

ΦΥΣΙΚΕΣ ΚΝΙΔΩΣΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

*Δημήτριος Καλογερομήτρος†
Αικατερίνη Τυλιγάδα*

Ορισμός- Ταξινόμηση

Οι φυσικές κνιδώσεις αποτελούν μία διακριτή ομάδα κνιδωτικών διαταραχών όπου τα συμπτώματα (πομφοί – αγγειοοίδημα) εκδηλώνονται όχι αυτόματα, αλλά μετά από συγκεκριμένο φυσικό εκηλυτικό ερέθισμα, όπως το κρύο, η ζέστη, το ορατό ή υπεριώδες φως, η πίεση, η δόνηση^{1,2}. Η χολινεργική κνίδωση στην οποία τα συμπτώματα παρουσιάζονται ύστερα από την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος περιγραφόταν παραδοσιακά μαζί με τις φυσικές κνιδώσεις³, όμως η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας την ταξινομεί πλέον ως ανεξάρτητη κλινική οντότητα με το αιτιολογικό ότι τα συμπτώματα αναπαράγονται και με μη φυσικό εκηλυτικό ερέθισμα, όπως για παράδειγμα είναι οι καταστάσεις ψυχικού stress². Επίσης η υδατογενής κνίδωση στην οποία το εξάνθημα θυμίζει μορφολογικά αυτό της χολινεργικής κνίδωσης και η αναφυλαξία από άσκηση, δεν περιγράφονται πλέον μαζί με τις φυσικές κνιδώσεις³. Σημειώνεται ότι είναι σύνηθες να συνυπάρχουν πολλαπλές φυσικές κνιδώσεις, ακόμη και έως πέντε διαφορετικές, στον ίδιο ασθενή^{4,5}.

Οι φυσικές κνιδώσεις ταξινομούνται κλινικά ανάλογα με το εκηλυτικό αίτιο που προκαλεί έξαρση των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς αποτελούν υποκατηγορία της χρόνιας κνίδωσης η οποία ορίζεται ως καθημερινή ή σχεδόν καθημερινή έκθυση πομφών και αγγειοοιδήματος για χρονικό διάστημα τουλάχιστον έξι εβδομάδων⁶. Με βάση αυτή τη θεώρηση, η χρόνια κνίδωση διακρίνεται

στην κοινή κνίδωση (αυθόρμητη έκθυση πομφών), στην κνιδωτική αγγειίτιδα, στην κνίδωση εξ επαφής και τέλος στις φυσικές κνιδώσεις που με τη σειρά τους διακρίνονται σε:

- Υδατογενή κνίδωση
- Χολινεργική κνίδωση
- Κνίδωση εκ ψύχους
- Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως
- Δερμογραφισμός
- Αναφυλαξία εκηλυόμενη από άσκηση
- Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας
- Ηλιακή κνίδωση
- Αγγειοοίδημα εκ δονήσεως

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας έχει αναθεωρήσει την ταξινόμηση των φυσικών κνιδώσεων, με τον τρόπο που φαίνεται στον πίνακα 1. Η χολινεργική κνίδωση, η υδατογενής κνίδωση και η κνίδωση/ αναφυλαξία από άσκηση ταξινομούνται ανεξάρτητα².

Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τον εφαρμογή του εκηλυτικού ερεθίσματος και την εκδήλωση των συμπτωμάτων οι φυσικές κνιδώσεις διακρίνονται σε

- Άμεσου τύπου, όπου το χρονικό αυτό διάστημα είναι πολύ μικρό, τυπικά 5-10 λεπτά
- Επιβραδυνόμενου τύπου, όπου μεσολαβούν αρκετές ώρες, συνήθως 4 έως 12, από την εφαρμογή του ενοχοποιούμενου παράγοντα έως την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Η πιο κοινή μορφή επιβραδυνόμενης φυσικής κνίδωσης είναι η επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των φυσικών κνιδώσεων με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

