληρονομικής ή επίκτητης ανεπάρκειας του αναστολέα της εστεράσης του πρώτου κλάσματος του συμπληρώματος (C1 esterase inhibitor).

### Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διάγνωση της κνίδωσης και η διαφορική διάγνωση των διαφόρων τύπων της είναι κυρίως κληνική<sup>57</sup>. Οποιαδήποτε παρακληνική διερεύνηση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα κληνικά σημεία και συμπτώματα.

**Ιστορικό:** Η αναληυτική κι επίμονη προσεκτική λήψη του ιστορικού αποτελεί το πρώτο και σημαντικότερο βήμα για τη διάγνωση και θα πρέπει να διερευνά τις

ακόλουθες παραμέτρους<sup>7</sup>:

- Διάρκεια της νόσου
- Συχνότητα και διάρκεια των πομφών
- Ημερήσια διακύμανση των συμπτωμάτων
- Σχήμα, μέγεθος και κατανομή των πομφών
- Ανάπτυξη ή όχι αγγειοοιδήματος
- Σχετιζόμενα υποκειμενικά συμπτώματα (κνησμός, καύσος, άλγος, αίσθημα τάσης)
- Πιθανά γενικά συμπτώματα
- Οικογενειακό ιστορικό κνίδωσης/αγγειοοιδήματος/ατοπίας
- Ατομικό ιστορικό που να αφορά ατοπία/ηοίμωξη/συστηματική πάθηση ή οποιαδήποτε άλλη πιθανή αιτία
- Αναπαραγωγή των συμπτωμάτων με συγκεκριμένο φυσικό εκλυτικό ερέθισμα ή σωματική άσκηση
- Λήψη φαρμάκων (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη/ασπιρίνη, αντιβιοτικά, ΑΜΕΑ, εμβόλια, ορμονικά σκευάσματα, καθαρτικά, οφθαλμικές σταγόνες, εναλλασσόμενες θεραπείες)
- Κατανάλωση τροφίμων
- Κάπνισμα
- Επάγγελμα
- Δραστηριότητες – hobbies
- Εκδήλωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια σαββατοκύριακου, διακοπών, ή ταξιδιού
- Χειρουργικά μοσχεύματα
- Αντιδράσεις σε νυγμούς εντόμων
- Συσχέτιση με τον καταμήνιο κύκλο στις γυναίκες
- Συσχέτιση με stress
- Ανταπόκριση στη θεραπεία
- Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την κνίδωση

**Κλινική εξέταση:** Πρέπει να γίνεται προσεκτική εξέταση κατά συστήματα για να αναγνωρίζονται τυχόν συστηματικές εκδηλώσεις και υποκείμενα νοσήματα, που θα μπορούσαν να σχετίζονται αιτιολογικά.

Σε όλους τους ασθενείς, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για δερμογραφισμό, ιδανικά μετά από διακοπή των αντιισταμινικών για 2-3 ημέρες. Σε περίπτωση υποψίας φυσικής κνίδωσης, αυτό διαπιστώνεται με τη διενέργεια της κατάλληλης διαγνωστικής δοκιμασίας, όπως αυτή περιγράφεται στα αντίστοιχα κεφάλαια. Δεδομένου ότι οι διάφορες μορφές φυσικών κνιδώσεων συνυπάρχουν συχνά<sup>10</sup>, είναι σύνηθες να πραγματοποιούνται στον ίδιο ασθενή περισσότερες από μία διαφορετικές δοκιμασίες για φυσική κνίδωση.

**Παρακλινικός έλεγχος:** Είναι σύνηθες οι ασθενείς με κνίδωση να υποβάλλονται σε εξαντλητικούς εργαστηριακούς και απεικονιστικούς ελέγχους, με σκοπό την ανεύρεση του αιτίου ή υποκείμενου νοσήματος. Παρ' όλα αυτά, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, μόνο στο 20% των περιπτώσεων τελικά ανευρίσκεται αιτία. Επομένως, οι μαζικές εργαστηριακές εξετάσεις θεωρούνται λανθασμένη πρακτική που οδηγεί σε άσκοπη απώλεια χρημάτων και χρόνου. Ο παρακλινικός έλεγχος θα πρέπει να κατευθύνεται εξατομικευμένα από το ατομικό ιστορικό του ασθενούς και τα ευρήματα από την κλινική εξέταση. Στην οξεία κνίδωση δεν απαιτούνται καθόλου εργαστηριακές εξετάσεις, εκτός αν αυτές κρίνονται απαραίτητες από το ιστορικό του ασθενούς. Όταν υπάρχει υποψία IgE μεσοληβούμενης υπερευαισθησίας σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, για παράδειγμα σε τροφικά αλλεργιογόνα, τότε θα πρέπει να πραγματοποιούνται δερματικές δοκιμασίες και προσδιορισμός της ειδικής IgE ορού (RadioAllergo Sorbent Test, RAST) και το αποτέλεσμα αυτών των εξετάσεων να αξιολογείται προσεκτικά με βάση το ιστορικό. Στη χρόνια κνίδωση, προτείνεται ένας βασικός προληπτικός έλεγχος που να περιλαμβάνει γενική αίματος, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP,

**Πίνακας 6.** Παρακλινικός έλεγχος για τη διαγνωστική προσέγγιση της κνίδωσης, με βάση τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

Ομάδα	Υποομάδα	Βασικός διαγνωστικός έλεγχος	Εκτεταμένος διαγνωστικός έλεγχος
Αυθόρμητη κνίδωση	Οξεία κνίδωση	Όχι	Ανάλογα το ιστορικό
	Χρόνια κνίδωση	Γενική αίματος, ΤΚΕ / CRP	Έλεγχος για λοιμώξεις, αυτοαντισώματα, θυρεοειδική λειτουργία, φυσικές δοκιμασίες, βιοψία
Φυσικές κνιδώσεις	Κνίδωση εκ ψύχους	Τεστ πάγου	Γεν. αίματος, ΤΚΕ, κρυσσφαιρίνες
	DPU	Τεστ βάρους	Όχι
	Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας	Πρόκληση με θερμό	Όχι
	Ηλιακή κνίδωση	UV και ορατό φως	Αποκλεισμός άλλων φωτοδερματίτιδων
	Δερμογραφισμός	Δοκιμασία δερμογραφισμού	Γεν. αίματος, ΤΚΕ / CRP
Άλλα νοσήματα με κνίδωση	Υδατογενής	Πρόκληση με βρεγμένα ρούχα	
	Χολινεργική	Πρόκληση με άσκηση	
	Εξ επαφής κνίδωση	Δερματικές και Επιδερμιδικές δοκιμασίες:	
	Αναφυλαξία μετά από άσκηση	Άσκηση με ή χωρίς φαγητό	

βασικές βιοχημικές εξετάσεις και έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας. Περαιτέρω διερεύνηση έχει θέση μόνο επί συγκεκριμένης κλινικής ένδειξης. Όταν το ιστορικό και η εμφάνιση του εξανθήματος παραπέμπουν σε κνιδωτική αγγειίτιδα, θα πρέπει να διενεργείται ιστολογική εξέταση του δέρματος από την περιοχή του εξανθήματος. Οι εξετάσεις που συστήνει η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας για τη διαγνωστική προσέγγιση της κνίδωσης φαίνονται στον Πίνακα 6.

### Αντιμετώπιση

Η κνίδωση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών με ποικιλία επιβαρυντικών παραγόντων. Παρ' όλη αυτά η αντιμετώπισή της ακολουθεί τις ακόλουθες τρεις βασικές αρχές<sup>58</sup>:

- Αναγνώριση και αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (όταν αυτό είναι εφικτό).
- Αποφυγή των επιβαρυντικών και εκλυτικών παραγόντων (όπου διαπιστώνονται).
- Αναστολή της αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων και της δράσης των μεσολαβητών.

**Αναγνώριση και αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας:** Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν καθίσταται δυνατή. Όσον αφορά τις φυσικές κνιδώσεις, οι λοιμώξεις, όπως για παράδειγμα η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, ενοχοποιούνται σε λίγες περιπτώσεις επίκτητης κνίδωσης εκ ψύχους<sup>59</sup>. Επίσης, λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί αιτιολογικά με οξεία και χρόνια κνίδωση. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η εκκρίωση λοίμωξης από *Helicobacter Pylori* σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση αυξάνει την πιθανότητα ελέγχου των συμπτωμάτων, όμως αυτό έχει συναντήσει ευρεία αμφισβήτηση<sup>60</sup>. Στην περίπτωση της χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης, η απομάκρυνση των αυτοα-

ντισωμάτων με π्लाσμαφαίρεση έχει δειχθεί ότι προκαλεί προσωρινή ύφεση των συμπτωμάτων<sup>61</sup>, όμως δε συνιστάται για την καθημερινή κλινική πράξη, λόγω του ότι αποτελεί επεμβατική και δαπανηρή πρακτική. Η εφαρμογή δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε ψευδοαλλεργιογόνα<sup>62</sup> σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση αποτελεί επίσης μία πρακτική που έχει συναντήσει ευρεία αμφισβήτηση και θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο.

**Αποφυγή εκλυτικών παραγόντων:** Στην περίπτωση των φυσικών κνιδώσεων, η αποφυγή του φυσικού εκλυτικού ερεθίσματος μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο των συμπτωμάτων, όμως μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες και στην ποιότητα ζωής του ατόμου. Φάρμακα, όπως η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, μπορεί να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα χρόνια κνίδωση ή να πυροδοτήσουν οξεία κνίδωση και θα πρέπει να αποφεύγονται. Περίπου οι μισοί ασθενείς με κνίδωση αναφέρουν επιδείνωση των συμπτωμάτων σε καταστάσεις ψυχικού stress. Τεχνικές ελέγχου του stress μπορεί να συμβάλουν στον έλεγχο της κνίδωσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αυτό δεν είναι εφικτό<sup>17</sup>.

**Αναστολή της δράσης των μεσολαβητών των σιτευτικών κυττάρων:** Όπως αναλύθηκε πιο πάνω, η ισταμίνη μέσω των H1 υποδοχέων διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της κνίδωσης. Πρώτης γραμμής φάρμακα στην αντιμετώπιση της κνίδωσης αποτελούν τα δεύτερης γενιάς, μη κατασταλτικά, H1 αντιισταμινικά (level of evidence 1++, grade of recommendation A, σύμφωνα με μετα-αναλύσεις)<sup>58</sup>. Η δράση τους είναι δόσοεξαρτώμενη και η χορήγησή τους σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι κατά

κανόνα καλή ανεκτή. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή για την περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καταστολή. Η χρόνια χρήση πρώτης γενιάς H1 αντισταμινικών θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται λόγω της κατασταλτικής τους δράσης.

Τα κορτικοστεροειδή, αν και αποτελεσματικά, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μακροχρόνια, λόγω των παρενεργειών τους. Ορισμένοι συγγραφείς συστήνουν τη χορήγησή τους για μικρό χρονικό διάστημα (π.χ. 40mg ισοδύναμου πρεδνιζολόνης ημερησίως για 7 ημέρες) σε περιπτώσεις σοβαρών επεισοδίων που δεν μπορούν να ελεγχθούν με τα υπόλοιπα διαθέσιμα μέσα<sup>63</sup>.

Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα, όμως θα πρέπει να χορηγείται με επιφύλαξη, εξαιτίας των παρενεργειών και του υψηλού κόστους<sup>64</sup>.

Τα H2 αντισταμινικά, οι αναστολείς λευκοτριενίων, η δαψόνη, η σουλφασαζινη, η υπεράνοση γ-σφαιρίνη αποτελούν φαρμακευτικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς. Η θέση τους στην αντιμετώπιση της κνίδωσης θα συζητηθεί στα επόμενα κεφάλαια.

## Βιβλιογραφία

1. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L και συν.. Definition, classification and routine diagnosis of urticaria – a consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6:123-127.
2. Lewis T. The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses. *Br Med J.* 1926; 10:61-62.
3. Rook A. The historical background in urticaria. 1974; 1:1-9.
4. Humphreys F. Major landmarks in the history of urticarial disorders. *Int J Dermatol* 1997; 36:793-796.
5. Czarnetzki BM. The history of urticaria. *Int J Dermatol* 1989; 28:52-57.
6. Heberden W. Of the nettle rash. *Medical Transactions* 1772; 2:173.

7. T Zuberbier, C Bindslev-Jensen, W Canonica και συν.. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316-320.
8. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol.* 2001; 144:708-714.
9. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *J Allergy* 1954; 25:525-560.
10. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:1-14.
11. Symvoulakis EK, Krasagakis K, Komninos ID και συν.. Primary care and pattern of skin diseases in a mediterranean island. *BMC Fam Pract.* 2006; 7:6.
12. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64:2515-2536.
13. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Ped Allergy Immunol* 2002; 13:278-286.
14. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005; 18:160-175.
15. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, και συν.. Angioedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection. *Br J Dermatol* 2000; 143:428-430.
16. Dibbern D. Urticaria: Selected highlights and recent advances. *The medical clinics of North America* 2006; 90:187-209.
17. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:196-205.
18. Iffländer J, editor. Akute Urtikaria – Ursachen, Verlauf und Therapie. Berlin, Humboldt University, Dissertation (Med. Doct.), 1999.
19. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C και συν.. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:295-297.
20. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:645-57.
21. Wuepper K, Bokisch V, Muller-Eberhard H, και συν.. Cutaneous responses to human C3 anaphylatoxin in man. *Clin Exp Immunol* 1972;

- 11:13-20.
22. Daffern P, Pfeifer P, Ember J, και συν.. C3a is a chemotaxin for human eosinophils but not for neutrophils. I. C3a stimulation of neutrophils is secondary to eosinophil activation. *J Exp Med* 1995; 181:2119-2127.
  23. Lawrence ID, Warner JA, Cohan VL, και συν.. Purification and characterization of human skin mast cells: evidence for human mast cell heterogeneity. *J Immunol* 1987; 139:3062-3069.
  24. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:777-787.
  25. Stelekati E, Orinska Z, Bulfone-Paus S. Mast cells in allergy: innate instructors of adaptive responses. *Immunobiology* 2007; 212:505-519.
  26. Church MK, El-Lati S, Okayama Y. Biological properties of human skin mast cells. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:1-9.
  27. Okayama Y, Ono Y, Nakazawa T, και συν.. Human skin mast cells produce TNF-alpha by substance P. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117:48-51.
  28. Zhao W, Oskeritzian CA, Pozez AL, και συν.. Cytokine production by skin-derived mast cells: endogenous proteases are responsible for degradation of cytokines. *J Immunol* 2005; 175:2635-2642.
  29. Greaves MW, Shuster S. Responses of skin blood vessels to bradykinin histamine and 5-hydroxytryptamine. *J Physiol* 1967; 193:255-267.
  30. Sun Ying, Yoko Kikuchi, Qiu Meng και συν.. 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.
  31. Kuna P, Reddigari S, Rucinski D, και συν.: Monocyte chemotactic and activating factor is a potent histamine-releasing factor for human basophils. *J Exp Med* 1992; 175:489-493.
  32. Kuna P, Reddigari S, Schall T, και συν.. RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol* 1992; 149:636-642.
  33. Alam R, Forsythe P, Stafford S, και συν.. Macrophage inflammatory protein-1 alpha activates basophils and mast cells. *J Exp Med* 1992; 176:781-786.
  34. Ponath P, Qin S, Ringler D, και συν.. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest* 1996; 97:604-612.
  35. Alam R, Stafford S, Forsythe P και συν.. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 1993; 150:3442-3448.
  36. Rot A, Krieger M, Brunner T, και συν.. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1489-1495.
  37. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ και συν.. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:176-183.
  38. Robertson I, Greaves MW. Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues and to histamine. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5:319-322.
  39. Sugimoto Y, Ida Y, Nakamura T και συν.. Pruritus-associated response mediated by cutaneous histamine H3 receptors. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:456-459.
  40. Leknes SG, Bantick S, Willis CM, και συν.. Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen and histamine induced itch in humans. *J Neurophysiol* 2007; 97:415-422.
  41. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch: new concepts. *Lancet* 2003; 361:690-694.
  42. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:788-792.
  43. Silverberg M, Dunn J, Garen L και συν.. Autoactivation of human Hageman factor. Demonstration utilizing a synthetic substrate. *J Biol Chem* 1980; 255:7281-7286.
  44. Kaplan AP, Austen KF. A pre-albumin activator of prekallikrein. *J Immunol* 1970; 105:802-811.
  45. Silverberg M, Nicoll J, Kaplan A. The mechanism by which the light chain of cleaved HMWkininogen augments the activation of prekallikrein, factor XI and Hageman factor. *Thromb Res* 1980; 20:173-189.
  46. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M και συν.. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58:621-623.
  47. Russell PS. Dermatology in the Oregon plan with implications for health care plans in other. *Arch Dermatol* 1994; 130:709-12.
  48. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG και

- συν.. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81:588-597.
49. Greaves M. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-1772.
  50. K Kontou-Filli, R Borici-Mazi, A. Kapp και συν.. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines, an EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52:504-513.
  51. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-672.
  52. Sarboe RA, Seed MS, Stat C. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti- FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443-450.
  53. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:441-448.
  54. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:24-41.
  55. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:373-388.
  56. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26:603-613.
  57. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PMM και συν.. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134:1575-1580.
  58. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W και συν.. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61:321-331.
  59. Doeglas HM, Rijnten EJ, Chrøder FPS και συν.. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986; 114:311-318.
  60. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP και συν.. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:861-864.
  61. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP και συν.. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078- 1080.
  62. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K και συν.. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol.* 1995 Nov; 75:484-487.
  63. RJ Powell, GL Du Toitw, N Siddiquez και συν.. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37:631-650.

## ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

### ΟΞΕΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ

*Δημήτριος Καλογερομήτρος†  
Αικατερίνη Τυλιγάδα*

#### Ορισμός - Ταξινόμηση

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο μία πρακτική και χρήσιμη ταξινόμηση της αυθόρμητης κνίδωσης με βάση τη χρονική διάρκεια συνίσταται σε: Οξεία κνίδωση (διάρκεια συμπτωμάτων < 6 εβδομάδες)

Χρόνια κνίδωση (> 6 εβδομάδες)

Ο διαχωρισμός αυτός είναι πρακτικός από άποψη οικονομίας χρόνου και πόρων όσον αφορά την αντιμετώπιση, επειδή όμως είναι αυθαίρετος, δημιουργεί σε θεωρητικό επίπεδο αρκετές αλληλοεπικαλύψεις μεταξύ των δυο κατηγοριών.

Μια ταξινόμηση της οξείας κνίδωσης με βάση το πιθανό υποκείμενο μηχανισμό είναι η ακόλουθη:

#### Οξεία Κνίδωση: κλινική ταξινόμηση

- IgE μεσοθαβούμενη
- Τρόφιμα
- Νυγμοί Υμενοπτέρων
- Φάρμακα (β-λακτάμες)
- Μεταγγίσεις
- Μη ειδική αποκοκκίωση (μη IgE-μεσοθαβούμενη)
- Χημικά (αλκοόλη, σκιαγραφικά)
- Φάρμακα (κωδεΐνη, μορφίνη, βανκομυκίνη)
- Μεσοθαβούμενη από συμπλήρωμα
- Ορονοσία
- Μεταγγίσεις
- Αγνωστος μηχανισμός
- Λοιμώξεις (ιογενείς)
- NSAIDs

Πρέπει εδώ να ληφθεί υπόψη ότι κάθε χρόνια ή φυσική ή σχετιζόμενη με ειδικά σύνδρομα κνίδωση πρωτοεμφανίζεται με

εικόνα οξείας κνίδωσης και μπορεί να εκδηλώνεται ως υποτροπιάζουσα κνίδωση. Έτσι στην πράξη είναι εξ'ορισμού αδύνατος ο (ορθός) διαχωρισμός εκ των προτέρων σε οξεία και χρόνια κνίδωση από τον ιατρό, που θα έρθει σε επαφή με τον ασθενή την πρώτη φορά (και από πλευράς κόστους-οφέλους μη απαραίτητος). Πιο πρακτική (από διαγνωστικής πλευράς) είναι η αιτιολογική ταξινόμηση της οξείας κνίδωσης, η οποία πρέπει να επιχειρηθεί άμεσα στην πρώτη προσέγγιση του ασθενούς (βλ. παρακάτω: αιτιολογία-παθογένεια όπως επίσης και πίνακες).

#### Επιδημιολογία

Επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ τοποθετούν τον επιπολασμό της κνίδωσης κατά τη διάρκεια της ζωής, περίπου στο 15%-25%, με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες μέσης ηλικίας<sup>1-3</sup>, ενώ άλλες μελέτες τοποθετούν τον επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό, κατά τη διάρκεια της ζωής, στο 1-5%<sup>4,5</sup>. Η οξεία κνίδωση είναι συχνότερη στα παιδιά και τους νέους ενήλικες και συνδέεται κυρίως με αλλεργικές αντιδράσεις ή ιογενείς λοιμώξεις.

Το 50% των ασθενών παρουσιάζουν κνίδωση και αγγειοοίδημα, το 40% μόνο κνίδωση και το 10% μόνο αγγειοοίδημα<sup>1</sup>.

Σε μια προοπτική μελέτη, το 20-30% παιδιών και βρεφών με οξεία κνίδωση που νοσηλεύθηκαν, ανέπτυξε τελικά χρόνια ή υποτροπιάζουσα κνίδωση, μελέτη που όμως δεν προσφέρεται για εξαγωγή επιδημιολογικών συμπερασμάτων<sup>6</sup>.

Μελέτες σε Αγγλία, Αυστραλία και την

### Πίνακας 1. Αίτια οξείας κνίδωσης

#### Παιδιά

- Λοιμώδεις παράγοντες
- Συχνά αποτελεί σύμπτωμα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης
- Τροφές, πρόσθετα τροφών
- Φάρμακα (β-ηλεκταμικά)
- Εξ επαφής αλλεργιογόνα
- Υμενόπτερα

#### Ενήλικες

- Stress
- Φάρμακα (ασπιρίνη, ΜΣΑΦ, αντιβιοτικά, α-MEA, ραδιοσκιαγραφικά, οπιοειδή)
- Τροφικά αλλεργιογόνα
- Υμενόπτερα
- Λοιμώξεις

Πολιτεία της Νέας Υόρκης δείχνουν αυξητικές τάσεις των εισαγωγών λόγω κνίδωσης και αγγειοοιδήματος την τελευταία δεκαετία. Οι νοσοκομειακές εισαγωγές λόγω κνίδωσης είναι αυξημένες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ οι εισαγωγές λόγω αγγειοοιδήματος είναι μέγιστες σε άτομα άνω των 65 ετών (διπλάσιασμός τα τελευταία χρόνια) και ελάχιστες σε παιδιά 5-15 ετών<sup>7</sup>. Οι διαφορές αυτές αποδίδονται μεταξύ άλλων, σε αυξημένη έκθεση στο στρες, αλκοόλη και φάρμακα όπως, ασπιρίνη, κωδεΐνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

#### Αιτιολογία – Παθογένεια

Όσον αφορά την αιτιολογία, η οξεία κνίδωση είναι ιδιοπαθής στο 50% περίπου των ασθενών, οφείλεται σε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού στο 40%, σε φάρμακα στο 9% και σε φαγητά στο 1% (Πίνακες 1, 2).

Οι τροφικές αλλεργίες πιθανότατα αποτελούν πολύ συχνότερο αίτιο από όσο φαίνεται σε αυτά τα στοιχεία, άλλα η συ-

χνότητά τους υποτιμάται καθώς οι ασθενείς συχνά διαγιγνώσκουν μόνοι τους το πρόβλημα και αποφεύγουν τον αιτιολογικό παράγοντα χωρίς να ζητήσουν ιατρική βοήθεια<sup>8</sup>. Η βραχυβιότητα και καλοήθης συνήθως φύση της οξείας κνίδωσης που συντελεί στην μειωμένη προσέλευση των ασθενών στους φορείς υγείας, πιθανώς να συντελεί στην σχετικά περιορισμένη βιβλιογραφία όσον αφορά σειρές ασθενών με οξεία κνίδωση, παρά το πλήθος των ανακοινώσεων μεμονωμένων περιστατικών, όπως επίσης και στο φτωχό διαχωρισμό σε οξεία και χρόνια κνίδωση στις διάφορες σειρές ασθενών με κνίδωση<sup>9</sup>. Η ίδια συγγραφέας ωστόσο θεωρεί πως τα τρόφιμα αποτελούν σημαντική αιτία οξείας κνίδωσης, κυρίως σε βρέφη μικρότερα των 6 μηνών (γάλα αγελάδας). Κοινά τροφικά αίτια αποτελούν τα ψάρια και θαλασσινά, ξηροί καρποί, τομάτες και άλλα λαχανικά, φρούτα, αβγά και γαλακτοκομικά<sup>9</sup>.

Νυγμοί εντόμων επίσης αναφέρονται μεταξύ των κοινών αιτίων οξείας κνίδωσης, κυρίως σε παιδιά και νέους ενήλικες, ό-

## Πίνακας 2. Λοιμώξεις ως αίτιο οξείας κνίδωσης

- Λοιμώξεις αναπνευστικού (ιογενείς, μικροβιακές)
- Λοιμώξεις γαστρεντερικού (ιογενείς, μικροβιακές, παρασιτικές)
- Μυκητιασικές (δερματόφυτα)
- Ουρογεννητικές λοιμώξεις
- Αμοιβάδωση, ελονοσία, στρογγυλοειδίαση, ασκαρίαση, τριχίνωση, σχιστοσωμίαση
- Μυκόπλασμα, ηπατίτιδες, λοιμώδης μονοκυρήνωση, HIV, coxsackievirus
- Ψώρα

πως επίσης και η επαφή με λάτεξ<sup>10,11</sup>. Σε μια αναδρομική μελέτη 953 παιδιών με οξεία κνίδωση, τα αεροαλλεργιογόνα ευθύνονταν για το 1,7% των περιπτώσεων, ενώ οι ιδιοπαθείς περιπτώσεις αποτελούσαν το 13,2% (κατηγορία που σε άλλες πηγές φθάνει και το 60%). Λοιμώξεις ευθύνονταν για το 48,4% των περιστατικών, φάρμακα για το 11,5%, τρόφιμα για το 23,5% και εξέπαθής υλικά για το 0,2%. Γεωγραφικές και ηλικιακές (όπως και μεθοδολογικές) διαφορές πιθανόν να ευθύνονται για τις διαφορετικές επιμέρους συχνότητες, ωστόσο όλοι συμφωνούν πως οι ανωτέρω κατηγορίες αποτελούν την πλειοψηφία των αιτιολογικών παραγόντων ενώ προς το παρόν η μεγαλύτερη κατηγορία και στην οξεία κνίδωση είναι οι ιδιοπαθείς περιπτώσεις<sup>12</sup>.

Στα φάρμακα που προκαλούν κνίδωση και/ή αγγειοοίδημα περιλαμβάνονται αντιβιοτικά (πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, βανκομυκίνη), αναστολείς MEA, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η ασπιρίνη, οπιοειδή και ναρκωτικά, β-αναστολείς και ορμονικά σκευάσματα (αντισυλληπτικά και θεραπεία υποκατάστασης)<sup>13-16</sup>.

Όσον αφορά την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της κνίδωσης έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος από την ιπποκράτειο θεωρία περί διαταραχής των χυμών, τη «μετεωρολογική θεωρία» και την «εμμηνορ-

ρυσιακή θεωρία» ως την ανακάλυψη του σιτευτικού κυττάρου από τον Paul Ehrlich το 1879<sup>17</sup>.

Το σιτευτικό κύτταρο κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της κνίδωσης. Η ισταμίνη είναι ο βασικός μεσολαβητής. Η απελευθέρωση της ισταμίνης και των άλλων μεσολαβητικών ουσιών από τα σιτευτικά και τα βασεόφιλα κύτταρα προκαλεί την εμφάνιση της κνίδωσης.

Η κνίδωση μπορεί να διακριθεί σε ανοσολογικώς-μεσολαβούμενη και σε μη ανοσολογικώς-μεσολαβούμενη, ανάλογα με τον μηχανισμό που οδηγεί στο τελικό αποτέλεσμα, δηλαδή στην αποκοκκίωση των σιτευτικών και των βασεοφίλων, το οποίο είναι κοινό και για τις δυο περιπτώσεις. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται αυτή η ταξινόμηση με αναφορά στους τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά Gell-Coombs, όπου αυτό είναι γνωστό. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων οξείας κνίδωσης είναι τύπου I αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας, IgE-μεσολαβούμενη (αλλεργική).

Η αλλεργική ανοσο-μεσολαβούμενη κνίδωση ενεργοποιείται μετά τη σύνδεση (γεφύρωση) τουλάχιστον δύο μορίων της ειδικής IgE με το αντιγόνο, οι οποίες ειδικές IgE είναι προσδεδεμένες στους μεμβρανικούς υποδοχείς FcεR1 των σιτευτικών και βασεοφίλων κυττάρων των ευαισθητοποιημένων ατόμων, με τελική έκβαση

### Πίνακας 3. Παθογένεια οξείας κνίδωσης

#### Ανοσολογικώς μεσοληβούμενη

##### **Αλλεργική IgE-μεσοληβούμενη τύπου I**

Φάρμακα, τροφές, νυγμοί εντόμων, λάτεξ, αεροαλλεργιογόνα

##### **Ανοσοσυμπλέγματα, τύπου III\***

Λοίμωξη (προερχόμενος από ιό, παράσιτα, βακτήρια, μύκητες)

Αυτοάνοσος (ΑντιFcεRIa\*, αντιIgE, κνίδωση που συνδέεται με ρευματική ασθένεια)

Ορονοσία, αντιδράσεις σε μεταγγίσεις

##### **Τύπου II\***

Αντιδράσεις σε μεταγγίσεις

Ανεπάρκεια C1 αναστολέα

#### Μη ανοσολογικώς μεσοληβούμενη (ψευδοαλλεργικές)

##### **Άμεση ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων**

Οπιοειδή, βανκομυκίνη, πολυμιξίνη Β, κουράριο

##### **Έμμεση ενεργοποίηση**

Υποτιθέμενες μεταβολικές ή αγγειακές αντιδράσεις

Ασπιρίνη, NSAIDS, αναστολείς COX 2, AMEA, ανταγωνιστές υποδοχέων

αγγειοτενσίνης, β – blockers

#### Άλλοι ή άγνωστοι μηχανισμοί

Ακτινοσκιαγραφικά (υποτιθέμενο ωσμωτικό shock)

Ορισμένα τρόφιμα (π.χ. μούρα, ντομάτες, κ.ά.)

Ληφθείσες αγγειοδραστικές αμίνες (π.χ.δηλητηρίαση από κακοσυντηρημένα

Σκομβροειδή και άλλα είδη ψαριών, πχ ξιφίας, μπακαλιάρος, σαρδέλλα)

#### Ιδιοπαθής

\* Κοινός μηχανισμός με ενεργοποίηση του συμπληρώματος και εν συνεχεία άμεση ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων από τις αναφυλατοξίνες C3a, C4a, C5a

την αποκοκκίωση των κυττάρων. Σημαντικό ρόλο παίζει η αναφυλατοξίνη C5a. Η αποκοκκίωση των σιτευτικών προκαλεί την απελευθέρωση στον ιστικό χώρο του περιεχομένου των ενδοκυτταρικών κοκ-

κίων τους, τα οποία περιέχουν ισταμίνη, λευκοτριένια C4 και B4, προσταγλανδίνη D2, και άλλους χημειοτακτικούς μεσοληβητές που προσελκύουν πωσινόφιλα και ουδετερόφιλα στο χόριο. Πιστεύεται ότι

η ποικιλόμορφη εμφάνιση και διάρκεια των πομφών στους διάφορους τύπους κνίδωσης, οφείλεται στους συνδυασμούς των διαφορετικών μεσολαβητών που εκλύονται από τα σιτευτικά ή τα κύτταρα της φλεγμονής, συνδυασμοί οι οποίοι εξαρτώνται από το εκλυτικό ερέθισμα<sup>18</sup>.

Η ισταμίνη και οι χημειοκίνες οδηγούν στην εξαγγείωση ορού στο χόριο (οίδημα). Η ισταμίνη είναι προσδέτης για τουλάχιστον 2 τύπους υποδοχέων, τους H1 και H2 υποδοχείς, οι οποίοι είναι παρόντες σε πολυάριθμα κύτταρα. Η ενεργοποίηση των H1 υποδοχέων ισταμίνης στις ηλίες μυϊκές ίνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε μυοϊνοσύσπαση και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Ο έντονος κνησμός της κνίδωσης οφείλεται στην ενεργοποίηση των νευρωνικών H1 υποδοχέων και άγεται από εξειδικευμένες αμείβες Aδ και C ίνες και τα νωτιοθαλαμικά δεμάτια εν συνεχεία, που είναι διαφορετικά από εκείνα που μεταφέρουν τον πόνο. Το γεγονός ότι είναι πιο έντονος το βράδυ πιθανώς οφείλεται στη θερμότητα του δέρματος και σε ψυχοφυσιολογικούς παράγοντες και το γεγονός ότι ανακουφίζεται με το τρίψιμο μάλλον παρά με τον ξεσμό ίσως οφείλεται στην ενεργοποίηση των ταχέως αγόντων εμμύελων A δεματίων από την τριβή και στην εν συνεχεία ενεργοποίηση ανασταλτικών-τροποποιητικών για τον κνησμό νευρωνικών κυκλωμάτων στην ηκτωματώδη ουσία<sup>18</sup>. Ενεργοποίηση των H2 υποδοχέων ισταμίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή.

### NSAIDs και ασπιρίνη

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει για τα ασπιρίνη και τα λοιπά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, καθώς αποτελούν, μαζί με τα αντιβιοτικά, τη συχνότερη αιτία αντίδρασης υπερευαισθησίας σε φάρμακα. Οι αντιδράσεις αυτές ταξινομούνται ως εξής<sup>19,20</sup>:

### A) Ψευδοαλλεργικές (μη ανοσολογικώς μεσολαβούμενες)

**NSAID/ασπιρίνη – επαγόμενο άσθμα και ρινίτιδα:** Σε περίπου 10% των (ενηλίκων) ασθματικών ή με χρόνια ρινίτιδα ή με βαρύτερο άσθμα, υπάρχει διασταυρούμενη ευαισθησία σε αναστολείς της COX-1, ενώ οι COX-2 αναστολείς είναι καλά ανεκτοί. Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, έχει πάντως να κάνει με μεταβολές στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, με αυξημένη σύνθεση και δράση των κυστεΐνυλ-λευκοτριενίων και μειωμένη σύνθεση και δράση της προσταγλανδίνης E2<sup>21</sup>.

**NSAID/ασπιρίνη- επαγόμενη κνίδωση/αγγειοοίδημα σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση:** Το 20-40% των ασθενών με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση (βλ. αντίστοιχα κεφάλαια), πιθανώς σε περιόδους έξαρσης της νόσου και όχι στα μεσοδιαστήματα, εμφανίζει επιδείνωση<sup>22</sup>. Το αποτέλεσμα είναι δοσοεξαρτώμενο και ανάλογο της ισχύος του φαρμάκου. Γενικά φαίνεται πως το παθογενετικό υπόβαθρο είναι παρόμοιο με της προηγούμενης κατηγορίας, με πιθανό μηχανισμό την αναστολή της δράσης της προσταγλανδίνης E2<sup>23,24</sup>, καθώς υπάρχει διασταυρούμενη ευαισθησία σε αναστολείς της COX-1, ενώ οι COX-2 αναστολείς και η παρακεταμόλη (σε χαμηλές δόσεις) είναι καλά ανεκτοί.

**NSAID/ασπιρίνη- επαγόμενη οξεία κνίδωση σε κατά τα άλλα ασυμπτωματικά άτομα:** Ασυνήθης κατάσταση, η οποία μπορεί και να παρουσιασθεί με μεμονωμένο αγγειοοίδημα προσώπου χωρίς κνίδωση. Σχετίζεται με λήψη ασπιρίνης και άλλων αναστολέων της COX-1 από άτομα χωρίς ιστορικό κνίδωσης ή με ιστορικό κνιδωτικών επεισοδίων χωρίς να πληρούν τα κριτήρια της χρόνιας κνίδωσης. Δεν είναι γνωστό πόσοι από αυτούς μπορεί να παρουσιάσουν χρόνια κνίδωση στο



**Εικόνα 1.** Ασθενής με οξεία κνίδωση που εκδηλώθηκε μετά από έντονη ψυχική καταπόνηση.

μέλλον ή κατά πόσο αποτελούν υποομάδα ανενεργούς χρόνιας κνίδωσης. Ενδιαφέρον είναι ότι σε ασθενείς με ευαισθησία σε πολλαπλά NSAIDS που παρουσιάζουν οξεία κνίδωση ανευρίσκεται σε μεγάλο ποσοστό αυτοαντιδραστικότητα και μάλιστα επιβραδυνόμενη<sup>25</sup>.

Μεικτές αντιδράσεις (άσθμα, ρινίτιδα, οξεία κνίδωση/αγγειοοίδημα) σε κατά τα άλλα ασυμπτωματικά άτομα (Σχήμα 1).

### **B) Αλλεργικές αντιδράσεις (θεωρούνται IgE-μεσολαβούμενες)**

**Οξεία κνίδωση/αγγειοοίδημα σε μεμονωμένο NSAID/ασπιρίνη:** Εκλύονται εντός λεπτών μέχρι μιας ώρας από τη λήψη του φαρμάκου, από ένα συγκεκριμένο NSAID ή σπανιότερα από περισσότερα του ενός με παρόμοια χημική δομή (σουλινδάκη, τολημετίν, ζομεπιδάκη). Στην περίπτωση αυτή πρέπει να προϋπάρχει ευαισθητοποίηση και θεωρείται πως οι αντιδράσεις μεσολαβούνται μέσω IgE έναντι συμπλέγματος φαρμάκου-απίνης με πρωτεΐνη-

φορέα<sup>26</sup>. Παρόλα αυτά σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις έχουν δειχθεί ειδικές IgE, και γι' αυτό και δεν υιοθετείται με προθυμία ο χαρακτηρισμός «IgE-μεσολαβούμενες» αντιδράσεις, παρότι φαίνεται ως η μόνη παθογενετική ερμηνεία. Το συχνότερα ενοχοποιούμενο φάρμακο είναι η ιβουπροφαίνη ενώ οι αντιδράσεις αυτές σπανίως αφορούν τα παιδιά<sup>27</sup>.

**Αναφυλαξία σε μεμονωμένο NSAID:** Διαφέρει από το προηγούμενο μόνο ως προς τη βαρύτητα. Δεν έχει περιγραφεί επιβεβαιωμένη αναφυλαξία στην ασπιρίνη.

Τέλος η ασπιρίνη μπορεί να δράσει συνεργικά μαζί με το τρόφιμο και την άσκηση σε περιπτώσεις τροφοεξαρτώμενης αναφυλαξίας μετά από άσκηση<sup>28</sup>.

### **Ιστολογικά ευρήματα:**

Τα ιστολογικά ευρήματα της κνίδωσης δεν είναι ιδιαίτερα έντονα. Δεν υπάρχουν επιδερμίδικές αλλοιώσεις. Το χόριο μπορεί να παρουσιάσει αυξημένα διαστήματα μεταξύ των ινών κολληγόνων, υποδηλωτικών του οιδήματος. Διευρυμέ-



**Εικόνα 2.** Τυπικοί πομφοί σε ασθενή με οξεία κνίδωση.

να λεμφαγγεία και διευρυμένα τριχοειδή αγγεία μπορεί να φανούν στο προσβεβλημένο δέρμα. Η κυτταρική διήθηση είναι πιο έντονη στην οξεία κνίδωση σε σχέση με άλλες μορφές και αποτελείται από μονοκύρηννα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα, ανάλογα την ηλικία της βλάβης. Τα σιτευτικά κύτταρα αυξάνονται σε αριθμό στο προσβεβλημένο δέρμα<sup>29</sup>, ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία για το τελευταίο<sup>18</sup>.

### **Κλινική εικόνα –φυσική πορεία**

Η κνίδωση, όπως περιγράφεται λεπτομερώς νωρίτερα, χαρακτηρίζεται από επηρμένες, οίδηματώδεις κνησμώδεις βλατίδες οι οποίες μπορεί να είναι ροδόχρωες ή ερυθρές αν και κλασικά είναι ωχροί πομφοί που περιβάλλονται από ερύθημα (Εικόνες 1, 2). Αυτό οφείλεται σε πιεστικά φαινόμενα του οίδηματώδους χορίου στα μετατριχοειδικά φλεβίδια. Είναι συνήθως διακριτοί, στρογγυλοί ή οβάλ, από μερικά χιλιοστά μέχρι λίγα εκατοστά στο μέγεθος (Εικόνες 3, 4). Λιγότερο συχνά είναι ανώμαλοι, ταινιοειδείς ή γυροειδείς ή είναι οποιουδήποτε μεγέθους. Εάν οι πομφοί είναι γραμμικοί, δεν

είναι συνήθως κνίδωση καθ' εαυτή, αλλά δερμογραφισμός, ενώ σε σοβαρή νόσο, πολλές βλάβες μπορεί να συρρέουν σε μεγάλες πλάκες (Εικόνα 5). Ο αριθμός και η συρροή των βλαβών μπορούν να χρησιμοποιηθούν, σε συνδυασμό με την ένταση του κνησμού, για την ποσοτική εκτίμηση της κνιδωτικής δραστηριότητας (αφορά κυρίως τη χρόνια κνίδωση). Οι κνιδωτικές βλάβες είναι διακριτές μεταξύ των μορφών που παρατηρούνται στις διάφορες παθήσεις του δέρματος για την παροδική φύση τους, συνήθως μερικά λεπτά ή ώρες, και μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε στο σώμα.

Είναι επίσης χαρακτηριστικές ανάμεσα στις κνησμώδεις παθήσεις, στο ότι ο κνησμός ανακουφίζεται περισσότερο με το τρίψιμο παρά με τον ξεσμό (βηλ. και παραπάνω) με αποτέλεσμα να επιφέρει ενίοτε πορφυρικές αλλοιώσεις αλλά όχι εκδορές. Στα μικρά παιδιά παρατηρείται συχνά μία πιο ειδική αιμορραγική μορφή βλαβών όπως και συχνότερη παρουσία αγγειοοιδήματος (50% και 60%, αντίστοιχα σε μια μελέτη<sup>6</sup>) με αποτέλεσμα να διαγιγνώσκεται εσφαλμένα ως πολύμορφο ερύθημα ή αναφυλακτοειδής (αλλεργική) πορφύρα.



**Εικόνα 3.** Ασθενής με οξεία κνίδωση με χαρακτηριστικούς ασύμμετρους διακριτούς πομφούς.

Το αγγειοοίδημα συνοδεύει συχνά το φάσμα όλων των καταστάσεων με κνίδωση και προκαλείται ουσιαστικά από την απελευθέρωση των ίδιων τύπων αγγειοδραστικών μεσολαβητών στο βαθύτερο χόριο ή στην υποδόριο στοιβάδα του δέρματος<sup>30,15</sup>. Αυτή η εικόνα είναι διακριτή από το κλασικό αγγειοοίδημα που παρουσιάζεται στο κληρονομικό ή επίκτητο αγγειοοίδημα και το προκαλούμενο από τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), στους οποίους το οίδημα προκαλείται πιθανώς από αυξημένη δραστηριότητα της βραδυκινίνης λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της κινίνης.

Οι βλάβες του αγγειοοιδήματος που συνοδεύουν μερικές φορές την κνίδωση, αλλά και που σπάνια εμφανίζονται χωρίς κνίδωση, χαρακτηρίζονται από εκτεταμένο οίδημα και σκληρία. Γενικά προκαλούν σημαντικά λιγότερο (ή καθόλου) κνησμό συγκριτικά με τις κνιδωτικές βλάβες. Τείνουν να είναι μεγαλύτερης διάρκειας από

την κνίδωση και μπορεί να συνοδεύονται από μια αίσθηση καύσους, τάσης ή σύσφιξης, ή ένα βύθιο άλγος τοπικά<sup>31</sup>.

Η οξεία κνίδωση αποτελεί ένα πρότυπο αντίδρασης στο δέρμα και όχι νόσο καθεαυτή. Η φυσική της πορεία είναι ως εκ τούτου καλοηθέστατη με πλήρη αποδρομή πρακτικά στο σύνολο των περιπτώσεων εντός ολίγων ημερών ή σπανίως εντός τριών εβδομάδων<sup>32</sup> (ή και δύο μηνών σε παιδιατρικό πληθυσμό<sup>6</sup>). Όπως το περιέγραψε ο Heberden δεν έχει άλλες επιπτώσεις πλην του βασανιστικού κνησμού<sup>33</sup>. Το ποσοστό εξέλιξης σε χρόνια κνίδωση δεν είναι σαφώς προσδιορισμένο. Στη μελέτη του Zuberbier και συν. κανείς από τους 109 ασθενείς δεν παρουσίασε χρόνια κνίδωση, ωστόσο 12% ανέφεραν και άλλο επεισόδιο οξείας κνίδωσης στο παρελθόν<sup>32</sup>, ενώ σε παιδιατρικό πληθυσμό που νοσηλεύθηκε για οξεία κνίδωση το 20-30% είχαν υποτροπή ή χρονιότητα εντός δυο ετών<sup>6</sup>. Πάντως ακόμα και σε περίπτωση που εξελιχθεί σε χρόνια κνίδωση



**Εικόνα 4.** Ασθενής με οξεία κνίδωση με στρόγγυλους διακριτούς πομφούς.



**Εικόνα 5.** Κνιδωτικό εξάνθημα που εκδηλώθηκε μετά από ιογενή λοίμωξη αναπνευστικού.

η αντίστοιχη πρόγνωση είναι καλοήθης. Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις που η οξεία κνίδωση-αγγειοοίδημα εμφανίζεται

στα πλαίσια αναφυλαξίας, οπότε μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή, λόγω καταπληξίας ή όταν το αγγειοοίδημα αφορά τους αεραγωγούς. Πλην αυτής της εξαίρεσης, η πρόγνωση και αντιμετώπιση του αγγειοοιδήματος που συνοδεύει την οξεία κνίδωση δεν διαφέρει από αυτή της κνίδωσης.