Φυσική κνίδωση	Εκληυτικό ερέθισμα
Κνίδωση εκ ψύχους	Ψύχος
Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως	Άσκηση πίεσης 3-8 ώρες προ της εκδήλωσης των συμπτωμάτων
Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας	Υψηλή θερμοκρασία
Ηλιακή κνίδωση	Ορατό φως ή υπεριώδεις ακτινοβολία
Δερμογραφισμός	Μηχανική δύναμη συνάφειας (εκδήλωση συμπτωμάτων εντός 5 λεπτών)
Κνίδωση/ αγγειοοίδημα εκ δόνησεως	Άσκηση δόνησης

Επιδημιολογία

Οι φυσικές κνιδώσεις αποτελούν μία κοινή κατάσταση που μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα. Περίπου ένα 20% του πληθυσμού θα παρουσιάσει στη ζωή του κνίδωση και από αυτούς περίπου ένας στους τρεις θα έχει κάποια μορφή φυσικής κνιδώσεως με τον δερμογραφισμό να αποτελεί τη συχνότερη αλλία και πιο αθώα από αυτές. Ειδικά όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό οι φυσικές κνιδώσεις υπολογίζεται ότι αφορούν το 6-17% των περιστατικών χρόνιας κνιδώσεως με το δερμογραφισμό να καλύπτει το 24% των περιστατικών αυτών⁷.

Ο δερμογραφισμός, η κνίδωση εκ ψύχους και η επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως συνυπάρχουν συχνά με χρόνια αυθόρμητη κνίδωση, χολινεργική κνίδωση ή άλλους τύπους φυσικών κνιδώσεων, ενώ η ηλιακή κνίδωση καθώς και η εντοπισμένη κνίδωση από θερμότητα συνήθως εκδηλώνονται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με φυσική κνίδωση, αλλ

ή ά όχι με χρόνια ιδιοπαθή ή αυτοάνοση κνίδωση⁸.

Αιτιολογία-παθογένεια

Αν και οι φυσικές κνιδώσεις αποτελούν μία ετερογενή ομάδα διαταραχών, η συχνή συνύπαρξή τους υποδηλώνει μία ενδεχόμενη κοινή αιτιοπαθογενετική βάση. Αυτό φαντάζει πιο πιθανό στην περίπτωση του δερμογραφισμού, της κνιδώσεως εκ ψύχους και της επιβραδυνόμενης κνιδώσεως εκ πίεσεως που όπως περιγράφηκε και πιο πάνω συνυπάρχουν πιο συχνά με άλλους τύπους κνιδώσεως. Παρόλα αυτά πολλά ερωτήματα που αφορούν την παθογένεση των φυσικών κνιδώσεων παραμένουν αναπάντητα, όπως: πώς ένα φυσικό ερέθισμα μετατρέπεται και οδηγεί σε μοριακή ή κυτταρική ενεργοποίηση, ποιος είναι ο ρόλος της IgE και των σιτευτικών κυττάρων, ποιοι μεσοληβητές που προέρχονται από τα σιτευτικά κύτταρα ή άλλες πηγές συμμετέχουν, ποιος είναι ο

ρόλος της φλεγμονώδους διήθησης. Μία θεωρία που έχει προταθεί είναι ότι το φυσικό ερέθισμα έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία νεοαντιγόνου – αλλεργιογόνου που επάγει την παραγωγή ειδικής IgE. Σε επόμενη έκθεση στο φυσικό εκλυτικό ερέθισμα, το αλλεργιογόνο συνδέεται στη συνδεδεμένη στα σιτευτικά κύτταρα IgE προκαλώντας την αποκοκκίωσή τους και απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών (PGD₂, LTC₄, TNFa), γεγονός που χαρακτηρίζουν την υπερευαίσθησία άμεσου τύπου. Αυτό έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στην περίπτωση της ηλιακής κνίδωσης όπου έχει διαπιστωθεί θετική δοκιμασία αυτόλογου ορού σε ασθενείς εφόσον προηγουμένως ο ορός είχε εκτεθεί σε ορατό ή υπεριώδες φως⁹. Υποτέθηκε ότι η έκθεση στο φως επάγει τη δημιουργία φωτοαλλεργιογόνου το οποίο ενιέμενο ενδοδερμικά οδηγεί στην τυπική αντίδραση πομφού ερυθήματος. Τα νεοαντιγόνα δεν έχουν ανιχνευθεί, αλλά έχει αναφερθεί ότι σε περίπτωση έκθεσης σε ορατό φως τα νεοαλλεργιογόνα έχουν μοριακό βάρος που κυμαίνεται μεταξύ 25kDa και 45kDa, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε υπεριώδης ακτινοβολία UVA από 330 nm έως 520nm δημιουργήθηκαν νεοαλλεργιογόνα υψηλού μοριακού βάρους (300-1000 kDa)¹⁰. Όσον αφορά τη χολινεργική κνίδωση, έχει ανιχνευθεί σε ορισμένους ασθενείς θετική δοκιμασία αυτόλογου ιδρώτα, με αποτέλεσμα να έχει προταθεί υπεραπλοστευμένα ότι πρόκειται για αλλεργική αντίδραση έναντι συστατικού του ιδρώτα¹¹. Πάντως ειδικά για τη χολινεργική κνίδωση έχει προταθεί ότι εμπλέκεται διαταραχή του μεταβολισμού της ακετυλοχολίνης¹². Η ισταμίνη θεωρείται ο βασικός μεσολαβητής στην περίπτωση των φυσικών κνιδώσεων. Έχει διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων ισταμίνης πλάσματος μετά από

πρόκληση σε συμπτωματικό δερμογραφισμό.¹³ Ανάλογα ευρήματα έχουν προκύψει και σε ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους, με αύξηση τόσο της ιστικής ισταμίνης όσο και της ισταμίνης ορού αμέσως μετά από πρόκληση με παγοκύστη¹⁴⁻¹⁷. Αυξημένα επίπεδα ισταμίνης ορού έχουν επίσης ανιχνευθεί σε ασθενείς με χολινεργική κνίδωση¹⁸. Αύξηση της ισταμίνης ορού που έχει ληφθεί από επιχώριες φλέβες μετά από τοπική ακτινοβόληση καθώς και ενδείξεις αποκοκκίωσης σιτευτικών κυττάρων τοπικά έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ηλιακή κνίδωση¹⁹. Παρόλα αυτά η προηγηθείσα επαναλαμβανόμενη χορήγηση μη ειδικού αποκοκκιωτή των σιτευτικών κυττάρων, όπως είναι η πολυμυξίνη Β, δεν ανέστειλε την εμφάνιση του κνιδωτικού εξανθήματος μετά από ακτινοβόληση σε αρκετούς ασθενείς, κάτι που θέτει την υπόνοια για εμπλοκή άλλου μηχανισμού πλην της αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων²⁰. Επιπλέον η αποτελεσματικότητα των αντιισταμινικών κρίνεται, σε αρκετές περιπτώσεις φυσικών κνιδώσεων, ως μη ικανοποιητική. Το ενδιαφέρον είναι ότι η τερφεναδίνη βρέθηκε να καταστέλλει τον κνησμό και πομφό σε περιπτώσεις κνίδωσης εκ ψύχους, εντοπισμένης κνίδωσης εκ θερμότητας και ηλιακής κνίδωσης, δεν έχει όμως επίδραση στο ερύθημα²¹.

Παθητική μεταφορά των συμπτωμάτων της φυσικής κνίδωσης από ασθενή σε υγιή μάρτυρα ή σε πειραματόζωα μέσω του ορού του ασθενούς έχει δειχθεί σε περιπτώσεις κνίδωσης εκ ψύχους, εντοπισμένης κνίδωσης εκ θερμότητας, δερμογραφισμού, χολινεργικής και ηλιακής κνίδωσης. Τα ευρήματα αυτά αποδίδονται σε μεταφορά ειδικής IgE και περιστασιακά IgM και συνηγούν υπέρ της ανοσολογικής φύσης της νόσου²²⁻²⁷.