### **Διαγνωστική προσέγγιση– εργαστηριακός έλεγχος**

#### **Διαφορική διάγνωση από αναφυλαξία**

Αν και η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της αναφυλαξίας είναι πέραν από το σκοπό του βιβλίου αυτού, κρίνεται σκόπιμη η διάκριση μεταξύ αναφυλαξίας και οξείας κνίδωσης για δύο λόγους. Πρώτον η συντριπτική πλειοψηφία (90%<sup>34,35</sup>) των περιπτώσεων αναφυλαξίας συνοδεύεται από συμμετοχή του δέρματος (κνίδωση) και δεύτερον η κρισιμότητα και η προσέγγιση των δύο αυτών καταστάσεων είναι πολύ διαφορετική. Το ίδιο ισχύει και για το μεμονωμένο αγγειοοίδημα χωρίς κνίδωση.

Η αναφυλαξία είναι μια κατάσταση απειλητική για τη ζωή και είναι προϊόν της αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων. Χαρακτηρίζεται από α) οξεία εισβολή (από λεπτά ως μερικές ώρες από την επαφή με τον υπεύθυνο παράγοντα) και β) τη συμμετοχή του δέρματος, των βλεννογόνων ή και των δύο (π.χ. γενικευμένοι πομποί, κνησμός ή ερυθρότητα, οίδημα χειλιών -γλώσσας-σταφυλής) και τουλάχιστον ένα από τα εξής:

- προσβολή του αναπνευστικού (π.χ. δύσπνοια, εκπνευστικός συριγμός-βρογχόσπασμος, εισπνευστικός συριγμός, μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF), υποξαιμία)
- μειωμένη αρτηριακή πίεση ή συνοδά συμπτώματα δυσλειτουργίας οργάνων - στόχων (π.χ. συγκοπή, ακράτεια)<sup>36</sup>.

Στην περίπτωση που η κνίδωση-αγγειοοίδημα συνοδεύει αναφυλαξία, ο ασθενής είναι κατά κανόνα πάσχων, με επηρεασμένο το αναπνευστικό ή/και το κυκλοφορικό οπότε και η προσέγγιση συνίσταται στην άμεση αντιμετώπιση σύμφωνα με τους αλγόριθμους της βασικής υποστήριξης της ζωής και με χορήγηση αδρεναλίνης, ενδεικτικά 0,3 mg κάθε δέκα λεπτά ενδομυϊκά<sup>38</sup>. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει ακόμα αναπτύξει έντονα συμπτώματα αναφυλαξίας απαιτείται η άμεση αναγνώριση των πρώιμων σημείων (ανησυχία, ταχυκαρδία, αιμωδίες, βράγχος φωνής) και η αντίστοιχη αντιμετώπιση-παρακολούθηση.

### **Προσέγγιση του κνιδωτικού ασθενούς**

1) Πρώτον πρέπει να διευκρινισθεί ότι όντως πρόκειται για κνίδωση. Εάν ληφθούν υπόψη τα κλινικά χαρακτηριστικά της κνίδωσης (χαρακτηριστικοί πομποί, κνησμός, παροδική διάρκεια, βλ. και ανωτέρω: 'κλινική εικόνα') η επιβεβαίωση ή ο αποκλεισμός της κνίδωσης είναι πρό-

δηλος, η δε γνώση καταστάσεων που πρέπει να διαφορο-διαγνωσθούν με κνίδωση θα βοηθήσει να μη διαηλάθουν τυχόν της προσοχής εναλλακτικές διαγνώσεις<sup>37</sup>.

Φυσικές κνιδώσεις μπορεί να παρουσιαστούν ως οξεία κνίδωση ή να συνυπάρχουν με οξεία κνίδωση άλλης (π.χ. λοίμωξη) αιτιολογίας και να επιπροστίθενται στην κλινική εικόνα. Παραδείγματα τέτοιων φυσικών κνιδώσεων είναι ο δερμογραφισμός (αποκοκκίωση σιτευτικών κυττάρων από έλασσον δερματικό τραύμα (π.χ., απλό γρατσούνισμα), κνίδωση εκ ψύχους (σχετικά κοινή μορφή χρόνιας φυσικής κνίδωσης, χολινεργική κνίδωση μάληλον (χαρακτηριστική εμφάνιση -έντονος κνησμός και ερύθημα).

Η διάγνωση αυτών των διακριτών κλινικών συνδρόμων γίνεται εύκολα με λήψη καλού ιστορικού και ενδεδειγμένες διαγνωστικές δοκιμασίες (βλέπε σχετικά κεφάλαια) και αποφεύγεται έτσι κάθε σύγχυση στη διαγνωστική διεργασία. Το λεπτομερές ιστορικό έχει δείξει πως συνήθως είναι αρκετό για τη σωστή διάγνωση<sup>38-40</sup>. Ωστόσο προοπτική μελέτη που αφορά την οξεία κνίδωση<sup>32</sup> έδειξε ότι αν και το 63% των ασθενών ενοχοποιούσαν τα τρόφιμα ως αιτία, σε μόνο 1 από τους 109 αποδείχθηκαν να είναι ο αιτιολογικός παράγοντας, μελέτη που δείχνει ότι το ιστορικό, ιδίως στην οξεία κνίδωση μπορεί να είναι παραπλανητικό.

2) Να διαπιστωθεί η ύπαρξη αγγειοοιδήματος ή όχι. Η διάκριση του αγγειοοιδήματος από την κνίδωση είναι σημαντική: Κατ' αρχάς, μαζί με την αναφυλαξία, το αγγειοοίδημα είναι η μόνη αληθινά δυνητικά απειλητική για τη ζωή πτυχή του φάσματος της οξείας κνίδωσης, εφόσον επηρεαστεί ο αεραγωγός. Ασθενείς που έχουν βιώσει δυνητικά απειλητικό για τη ζωή αγγειοοίδημα πρέπει να διαθέτουν άμεση πρόσβαση σε αδρεναλίνη και να

είναι γνώστες των ενδείξεων, του τρόπου χορήγησης, και του σχετικά βραχύβιου της δράσης της<sup>31</sup>.

Δεύτερον, περίπου 50% των ασθενών με κνίδωση έχουν και αγγειοοίδημα, και αυτοί οι ασθενείς τείνουν να έχουν σοβαρότερη, πιο παρατεταμένη νόσο, και συμπτώματα ανθεκτικότερα στη θεραπεία, συγκριτικά με τους ασθενείς με κνίδωση μόνο<sup>1,41</sup>.

Τέλος, αν και οι ασθενείς με αγγειοοίδημα μόνον σπανίζουν, η διαφορική διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι διαφορετική (συμπεριλαμβανομένου κληρονομικού, επίκτητου ή παρανεοπλασματικού αγγειοοιδήματος, ιδιοπαθούς αγγειοοιδήματος ή αναφυλαξίας, φαρμακευτικών αντιδράσεων-AMEA, NSAIDS).

Οι βλάβες του αγγειοοιδήματος τυπικά διαρκούν 1-3 ημέρες. Για βλάβες που παραμένουν πάνω από 96 ώρες εναλλακτικές διαγνώσεις πρέπει να εξετασθούν<sup>42</sup>:

- Δερματομυοσίτιδα
- Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας
- Φωτοδερματίτιδα
- Νόσος Crohn με προσβολή στόματος χειλιών
- Κυτταρίτιδα προσώπου
- Σύνδρομο Ascher (υποτροπιάζον οίδημα βλεφάρων)
- Σύνδρομο Melkersson-Rosenthal (κοκκιωματώδες οίδημα χειλιών)

3) Προσπάθεια να αναζητηθεί η αιτία της οξείας κνίδωσης με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι το επόμενο βήμα. Στον πίνακα 3 παρατίθενται πληροφορίες από το ιστορικό που μπορεί να είναι χρήσιμες στη διερεύνηση της οξείας και χρόνιας κνίδωσης<sup>43</sup>. Αντίθετα με τη χρόνια, στην οξεία κνίδωση η αιτιολογία είναι συνήθως προφανής από τον ασθενή λόγω της άμεσης χρονικής συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης σε φάρμακο, συγγμό, τρόφιμο, λίταξ, σκιαγραφικό και της έκλυσης των συμπτωμάτων (συχνά εντός λεπτών). Παρόλα αυτά,

στις μισές τουλάχιστον περιπτώσεις οξείας κνίδωσης δεν ανευρίσκεται αιτιολογία, οπότε χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής<sup>31,10,11</sup>. Για τη διάγνωση της κνίδωσης πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι διαφορετικές υποκατηγορίες κνίδωσης μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, π.χ. χρόνια κνίδωση και δερμογραφισμός. Η συχνότερη αιτία για την οξεία κνίδωση φαίνεται να είναι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Εντούτοις, σε μερικούς ασθενείς μόνο ο συνδυασμός ιογενών λοιμώξεων (αυξανόμενη αντιδραστικότητα σιτευτικών κυττάρων) και η λήψη NSAID εκκλύει την κνίδωση.

**Σημεία που συνήθως διαφεύγουν:** Ορισμένα φάρμακα είναι ευρέως γνωστό πως προκαλούν ή επιδεινώνουν την κνίδωση και το αγγειοοίδημα, όπως NSAID, οπιούχα και ναρκωτικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, και β-αναστολείς. Πολλοί ασθενείς, εντούτοις, δεν δίνουν πληροφορίες για ορισμένα φάρμακα εκτός αν ρωτηθούν άμεσα και συγκεκριμένα για τη χρήση τους. Τα πιο κοινά φάρμακα που παραλείπονται από τη λίστα φαρμάκων των ασθενών περιλαμβάνουν τα αναλγητικά, οφθαλμικές σταγόνες β-αναστολέων, ορμονικά σκευάσματα (π.χ. αντισηληνητικά ή θεραπεία υποκατάστασης) βότανα, σκευάσματα εναλλακτικής ιατρικής, συμπληρώματα διατροφής, βιταμίνες και πρόσφατοι εμβολιασμοί<sup>13</sup>.

Αν και πολλοί υποθέτουν πως τα «φυσικά» προϊόντα βοτάνων (συμπεριλαμβανομένης της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής) είναι ασφαλή και είναι απίθανο να προκαλέσουν παρενέργειες. Στοιχεία από βάση δεδομένων της Αυστραλίας για τις παρενέργειες φαρμάκων καταδεικνύουν ότι έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί αλλεργικές αντιδράσεις σε μια ευρεία ποικιλία από αυτά τα προϊόντα. Συγκεκριμένα, κνίδωση ή αγγειοοίδημα έχει σχετισθεί μεταξύ ήλι-

λων με το το μύρτιλλο, την Echinacea, το πύρεθρο και την ιτιά, το σκόρδο, την πιπερόριζα, τη γλυκοζαμίνη, το αγριοράπανο/χρένο, το Hypericum (βαλσαμόχορτο ή St Johns Wort), phytoestrogen, την πρόπολη, το βασιλικό πολτό, και τη βαλεριάνα<sup>13</sup>. Τα τοπικά προϊόντα πρέπει να διερευνηθούν λεπτομερώς στους ασθενείς με κνίδωση. Χειροποίητα ή φυτικά-σαπούνια μπορούν να περιέχουν αιθέρια έλαια για χρώμα ή άρωμα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν κνίδωση εξ επαφής. Περιστασιακά, η κατανομή των συμπτωμάτων μπορεί να υποδεικνύει καλλυντικά, προϊόντα μαλλιών, ή νυχιών ως αλληργιογόνα εξ επαφής. Τέλος το λάτεξ και χρωστικές των τατουάζ συχνά παραβλέπονται ως αίτια.

4) Πρέπει να γίνει ανασκόπηση κατά συστήματα προς αναζήτηση ενδείξεων ενδοκρινολογίας (πχ. θυρεοειδοπάθεια), υποκείμενης κακοήθειας (παρανεοπλασματική κνίδωση) ή νοσήματος του συνδετικού ιστού που μπορεί να συσχετίζεται με κνίδωση. Καθώς όμως αυτές οι καταστάσεις σπανιότατα συνοδεύουν την οξεία κνίδωση η λεπτομερής αναζήτηση δεν θα ευοδωθεί ιδίως εάν δεν υπάρχουν κατευθυντήριες ενδείξεις από την κλινική εικόνα και το ιστορικό. Οι λοιμώξεις πχ, συχνότατο αίτιο της οξείας κνίδωσης εντοπίζονται όπως είδαμε παραπάνω μέσω του ιστορικού και της κλινικής εικόνας ενώ οι χρόνιες λοιμώξεις όπως οι παραρρινοκοιλίτιδες, τα οδοντικά αποστήματα, η χολοκυστίτιδα και η λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι μάλλον αμφισβητούμενα αίτια οξείας κνίδωσης<sup>44</sup>.

5) Αντικειμενική εξέταση. Επικεντρώνεται σε καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν κνίδωση ή είναι δυναμικά απειλητικές για τη ζωή<sup>43</sup> (βλ. επίσης παραπάνω τα σχόλια περί αναφυλαξίας)

- Φαρυγγίτιδα, λοιμώξεις αναπνευστικού (ιδίως σε παιδιά)

- Αγγειοοίδημα χειρῶν, γλώσσας, λάρυγγα
  - Ίκτερος ηπατομεγαλία-ευαισθησία υποχονδρίου
  - Διόγκωση θυρεοειδούς
  - Λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία
  - Συμμετοχή αρθρώσεων
  - Ευρήματα πνευμονίας-βρογχόσπασμος
- Για την οξεία κνίδωση ισχύει και εδώ ότι και για την ανασκόπηση κατά συστήματα όσον αφορά τον προσανατολισμό με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα.

### Προσοχή

Ασθενείς που παραπονιούνται για δύσπνοια, βράγχος φωνής, αλλογή χροιάς της φωνής ή οδυνοφαγία ή παρουσιάζουν εισπνευστικό συριγγό στην φυσική εξέταση πιθανώς έχουν οίδημα λάρυγγα και πρέπει να υποβληθούν σε ρινο-φαρυγγολαρυγγοσκόπηση<sup>45,46</sup>. (στην Ελλάδα από τον ΩΡΛ και στην Αμερική από Επείγοντολόγο)<sup>47</sup>.

6) Εργαστηριακός έλεγχος. Εργαστηριακές εξετάσεις στην περίπτωση της οξείας κνίδωσης δεν ενδείκνυνται<sup>9,38,47</sup> καθώς είναι καλοήθης αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση. Σε περίπτωση που το ιστορικό υποδεικνύει αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I, οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού μπορεί να αποβούν χρήσιμες, τονίζεται όμως ότι δεν ενδείκνυνται όμως ως τεστ διαλογής.

Εξετάσεις όπως γενική αίματος, ΤΚΕ, AST/ALT, ολική IgE, C4, ANA, C1inh και βιοψία δέρματος μπορεί να επιβεβαιώσουν εναλλακτικές διαγνώσεις ή υποκείμενες καταστάσεις και ενδείκνυνται μόνον όταν επιβάλλονται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση<sup>9,13</sup>.

### Αντιμετώπιση

Αν και οι υποκατηγορίες της κνίδωσης εκκλύονται από μια μεγάλη ποικιλομορφία παραγόντων, η αντιμετώπιση ακολουθεί

μερικές βασικές αρχές. Αυτές είναι:

- Αναγνώριση και απομάκρυνση των υποκείμενων αιτιών (λοιμώξεις, φλεγμονές, αυτοαντισώματα) όπου είναι εφαρμόσιμο.
- Αποφυγή ή εξουδετέρωση του εκλυτικού παράγοντα (φάρμακα, φυσικοί παράγοντες, στρες)
- Αναστολή της δράσης των μεσολαβητών των σιτευτικών κυττάρων

Πρακτικά στην οξεία κνίδωση αυτό που συνήθως συμβαίνει είναι η διακοπή και αποφυγή του ενοχοποιούμενου σκεύασματος ενώ καλό είναι να αναθεωρείται η λίστα φαρμάκων του ασθενούς και η διακοπή των μη απαραίτητων. Όσον αφορά την αναστολή των μεσολαβητών τα αντιισταμινικά αποτελούν το επίκεντρο της θεραπείας της οξείας κνίδωσης<sup>8,11,13,38</sup>.

#### Γενικά μέτρα<sup>48</sup>

Μη ειδικοί εκλυτικοί παράγοντες, όπως η υπερθέρμανση, το στρες, το αλκοόλ (μέσω δερματικής αγγειοδιαστολής και αυξημένης μετάδοσης των μεσολαβητών της κνίδωσης), φάρμακα υποψήφια να επιδεινώσουν την κνίδωση (π.χ. ασπιρίνη και κωδεΐνη) πρέπει να απομακρυνθούν. Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ ασπιρίνης και NSAIDs είναι δύσκολο να εκτιμηθεί αλλά μπορεί να σχετίζεται με την ισχύ της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης και τη δόση. Τα NSAIDs πρέπει να αποφευχθούν σε ευαίσθητους στην ασπιρίνη ασθενείς με κνίδωση. Οι αναστολείς MEA πρέπει να αποφεύγονται στους ασθενείς με αγγειοοίδημα χωρίς κνίδωση και να χρησιμοποιούνται με προσοχή στην κνίδωση εάν συνοδεύεται από αγγειοοίδημα. Τα οιστρογόνα πρέπει να αποφεύγονται στο κληρονομικό αγγειοοίδημα. Μαλακτική αντικνησμώνης ηοσιόν καλαμίνης ή 1% μενθόλης σε υδατική κρέμα, μπορεί να

είναι καταπραϋντική<sup>48</sup>.

Υπενθυμίζεται ότι η οξεία κνίδωση είναι μια αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση και η θεραπεία στοχεύει στην καταστολή των συμπτωμάτων, δηλαδή του κνησμού. Η σωστή πληροφόρηση του ασθενούς είναι σημαντική στην αντιμετώπιση του άγχους που προκαλείται από την έκθεση των πομφών, καθυστεράει τον ασθενή και προλαμβάνει περιττές επανεπισκέψεις σε τμήματα επειγόντων καθώς και χρήση αναποτελεσματικών θεραπειών όπως τοπικά στεροειδή κλπ.

**Αντιισταμινικά:** Αν και με μικρότερη τεκμηρίωση σε σχέση με την χρόνια μορφή της νόσου<sup>49</sup>, τα δεύτερης γενιάς H1 αντιισταμινικά (πχ λεβοσετιριζίνη, δεσλοραταδίνη, φεξοφαιναδίνη, ρουπαταδίνη) αποτελούν την θεραπεία εκλογής. Δρουν ως ανταγωνιστές των H1 υποδοχέων ισταμίνης και έχουν σημαντική δράση στην αλλεργική φλεγμονή (μείωση κνησμού, πομφών, ερυθήματος)<sup>49</sup>, ενώ πρακτικά (οι δεύτερης γενιάς) στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η θεραπεία με H1 αναστολείς ελέγχει τα συμπτώματα στο σύνολο των ασθενών με οξεία κνίδωση εντός τριών εβδομάδων<sup>32</sup>. Η προσθήκη πρεδνιζολόνης 50 mg ημερησίως για τρεις ημέρες (ή 20 mg για 4 ημέρες σε άλλη μελέτη<sup>50</sup>) οδηγεί σε ταχύτερη αποδρομή (αλλά δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα που είναι ούτως ή άλλως ίση)<sup>32</sup> και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε έντονη συμπτωματολογία. Η προσθήκη H2 αναστολέα (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη) παρεντερικά έχει δειχθεί να έχει συνεργική δράση με τα H1 αντιισταμινικά<sup>51</sup> και θεωρείται ότι περιστασιακά μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο ανθεκτικών συμπτωμάτων και μέσω της per os χορήγησης<sup>52</sup>. Συνοψίζοντας, συνιστάται η χορήγηση ενός H1 αναστολέα μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων, αν

χρηαστεί και σε δόσεις μεγαλύτερες από αυτές που προτείνει η φαρμακευτική εταιρία. Κατά την κρίση του θεράποντος και αναλόγως της συνοσηρότητας μπορεί να προστεθεί πρεδνιζολόνη για 5 ημέρες, ρανιτιδίνη ή και τα δύο.