Όσον αφορά την επιβραδυνόμενη κνίδω-

ση εκ πίεσεως παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα της καθυστερημένης, (συνήθως 4-6 ώρες) εμφάνισης των συμπτωμάτων σε σχέση με την εφαρμογή του ερεθίσματος. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη μορφολογία του εξανθήματος παραπέμπει σε αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενης φάσης, αν και απουσιάζει η άμεση αντίδραση, άποψη που ενισχύεται και από την ιστολογική εικόνα²⁸. Να σημειωθεί ότι τα ιστολογικά ευρήματα είναι ανάλογα με αυτά από βιοψίες ασθενών με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση²⁹. Αν και η απελευθέρωση ισταμίνης τοπικά έχει δειχθεί και σε αυτή την περίπτωση³⁰, η μικρή ανταπόκριση στα αντιισταμινικά οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ισταμίνη δεν είναι από τους βασικούς μεσοληβητές στην παθογένεση της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσεως. Αντίθετα βιβλιογραφικά δεδομένα ενισχύουν το ρόλο της IL-6 και των ηωσινοφίλων σε αυτή τη μορφή φυσικής κνίδωσης³¹⁻³².

Κλινική Εικόνα-Φυσική πορεία

Οι φυσικές κνιδώσεις χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη κνιδωτικού εξανθήματος με συνοδό κνησμό μετά από εφαρμογή συγκεκριμένου φυσικού εκλυτικού ερεθίσματος. Τυπικά οι πομποί αναπτύσσονται σε εκτεθειμένα μέρη του σώματος³. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το χρονικό διάστημα που μεσοληβεί μεταξύ της εφαρμογής/ δράσης του εκλυτικού παράγοντα και εκδήλωσης των συμπτωμάτων είναι πολύ μικρό, μόλις μερικά λεπτά. Εξαιρέση αποτελεί η επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως όπου τα συμπτώματα εκδηλώνονται από 30 λεπτά έως 12 ώρες μετά την εφαρμογή της πίεσης και πιο συχνά από 4 έως 6 ώρες^{33,34}. Σπανιότερα αυτό μπορεί να αφορά και άλλες μορφές φυσικών κνιδώσεων όπως τον όψιμο δερμογραφισμό και την επιβραδυνόμενη κνί-

δωση εκ ψύχους, όπου η ανάπτυξη πομφών παρατηρείται 12-48 ώρες μετά την έκθεση στο κρύο^{35,36}.

Οι πομποί στις φυσικές κνιδώσεις διαρκούν για πολύ λίγο, συνήθως για μερικά λεπτά και όχι για περισσότερο από δύο ώρες. Και σε αυτή την περίπτωση εξαίρεση αποτελεί η επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως όπου τα συμπτώματα διαρκούν για 24 ώρες ή και περισσότερο. Μία άλλη διαφορά της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσεως είναι ότι οι ασθενείς μπορεί να παραπονιούνται για κνησμό, καύσος ή άλγος, χωριστά το καθένα ή ακόμη και συγχρόνως, σε αντίθεση με τους άλλους τύπους όπου προεξάρχει ο κνησμός.

Το σχήμα και το μέγεθος των πομφών μπορεί να διαφέρει από αυτό της κοινής κνίδωσης. Στην περίπτωση του δερμογραφισμού για παράδειγμα η ανάπτυξη πομφών σε σχήμα γραμμής αντικατοπτρίζει την κατεύθυνση του φυσικού εκλυτικού ερεθίσματος (ξεσμού). Στην χοιλινεργική αλλήλα και υδατογενή κνίδωση οι πομποί είναι τυπικά μικροί σε μέγεθος, από 1 έως 3 mm και περιβάλλονται από μεγάλη φωτεινή, συνήθως πιο ανοιχτόχρωμη άλω^{37,38}. Ερύθημα και οίδημα παρατηρείται στα σημεία εφαρμογής σταθερής πίεσης σε ασθενείς με επιβραδυνόμενη πίεση εκ πίεσεως. Όταν τα συμπτώματα αφορούν παλάμες και πέλματα η κλινική εικόνα είναι δυσδιάκριτη από αυτή του ιδιοπαθούς αγγειοοιδήματος³⁹.

Συστηματικές εκδηλώσεις που παραπέμπουν σε αναφυλακτική αντίδραση, όπως υπόταση, ταχυκαρδία, ναυτία, εμετός, κεφαλαλγία και flushing, μπορεί να παρατηρηθούν σε περιπτώσεις μαζικής έκθεσης του ασθενούς στον ενοχοποιούμενο εκλυτικό παράγοντα, όπως για παράδειγμα σε απότομη και καθολική έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον σε ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους, στον ήλιο σε ασθενείς με

ηλιακή κνίδωση, ή μετά από έντονη σωματική άσκηση και εφίδρωση σε ασθενείς με χολινεργική κνίδωση⁴⁰.

Ένα κλινικό χαρακτηριστικό των φυσικών κνιδώσεων που μπορεί να τροποποιήσει τη θεραπευτική προσέγγιση είναι το γεγονός ότι το προσβεβλημένο δέρμα καθίσταται συχνά αδρανές όσον αφορά την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων για ώρες ή και μέρες και επομένως η επαναλαμβανόμενη έκθεση στον ενοχοποιούμενο παράγοντα προκαλεί μία μορφή απευαισθητοποίησης²⁹.

Συνηθέστερα οι φυσικές κνιδώσεις είναι επίκτητες, με πρώτη εκδήλωση των συμπτωμάτων να παρατηρείται στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής, και υποχωρούν αυτόματα μετά από μερικά χρόνια. Παρόλα αυτά παρατηρούνται και περιπτώσεις ασθενών των οποίων τα συμπτώματα συνεχίζονται μετά από πολλά χρόνια. Επιπλέον είναι συνήθης η συνύπαρξη διαφορετικών μορφών φυσικών κνιδώσεων στο ίδιο άτομο, όπως για παράδειγμα συμβαίνει συχνά με το συμπτωματικό δερμογραφισμό και τη χολινεργική κνίδωση καθώς επίσης και η συνύπαρξή τους με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση^{3,29}.

Διαγνωστική προσέγγιση

Ιστορικό: Όπως ισχύει και στην οξεία και χρόνια κνίδωση, η διάγνωση και διαφορική διάγνωση των φυσικών κνιδώσεων είναι πρωτίστως κλινική. Ο ασθενής μπορεί από μόνος του να συσχετίζει την εκδήλωση των συμπτωμάτων με συγκεκριμένο εκλυτικό παράγοντα, σε ορισμένες όμως περιπτώσεις αυτό είναι λιγότερο έκδηλο, οπότε και ο θεράπων θα πρέπει να κατευθύνει τον ασθενή με τις κατάλληλες ερωτήσεις. Ανάπτυξη πομφών μετά από έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον, όπως στην περίπτωση του μπάνιου στη θάλασσα, οδηγεί τη διάγνωση προς την κατεύ-

θυνση της κνίδωσης εκ ψύχους, ενώ όταν τα συμπτώματα συσχετίζονται με σωματική άσκηση και εφίδρωση θα πρέπει να διερευνάται η περίπτωση χολινεργικής κνίδωσης. Στην τελευταία αυτή περίπτωση πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο συστηματικής αναφυλαξίας από άσκηση.

Η μικρή διάρκεια του εξανθήματος, της τάξεως των λίγων λεπτών συνηγορεί υπέρ φυσικής κνίδωσης. Το μέγεθος και το σχήμα των πομφών μπορεί να κατευθύνει τη διάγνωση, όπως στην περίπτωση των πολύ μικρών πομφών που παρατηρούνται στην χολινεργική κνίδωση. Ερυθηματώδες οίδημα θέτει την υπόνοια επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσης. Όταν το οίδημα εντοπίζεται σε παλάμες και πέλματα θα πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από το ιδιοπαθές αγγειοοίδημα. Επίσης ασθενείς με αγγειοοίδημα εκ δονήσεως μπορεί να αναφέρουν ως μόνο σύμπτωμα αγγειοοίδημα παλαμών.