## Βιβλιογραφία

1. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, και συν.. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
2. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:1-14.
3. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *J Allergy* 1954;25:525-60.
4. Schafer T, Ring I. Epidemiology of urticaria. In: Burr ML, editor. *Epidemiology of clinical allergy: monographs in allergy*. Basel: Karger, 1993: 49-60.
5. Paul E, Greilich KD, Dominante G. Epidemiology of urticaria. *Monogr Allergy* 1987; 21: 87-115
6. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Lifermann V, και συν.. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 319-23.
7. Epidemiology by Johannes Ring, Liliana Cifuentes, and Matthias Mohrenschlager in *Urticaria and angioedema* / edited by Allen P. Kaplan, Malcolm W. Greaves. - 2nd ed 2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
8. Frigas E Park MA Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:239-50.
9. Acute Urticaria by Ruth A. Sabroe in *Urticaria and angioedema* / edited by Allen P. Kaplan, Malcolm W. Greaves. - 2nd ed 2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
10. Varadarajulu, S., Urticaria and angioedema. Controlling acute episodes, coping with chronic cases. *Postgrad Med*, 2005;117: p. 25-31.
11. Krishnaswamy, G. and G. Youngberg, Acute and chronic urticaria. Challenges and considerations for primary care physicians. *Postgrad Med*, 2001;109 : p. 107-8, 111-4, 119-23.
12. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol*. Jun 2008;49:58-64.
13. Dibbern, D.A., Jr., Urticaria: selected highlights and recent advances. *Med Clin North Am*, 2006;90 : p. 187-209.
14. Bhalla, M. and G.P. Thami, Delayed diagnosis of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor induced angioedema and urticaria. *Clin Exp Dermatol*, 2003;28 : p. 333-4.
15. Grattan, C.E., The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol*, 2004;29 : p. 217-21.
16. Howard, P.J. and M.R. Lee, Beware betaadren-ergic blockers in patients with severe urticaria! *Scott Med J*, 1988;33 : p. 344-5.
17. Rook A. The historical background. In: Warin RP, Champion RH. *Urticaria*. London: Saunders, 1974: 1-9.
18. What Is Urticaria? Anatomical, Physiological, and Histological Considerations and Classification by Ruth A. Sabroe, Malcolm W. Greaves in *Urticaria and angioedema* Allen P. Kaplan, Malcolm W. Greaves. - 2nd ed 2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
19. Stevenson, D, Sanchez-Borges, M, Szczeklik, A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:177.
20. Stevenson D. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004 ;491- 505
21. Barnes: Asthma and COPD Basic Mechanisms and Clinical Management, 2nd ed 22 Grattan C. Aspirin-sensitive urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:123-127.
23. Chan CL, Jones RL, Lau HYA. Characterisation of prostanoid receptors mediating inhibition of histamines release from anti-IgE-activated rat peritoneal mast cells. *Br J Pharmacol* 2000;129:589-597.
24. Mastalerz L, Setkowicz, M, Sanak, M, Szczeklik A: Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771-5.
25. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:468-472.
26. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Berkes EA Clin Rev Allergy Immunol* 2003 Apr;24:137-48.
27. Bara MT, και συν.. Allergic reactions due to ibuprofen in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:66-67.
28. Harads S, Horikawa T, Ashida M, και συν.. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and

- exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145:336–339.
29. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol*. Jan 1998;134:41-6.
  30. Fox RW. Chronic urticaria: mechanisms and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2001;22: 97–100.
  31. D.A. Dibern, Jr, S.C. Dreskin Urticaria and angioedema: an overview / *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 141–162.
  32. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C και συν.. Acute urticaria-clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996; 76:295-297.
  33. Heberden W. Of the nettle rash. In: *Medical transactions, vol. 2. 1772. p. 173.*
  34. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, και συν.. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483–523.
  35. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: long term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367–77.
  36. Sampson HA, Mu oz-Furlong A, Campbell RL, και συν.. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391– 397.
  37. Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining urticarial dermatitis. A subset of dermal hypersensitivity reaction. *Arch Dermatol* 2006; 142:29–34.
  38. Grattan C, Powell S, Humphreys F, και συν.. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-14.
  39. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, και συν.. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1575-80.
  40. Kozel MM, Moein MC, Mekkes JR, και συν.. Evaluation of a clinical guideline for the diagnoses of physical and chronic urticaria and angioedema. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 270-4.
  41. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, και συν.. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869–73.
  42. Kaplan, A.P. and M.W. Greaves, Angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 2005.53 : p. 373-88; quiz 389-92.
  43. Guldbakke KK, Khachemoune A. Etiology, classification, and treatment of urticaria. *Cutis*. Jan 2007;79:41-9.
  44. Winters M Initial Evaluation and Management of Patients Presenting with Acute Urticaria or Angioedema From American Academy of Emergency Medicine> Guidelines and Position Statements.
  45. Bentsianov, B.L., και συν..,The role of fiberoptic nasopharyngoscopy in the management of the acute airway in angioneurotic edema. *Laryngoscope*, 2000.110 (12): p. 2016-9.
  46. Ishoo, E., και συν..,Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999.121: p. 263-8.
  47. Winters M Initial Evaluation and Management of Patients Presenting with Acute Urticaria or Angioedema From American Academy of Emergency Medicine> Guidelines and Position Statements.
  48. C.E.H. Grattan and F. Humphreys\* on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children *British Journal of Dermatology* 2007 157, pp1116–1123.
  - 49 Simons E R Urticaria: Principles of Antihistamine Treatment in Urticaria and angioedema – 2nd ed 2009 by Informa Healthcare USA, Allen P. Kaplan, Malcolm W. Greaves. Inc 50 Pollack CV Jr, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med*. 1995;26 :547-551.
  51. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ και συν.. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med*. Nov 2000;36:462-8.
  52. J uregui I, Ferrer M, Montoro J, και συν.. Antihistamines in the treatment of chronic

## ΧΡΟΝΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ

### Ορισμός

Η χρόνια κνίδωση αποτελεί μία κοινή και κατά κανόνα «αθώα» δερματολογική πάθηση, ιδιαίτερα όμως δύστροπη τόσο για τον ασθενή, εξαιτίας του κνησμού, του αισθητικού αποτελέσματος και των ενδεχόμενων περιορισμών, όσο και του θεράποντος ιατρού, λόγω της κατά κανόνα αδυναμίας του να προσδιορίσει την αιτία, να παρέμβει δραστικά, αλλά και να παράσχει ικανοποιητικές απαντήσεις στα ερωτήματα των ασθενών του. Παραδοσιακά, η χρόνια κνίδωση ορίζεται ως η παρουσία πομφών, με ή χωρίς την παρουσία αγγειοοιδήματος, καθημερινά ή έστω τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας, για τουλάχιστον έξι εβδομάδες. Περίπου το 40% των ασθενών αναφέρουν την εμφάνιση μόνο εξανθήματος, ενώ στο 50% περίπου συνυπάρχουν η κνίδωση και το αγγειοοίδημα. Τέλος, στο 10% των ασθενών η νόσος εκδηλώνεται σαν μεμονωμένο αγγειοοίδημα<sup>1,2</sup>. Η διαλείπουσα κνίδωση, δηλαδή η κνίδωση που διαρκεί μέρες ή εβδομάδες με μεσοδιαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων που διαρκούν από μέρες έως και έτη αποτελεί μια διακριτή οντότητα λιγότερο μελετημένη και όχι σαφώς οριζόμενη και για λόγους ευκολίας θα εξετασθεί μαζί με τη χρόνια κνίδωση. Στις ανωτέρω περιπτώσεις δεν αναγνωρίζεται IgE μεσολαβούμενη ευαισθητοποίηση σε εξωτερικό παράγοντα που να συσχετίζεται με την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

### Ταξινόμηση

Μία κλινική ταξινόμηση της χρόνιας κνίδωσης προτείνεται στον Πίνακα 1<sup>3</sup>. Τονίζεται ότι η ταξινόμηση αυτή στηρίζεται

σε παλαιότερη θεώρηση, δεδομένου ότι με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, ο όρος χρόνια κνίδωση παραπέμπει σε χρόνια αυθόρμητη κνίδωση.

Ο παραπάνω γενικός ορισμός κατά κανόνα περιλαμβάνει και τις αποκαλούμενες φυσικές κνιδώσεις, στις οποίες τα συμπτώματα εκδηλώνονται και αναπαράγονται μετά από συγκεκριμένο φυσικό εκλυτικό ερέθισμα, όπως είναι ο δερμογραφισμός, η κνίδωση εκ ψύχους, η κνίδωση εκ πίεσης, οι οποίες όμως θα εξετασθούν ως ξεχωριστές οντότητες. Η διάκριση μεταξύ των διαφορετικών αυτών οντοτήτων, χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης και φυσικών κνιδώσεων, είναι ουσιώδης, αλλά και κατά κανόνα δυσχερής λόγω της συχνής συνύπαρξής τους. Η δυσκολία αυτή γίνεται ιδιαίτερα εμφανής στην περίπτωση της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσης (DPU – Delayed Pressure Urticaria) για δύο κυρίως λόγους. Ο πρώτος λόγος αφορά την παθογένεια της DPU, όπου παρατηρείται αντίδραση επιβραδυνόμενης φάσης μετά τον αρχικό εκλυτικό παράγοντα και ο δεύτερος λόγος είναι επιδημιολογικός και αφορά τη συχνότητα συνύπαρξής τους, η οποία σύμφωνα με ορισμένες μελέτες ανέρχεται στο 40% των ασθενών με χρόνια κνίδωση<sup>2</sup>.

Επίσης η κνιδωτική αγγειίτιδα αποτελεί μία παθολογική οντότητα που συχνά περιλαμβάνεται στο φάσμα της χρόνιας κνίδωσης, λόγω του ότι είναι δυσδιάκριτη κλινικά, θα εξετασθεί όμως σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

Στις σπάνιες περιπτώσεις όπου μία άι-

### Πίνακας 1. Ταξινόμηση χρόνιας κνίδωσης

Αυθόρμητη χρόνια κνίδωση	Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση Χρόνια αυτοάνοση κνίδωση Δευτεροπαθής κνίδωση
Φυσικές κνιδώσεις	Δερμογραφισμός Κνίδωση εκ ψύχους Χολινεργική κνίδωση Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας Κνίδωση εκ πίεσεως Ηλιακή κνίδωση Υδατογενής κνίδωση
Κνιδωτική αγγειίτιδα	

ήν νόσος, όπως για παράδειγμα νόσος κολληαγόνου ή κακοήθεια ή λοίμωξη αναγνωρίζεται ως αιτία της χρόνιας κνίδωσης και η αντιμετώπιση αυτής της υποκείμενης νόσου, εφόσον αυτό είναι δυνατό, εξαλείφει τα συμπτώματα της κνίδωσης, τότε χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής κνίδωση. Μια άλλη περίπτωση δευτεροπαθούς χρόνιας κνίδωσης είναι αυτή που συνδέεται με τρόφιμα εφόσον, ο αποκλεισμός των συγκεκριμένων τροφίμων από το διαιτολόγιο του ασθενούς οδηγεί σε σημαντικό περιορισμό, αν όχι σε πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων.

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί μια διακριτή μορφή χρόνιας κνίδωσης που αποκαλείται χρόνια αυτοάνοση κνίδωση και η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία IgG αντισωμάτων ειδικών έναντι της α-αλβύσου του υψηλής συγγένειας υποδοχέα της IgE ή σπανιότερα έναντι της ίδιας της IgE, και η οποία θα

αναλυθεί στη συνέχεια σε αυτό το κεφάλαιο.

Όλες οι περιπτώσεις χρόνιας κνίδωσης που δεν είναι δυνατόν να υπαχθούν σε μία από τις πιο πάνω περιπτώσεις χαρακτηρίζονται με τον όρο χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση και επίσης θα εξετασθούν στη συνέχεια.

### Επιδημιολογία

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία όσον αφορά τον επιπολασμό της χρόνιας κνίδωσης, που υπολογίζεται στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου στο 1%, με τις γυναίκες να υπερτερούν σε αναλογία 2:1. Η μέση διάρκεια της νόσου είναι 3-5 χρόνια και στον 1 στους 5 ασθενείς τα συμπτώματα επιμένουν για πάνω από 20 χρόνια. Είναι πιο συχνή στους ενήλικες από ότι στα παιδιά, με τις γυναίκες μέσης ηλικίας να είναι η ομάδα που προσβάλλεται συχνότερα<sup>2,4</sup>.

## Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση

### Ορισμός – ταξινόμηση

Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση χαρακτηρίζεται η κοινή χρόνια κνίδωση στην οποία δεν ανευρίσκεται σαφής αιτία. Οι ασθενείς με χρόνια κνίδωση υποβάλλονται συχνά σε εξαντλητικούς εργαστηριακούς ελέγχους προκειμένου να αποκλειστεί το ενδεχόμενο υποκείμενης συστηματικής νόσου που να αιτιολογεί ή να επιδεινώνει τα συμπτώματα, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτό δεν καθίσταται δυνατό.

Παρόλα αυτά, περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών αναγνωρίζουν επιβαρυντικούς παράγοντες, τους οποίους συνδέουν με εξάρσεις της νόσου ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Οι πιο κοινοί από αυτούς τους παράγοντες είναι φάρμακα, όπως η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, με τους μισούς περίπου ασθενείς να αναφέρουν υποτροπή ή εξάρση των συμπτωμάτων μετά τη λήψη ασπιρίνης, λοιμώξεις, ψυχικό stress, τροφές και κατανάλωση αλκοόλ, ενώ περίπου το 20% των γυναικών αναφέρουν αύξηση της ενεργότητας της νόσου προεμμηνόρρυσιακά ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης.

### Επιδημιολογία

Παραδοσιακά περίπου στο 80-90% των ασθενών η χρόνια κνίδωση χαρακτηριζόταν ως ιδιοπαθής. Μετά την ανίχνευση όμως ειδικών IgG αυτοαντισωμάτων έναντι του υψηλής συγγένειας υποδοχέα της IgE (FcεRI) και συγκεκριμένα έναντι της α-αλβύσου, ή έναντι της ίδιας της IgE (ομόκληρου του μορίου) και την αιτιολογική τους συσχέτιση με την παθογένεια της νόσου, οι συσχετισμοί έχουν μεταβληθεί. Έτσι πλέον μόνο στο 50-60% των

ασθενών που χαρακτηριζόταν ότι πάσχει από χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση δεν ανευρίσκεται σαφής αιτία. Να σημειωθεί ότι τα άτομα αυτά δεν παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ατοπίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό<sup>40</sup>.

### Αιτιολογία - Παθογένεια

Όπως και σε όλες τις περιπτώσεις κνίδωσης, τα βασικά παθοφυσιολογικά συμβάντα που οδηγούν στην εμφάνιση πομφού/ αγγειοοιδήματος είναι η αγγειοδιαστολή, η αύξηση της αιματικής ροής, η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και τελικά το οίδημα του χορίου ή και του υποδορίου ιστού, λόγω της απελευθέρωσης ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών, όπως αυτοί αναλύθηκαν στο κεφάλαιο 1. Οι δύο κύριες κατηγορίες κυττάρων που ενοχοποιούνται για την απελευθέρωση αυτών των μεσολαβητών και κατέχουν ρόλο κλειδί στην παθογένεια της χρόνιας κνίδωσης είναι τα σιτευτικά και τα βασεόφιλα. Ιστορικά η έρευνα επικεντρώθηκε στην αναγνώριση φυσικών εκλυτικών ερεθισμάτων ή και αλληργιογόνων που να ερμηνεύουν την εκδήλωση και επιμονή των συμπτωμάτων της χρόνιας κνίδωσης. Αν και αυτό ισχύει σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στις φυσικές κνιδώσεις, στους περισσότερους ασθενείς δεν αναγνωρίζεται εξωτερικό εκλυτικό ερέθισμα.

**Σιτευτικά:** Η παθολογική ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων φαίνεται να αποτελεί το πρωταρχικό συμβάν στις περισσότερες μορφές κνίδωσης.

Τα ανθρώπινα σιτευτικά προέρχονται από το αρχέγονο πολυδύναμο CD34+ αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού των οστών και

ωριμάζουν στους περιφερικούς ιστούς με την επίδραση του παράγοντα SCF (Stem Cell Factor), συνδέτη του Kit. Τα σιτευτικά διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες ανάλογα με το είδος των πρωτεασών που περιέχονται στα εκκριτικά κοκκία τους.

α) Τα σιτευτικά του συνδετικού ιστού που περιέχουν τρυπτάση μαζί με χυμάση, καρβοξυπεπτιδάση και καθεψίνη G και ανευρίσκονται κυρίως στο δέρμα και στην υποβλεννογόνια στοιβάδα του γαστρεντερικού σωλήνα και β) τα βλεννογόνια σιτευτικά, των οποίων η κύρια πρωτεάση είναι η τρυπτάση και εντοπίζονται κυρίως στο βλεννογόνο του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Ποιοι παράγοντες οδηγούν τα σιτευτικά προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση διαφοροποίησης είναι άγνωστο, φαίνεται όμως ότι έχουν σχέση με το μικροπεριβάλλον ωρίμανσής τους και είναι ανεξαρτητοί από τον SCF.

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία για το κατά πόσο ο αριθμός των σιτευτικών στους ιστούς είναι αυξημένος ή όχι στη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση. Αρχικές μελέτες έκαναν λόγο για αυξημένο αριθμό σιτευτικών σε βιοψίες δέρματος από την περιοχή του πομφού σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση, έως και 10 φορές, καθώς και αυξημένα επίπεδα ιστικής ισταμίνης, που δε συσχετίζεται με αντίστοιχη αύξηση της ισταμίνης του ορού, τόσο σε περιοχές βλάβης όσο και σε υγιές δέρμα σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες<sup>5,6</sup>. Η τελευταία παρατήρηση πάντως θα μπορούσε να αποδοθεί σε διήθηση από βασεόφιλα ή ακόμα σε αυξημένη περιεκτικότητα ισταμίνης ανά κύτταρο. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης σε περιοχή εξανθήματος ανευρέθησαν σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση<sup>7</sup>. Άλλες μελέτες με τη χρήση τρυπτάσης ως δείκτη απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα ανωτέρω

αποτελέσματα, ενώ υπάρχουν και αναφορές για μειωμένο αριθμό ιστικών σιτευτικών<sup>8</sup>.

Αν και ο αριθμός των σιτευτικών δε φαίνεται να είναι αυξημένος, η απελευθέρωση των μεσοπλαβητών τους επηρεάζεται. Έτσι έχει δειχθεί αύξηση της ικανότητάς τους για αποκοκκίωση μετά από την έκθεσή τους σε παράγοντα 48/80 στη φάση έξαρσης της νόσου, που υποχωρεί όμως κατά την ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ εάν χρησιμοποιηθεί κωδεΐνη αυτή η αύξηση της ικανότητας των σιτευτικών προς αποκοκκίωση διατηρείται, ακόμη και όταν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός<sup>9,10</sup>.

**Βασεόφιλα:** Ο ρόλος των βασεόφιλων στη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση υποστηρίζεται από αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα.

Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται βασηοπενία περιφερικού αίματος και μάλιστα ο αριθμός των βασεόφιλων έχει συσχετιστεί αρνητικά με τη βαρύτητα της κνίδωσης από ορισμένους συγγραφείς<sup>11,12</sup>. Φυσιολογικά ο αριθμός των βασεόφιλων αντιπροσωπεύει περίπου μόνο το 1% των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων. Ενώ βασεοφιλία παρατηρείται σε διάφορες καταστάσεις, όπως χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, ενδοκρινοπάθειες και λοιμώξεις, η βασηοπενία έχει συσχετισθεί μόνο με αναφυλαξία και κνίδωση<sup>13</sup>. Μία πιθανή εξήγηση που έχει προταθεί είναι η συγκέντρωση βασεόφιλων στο δέρμα. Η παρουσία βασεόφιλων τόσο σε υγιές δέρμα όσο και σε περιοχές βλάβης ασθενών με χρόνια κνίδωση έχει δειχθεί με τη χρήση του αντισώματος BB1 που είναι ειδικό για αυτό τον κυτταρικό τύπο<sup>8,14</sup>. Μία άλλη πιθανή εξήγηση που αφορά όμως ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση κνίδωση, είναι η αποκοκκίωση ή εξουδετέρωση των βασεοφίλων από κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα<sup>15</sup>. Ο Caproni και συνεργάτες έδειξαν αυξημένο αριθμό βασεόφιλων

στο δέρμα ασθενών με χρόνια αυτοάνοση κνίδωση μετά από δοκιμασία αυτόλογου ορού σε αντίθεση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες<sup>16</sup>. Η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών βρέθηκε να αυξάνει ταχύτητα τον αριθμό των βασεόφιλων στο περιφερικό αίμα, κάτι που επίσης συνηγορεί υπέρ της συσσώρευσής τους στο δέρμα<sup>11</sup>.

Μία από τις πιο ισχυρές ενδείξεις που συνηγορεί υπέρ της συμμετοχής των βασεόφιλων στη παθογένεια της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης είναι το παράδοξο φαινόμενο της καταστολής της έκκρισης ισταμίνης μέσω της οδού ενεργοποίησης του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE (FcεRI), από τα βασεόφιλα, η οποία μάλιστα φαίνεται να αποτελεί δείκτη ενεργότητας της νόσου. Αντίθετα δεν παρατηρείται διαφορά στην απελευθέρωση ισταμίνης μέσω οδών ανεξάρτητων του υποδοχέα FcεRI, όπως ο παράγοντας 48/40, η βραδυκινίνη, και το MCP-1, κάτι που συνηγορεί υπέρ ανεπάρκειας σε κάποιο σημείο της οδού μέσω FcεRI<sup>17-19</sup>. Νεότερα δεδομένα κάνουν λόγο για διαταραχή στην έκφραση της κινάσης της τυροσίνης Syk που επάγει την ενδοκυττάρια μεταγωγή του μηνύματος μετά την ενεργοποίηση του FcεRI και των SHIP-1 και SHIP -2 που αποτελούν γνωστούς αναστολείς ενεργοποίησης κυττάρων της αιμοποιητικής σειράς<sup>20-22</sup>. Πρόφατα δείχθηκε ένα διπολικό προφίλ των βασεόφιλων στη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση σχετιζόμενου με την μέσω FcεRI απελευθέρωση ισταμίνης. Στους μισούς περίπου ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ικανότητας απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα και χαρακτηρίστηκαν ως μη αντιδρώντες, ενώ στους υπόλοιπους η έκκριση ισταμίνης ήταν φυσιολογική και χαρακτηρίστηκαν ως αντιδρώντες. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα SHIP -2 ήταν αυ-

ξημένα στα βασεόφιλα των μη αντιδρώντων σε αντιδιαστολή με τα επίπεδα SHIP -1 που ήταν αυξημένα στα βασεόφιλα των αντιδρώντων δοτών<sup>20</sup>.

Άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στα επίπεδα των επιφανειακών δεικτών ενεργοποίησης των βασεόφιλων CD63, CD69 και CD203c τα οποία ανευρίσκονται ελαφρώς αυξημένα σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και μάλιστα συγκρίσιμα με αυτά αλλεργικών ατόμων. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η επαγωγή έκφρασης των πιο πάνω επιφανειακών δεικτών δεν σχετίζεται με την παρουσία αυτοανοσίας<sup>23</sup>.

**Κυτταρική διήθηση και κυτταροκίνες μικροπεριβάλλοντος:** Κοινός παρανομαστής σε όλες της ιστολογικές εξετάξεις δέρματος από σημεία βλάβης, είναι η περιαγγειακή διήθηση που περιβάλλει μικρά φλεβίδια στο χόριο με υπεροχή των CD4+ λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων και απουσία Β κυττάρων. Επίσης, είναι παρόντα ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα, αν και ο αριθμός των ηωσινόφιλων μπορεί να ποικίλει αρκετά, καθώς και των CD8+. Ακόμα και όταν δεν ανευρίσκονται ηωσινόφιλα είναι δυνατόν να ανιχνεύεται, στα δύο τρίτα περίπου των ασθενών, μείζονα κατιονική πρωτεΐνη εντός των βλαβών. Επίσης η παρουσία βασεόφιλων έχει δείχθει με τη χρήση του BB1 αντισώματος. Επομένως η κυτταρική διήθηση προσομοιάζει ποιοτικά με αυτή που παρατηρείται στην επιβραδυνόμενη φάση της IgE αντίδρασης υπερευαισθησίας, αν και ποσοτικά διαφέρει, με τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα να επικρατούν συγκριτικά, στην περίπτωση της χρόνιας κνίδωσης<sup>8</sup>.

Η συσσώρευση αυτών των κυττάρων προϋποθέτει την απελευθέρωση κυτταροκινών και χημειοκινών στο σημείο της βλάβης και την ενεργοποίηση μορίων προ-

σκόλησης, τόσο στα κύτταρα του αίματος που μεταναστεύουν προς τους ιστούς, όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Πηγές χημειοκινών αποτελούν τα σιτευτικά και τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα τελευταία ενεργοποιούνται τόσο από το δίκτυο των κυτταροκινών, όπως IL-4, IL-1, και TNF- $\alpha$ , όσο και από αγγειοδραστικούς παράγοντες, όπως η ισταμίνη και τα ηευκοτριένια που απελευθερώνονται από τα σιτευτικά. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων υποδηλώνεται από την έκφραση μορίων προσκόλησης και E σελεκτινών σε ιστολογικές εξετάσεις από περιοχές κνιδωτικού εξανθήματος. Η ενεργοποίηση των ιντεργκρινών και σελεκτινών, η κύλιση των κυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, η σταθερή προσκόληση και τελικά η διαπίδυση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί στη μετανάστευση των κυττάρων της αιμοποιητικής σειράς από το αίμα προς τους ιστούς. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί στην παραγωγή C5a, που δρα τόσο στα σιτευτικά και βασεόφιλα προς απελευθέρωση μεσοθηλιακών, όσο και σαν χημειοτακτικός παράγοντας για την προσέλκυση ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και ηωσινόφιλων.

Τέλος αν και οι δερματικές διηθήσεις προσομοιάζουν με την επιβραδυνόμενη φάση άμεσου τύπου υπερευαισθησίας, το προφίλ των κυτταροκινών στη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση δεν τείνει προς Th2, αλλά φαίνεται ότι επικρατεί ένα Th0 ή ένα μικτό Th1/Th2 προφίλ με την παραγωγή IFN- $\gamma$ , IL-4 και IL-5<sup>24</sup>.

**Χρόνια κνίδωση και μηχανισμός πήξης:** Τα τελευταία χρόνια γίνεται ιδιαίτερος λόγος σχετικά με το ρόλο των μηχανισμών πήξης και ινωδόλυσης στην παθογένεια της χρόνιας κνίδωσης.

Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα η θρομβί-

νη δημιουργεί οίδημα μέσω της αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας, τόσο άμεσα, με απευθείας δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όσο και έμμεσα, μέσω απελευθέρωσης μεσοθηλιακών φλεγμονής. Αυτή η δράση περιορίζεται με τη χρήση αντιισταμινικών. Επίσης διαπιστώθηκε ότι η θρομβίνη ευοδώνει την αποκοκίωση των σιτευτικών. Επιπλέον πρόσφατες μελέτες έδειξαν σημαντικά αυξημένα μέσα επίπεδα θραυσμάτων προθρομβίνης F1+2, καθώς και του παράγοντα VII<sub>a</sub> σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες, σε αντιδιαστολή με τα επίπεδα XII<sub>a</sub> που ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν μεταβολές στην εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης στη χρόνια κνίδωση<sup>25-27</sup>.

Όσον αφορά τον ρόλο της ινωδόλυσης στη χρόνια κνίδωση τα αποτελέσματα στη διεθνή βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Μία μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα D-dimer σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ άλλοι ερευνητές αμφισβήτησαν τη συμμετοχή του ινωδολυτικού συστήματος στην παθογένεια της νόσου, δεδομένου ότι απέτυχαν να αποδείξουν οποιαδήποτε μεταβολή στα επίπεδα ενεργοποιητών του πλάσμινογόνου, όπως η ουροκινάση, του διαλυτού της υποδοχέα του CD87 και του αναστολέα 1 της ενεργοποίησης του πλάσμινογόνου<sup>28</sup>. Απαιτείται περαιτέρω και σε βάθος διερεύνηση για την αποσαφήνιση αυτού του ζητήματος.

**Ορμονικοί παράγοντες:** Η ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση έχει συσχετισθεί κατά καιρούς με μεταβολές στα επίπεδα γενετικών ορμονών, όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια του μηνιαίου κύκλου σε θήλεις ασθενείς. Να σημειωθεί ότι η χρόνια κνίδωση είναι περίπου δύο φορές πιο συ-

χνή στις γυναίκες από ότι στους άντρες. Μεταβολές στο νευρο-ενδοκρινικό άξονα πιθανόν να εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Πρόσφατα διερευνήθηκε ο ρόλος της διυδροεπιανδροστερόνης και του σουλφατιδίου της διυδροεπιανδοστερόνης, αλλά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Μελετητές έδειξαν ότι τα επίπεδα των ανωτέρω ανδρογόνων στον ορό είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες, έχει όμως υποστηριχτεί ότι αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο χρόνιο stress που προκαλείται από τη νόσο. Να σημειωθεί ότι μειωμένα κυκλοφορούντα επίπεδα αυτών των ορμονών έχουν δείχθει και σε άλλες ανοσομεσοθαβούμενες χρόνιες νόσους, όπως η ατοπική δερματίτιδα και το άσθμα<sup>29</sup>.

**Λοιμώσεις:** Η συμμετοχή χρόνιων λοιμώξεων, όπως βακτηριακές λοιμώξεις π.χ. του ρινοφάρυγγα ή λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ιογενείς λοιμώξεις και μυκητιάσεις στην παθογένεια της χρόνιας κνίδωσης έχει γίνει αντικείμενο ευρείας συζήτησης στη διεθνή βιβλιογραφία, όμως τα συμπεράσματα είναι κάθε άλλο παρά κατατοπιστικά. Η διαφορετική μεθοδολογία όσον αφορά τα κριτήρια ένταξης, τα διαγνωστικά tests και τα κριτήρια αξιολόγησης, αλλά και η υπεραπλουστευμένη ανάληψη των εκλυτικών ερεθισμάτων σε μία κατά κανόνα πολυπαράγοντική νόσο καθιστούν επισφαλή τη συγκριτική αξιολόγηση των δημοσιευμένων μελετών.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί ίσως τον πιο πολυσυζητημένο λοιμώδη παράγοντα που έχει συσχετισθεί με τη χρόνια κνίδωση, είτε αιτιολογικά είτε με τη μορφή της επιδείνωσης των συμπτωμάτων. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση της λοίμωξης από

*H. pylori* σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση από ότι στο γενικό πληθυσμό<sup>30</sup>. Παρόλα αυτά η ανοσολογική απόκριση έναντι του *H. pylori* μπορεί να διαφέρει στη χρόνια κνίδωση. Ασθενείς με χρόνια κνίδωση και λοίμωξη από *H. pylori* παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ειδικών ανοσοσφαιρινών IgG και πιθανόν IgA, έναντι της σχετιζόμενης με το *H. pylori* λιποπρωτεΐνης Ipp20 και διαφορετικό προφίλ ενεργοποίησης των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από ασθενείς με λοίμωξη από *H. pylori* χωρίς κνίδωση<sup>31</sup>. Επιπλέον μελέτες σχετικά με την επίδραση της χορήγησης αντιβιοτικής αγωγής με σκοπό την εκρίζωση του *H. pylori* στην πρόγνωση της κνίδωσης, υποστηρίζουν ότι η επιτυχής εκρίζωση αυξάνει την πιθανότητα ελέγχου των συμπτωμάτων, όμως άλλες μελέτες δεν ανευρίσκουν καμία διαφορά<sup>32</sup>.

Όσον αφορά τις ιογενείς λοιμώξεις, λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Α, Β και σε μικρότερο βαθμό τον C, έχει κατά καιρούς συσχετιστεί με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση. Παρόλα αυτά στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει καταδειχθεί σαφής παθογενετική συσχέτιση ιογενούς λοίμωξης με χρόνια κνίδωση και ο ιολογικός έλεγχος των κνιδωτικών ασθενών καταλήγει σε αποτελέσματα ανάλογα με αυτά του γενικού πληθυσμού<sup>31</sup>.

Επίσης μυκητιάσεις έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την παθογένεια της νόσου. Στο παρελθόν η παρουσία *Candida albicans* στο γαστρεντερικό θεωρούνταν σημαντικός εκλυτικός παράγοντας, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες έχουν αποτύχει να επιβεβαιώσουν αιτιολογική συσχέτιση<sup>33</sup>.

**Ο ρόλος της διατροφής:** Η τροφική αλληλεργία αναγνωρίζεται ως μία κοινή αιτία οξείας κνίδωσης, όμως τα δεδομένα για

το ρόλο της διατροφής στη χρόνια κνίδωση είναι αντιφατικά. Οι τροφές έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες της χρόνιας κνίδωσης με μη IgE μηχανισμό. Μάλιστα έχει διατυπωθεί η άποψη, η οποία όμως έχει συναντήσει ευρεία αμφισβήτηση, ότι οι περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας κνίδωσης οφείλονται σε ψευδοαλλεργία σε τρόφιμα και λανθασμένα χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς. Ως ψευδοαλλεργία χαρακτηρίζονται οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εμφανίζουν ανάλογα συμπτώματα με αυτά του άμεσου τύπου υπερευαισθησίας, είναι όμως μη-IgE μεσοθαβούμενες. Παρόλα αυτά υπάρχουν διαφορές στην κλινική εικόνα μεταξύ αληθούς αλλεργίας και ψευδοαλλεργίας. Στην τύπου I αλλεργία τα συμπτώματα εκδηλώνονται σύντομα, ακόμα και μέσα σε λίγα λεπτά από την είσοδο του αλλεργιογόνου και δε διαρκούν περισσότερο από 24-48 ώρες, ενώ στην ψευδοαλλεργία τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν ακόμα και μετά από 4 ώρες από την απορρόφηση του τροφίμου και να διαρκούν για περισσότερο από δύο εβδομάδες. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην ψευδοαλλεργία οι δερματικές δοκιμασίες είναι αρνητικές, ενώ μέχρι τώρα δεν έχει διατυπωθεί πειστική εξήγηση σχετικά με τον πιθανό παθογενετικό μηχανισμό. Ψευδοαλλεργιογόνα που έχουν ενοχοποιηθεί ότι προκαλούν ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα κνίδωση είναι χρωστικές τροφίμων, συντηρητικά και γλυκαντικά, αρωματικά συμπλέγματα σε τομάτες, βότανα και κρασί, καθώς και φαινόλες, όπως, σαλικυλικό οξύ, p-υδροξυβενζοϊκό οξύ και βανιλίνη. Επίσης το αλκοόλ και η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά έχουν συσχετισθεί με χρόνια κνίδωση<sup>34,35</sup>. Η βιομηχανία τροφίμων με τη χρήση νέων συντηρητικών και προσθε-

τικών γεύσης αναπτύσσεται συνεχώς, ενώ συγχρόνως η κατανάλωση συσκευασμένων τροφίμων κερδίζει έδαφος στο καθημερινό διαιτολόγιο του σύγχρονου ανθρώπου.

Τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία ποσοστά ανταπόκρισης στις δίαιτες που αποκλείουν τα ψευδοαλλεργιογόνα κυμαίνονται από 31-100%, χωρίς όμως να γίνεται διάκριση μεταξύ πλήρους και μερικής ανταπόκρισης. Μόνο λίγες δημοσιεύσεις κάνουν λόγο για πλήρη ανταπόκριση και στην περίπτωση αυτή τα αναφερόμενα ποσοστά κυμαίνονται μεταξύ 31-71%, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις η ανταπόκριση στη δίαιτα ορίζεται ως ο περιορισμός των συμπτωμάτων ή η μείωση της λαμβανόμενης αγωγής. Η μέθοδος εκλογής για την αναγνώριση των ενοχοποιούμενων τροφών ή συστατικών τροφίμων είναι η ελεγχόμενη διπλή τυφλή πρόκληση. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα αυτών των προκλήσεων είναι απογοητευτικά γιατί μόνο στο 14-19% των ασθενών που ανταποκρίνονται στη δίαιτα, τα συμπτώματα της κνίδωσης υποτροπιάζουν μετά την πρόκληση και μόνο το 25% των ασθενών με θετική πρόκληση αναπτύσσουν συμπτώματα όταν τα απαγορευμένα τρόφιμα αρχίζουν σταδιακά να προστίθενται στη δίαιτα<sup>36</sup>. Πολλοί συγγραφείς αμφισβητούν το ρόλο της διατροφής στην παθογένεια της χρόνιας κνίδωσης, υποστηρίζοντας ότι το ποσοστό των ασθενών που επανειλημμένα αντιδρούν μετά την κατανάλωση ψευδοαλλεργιογόνων είναι εξαιρετικά μικρό. Πιθανόν η κατανάλωση των τροφών και ιδιαίτερα σε μεγάλες ποσότητες να επιδεινώνει προϋπάρχουσα κνίδωση, όμως μια πρωτογενής αιτιολογική συσχέτιση δε φαίνεται να είναι πιθανή<sup>37</sup>.

**Ψυχολογικοί παράγοντες:** Είναι γνωστό ότι η χρόνια κνίδωση ασκεί σημαντική

αρνητική επίδραση στην ποιότητα της ζωής. Αντιστρόφως, σε όσους ασχολούνται με το νόσημα είναι κοινή η πεποίθηση ότι, το ψυχοκοινωνικό stress αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους εκληπτικούς παράγοντες. Η άποψη αυτή είναι παλιά<sup>38</sup>. Πρόσφατες μελέτες κάνουν λόγο για σημαντική ψυχιατρική συννοσηρότητα, η οποία μάλιστα τροπο-

ποιεί την επίδραση της κνίδωσης στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο Ozkan και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το 60% των ασθενών με χρόνια κνίδωση έπασχε από ψυχιατρικό νόσημα, ενώ το 80% συσχετιζε την εμφάνιση συμπτωμάτων με το ψυχικό stress. Ψυχιατρικά νοσήματα που έχουν συσχετισθεί είναι η καταναγκαστική διαταραχή, η κατάθλιψη, η αγχώδης συνδρομή καθώς και μερικές από τις διαταραχές της προσωπικότητας<sup>39,40</sup>.



**Εικόνα 1.** Πρόσφατοι και παλαιότεροι πομφό (σε φάση αποδρομής σε ασθενή με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση).

### Κλινική εικόνα- Φυσική πορεία

Η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση χαρακτηρίζεται από την καθημερινή ή σχεδόν καθημερινή έκθυση πομφών και αγγειοοιδήματος για ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, στο 40% των ασθενών παρατηρείται μόνο κνιδωτικό εξάνθημα, ενώ οι μισοί περίπου αναφέρουν τόσο κνίδωση όσο και αγγειοοίδημα. Τέλος 10% των ασθενών παρουσιάζει μόνο αγγειοοίδημα (Εικόνες 1, 2). Οι πομφό στη χρόνια κνίδωση είναι μα-



**Εικόνα 2.** Ασθενής με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση.



**Εικόνα 3.** Χαρακτηριστικοί πομφοί σε ασθενή με χρόνια αυθόρμητη κνίδωση.

πλακοί, οίδηματώδεις, χρώματος ροζ έως ερυθρού και περιβάλλονται από φωτεινή ερυθρή άλω (Εικόνα 3). Μικρότεροι πομφοί μπορεί να περιβάλλονται από μία λευκωπή άλω εξαιτίας του φαινομένου υποκλινοπής από την αυξημένη αιματική ροή εντός του πομφού, αν και αυτό είναι πιο συχνό στις φυσικές κνιδώσεις και την οξεία κνίδωση. Μπορεί να βρίσκονται σε οποιοδήποτε σημείο του κορμού των άκρων και της κεφαλής. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά έως αρκετά εκατοστά και μπορεί να είναι μεμονωμένοι ή να συρρέουν και να σχηματίζουν μια εικόνα που παρομοιάζεται με γεωγραφικό χάρτη (Εικόνα 4).

Η διάρκεια κάθε πομφού συνήθως δεν υπερβαίνει τις 24 ώρες και η συνήθης διάρκειά τους είναι περίπου 12 ώρες. Οι πομποί συνήθως συνοδεύονται από έντονο κνησμό, ο οποίος όμως συνήθως είναι πιο ήπιος από ότι στην περίπτωση της οξείας κνίδωσης, ενώ σπάνια μπορεί να συνυπάρχει και αίσθημα καύσου ή πόνος και υποχωρούν χωρίς να εγκαταλείπουν υπολειμματική υπέρχρωση. Ο κνησμός παρουσιάζει σημαντική διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας και οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν ότι είναι πιο έντονος τις απογευματινές και βραδινές ώρες. Το αίσθημα καύσου και άλγους σε συνδυασμό με την υπολειμματική υπέρχρωση, όταν περιγραφεί από τον ασθενή, θέτει την υποψία κνιδωτικής αγγειίτιδας.

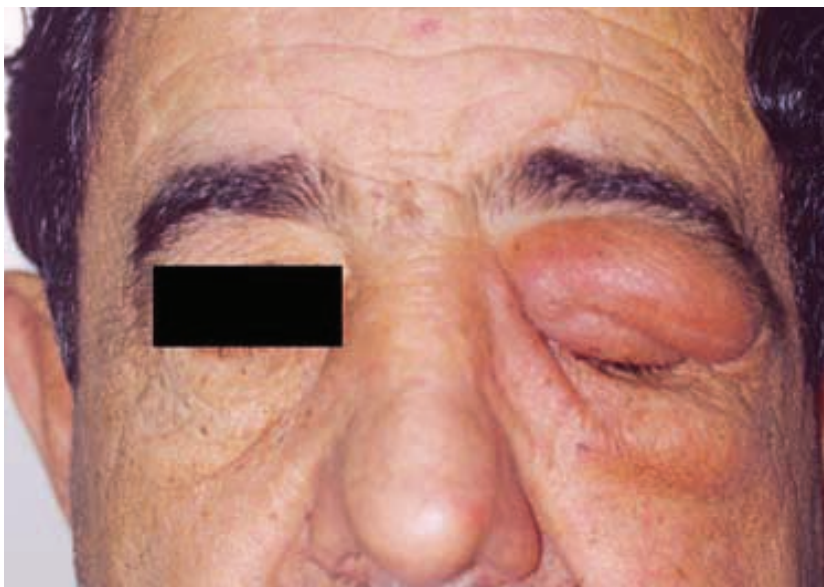
Το αγγειοοίδημα (Εικόνα 5) μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Συνήθως ο κνησμός είναι σημαντικά ηπιότερος από ότι στην περιοχή των πομφών και μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα καύσου ή άλγους, Συνήθως διαρκεί περισσότερο από τους πομπούς, αλλά λιγότερο από 24 ώρες σε ορισμένους ασθενείς όμως μπορεί να διαρκεί έως και 48-72 ώρες. Αν και η εικόνα του αγγειοοιδήματος μπορεί να είναι εντυπωσιακή και να αναστατώνει και να κινητοποιεί τους ασθενείς, σχεδόν ποτέ δεν είναι επικίνδυνο για τη ζωή.

Σε ένα ποσοστό ασθενών 25-30% μπορεί να συνυπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα, όπως κακουχία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, αρθραλγίες, flushing, κεφαλαλγία και αίσθημα προκάρδιων παλμών.

Η εμφάνιση βλαβών είναι αυθόρμητη χωρίς την αναγνώριση σαφούς αιτιολογικού - εκλυτικού παράγοντα, αν και πρέπει να τονιστεί ότι η συνύπαρξη χρόνιας και φυσικών κνιδώσεων είναι συ-



**Εικόνα 4.** Οι πομφό στη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση συχνά συρρέουν και σχηματίζουν εικόνα που μοιάζει με γεωγραφικό χάρτη.



**Εικόνα 5.** Ετερόπλευρο αγγειοίδημα άνω βλεφάρου σε ασθενή με χρόνια αυθόρμητη κνίδωση.

χνή. Ειδικά για την DPU έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι συνυπάρχει σε ένα ποσοστό 40% των ασθενών με χρόνια κνίδωση<sup>2</sup>. Παρόλα αυτά συχνά οι ασθενείς αναγνωρίζουν επιβαρυντικούς - εκκλιτικούς παράγοντες, όπως φάρμακα, τροφές, ψυχικό stress, ηοιμώξεις, έμμηνο ρύση. Τα πιο συνήθη φάρμακα τα οποία οι ίδιοι συνδέουν με την εκδήλωση των συμπτωμάτων είναι η ασπιρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα αντι-

βιοτικά, οι ορμόνες, οι αμφεταμίνες και τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα.

Η νόσος συχνά εκδηλώνεται με εξάρσεις και υφέσεις και μπορεί να υποτροπιάσει μετά από αρκετά χρόνια ύφεσης. Γενικά η κλινική εικόνα είναι επιδεινωμένη τις απογευματινές και βραδινές ώρες. Η μέση διάρκεια της νόσου είναι 3-5 χρόνια, όμως αναφέρεται ότι το 20% των ασθενών εξακολουθούν να έχουν συμπτώματα μετά από 20 χρόνια<sup>1,2,41</sup>.

## Χρόνια αυτοάνοση κνίδωση

### Ορισμός –Ταξινόμηση

Περίπου στους μισούς ασθενείς που παραδοσιακά εντάσσονται στους πάσχοντες από χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση ανιχνεύονται λειτουργικά αντισώματα έναντι της α-αλβύσου του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE ή έναντι της ίδιας της IgE. Τα αντισώματα αυτά έχουν συνδεθεί παθογενετικά με τη χρόνια κνίδωση και οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ότι πάσχουν από χρόνια αυτοάνοση κνίδωση που τα τελευταία χρόνια περιγράφεται ως διακριτή κλινική οντότητα από τη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση. Η λειτουργικότητα αυτών των αντισωμάτων ελέγχεται τόσο *in vitro* με την απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα φυσιολογικών δοτών, όσο και *in vivo*, στην καθημερινή κλινική πράξη, με την ανεύρεση θετικού δοκιμασία αυτόλογου ορού, κατά το οποίο ενίεται ενδοδερμικά ορός του ασθενούς σε περιοχή φυσιολογικού δέρματος. Κριτήριο θετικότητας αποτελεί η χαρακτηριστική αντίδραση πομφού-ερυθήματος στο σημείο της ένεσης<sup>41,42</sup>. Παρόλα αυτά ο χαρακτηρισμός ενός νοσήματος ως αυτοάνοσου προϋποθέτει την αναπαραγωγή του νοσήματος σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, κάτι που δεν έχει γίνει με τη χρήση των αντι-FcεRI και αντι-IgE αντισωμάτων και για το λόγο αυτό η αληθής αυτοάνοση φύση της κνίδωσης μένει να αποδειχθεί<sup>43</sup>.

Επομένως ανάλογα με το είδος των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων διακρίνουμε δύο βασικές κατηγορίες χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης. Ο διαχωρισμός των δύο ομάδων είναι εξαιρετικά δύσκολος και έχει πολύ μικρή αξία στην κλινική πράξη.

Στους περισσότερους ασθενείς (περίπου

90% αυτών με αυτοάνοση κνίδωση) ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της α-αλβύσου του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE, (FcεRI).

Περίπου 9% των ασθενών με χρόνια κοινή κνίδωση έχουν στον ορό τους λειτουργικά αντισώματα έναντι της IgE<sup>41</sup>.

### Επιδημιολογία

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα η αυτοάνοση κνίδωση παρατηρείται περίπου στο 30-50% των ασθενών με παραδοσιακά χαρακτηριζόμενη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και σε ένα 25% περίπου των περιπτώσεων χρόνιας κνίδωσης συνοδικά, συμπεριλαμβανομένων και των φυσικών κνιδώσεων<sup>3</sup>.

Ισχυρή ένδειξη περί της αυτοάνοσης φύσης της νόσου αποτελεί η συσχέτισή της με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας II, καθώς σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση ανευρίσκονται σημαντικά συχνότερα τα αλληλομόρφα HLA-DRB1\*04 (DR4) και DQB1\*0302 (DQ8) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Το αλληλομόρφο HLA-DR4 παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την *in vitro* ικανότητα απελευθέρωσης ισταμίνης αλλή και με το θετική δοκιμασία αυτόλογου ορού, ακόμη και επί αρνητικής *in vitro* απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα. Ασθενείς με αρνητική δοκιμασία αυτόλογου ορού παρουσίαζαν συχνότητα HLA-DR4 και HLA-DR8 συγκρίσιμη με αυτή του γενικού πληθυσμού. Αυξημένη συχνότητα των παραπάνω αλληλομόρφων έχει επίσης διαπιστωθεί σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα, μία πάθηση στην οποία ανιχνεύονται μη λειτουργικά αντι FcεRI<sup>44</sup>.