Η παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων, όπως ζάλη, υπόταση, ταχυκαρδία, θα πρέπει επίσης να διερευνάται. Τέλος θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ταυτόχρονης εμφάνισης στον ίδιο ασθενή περισσότερης από μία φυσικών κνιδώσεων, ή ακόμα και η πιθανή συνύπαρξη τους με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση.

Δοκιμασίες πρόκλησης: Όταν τίθεται η υποψία κάποιας φυσικής κνίδωσης, η επιβεβαίωση της διάγνωσης πραγματοποιείται με την αντίστοιχη δοκιμασία πρόκληση, κατά την οποία ο ασθενής εκτίθεται στον ενοχοποιούμενο παράγοντα με σκοπό την αναπαραγωγή των συμπτωμάτων. Οι δοκιμασίες πρόκλησης παρατίθενται συνοπτικά στη συνέχεια και θα αναλυθούν με περισσότερες λεπτομέρειες στα αντίστοιχα κεφάλαια^{3,2}. Ο ίδιος ασθενής συχνά πρέπει να υποβληθεί σε περισσότερες από μία από τις ακόλουθες δοκι-

Πίνακας 2. Προτεινόμενος εργαστηριακός έλεγχος για κάθε τύπο φυσικής κνίδωσης

Τύπος Φυσικής Κνίδωσης	Εργαστηριακές εξετάσεις
Κνίδωση εκ ψύχους	Γενική Αίματος, ΤΚΕ, CRP, έλεγχος για λοιμώξεις, κρυσφαιρίνες ορού
Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως	Δεν συστήνεται
Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας	Δεν συστήνεται
Ηλιακή κνίδωση	Διαφορική διάγνωση από άλλες φωτοδερματοπάθειες
Δερμογραφισμός	Γεν Αίματος, ΤΚΕ, CRP
Χοθινεργική κνίδωση	Δεν συστήνεται
Υδατογενής κνίδωση	Δεν συστήνεται

μασίες πρόκλησης είτε γιατί το ιστορικό είναι ασαφές, είτε για το ενδεχόμενο να συνυπάρχουν διαφορετικές μορφές φυσικών κνιδώσεων.

- Κνίδωση εκ ψύχους. Πρόκληση με επαφή με ψυχρό αντικείμενο (πχ. παγοκύστη) και προσδιορισμός του ελάχιστου χρόνου εφαρμογής δεδομένης θερμοκρασίας που απαιτείται για την ανάπτυξη πομφών, ή με temptest για την διερεύνηση της μέγιστης θερμοκρασίας έκλυσης συμπτωμάτων.
- Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως. Εφαρμογή βάρους (0,2-1,5 Kg/cm²) για 10-20 λεπτά. Συνήθως τοποθετείται βάρος 6kg και διαμέτρου 4cm στην εκτατική επιφάνεια του μפרού.
- Εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας. Έκθεση περιοχής του σώματος σε υψηλή θερμοκρασία (πχ ζεστό νερό) και προσδιορισμός του ελάχιστου χρόνου και της θερμοκρασίας που απαιτείται για την εκδήλωση των συ-

μπτωμάτων.