Ένα άλλο ενδιαφέρον επιδημιολογικό δεδομένο είναι η τεκμηριωμένη συνύ-

παρξη θετική δοκιμασία αυτόηλογου ορού με ανίχνευση αυτοάνοσων αντιθυροειδικών αντισωμάτων. Το 1983 ο Lenzoff και οι συνεργάτες του έκαναν λόγο για συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας κνίδωσης και της αυτοάνοσης θυροειδοπάθειας, ενώ το 1989 ο ίδιος συγγραφέας πρότεινε την ύπαρξη ενός «συνδρόμου αυτοάνοσης θυροειδοπάθειας, χρόνιας κνίδωσης και αγγειοοιδήματος»<sup>45,46</sup>. Όσον αφορά τις συμπτωματικές θυροειδικές νόσους, συχνότερη είναι η θυροειδίτιδα Hashimoto, ενώ η νόσος Graves είναι αρκετά πιο σπάνια<sup>47</sup>. Τα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση των αντιθυροειδικών αντισωμάτων στη χρόνια κνίδωση παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις και συγκεκριμένα η συχνότητα κυμαίνεται από 5-90%. Τα δεδομένα κάνουν λόγο για συσχέτιση των θετικών αντιθυροειδικών αντισωμάτων με θετικό δοκιμασία αυτόηλογου ορού και θετική in vitro δοκιμασία απελευθέρωσης ισταμίνης από βασεόφιλα. Ο Kikuchi και οι συνεργάτες του έκαναν λόγο για συνύπαρξη αντιμικροσωμιακών και αντιθυροειδικών αντισωμάτων στο 24% των ασθενών με χρόνια αυτοάνοση κνίδωση σε αντιδιαστολή με το 10% των κνιδωτικών ασθενών χωρίς στοιχεία αυτοανοσίας και με το 7% του γενικού πληθυσμού. Πάντως η πλειοψηφία των ασθενών με κνίδωση και θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα είναι ευθυροειδικοί<sup>37,48</sup>.

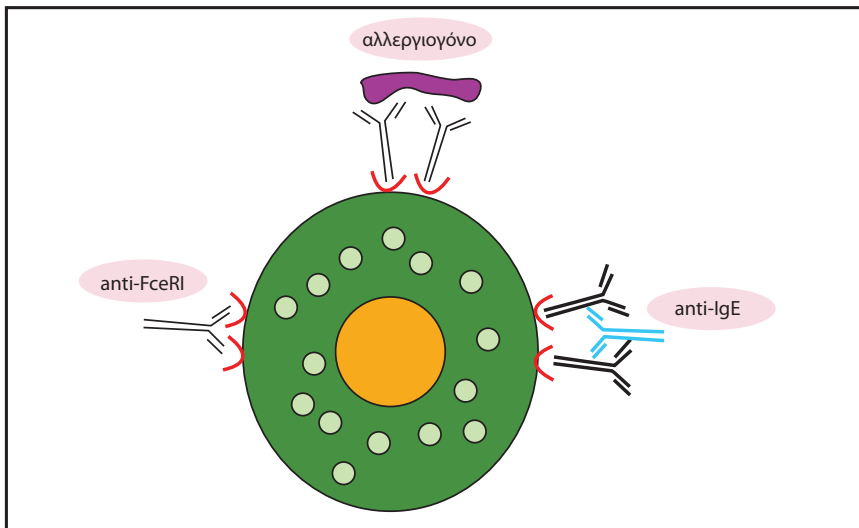
### Αιτιολογία-Παθογένεια

**Ιστορική αναδρομή:** Η ιδέα ότι η χρόνια κνίδωση ήταν αποτέλεσμα ενός παράγοντα του ορού που προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Rorsman το 1960<sup>12</sup>. Ο Grattan ήταν ο πρώτος που δημοσίευσε το 1986 το ότι ο ορός από ορισμένους ασθενείς με χρόνια κνίδωση όταν ενίεται ενδοδερ-

μικά σε υγιές δέρμα προκαλεί αντίδραση πομφού ερυθήματος και μάλιστα ότι αυτό είχε σχέση με την ενεργότητα της νόσου. Η αρχική έρευνα σχετικά με τον υπεύθυνο παράγοντα έκανε λόγο για αυτοαντίσωμα έναντι της IgE. Θεωρήθηκε ότι σε ασθενείς με θετική δοκιμασία αυτόηλογου ορού η ανάπτυξη πομφού οφειλόταν στη διασταυρούμενη αντίδραση των αυτοαντισωμάτων με τη μεμβρανική IgE των σιτευτικών κυττάρων<sup>49,50</sup>. Περαιτέρω ανάλυση της ισταμινοεκλυτικής ικανότητας του ορού έκανε λόγο για IgG και σπανιότερα IgM αντισώματα έναντι καινοφανών επιτόπων.

Δοκιμασία αναστολής (Inhibition analysis) έναντι ανασυνδυασμένων εξωκυτταρικών θραυσμάτων της α-αλβύσου του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE ανέδειξε IgG αυτοαντισώματα έναντι FcεRI. Προτάθηκε ότι τα αντισώματα αυτά γεφυρώνουν δύο α υποομάδες του FcεRI των σιτευτικών και βασεοφίλων προκαλώντας την ενεργοποίηση τους<sup>51</sup>. Περαιτέρω έρευνες σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση έδειξαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων τόσο έναντι του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE όσο και της ίδιας της IgE<sup>52,53</sup>. Ο Kaplan και οι συνεργάτες του προχώρησαν στον προσδιορισμό των υποτύπων των IgG και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα λειτουργικά αυτοαντισώματα ήταν κυρίως IgG1 και IgG3<sup>54</sup>.

**Αυτοαντισώματα έναντι IgE:** Αντισώματα έναντι της IgE έχουν ανιχνευθεί στο αίμα ασθενών με ατοπικά νοσήματα και με υπέρ IgE σύνδρομο. Παρόλα αυτά ο λειτουργικός τους ρόλος είναι πολύ δύσκολο να προσδιοριστεί<sup>55</sup>. Στην περίπτωση όμως της χρόνιας κνίδωσης έχει δειχθεί ότι το 9% των ασθενών αυτών έχει λειτουργικά αντισώματα έναντι της IgE τα οποία προκαλούν απελευθέρωση



**Σχήμα 1.** Η γεφύρωση δύο μορίων του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE από αυτοαντισώματα θεωρείται ότι οδηγεί στην ενεργοποίηση του σιτευτικού κυττάρου.

ισταμίνης *in vitro* από βασεόφιλα φυσιολογικών δοτών.

**Αυτοαντισώματα έναντι της α-αλύσου του υποδοχέα FcεRI (Σχήμα 1):** Περίπου το 38% των ασθενών με χρόνια κνίδωση έχουν στον ορό τους αντισώματα έναντι της α - αλύσου του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE. Τα αντισώματα αυτά είναι λειτουργικά και ανήκουν στις υποτάξεις IgG1 και IgG3. Τα περισσότερα από αυτά τα αντισώματα συνδέονται με τον υποδοχέα ανεξαρτήτως της σύνδεσης IgE (μη ανταγωνιστική σύνδεση), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό αυτών συνδέονται με τον υποδοχέα ανταγωνιστικά προς την IgE<sup>56</sup>.

Αυτοαντισώματα έναντι FcεRIa έχουν ανιχνευθεί και σε άλλες καταστάσεις, όπως πεμφυγοειδής πέμφιγα, δερματομυοσίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αλλά στις περιπτώσεις αυτές τα αντισώματα είναι κυρίως υποτάξεων IgG2 και IgG4 και είναι μη λειτουργικά<sup>53</sup>. Επίσης αντισώματα αντι-FcεRIa έχουν ανιχνευθεί σε φυσιολογικούς μάρτυρες, τα οποία αν και είναι χαμηλής συγγένειας σύνδεσης προς των υποδοχέα, είναι θετικά ως προς την ικανότητα απελευ-

θέρωσης ισταμίνης. Τα αντισώματα αυτά παρουσίαζαν διασταυρούμενη αντίδραση με την τοξίνη του τετάνου και η ικανότητά τους για απελευθέρωση ισταμίνης *in vitro* εξαρτάται από επώαση των βασεοφίλων του δότη με IL-3 και απομάκρυνση της συνδεδεμένης IgE. Ο ρόλος αυτών των αυτοαντισωμάτων μένει να διευκρινιστεί<sup>57</sup>.

Με βάση την ανοσοδραστικότητα και ισταμινεκλυτική ικανότητα του ορού έχουν προσδιοριστεί 5 διαφορετικοί υπότυποι χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης<sup>58</sup>.

- Ορός που αντιδρά έναντι FcεRIa και απελευθερώνει ισταμίνη.
- Ορός που αντιδρά έναντι FcεRIa χωρίς όμως να προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης.
- Ορός με λειτουργικά αντισώματα έναντι της IgE.
- Ορός που προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά αλλά όχι από τα βασεόφιλα.
- Ορός που δεν αναγνωρίζεται ως ανοσοδραστικός ή ισταμινεκλυτικός παράγοντας.

Τα δεδομένα που συνηγορούν υπέρ του παθογενετικού ρόλου των παραπάνω

αυτοαντισωμάτων στη χρόνια κνίδωση συνοψίζονται στη συνέχεια<sup>37</sup>.

Λειτουργικά αυτοαντισώματα δεν ανευρίσκονται σε υγιείς μάρτυρες, σε ατοπικά άτομα καθώς και σε άλλες μορφές κνίδωσης.

Τα αντισώματα απελευθερώνουν ισταμίνη από τα σιτευτικά και τα βασεόφιλα και όταν ενίονται ενδοδερμικά σε υγιή εθελοντή προκαλούν αντίδραση πομφού ερυθρήματος.

Τα επίπεδά τους στον ορό συσχετίζονται θετικά με την βαρύτητα της χρόνιας κνίδωσης<sup>59</sup>.

Απομάκρυνσή τους οδηγεί σε ύφεση της νόσου.

**Ο ρόλος του συμπληρώματος:** Τα τελευταία χρόνια έχει εδραιωθεί η πεποίθηση σχετικά με τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το συμπλήρωμα στην παθογένεια της χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης. Ισχυρή ένδειξη προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί το γεγονός ότι τα λειτουργικά αυτοαντισώματα είναι υποτάξεων IgG1 και IgG3, τα οποία ενεργοποιούν το συμπλήρωμα. Επίσης από πρώιμες μελέτες διαπιστώθηκε ότι ενώ θέρμανση του ορού για μία ώρα στους 56<sup>o</sup> C μείωνε πολύ λίγο την ισταμινοεκλυτική ικανότητά του, όμως η θέρμανσή του για 4 ώρες, με συνέπεια την απενεργοποίηση και του συμπληρώματος, μείωνε κατά 50% την απελευθέρωση ισταμίνης<sup>60</sup>. Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι η απελευθέρωση ισταμίνης *in vitro* από τον ορό ασθενών συσχετίζεται με τη συγκέντρωση του C5a και αναστέλλεται με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του υποδοχέα C5a<sup>61</sup>. Η απελευθέρωση ισταμίνης από τα δερματικά σιτευτικά και βασεόφιλα παρουσία αντι-FcεRIa ενισχύεται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την παραγωγή της αναφυλατοξίνης C5a. Έτσι λοιπόν για την ενεργοποίηση του σιτευτικού

ή βασεοφίλου κυττάρου, απαιτούνται δύο Fc τμήματα IgG αντισώματος. Επομένως απαιτείται η σύνδεση τεσσάρων α-αλυσών του FcεRI για την παραγωγή C5a. Το ποσοστό κατάληψης των υποδοχέων από την IgE επηρεάζει την ενεργοποίηση των κυττάρων από το αυτοαντίσωμα δεδομένου ότι δε μπορούν όλα τα αυτοαντισώματα να συνδεθούν με τον κατειλημμένο IgE-υποδοχέα. Ακολούθως το C5a δρα σε σιτευτικά και βασεόφιλα επάγωντας την αποκοκκίωσή τους<sup>37</sup>.

Ο παθογενετικός ρόλος του C5a μπορεί να ερμηνεύσει την απουσία συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό στη χρόνια κνίδωση δεδομένου ότι τα πνευμονικά σιτευτικά δεν εκφράζουν C5a υποδοχείς. Παρόλα αυτά σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση έχει παρατηρηθεί αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη μεταχολίνη ανεξάρτητα από το θετικό ή όχι ιστορικό αναπνευστικής αλλεργίας. Ο μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος<sup>62,63</sup>.

### Κλινική εικόνα – Φυσική Πορεία

Η χρόνια αυτοάνοση κνίδωση χαρακτηρίζεται, όπως και η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση, από την καθημερινή ή σχεδόν καθημερινή έκθυση πομφών και αγγειοοιδήματος για ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Οι δύο καταστάσεις είναι δυσδιάκριτες κλινικά αν εξαιρέσουμε το γεγονός ότι ασθενείς με αυτοαντισώματα έχουν κατά μέσο όρο πιο σοβαρή νόσο σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν αυτοαντισώματα, όσον αφορά διάφορες παραμέτρους (Εικόνα 6).

Έτσι οι ασθενείς αυτοί έχουν περισσότερους πομφούς, όταν δε λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή, περισσότερες περιοχές του σώματός τους είναι προσβεβλημένες, αναφέρουν εντονότερο κνησμό και έχουν υψηλότερη επίπτωση γενικών συμπτωμάτων με κυριότερα το ερύθημα και τα



**Εικόνα 6.** Διπθημένες, σκληρές κνιδωτικές πλάκες σε ασθενή με χρόνια αυτοάνοση κνίδωση.

συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αντίθετα δεν περιγράφεται διαφορά όσον αφορά τη διάρκεια των επεισοδίων κνίδωσης στην υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου. Επίσης δεν παρατηρείται διαφορά όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης του αγγειοοιδήματος, τη διάρκειά του ή την εντόπισή του.

Η ίδια συχνότητα συνύπαρξης μεταξύ φυσικών κνιδώσεων και χρόνιας κνίδωσης παρατηρείται και στην περίπτωση της

χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης. Οι ασθενείς με αυτοάνοση κνίδωση περιγράφουν τους ίδιους εκλητικούς και επιβαρυντικούς παράγοντες για την εκδήλωση συμπτωμάτων και συγκεκριμένα φάρμακα, λοιμώξεις, φαγητό και αλκοόλη, ψυχολογικό stress και ορμονικές μεταβολές<sup>41,58</sup>. Επομένως δεν είναι δυνατή η κλινική διαφορική διάγνωση μεταξύ χρόνιας αυτοάνοσης ή ιδιοπαθούς κνίδωσης.

## Διάγνωση χρόνιας κνίδωσης

Καταστάσεις που θα μπορούσαν να εκληφθούν λανθασμένα ως χρόνια κνίδωση φαίνονται στον Πίνακα 2. Η διάγνωση της χρόνιας κνίδωσης και η διαφορική διάγνωση μεταξύ ιδιοπαθούς και αυτοάνοσης μορφής της νόσου θα στηριχθεί στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον *in vitro* και *in vivo* παρακλινικό έλεγχο.

**Ιστορικό:** Η διάγνωση της χρόνιας κνίδωσης τίθεται κυρίως με το ιστορικό

δεδομένου ότι η νόσος έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Η αυτοάνοση κνίδωση παρουσιάζεται κατά κανόνα με πιο σοβαρή κλινική εικόνα, λόγω όμως της μεγάλης αλληλεπικάλυψης, οι δύο καταστάσεις δεν είναι δυνατόν να διαφοροδιαγνωστούν κλινικά. Επίσης είναι πολύ δύσκολη η κλινική διαφορική διάγνωση από την κνιδωτική αγγειίτιδα, αν και υπάρχουν συμπτώματα που μπορούν να

**Πίνακας 2.** Καταστάσεις που θα μπορούσαν λανθασμένα να εκληφθούν ως χρόνια κνίδωση / αγγειοίδημα

- Κνιδωτική αγγειίτιδα
- Δερματίτιδα εξ επαφής
- Δερματομυοσίτιδα
- Δισκοειδής ερυθρηματώδης ηλύκος
- Υποηευκωματιναιμία
- Μυξοίδημα
- Ποθύμορφο Ερύθημα

θέσουν την υποψία υπέρ της τελευταίας. Επίσης θα πρέπει να διερευνηθεί η τυχόν συνύπαρξη φυσικής κνίδωσης καθώς και να διευκρινιστούν τα πιθανά υποκείμενα νοσήματα και εκληκτικοί παράγοντες.

Επομένως, ένα λεπτομερές ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη διάρκεια της νόσου, τη διάρκεια και εντόπιση των βλαβών, την ποιότητα του κνησμού και την τυχόν συνύπαρξη καύσου ή άηλους, το μέγεθος και το σχήμα των πομφών, την παρουσία υποηευματικής υπέρχρωσης μετά την αποδρομή τους και τη συνύπαρξη ή μεμονωμένη εκδήλωση αγγειοοιδήματος. Πομποί που διαρκούν περισσότερο από 24 ώρες, συνοδεύονται από αίσθημα καύσους και εγκαταλείπουν υποηευματική υπέρχρωση, θέτουν την υποψία κνιδωτικής αγγειίτιδας. Εντόπιση σε παλάμες-πέδημα με συνοδό άηλος κατευθύνει προς τη διάγνωση της DPU ή έστω τη συνύπαρξη DPU. Πομποί μικρού μεγέθους που αποδράμουν εντός μισής περίπου ώρας προσανατολίζουν προς την κατεύθυνση της φυσικής κνίδωσης, όπως για παράδειγμα η χοληνεργική κνίδωση. Σε περίπτωση μεμονωμένου αγγειοοιδήματος πρέπει να αποκλείεται η διάγνωση

του κληρονομικού ή επίκτητου αγγειοοιδήματος. Η τυχόν συνύπαρξη γενικών συμπτωμάτων, όπως πυρέτιο, αρθραλγίες, συμμετοχή από το γαστρεντερικό πρέπει να διερευνάται και αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε περίπτωση υποψίας κνιδωτικής αγγειίτιδας.

Το ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό του ασθενούς θα πρέπει να διερευνάται. Η τυχόν συνύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος ή θυρεοειδοπάθειας, ορμονικών διαταραχών ή οποιουδήποτε άλλου συστηματικού ή κακοήθους νοσήματος θα οδηγήσει προς την κατεύθυνση της διάγνωσης της δευτεροπαθούς κνίδωσης. Λοιμώδης νόσημα κατά την αρχική εκδήλωση των συμπτωμάτων θα μπορούσε να συσχετιστεί παθογενετικά. Επίσης θα πρέπει να διερευνάται τυχόν φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε ο ασθενής προ της εκδήλωσης ή κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων, καθώς και η πιθανή συσχέτιση με διατροφικούς παράγοντες. Αν και η IgE μεσοληβούμενη υπερευαισθησία εκδηλώνεται σπάνια με συμπτώματα που μπορούν να εκληφθούν ως χρόνια κνίδωση, το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό ατοπίας κρίνεται σκόπιμο να διευκρινίζεται προς αποκλεισμό παρερμηνειών και με σκοπό να πειστεί και ο ίδιος ασθενής. Το ψυχολογικό υπόβαθρο του ασθενούς και η συσχέτιση των συμπτωμάτων με ψυχικό stress πρέπει να περιλαμβάνεται στη λήψη του ιστορικού, αν και είναι κάτι που οι ασθενείς πολύ εύκολα προβάλλουν και συχνά υπερβάλλουν. Το οικογενειακό ιστορικό τέλος μπορεί να θέσει την υποψία κληρονομικού συνδρόμου σχετιζόμενου με κνίδωση- αγγειοοίδημα<sup>33,64</sup>.

**Κλινική εξέταση:** Απαιτείται λεπτομερής κλινική εξέταση που θα κατευθύνει τη διάγνωση στην περίπτωση της δευτεροπαθούς κνίδωσης και θα συνδράμει στην αναγνώριση του υποκείμενου νοσήματος.

Επίσης σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται δοκιμασία δερμογραφισμού, ιδανικά μετά από διακοπή της αντιισταμινικής αγωγής για τουλάχιστον 2-3 ημέρες. Σε περίπτωση υποψίας συνύπαρξης φυσικής κνίδωσης, αυτό πρέπει να προσδιορίζεται με την πραγματοποίηση των διαγνωστικών δοκιμασιών για τις φυσικές κνιδώσεις, όπως για παράδειγμα τεστ πάγου, τεστ βάρους, δοκιμασία κόπωσης, όπως αυτές περιγράφονται στα αντίστοιχα κεφάλαια<sup>33</sup>.

**Ιστολογική εξέταση:** Η κλασική ιστολογική εικόνα από βιοψίες δέρματος από την περιοχή του πομφού είναι το οίδημα του χορίου, η αγγειοδιαστολή και η περιαγγειακή διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα στα επιφανειακά και βαθύτερα αγγειακά πλέγματα. Υπάρχουν πολύ μικρές διαφορές, και πρακτικά μη ανιχνεύσιμες στην κλινική πράξη, όσον αφορά την ιστολογική εικόνα μεταξύ χρόνιας ιδιοπαθούς και αυτοάνοσης κνίδωσης. Κυρίαρχα κύτταρα είναι τα CD4+ λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό τα CD8+ και CD25+ κύτταρα, ενώ δεν βρίσκονται καθόλου B-λεμφοκύτταρα. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων ποικίλει αλλά είναι γενικά μεγαλύτερος όταν η βιοψία έχει ληφθεί από έναν νέο σχετικά πομφό, νεότερο των 12 ωρών. Ηωσινόφιλα επίσης ανευρίσκονται, αν και ο αριθμός τους ποικίλει. Έχει δημοσιευτεί ότι τα ηωσινόφιλα είναι συχνότερα σε ασθενείς χωρίς αυτοαντισώματα σε σχέση με ασθενείς με αυτοαντισώματα, και σε παλαιότερους (> 12 ώρες) πομφούς<sup>37</sup>. Αν και οι αρχικές μελέτες έκαναν λόγο για αυξημένο αριθμό σιτευτικών, νεότερα δεδομένα κάνουν λόγο για σιτευτικά ανάλογα με αυτά που ανευρίσκονται σε δέρμα υγιών μαρτύρων. Η ιστολογική εξέταση δε συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με χρόνια κνίδωση, αλλά έχει νόημα μόνο όταν υπάρχει κλι-

νική υποψία εναλλακτικών διαγνώσεων, όπως για παράδειγμα κνιδωτική αγγειίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα και σύνδρομο Sweet. Υπάρχει αναφορά στη βιβλιογραφία ότι ορισμένοι θεράποντες ζητούν ιστολογική εξέταση προκειμένου να διευκρινίσουν εάν η επικρατούσα φλεγμονή είναι ουδετεροφιλική ή λεμφοκυτταρική, δεδομένου ότι η δαψόνη είναι ένας φαρμακευτικός παράγοντας με γνωστή αντιουδετεροφιλική δράση<sup>37,64</sup>.

**Διερεύνηση ατοπίας:** Όπως έχει ήδη αναφερθεί η IgE μεσολαβούμενη υπερευαισθησία είναι πολύ δύσκολο να εκληφθεί ως χρόνια κνίδωση και γι' αυτό η γενική αρχή που ισχύει είναι ότι ο έλεγχος ατοπίας δεν έχει θέση στη διαγνωστική διερεύνηση της νόσου. Παρόλα αυτά οι ασθενείς παρουσιάζονται πολύ συχνά με την ισχυρή πεποίθηση ότι τα συμπτώματά τους οφείλονται σε αλλεργία, συνηθέστερα σε κάποιο τρόφιμο. Να σημειωθεί ότι σε περίπτωση ψευδοαλλεργίας σε τροφές ή συστατικά τροφών, οι δερματικές δοκιμασίες σε τροφικά αλλεργιογόνα είναι αρνητικές. Επίσης ο έλεγχος ατοπίας θα είχε νόημα σε περίπτωση όπου η επαγγελματική έκθεση συσχετίζεται με τα συμπτώματα, όπως για παράδειγμα σε πιθανή υπερευαισθησία στο latex<sup>65</sup>.

**Εργαστηριακός έλεγχος:** Όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα η δευτεροπαθής κνίδωση στην οποία ανευρίσκεται υποκείμενη παθολογική κατάσταση με αιτιολογική συσχέτιση με τη νόσο, είναι σπάνια. Παρόλα αυτά οι ασθενείς συχνά υποβάλλονται σε εξαντλητικούς εργαστηριακούς ελέγχους, κάτι που οδηγεί σε απώλεια χρημάτων αλλά και χρόνου. Η πρακτική αυτή έχει βρει αρκετούς πολέμιους, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι ο μόνος δικαιολογημένος εργαστηριακός έλεγχος είναι ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων,

δεδομένης της συχνής συνύπαρξης αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας και χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης<sup>66</sup>.

Ο Kozel και συν. ανασκόπησαν την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη χρησιμότητα των διαγνωστικών εργαστηριακών εξετάσεων στη χρόνια κνίδωση. Αξιολόγησαν 29 μελέτες που αφορούσαν συνολικά 6462 ασθενείς. Δε διαπιστώθηκε συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των αναγνωριζόμενων διαγνώσεων και των αριθμό των πραγματοποιηθέντων εργαστηριακών εξετάσεων. Το εύρος όμως των διαγνώσεων διέφερε αρκετά μεταξύ των διαφόρων μελετών. Οι περισσότεροι συγγραφείς κατέληξαν στη χρησιμότητα του ιστορικού, καθώς και στη μικρή αξία των μαζικών εργαστηριακών εξετάσεων και υποστήριζαν ότι οι τελευταίες έχουν νόημα μόνο επί συγκεκριμένης κλινικής ένδειξης<sup>67</sup>.

Η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) αντιτίθεται στις εξειδικευμένες και δαπανηρές εξετάσεις με σκοπό την ανεύρεση της αι-

τίας της χρόνιας κνίδωσης και την κατά περίπτωση αξιολόγηση του απαιτούμενου έλεγχου. Γενική αίματος και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) έχουν θέση σε όλους τους ασθενείς με σκοπό να τεθεί η υπόνοια κάποιου συστηματικού, ή λοιμώδους νοσήματος. Ανάλογα με το ιστορικό, την πορεία της νόσου αλλά και τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων συστήνεται περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος που πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο για λοιμώδη νοσήματα, όπως ιογενείς ηπατίτιδες, *H. pylori*, *Candida*, έλεγχο για αυτοάνοσα νοσήματα καθώς για ορμονικές διαταραχές (πχ θυρεοειδοπάθεια) και προσδιορισμό τρυπτάσης ορού. Ειδικά όσον αφορά το θυρεοειδικό έλεγχο από ορισμένους συγγραφείς προτείνεται να συμπεριλαμβάνεται στον αρχικό screening έλεγχο.

**Δοκιμασία αυτόλογου ορού:** Η δοκιμασία αυτόλογου ορού αποτελεί το πιο κοινό διαγνωστικό μέσο που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την αναγνώριση της αυτοάνοσης κνίδωσης (Εικόνα 7).



**Εικόνα 7.** Η δοκιμασία αυτόλογου ορού είναι θετική όταν η διαφορά της μέσης κάθετης διαμέτρου μεταξύ μεταξύ ορού του ασθενούς και αρνητικού μάρτυρα είναι μεγαλύτερη από 1,5mm.

Πραγματοποιείται με ενδοδερμική ένεση 0,05 ml αυτόλογου ορού σε υγιή περιοχή δέρματος στην καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου. Αντιστοίχως 0,05 ml φυσιολογικού ορού ενίονται ενδοδερμικά, ως αρνητικός μάρτυρας, ενώ ως θετικός μάρτυρας χρησιμοποιείται διάλυμα ισταμίνης 10mg/ml, είτε με skin prick test, είτε ενδοδερμικά. Η ανάγνωση του αποτελέσματος πραγματοποιείται μετά από 30min αν και συνήθως είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η θετικότητα ήδη από τα πρώτα 10 λεπτά. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος παρατηρείται επέκταση του πομφού και του ερυθήματος εκτός των αρχικών ορίων, ενώ ο μάρτυρας γίνεται συνήθως πιο επίπεδος και παραμένει ωχρός<sup>68</sup>. Έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια για τον χαρακτηρισμό μιας δοκιμασίας θετικού ή αρνητικού με διαφορετική κατά περίπτωση ευαισθησία και ειδικότητα. Ο Sarboe και συν. έδειξαν ότι ο ιδανικός συνδυασμός ευαισθησίας και ειδικότητας επιτυγχάνεται όταν ως κριτήριο θετικότητας ορίζεται το εξής: ο ορός του ασθενούς να προκαλεί ερυθρό πομφό με διάμετρο 1,5 mm μεγαλύτερη από την αντίδραση που προκαλεί ο αρνητικός μάρτυρας. Στην περίπτωση αυτή η ευαισθησία της δοκιμασίας για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, σε σύγκριση με την in vitro απελευθέρωση ισταμίνης από βασεόφιλα δότη, κυμαίνεται μεταξύ 65-71%, ενώ η ειδικότητα μεταξύ 78-81%<sup>69</sup>. Σε περίπτωση δερμογραφισμού η δοκιμασία μπορεί να είναι ψευδώς θετική, δεδομένου ότι η ίδια η ένεση μπορεί να προκαλέσει αντίδραση πομφού ερυθήματος και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο συνυπολογισμός του αρνητικού μάρτυρα. Η χρήση φαρμάκων όπως αντιισταμινικά μπορεί να μειώσουν την αντιδραστικότητα του δέρματος<sup>68</sup>. Τα βασικά πλεονεκτήματα της δοκιμασίας είναι ότι είναι φτηνή, εύκολα επαναλή-

ψιμη και ιδιαίτερα εύχρηστη στην κλινική πράξη σε σύγκριση με τις in vitro μεθόδους και συγκεκριμένα την απελευθέρωση ισταμίνης in vitro, την ανάληψη Western blot και την ELISA που πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα μόνο κέντρα για ερευνητικούς σκοπούς. Πρακτικά όμως δεν ανιχνεύει αυτοανοσία αλλά αυτοδραστικότητα του αυτόλογου ορού που θα μπορούσε να οφείλεται σε οποιοδήποτε ισταμινοεκλυτικό ή αγγειοδραστικό παράγοντα. Επομένως η θετική δοκιμασία είναι ενδεικτική και όχι αποδεικτική αυτοανοσίας. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι το αποτέλεσμα εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται από εξειδικευμένο μόνο προσωπικό. Τέλος θα πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή προς αποφυγή λαθών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων.

Περίπου 30-60% των ασθενών με χρόνια κνίδωση έχουν θετική δοκιμασία αυτόλογου ορού, ενώ σε υγιείς μάρτυρες η αντίδραση που προκαλείται είναι ανάλογη με αυτή που προκαλείται από την ενδοδερμική ένεση φυσιολογικού ορού. Επίσης η δοκιμασία είναι αρνητική σε ασθενείς με συμπτωματικό δερμογραφισμό και χολινεργική κνίδωση<sup>58</sup>. Αντίθετα έχει ανιχνευθεί αυτοδραστικότητα του ορού σε ασθενείς με οξεία κνίδωση ύστερα από λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών<sup>70</sup> ή αντιβιοτικών<sup>71</sup> και ο ορός αυτών των ασθενών έχει δειχθεί να προκαλεί in vitro απελευθέρωση ισταμίνης από βασεόφιλα. Η θετική δοκιμασία συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και αρνητικοποιείται σε περιόδους ύφεσης, όπως αρχικά ανέφερε ο Grattan<sup>49</sup>. Η παρατήρηση αυτή δεν ισχύει σε περίπτωση συνύπαρξης αυτοάνοσης θυροειδίτιδας και χρόνιας κνίδωσης, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς

η θετική δοκιμασία παραμένει ακόμα και μετά την ύφεση της κνίδωσης<sup>72</sup>.

**In vitro μέθοδοι ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων:** Στις in vitro μεθόδους ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων περιλαμβάνονται η απελευθέρωση ισταμίνης από βασεόφιλα ή σιτευτικά φυσιολογικών δοτών και ο προσδιορισμός των αυτοαντισωμάτων αντι-FcεRI και αντι-IgE. Και οι δύο μέθοδοι όμως πραγματοποιούνται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα για ερευνητικούς σκοπούς και δεν έχουν θέση στην καθημερινή κλινική πράξη.

Προς το παρόν η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της αυτοάνοσης κνίδωσης είναι η απελευθέρωση ισταμίνης από βασεόφιλα φυσιολογικών δοτών, που προκαλείται από τον ορό του ασθενούς. Παρόλα αυτά υπάρχουν περιορισμοί που μειώνουν της αξιοπιστία της μεθόδου. Βασεόφιλα από διαφορετικούς δότες αντιδρούν διαφορετικά. Έτσι βασεόφιλα ατοπικών ατόμων μπορεί να αντιδρούν παρουσία αντι-IgE, αλλά όχι παρουσία αντι-FcεRI που ανταγωνίζονται τη θέση σύνδεσης της IgE. Επίσης η χρήση ορού και όχι κεκαθαμένων IgG αντισωμάτων δεν αποκλείει την παρουσία άλλου ανοσοδραστικού παράγοντα. Σε άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί σιτευτικά αντί για βασεόφιλα με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου, κάτι που όμως δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται στην πράξη<sup>42,68</sup>.

Η ανίχνευση αντισωμάτων με τη χρήση ELISA ή ανάλυσης Western Blot προς το παρόν δε φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο για τη διάγνωση της αυτοάνοσης κνίδωσης, δεδομένου ότι η συσχέτιση τους με την in vitro λειτουργική μέθοδο απελευθέρωση ισταμίνης είναι φτωχή. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αποδίδονται στην παρουσία ανοσοδραστικών αλλά μη λειτουργικών αυτοαντισωμάτων, ενώ τα ψευδώς αρνητικά σε μειωμένη ευ-

αισθησία των μεθόδων σε περιπτώσεις χαμηλής συγκέντρωσης των αυτοαντισωμάτων<sup>42,68</sup>.

**Δίαιτα χαμηλή σε αλλεργιογόνα – θεραπευτικό κριτήριο:** Ο ρόλος της δίαιτας στην παθογένεια της χρόνιας κνίδωσης έχει αμφισβητηθεί. Παρόλα αυτά σε περιπτώσεις χρόνιας κνίδωσης που ανθίσταται σε θεραπεία και που η διαγνωστική διερεύνηση έχει αποβεί αρνητική, η εφαρμογή δίαιτας χαμηλής συγκέντρωσης σε ισταμινοεληκτικά και ψευδοαλλεργιογόνα προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενο δευτεροπαθούς κνίδωσης οφειλόμενης σε ψευδοαλλεργιογόνα πρέπει να εξεταστεί ως ενδεχόμενο. Η γερμανική εταιρεία διατροφής συνιστά την εφαρμογή μιας τέτοιας δίαιτας (DGE AG “Diätetik in der Allergologie”, 2004) ως διαγνωστικό εργαλείο, κάτι που εφαρμόζεται σε αρκετά εξειδικευμένα κέντρα στην κνίδωση, κυρίως στη Γερμανία. Δεδομένου ότι η βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρείται μετά από αρκετό χρονικό διάστημα, τουλάχιστον 3 εβδομάδων, συνιστάται η εφαρμογή της δίαιτας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Στο διάστημα αυτό συνιστάται η καταγραφή ημερολογίου που να περιλαμβάνει την ενεργότητα της νόσου (πομποί, αγγειοίδημα, κνησμός) αλλά και του διατολογίου που ακολουθεί καθημερινά ο ασθενής με σκοπό την αντικειμενική καταγραφή της ανταπόκρισης αλλά και τη μεγιστοποίηση της συμμόρφωσης. Επίσης συνιστάται η κατά το δυνατόν αποφυγή λήψης αντιισταμινικής αγωγής. Σε περίπτωση πλήρους ή μερικής ανταπόκρισης συνιστάται πρόκληση κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ψευδοαλλεργιογόνα αρχικά και εφόσον αυτή αποβεί θετική με κάψουλες που περιέχουν συντηρητικά και προσθετικά τροφίμων. Σε περίπτωση θετικής πρόκλησης τίθεται η διάγνωση

της κνίδωσης από ψευδοαλλεργιογόνα<sup>33,73</sup>. Πάντως, όπως αναλύθηκε και πιο πάνω, αν και το αναφερόμενο στη βιβλιογραφία ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται στη δίαιτα είναι υψηλό, ένα μικρό μόνο ποσοστό αυτών υποτροπιάζει μετά την πρόκληση<sup>36</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Greaves M. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-1772.
2. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-672.
3. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:645-657.
4. Najib U, Sheikh J. The spectrum of urticaria. *Allergy and asthma Proc* 2009; 30:1-10.
5. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM και συν.. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:177-183.
6. Phanuphak P, Schock και συν., Arroyave CM και συν.. Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:371-375.
7. Deleuran B, Kristensen M, Larsen CG και συν.. Increased tryptase levels in suction-blister fluid from patients with urticaria. *Br J Dermatol* 1991; 125:14-17.
8. Sun Ying, Yoko Kikuchi, Qiu Meng και συν.. 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.
9. P. Jacques, A. Lavoie, P.M. Bedard και συν.. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *Allergy Clin. Immunol* 1992; 89:1139-1143.
10. R.W. Cohen, D.L. Rosenstreich. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. *J. Allergy Clin Immunol* 1986; 77:802-807.
11. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S και συν.. Blood basophil numbers in chronic urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:347-341.
12. Rorsman H . Basophilic leukopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergologica* 1962; 17:168-84.
13. Lichtman MA, Basophilopenia, basophilia and mastocytosis. In: Bentler E, Lichtman MA, Collier BS, Kippis TJ eds *Williams Hematology* 5th edition 1995; 852-855.
14. Sarboe RA, Poon E, Orchard GE και συν.. Cutaneous inflammatory cell infiltrate chronic idiopathic urticaria: Comparison of patients with and without anti-Fc-epsilon RI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:484-493.
15. Grattan CE, Walole D, Francis DM και συν.. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: Basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1417-1424.
16. Caproni M, Giomi B, Volpi W, και συν.. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005; 114:284-292.
17. Sarboe RA, Francis DM, Barr RM. Anti-Fc-epsilon RI autoantibodies and basophil releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:651-658.
18. Kern F, Lichtenstein LM: Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976; 57:1369-1377.
19. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hyporesponsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:456-460.
20. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP και συν.. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src homology 2 containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:441-448.
21. Kopley CL, Youssef L, Andrews RP και συν.. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:279-284.
22. Macglashan DW Jr. Relationship between spleen tyrosine kinase and phosphatidylinositol 50 phosphatase expression and secretion from human basophils in the general population. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:626-633.
23. Lourenco FD, Azor MH, Santos JC και συν.. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyperresponsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol* 2008; 158:979-986.
24. Kaplan A. Chronic Urticaria: Pathogenesis

- and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465-474.
25. Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, και συν.. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007; 7:71-76.
  26. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, και συν.. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:705-710.
  27. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, και συν.. Coagulation cascade and fibrinolysis in patients with multiple-drug allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:44-48.
  28. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Blood urokinase plasminogen activator system in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2007; 298:409-411.
  29. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in atopic allergy and chronic urticaria. *Inflammation* 2008; 31:141-145.
  30. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:273-282.
  31. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:387-396.
  32. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP και συν.. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:861-864.
  33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87:196-205.
  34. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:484-487.
  35. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K και συν.. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:343-348.
  36. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P και συν.. Food additives induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138:235-242.
  37. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:777-787.
  38. Reinhold M. Relationship of stress in the development of symptoms in the alopecia areata and chronic urticaria. *Br Med J* 1960; 19:846-849.
  39. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N και συν.. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:29-33.
  40. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Derm* 2006; 154:294-298.
  41. Sarboe RA, Seed MS, Stat C. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεpsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443-450.
  42. Grattan C. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24:163-181.
  43. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases. *Immunol Today* 1993; 14:426-430.
  44. O'Donnell BF, Neill CM, Francis DM και συν.. Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:853-858.
  45. Leznoff A, Josse R, Denburg J και συν.. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119:636-640.
  46. Leznoff A, Sussman G. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
  47. Kaplan A, Finn A. Autoimmunity and the etiology of chronic urticaria. *Can Allergy Clin Immunol* 1999; 4:286-292.
  48. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan A. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:218.
  49. Grattan C, Wallington T, Warin R και συν.. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583-590.
  50. Grattan C, Francis D, Hide M και συν.. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
  51. Hide M, Francis D, Grattan C και συν.. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-1604.
  52. Niimi N, Francis D, Kermani F και συν.. Der-

- mal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1001–1006.
53. Fiebiger E, Maurer D, Holub H και συν.. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* 1995; 96:2606–2612.
  54. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K και συν.. Isolation of the pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria: evidence that IgG1, IgG3, and IgG4 contain antireceptor antibody that activate basophils while IgG2 is inactive. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:815–821.
  55. Twena DM, Marshall JS, Haeney MR και συν.. A survey of nonatopic and atopic children and adults for the presence of anti-IgE autoantibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53:40–51.
  56. Hide M, Francis DM, Grattan CEH και συν.. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:624–627.
  57. Horn M, Gerster T, Ochensberger B και συν.. Human anti Fcepsilon-RIalpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 1999; 29:1139–1148.
  58. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM και συν.. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:492–499.
  59. Grattan C, Francis D, Slater και συν.. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078–1080.
  60. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC. Characteristics of histaminereleasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:89–98.
  61. Kikuchi Y, Kaplan A. A role for C5a in augmenting IgG dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:114–118.
  62. Fureder W, Agis H, Willheim M και συν.. Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. *J Immunol* 1995; 155:3152–3160.
  63. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16:19–23.
  64. Brodell LA, Beck LA, Saini SS. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:291-297.
  65. Kaplan MD. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: A personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:713-717.
  66. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, και συν.. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48:409–416.
  67. Sarboe RA, Greaves MW. Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154:813–819.
  68. Sarboe RA, Grattan GEH, Francis DM. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. 1999;140:446-452.
  69. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:468-472.
  70. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine releasing factors. *Int Archs Allergy Immunol* 2003;112:218-223.
  71. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F και συν.. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; 60:256–258.
  72. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B και συν..

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε και στο εισαγωγικό κεφάλαιο η αντιμετώπιση της χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης ακολουθεί τρεις κεντρικούς άξονες

- Αναγνώριση και αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (όταν αυτό είναι επιφύκτο).
- Αποφυγή των επιβαρυντικών και εκλυτικών παραγόντων (όπου υπάρχουν).
- Αναστολή της αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων και της δράσης των μεσολαβητών.

### Γενικά μέτρα

Θεωρητικά το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση της κνίδωσης είναι η αναγνώριση και εξάλειψη της υποκείμενης αιτίας, όμως, όπως προκύπτει από όσα αναφέρθηκαν νωρίτερα σε αυτό το κεφάλαιο, αυτό στην πράξη δεν είναι επιφύκτο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Αυτό όμως που θα μπορούσε να συμβάλει στον καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων είναι η αναγνώριση και αποφυγή των επιβαρυντικών και εκλυτικών παραγόντων, όπως αυτοί περιγράφονται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, αναφέρονται από τον ασθενή ή προκύπτουν από την ενδελεχή λήψη του ιστορικού. Έτσι έχει νόημα να συσταθεί στους ασθενείς να αποφεύγουν:

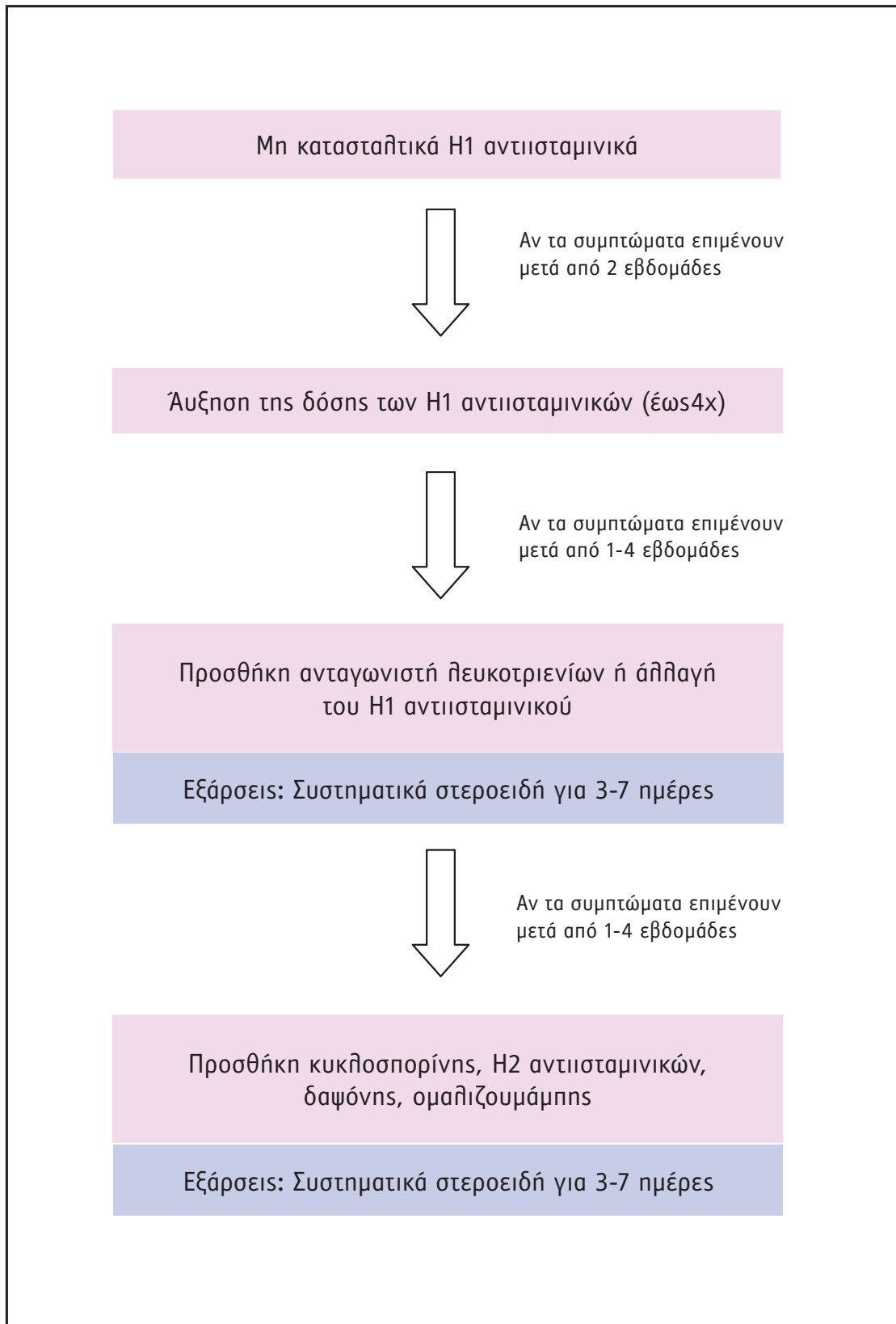
- Φάρμακα (ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, α-MEA). Η ασπιρίνη και τα αντιφλεγμονώδη είναι καλό να αποφεύγονται σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση, ενώ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με μεμονωμένο αγγειοοίδημα και να χρησιμοποιούνται με μέτρο σε ασθενείς, στους οποίους κνίδωση και

αγγειοοίδημα συνυπάρχουν. (βλέπε και στο κεφάλαιο οξείας κνίδωσης).

- Κατάχρηση οινόπνευματων.
- Χρήση στενών ενδυμάτων (ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει δερμογραφισμός ή και επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως).
- Συναισθηματική ή και σωματική φόρτιση.
- Κατανάλωση ισταμινοεκλυτικών και ψευδοαλλεργιογόνων (βλέπε πίνακα στο παράρτημα). Όσον αφορά τη δίαιτα, η αποτελεσματικότητά της υποστηρίζεται από τη γερμανική σχολή<sup>37</sup> αλλιά έχει συναντήσει ευρεία αμφισβήτηση από τους υπόλοιπους. Φαίνεται πάντως να είναι αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις<sup>36</sup>. Σημειώνεται ότι σύμφωνα με τους υποστηρικτές της το αποτέλεσμα της δίαιτας πρέπει να αξιολογείται μετά από τουλάχιστον 3 εβδομάδες και ότι εφόσον είναι αποτελεσματική θα πρέπει να εφαρμόζεται για τουλάχιστον 3-4 μήνες<sup>1</sup>.

Ο νυκτερινός κνησμός που αναφέρεται ως το περισσότερο ενοχλητικό σύμπτωμα μπορεί να αντιμετωπισθεί με ντους σε χλιαρό νερό, με διατήρηση δροσερής θερμοκρασίας στον περιβάλλοντα χώρο, ενώ σε μερικούς ασθενείς η εφαρμογή ειδικών λουσιών παρέχει γρήγορη αλλιά παροδική ανακούφιση από τον κνησμό.

Είναι πολύ σημαντικό ο θεράπων ιατρός να αφιερώσει χρόνο ώστε να επιλύσει κατά το δυνατόν τις όποιες απορίες του ασθενή και να τον καθησυχάσει, όσον αφορά την πρόγνωση και τις ενδεχόμενες επιπλοκές. Αυτό δεν είναι πάντα εύκολο, καθώς η χρονιότητα της κατάστασης αφενός και η αδυναμία στην πλειονότητα των



**Σχήμα 1.** Κατευθυντήριες οδηγίες EAACI για την αντιμετώπιση της χρόνιας κνίδωσης.

περιπτώσεων προσδιορισμού της αιτίας αφετέρου, καθιστούν τους ασθενείς δύσπιστους απέναντι στον ιατρό. Η ανάπτυξη σχέσης εμπιστοσύνης ανάμεσα στον θεράποντα και τον ασθενή εξυπηρετεί την καλή συνεργασία και την συμμόρφωση στην αγωγή.

### Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Τα αντιισταμινικά σκευάσματα είναι η αρχική και κύρια θεραπευτική επιλογή στους περισσότερους ασθενείς με οξεία και χρόνια κνίδωση. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση κορτικοστεροειδών ή και δραστικότερων φαρμάκων, ανάλογα με τον βαθμό απόκρισης στα αντιισταμινικά. Ο αλγόριθμος αντιμετώπισης της χρόνιας κνίδωσης, όπως αναπτύσσεται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του EAACI φαίνεται στο σχήμα 1.

### Αντιισταμινικά

**Ανταγωνιστές H1 υποδοχέων:** Αποτελούν την αρχική και παράλληλα τη βασική θεραπευτική παρέμβαση στην κνίδωση, η οποία στοχεύει κύρια στην ανακούφιση του κνησμού και δευτερευόντως στον έλεγχο πομφών και αγγειοιδήματος. Ο κύριος μεσοληβητής του κνησμού είναι ισταμίνη, η οποία απελευθερώνεται από τα δερματικά σιτευτικά κύτταρα και αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς σε άλληλους τύπους κυττάρων, για να προκαλέσει κυρίως αγγειοδιαστολή και κνησμό<sup>2</sup>. Τονίζεται ότι το αγγειοοίδημα ανταποκρίνεται μέτρια στην αντιισταμινική αγωγή σε σύγκριση με τους πομφούς.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι είναι πιο αποδοτικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων της χρόνιας κνίδωσης όταν χορηγούνται με προοπτική πρόληψης παρά όταν χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση εξάρσεων της νόσου.

Τα H1 αντιισταμινικά 2ης γενεάς αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για τη χρόνια κνίδωση, όπως ακριβώς περιγράφηκε και για την οξεία κνίδωση.<sup>7</sup> Μετά από πολύχρονη εμπειρία χορήγησης η αύξηση της δόσης των H1 αντιισταμινικών 2ης γενεάς πέραν της κλασικής συνιστώμενης δόσης, έχει καταστεί κοινή πρακτική στους ασθενείς που θεωρούνται ανθεκτικοί. Αυτό που συστήνεται είναι η αύξηση, μέχρι και ο τετραπλασιασμός της ημερήσιας συνιστώμενης δόσης<sup>3-6</sup>. Σε περίπτωση αποτυχίας θα μπορούσαν να επιχειρηθούν συνδυασμοί μεταξύ H1 αντιισταμινικών 2ης γενεάς με άλλα σκευάσματα, όπως τα H2 αντιισταμινικά ή τα αντιλευκοτριενικά ή ακόμη τα παλαιότερα H1 αντιισταμινικά με ισχυρή υπναγωγό δράση.

Όσον αφορά τα τελευταία, οι νεότερες οδηγίες της EAACI συνιστούν έντονα την αποφυγή των παλαιότερων υπναγωγών H1 αντιισταμινικών στην χρόνια κνίδωση, εξαιτίας των παρενεργειών που προκαλούν. Παρόλη αυτά η κλινική εμπειρία δείχνει ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμα, ιδιαίτερα όσον αφορά τον έλεγχο του κνησμού. Σε περίπτωση πάντως χορήγησής τους οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις παρενέργειές τους, κυρίως όσον αφορά την υπναγωγό τους δράση, ώστε να αποφεύγονται δυσάρεστα συμβάντα (πχ ατυχήματα). Τα αντιισταμινικά πρώτης γενεάς έχουν τη γρηγορότερη έναρξη δράσης<sup>7</sup>. Τόσο η υδροξυζίνη 25 έως 50 mg μία έως τέσσερις φορές/24ωρο όσο και η διφαινυδραμίνη στις δόσεις 25 έως 50 mg κάθε έξι ή οκτώ ώρες χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά στην κλινική πράξη ως αρχική θεραπεία για την οξεία ή χρόνια κνίδωση.

Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο εφόσον συντρέχουν σο-

βαροί ηόγοι, με χλωρφαιναμίνη, 4 mg κάθε τέσσερις έως έξι ώρες.<sup>8,9</sup> Επίσης στις έγκυες γυναίκες υπάρχει πολυετής εμπειρία αναφορικά με τη χρήση ορισμένων αντιισταμινικών με ηπιότερη υπναγωγό δράση, όπως η σετιριζίνη και λοραταδίνη και δεσλοραταδίνη τα οποία ωστόσο καλή είναι να αποφεύγονται στο πρώτο τρίμηνο.

Οι πιο κοινές παρενέργειες των αντιισταμινικών, που αφορούν κυρίως τα παλαιότερης πρώτης γενιάς, είναι η υπναγωγός και αντιχολινεργική δράση τους και είναι δοσοεξαρτώμενες. Μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης της προσοχής, λόγω επίδρασης στα κινητικά κέντρα του φλοιού, καθώς και έκπτωση της ικανότητας εκτέλεσης λεπτών δεξιοτήτων, όπως για παράδειγμα χρήση και οδήγηση μηχανών, ενώ μειώνονται και οι χρόνοι απόκρισης των αντανακλαστικών.<sup>10</sup>

**Ανταγωνιστές H2 υποδοχέων:** Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι αποτελεσματικά μόνο όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με εκείνα των αποκλειστών υποδοχέων τύπου H1, σε περιπτώσεις ασθενών, των οποίων η χρόνια κνίδωση είναι ανθεκτική στα τελευταία. Σε καμία περίπτωση δεν συνιστάται η χρήση τους ως μονοθεραπεία. Ακόμα και με αυτό τον τρόπο όμως, τα βιβλιογραφικά δεδομένα από τη χρήση τους είναι λίγα και η κλινική εμπειρία μη ενθαρρυντική. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν:

- Ρανιτιδίνη, 150 mg μια έως δύο φορές καθημερινά.
- Φαμοτιδίνη, 20 έως 40 mg μια φορά καθημερινά.
- Σιμετιδίνη, 300 έως 800 mg δύο φορές καθημερινά.

**Δοξεπίνη:** Πρόκειται για αντικαταθλιπτικό με παράλληλη αντιισταμινική δράση, τόσο στους H1, όσο και τους H2 υποδο-

χείς, το οποίο είναι μέχρι επτά φορές πιο ισχυρό από την υδροξυζίνη στην καταστολή της κνίδωσης<sup>11</sup>. Η δοξεπίνη χορηγείται στους ανθεκτικούς στη συμβατική θεραπεία ασθενείς, αρχικά σε δόση των 10 έως 25 mg λίγο πριν τον ύπνο, ενώ η δόση μπορεί να αυξηθεί 10 έως 25 mg και μέχρι τρεις έως τέσσερις φορές καθημερινά ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου.

Οι κατασταλτικές παρενέργειες της δοξεπίνης είναι σημαντικές και γι' αυτό και η χρήση της είναι περιορισμένη. Όπως συμβαίνει και με άλλα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις υψηλές δόσεις (όχι πάνω από 300 mg ημερησίως), λόγω των πιθανών διαταραχών καρδιακού ρυθμού που εμφανίζονται κυρίως με την μορφή παράτασης στο QT διάστημα.

### **Κορτικοστεροειδή**

Τα κορτικοστεροειδή δεν αναστέλλουν την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυτάρων και επομένως έχουν περιορισμένη αξία στους περισσότερους ασθενείς με οξεία κνίδωση. Εξάιρεση μπορεί να αποτελέσουν εκείνα τα άτομα που παρουσιάζουν επίμονα ή/και επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας κνίδωσης (με ή χωρίς αγγειοοιδήμα)<sup>7</sup>. Στα άτομα αυτά η χορήγηση κορτικοστεροειδών για μικρό χρονικό διάστημα και με προοδευτική μείωση της δόσης μπορεί να αποβεί χρήσιμη (βλέπε σχετικό κεφάλαιο)

Αντιστοίχως τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση ανθεκτική στην αντιισταμινική αγωγή<sup>7</sup>. Συγκεκριμένα, 30 έως 40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως σε σχήμα μιας πρωινής δόσης (διατήρηση του κερκαδιανού ρυθμού), μπορεί να είναι αποτελεσματική, αν και μερικοί ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν διαίρεση της π-

μερήσιας χορηγούμενης δόσης. Η χρήση τους συνιστάται μόνο για περιορισμένο χρονικό διάστημα, ιδανικά όχι περισσότερο από μία εβδομάδα.

Η χρήση τοπικού στεροειδούς, γενικά δεν συνιστάται.

### **Ανοσοκατασταλτικά**

Έχουν θέση στην θεραπεία της χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης και πρέπει να περιορίζονται αυστηρά σε εκείνους τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία και μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της ισορροπίας μεταξύ οφέλους και κόστους.

**Κυκλοσπορίνη:** Θεωρείται αποτελεσματική σε ανθεκτικές μορφές χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης αν και απουσιάζουν δεδομένα από μεγάλες διπλές τυφλές μελέτες<sup>7,12,13</sup>. Μπορεί να χορηγηθεί τόσο σε συνδυασμό με αντιισταμινικά όσο και ως μονοθεραπεία, ενώ η συνιστώμενη δόση είναι 2,5-5 mg/Kg βάρους σώματος την ημέρα. Θεωρείται ότι υπερτερεί έναντι των κορτικοστεροειδών όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας όταν απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η νεφροτοξικότητα είναι από τις πιο σημαντικές παρενέργειες και για αυτό απαιτείται τακτική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Άλλες θεραπευτικές επιλογές**

**Κετοτιφαίνιο:** Αποτελεί σταθεροποιητή της μεμβράνης των σιτευτικών κυττάρων και παράλληλα μια αντιφλεγμονώδης ουσία που χρησιμοποιούταν εκτενώς παλαιότερα για τη θεραπεία της κνίδωσης<sup>14</sup>. Πλέον εικάζεται ότι μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αντιμετώπιση των φυσικών κνιδώσεων<sup>15</sup>. Η συνήθης χορηγούμενη δόση είναι 3 έως 8 mg την η-

μέρα. Μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και αύξηση βάρους.

**Αναστολείς των λευκοτριενίων:** Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων στη χρόνια κνίδωση είναι αντικρουόμενα. Πάντως φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά σε ασθενείς με αυτοάνοση μορφή της νόσου. Το όφελος είναι πιθανότερο στους ασθενείς εκείνους που έχουν υπερευσθησία στην ασπιρίνη και θετική η δοκιμασία αυτολόγου ορού (ASST) από τις υπόλοιπες μορφές κνίδωσης<sup>16</sup>.

Η ζαφιρλουκάστη, ένας αναστολέας του υποδοχέα LTD<sub>4</sub> (σύνθετες δοσολογικό σχήμα 10 mg δύο φορές καθημερινά)<sup>17,18</sup>, όπου ο συνδυασμός ζαφιρλουκάστης (20 mg δύο φορές ημερησίως) και σετιριζίνης αποδείχθηκε ότι έχει καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση με τη σετιριζίνη ως μονοθεραπεία, στην περίπτωση ασθενών με χρόνια αυτοάνοση κνίδωση, αποτελέσματα που όμως δεν επιβεβαιώθηκαν σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση<sup>18</sup>.

Η μοντελουκάστη επίσης, είναι αναστολέας του υποδοχέα των λευκοτριενίων (cysteinyl LTs: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> και LTE<sub>4</sub>) με ευρεία χρήση κυρίως σε αναπνευστικά νοσήματα (10 mg μια φορά καθημερινά). Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια κνίδωση, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αντιισταμινικό<sup>7</sup>.

Στον αντίποδα υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν το όφελος των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων στους συγκεκριμένους ασθενείς<sup>19</sup>. Φαίνεται ότι η μόνη τεκμηριωμένη χρησιμότητά τους αφορά τις περιπτώσεις των ASA-εξαρτώμενων αντιδράσεων<sup>20</sup>. Σίγουρα απαιτούνται δεδομένα από μεγαλύτερες και καλύτερα οργανωμένες κλινικές μελέτες προτού

καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη χρησιμότητα των ανταγωνιστών των ηευκοτριενίων σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση.

**Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IgE, Ομαλιζουμάμπη:** Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με αποτελεσματικό χειρισμό περιστατικών χρόνιας κνίδωσης αλλά και διαφόρων μορφών φυσικών κνιδώσεων (π.χ κνίδωση εκ ψύχους, ηλιακή κνίδωση, χολινεργική κνίδωση) με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της ανοσοσφαιρίνης IgE<sup>21,22</sup>. Το προφίλ ασφάλειας είναι ικανοποιητικό, αλλά το εξαιρετικά υψηλό κόστος για μία κατά κανόνα «αθώα» πάθηση υπολογίζεται στα αρνητικά αυτής της θεραπευτικής επιλογής. Επιπλέον οι θεωρίες που έχουν μέχρι τώρα διατυπωθεί σχετικά με το μηχανισμό δράσης της ομαλιζουμάμπης στη χρόνια κνίδωση και φυσικές κνιδώσεις είναι μη πειστικές.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα μέχρι τώρα είναι αρκετά ενθαρρυντικά, αλλά προκύπτουν από σποραδικές αναφορές περιστατικών και μικρές κλινικές μελέτες και γι' αυτό η ομαλιζουμάμπη σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος θεραπείας δεν έχει λάβει προς το παρόν επίσημη έγκριση για τη χορήγησή της στη χρόνια κνίδωση.

**Θυροξίνη:** Ασθενείς με θυρεοειδικά αυτοαντισώματα και υποθυρεοειδισμό μπορούν να ωφεληθούν από την χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών (θυροξίνη)<sup>23-25</sup>. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν υποστηρίξει τη χορήγηση θυροξίνης ακόμη και σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα, όμως αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί<sup>26</sup> και δε συστήνεται.

**Αποκλειστές διαύλου ασβεστίου:** Η νιφεδιπίνη 10 mg ημερησίως, έχει χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετος παράγοντας σε περιπτώσεις ανθεκτικής χρόνιας ιδιοπαθούς

κνίδωσης<sup>27</sup>. Δρα πιθανώς παρεμποδίζοντας την από το ασβέστιο αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων.

**Ανθελινοσσιακά:** όπως υδροξυχλωροκίνη (400 mg μια φορά ημερησίως), έχουν χρησιμοποιηθεί περιστασιακά σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, όπου υπάρχει αναφερόμενη βελτίωση στην ποιότητα ζωής, χωρίς όμως αντίστοιχη μείωση στην απαίτηση για συμπληρωματική θεραπεία<sup>29</sup>.

**Δαψώνη:** σε δόση 100-200 mg μια φορά καθημερινά έχει χορηγηθεί περιστασιακά σε κορτικοεξαρτώμενους πάσχοντες από επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως και χρόνια κνίδωση, με αναφερόμενα θετικά αποτελέσματα<sup>28,32</sup>.

**Σουλφαθαζίνη:** 4 gr ημερησίως<sup>7</sup>. Όπως και στην περίπτωση της δαψώνης τα στοιχεία για τη χρήση της σουλφαθαζίνης στην επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως είναι ατεκμηρίωτα, ωστόσο θα μπορούσε εξίσου να είναι μια επιτυχής αντιμετώπιση στις περιπτώσεις κορτικοεξαρτώμενων ασθενών. Η σουλφαθαζίνη έχει αναφερθεί σε μια αναδρομική ανασκόπηση ως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της χρόνιας κνίδωσης<sup>7,32,35</sup>, οι περισσότερες όμως από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν ασθενείς με κνίδωση ή κνιδωτική αγγειίτιδα σε έδαφος συστηματικού ερυθρηματώδους λίκου.

**Φωτοχημειοθεραπεία με ψωραλένια<sup>34</sup>, και φωτοθεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία Β<sup>35</sup>:** έχουν δοκιμασθεί στη χρόνια κνίδωση με αμφίβολα αποτελέσματα, αν και η φωτοθεραπεία περιορισμένου φάσματος υπεριώδους ακτινοβολία Β φαίνεται να είναι περισσότερο αποδοτική<sup>35</sup>.

Στις σοβαρές και ανθεκτικές, στη συμβατική θεραπεία, περιπτώσεις χρόνιας κνίδωσης έχουν δοκιμασθεί επίσης κατά καιρούς κουμαρινικά (βαρφαρίνη), πλυσμαφαίρεση, και ενδοφλέβια υπεράνοσος γ σφαιρίνη<sup>30,31</sup>.

## Βιβλιογραφία

- Zuberbier. Treatment Urticaria. Allergy 2003; 58:1224-1234.
- Greaves, MW, Sabroe, RA. Histamine: The quintessential mediator. J Derm 1996; 23:735-740.
- Ring J, Hein R, Gauger A και συν.. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathicurticaria: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Int J Dermatol 2001; 40:1-13.
- Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18:535-542.
- Garg G, Thami GP. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria. J Dermatolog Treat 2007; 18:23-24.
- Geha RS, Meltzer EO. Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine. J Allergy Clin Immunol 2001; 107:751-762.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:465-474.
- Schatz M, Petitti D. Antihistamines in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:157-163.
- Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy. Clin Perinatol 1997; 24:407-432.
- Adelsberg BR. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. Arch Intern Med 1997; 157:494-500.
- Smith PF, Corelli RL. Doxepin in the management of pruritus associated with allergic cutaneous reactions. Ann Pharmacother 1997; 31:633-635.
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002; 346:175-179.
- Grattan CE, O'Donnell BF, Francis και συν.. Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol 2000; 143:365-372.
- Woerly G, Loiseau S, Loyens M και συν.. Inhibitory effects of ketotifen on eotaxindependent activation of eosinophils: consequences for allergic eye diseases. Allergy 2003; 58:397-406.
- Huston DP, Bressler RB Kaliner και συν.. Prevention of mastcell degranulationby ketotifen in patients with physical urticarias. Ann Intern Med 1986; 104:507-510.
- Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:484-488.
- Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:572-576.
- Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:134-140..
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L και συν.. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol 2001; 137:99-107.
- Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebocontrolled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. Clin Exp Allergy 2001; 31:1607-1614.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, και συν.. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:569-573.
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99:190-193.
- Rumbyrt JS, Katz JL, Schockκαι συν.. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 1995; 96:901-905.
- Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. Clin Rev Allergy Immunol2006; 30:31-37.
- Dreyfus DH, Schockκαι συν., Milgrom, H. Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine-year-old boy. J Pediatr 1996; 128:576-578.
- Kisakol G, Kaya A, Gonen Sκαι συν.. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr J 2003; 50:657-661.
- Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: Demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. J Allergy Clin Immunol 1989; 83:756-773.
- Fortson JS, Zone JJ, Hammond ME και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis

- syndrome responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1137-1139.
29. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, και συν.. The hypocomplementemic urticarial- vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxy-chloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:600-609.
  30. Grattan CE, Francis DM, Slater NG και συν.. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078-1080.
  31. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1161-1165.
  32. Corinna S Sulfasalazine, dapsone: Good alternative options for treatment of chronic urticaria. *Derm Times* 2007.
  33. Sudha Yadav, AK Bajaj Management of difficult urticaria Departments of Skin, Venereal Disease, and Leprosy, M.L.N. Medical College, Allahabad, UP, India 2009.
  34. H.A. Addo S.C. Sharma UVB phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in the treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria *Brit. J. Derm.*1986; 116:5439 - 5473 Oct.
  35. J. Bernhard, K. Jaenicke, K. Momtaz-T, J. Parrish. Ultraviolet a phototherapy in the prophylaxis of solar urticaria *J.Am Ac Derm*1989 10; 1:29-33.
  36. Ehlers I, Henz M, Zuberbier T. Diagnose und Therapie pseudoallergischer Reaktionen der Haut auf Nahrungsmittel *Allergologie* 1996; 6:270-276.
  37. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study.*Act Derm Ven.* 1995 Nov; 75:484-487.