- Ηλιακή κνίδωση. Έκθεση σε ορατό και υπεριώδες φως σε διαφόρων μήκων κύματος.
- Δερμογραφισμός. Ξεσμός δέρματος με κατάλληλο αντικείμενο (πχ.στυλό), ή ειδικό δερμογραφόμετρο
- Υδατογενής κνίδωση. Πρόκληση με νερό σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
- Χοθινεργική κνίδωση. Άσκηση μέχρι εφίδρωση (πχ ποδήλατο, τρέξιμο) ή ζεστό μπάνιο.
- Αναφυλαξία από άσκηση. Αναλόγως του ιστορικού άσκηση ενώ έχει/ή και όχι προηγηθεί γεύμα τις προηγούμενες 4 ώρες.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Ασθενείς με φυσικές κνιδώσεις δε συνίσταται να υποβάλλονται σε εκτεταμένους εργαστηριακούς ελέγχους, σε αντίθεση με ότι συχνά παρατηρείται στην κλινική πράξη. Εξαίρεση αποτελεί η κνίδωση εκ ψύχους όπου θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για

κρουσφαιρίνες ορού. Οι πιο πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας σχετικά με τις εργαστηριακές εξετάσεις φαίνονται στον πίνακα 2².

Αντιμετώπιση

Οι φυσικές κνιδώσεις αποτελούν κατά κανόνα αθώες καταστάσεις. Δεδομένου ότι η γενεσιουργός τους αιτία δεν είναι γνωστή η αντιμετώπιση στοχεύει στον έλεγχο των συμπτωμάτων και κινείται γύρω από τρεις βασικούς άξονες^{3,29,41}.

Αποφυγή εκλυτικού παράγοντα: Η αποφυγή του ενοχοποιούμενου εκλυτικού παράγοντα αποτελεί την ιδανική λύση, δεδομένου ότι οδηγεί θεωρητικά σε πλήρη έλεγχο των συμπτωμάτων, αυτό όμως στην πράξη δεν είναι συνήθως εφικτό. Παρόλα αυτά η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τις πιθανές συνθήκες αναπαραγωγής των συμπτωμάτων και οι οδηγίες σχετικά με τους τρόπους περιορισμού της έκθεσης του στο φυσικό ερέθισμα αποδεικνύονται χρήσιμες. Έτσι για παράδειγμα σε περίπτωση δερμογραφισμού και επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσης ο ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι η πίεση είναι το εκλυτικό ερέθισμα και να χρησιμοποιεί λιγότερο στενά ρούχα, ή μαλακά καλύμματα όταν θα πρέπει να σηκώσει βάρος. Στην περίπτωση της ηλιακής κνίδωσης ο ακριβής προσδιορισμός του εύρους συχνότητας της ακτινοβολίας μπορεί να συμβάλει στην επιλογή κατάλληλων προστατευτικών φίλτρων ή χρήση κατάλληλων λαμπών φωτισμού. Ανάλογες προφυλάξεις μπορούν να ληφθούν και στην περίπτωση της κνίδωσης εκ ψύχους, ιδιαίτερα εάν είναι γνωστή η μέγιστη θερμοκρασία εκδήλωσης συμπτωμάτων.

Σταδιακή απευαισθητοποίηση: Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα είναι συχνό να

παρατηρείται μετά από την ανάπτυξη των πομφών μια περίοδος αδράνειας του δέρματος κατά την οποία ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός, παρά την έκθεση στον υπεύθυνο φυσικό παράγοντα²⁹. Το χαρακτηριστικό αυτό μπορεί να αποβεί χρήσιμο κατά τον σχεδιασμό της αντιμετώπισης της κνίδωσης. Έχει παρατηρηθεί ότι συχνή έκθεση στον ενοχοποιούμενο παράγοντα οδηγεί στον έλεγχο των συμπτωμάτων. Με τον τρόπο αυτό οδηγίες για καθημερινή έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον ή στον ήλιο μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες. Παρόλα αυτά εάν η συχνή έκθεση διακοπεί τα συμπτώματα επανεμφανίζονται με την ίδια βαρύτητα.

Φαρμακευτική Αγωγή: Με βάση τις θέσεις ομοφωνίας του ΕΕΑΚΙ, φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των φυσικών κνιδώσεων είναι τα δεύτερης γενιάς μη κατασταλτικά αντιισταμινικά H1 αν και η αποτελεσματικότητά τους διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της φυσικής κνίδωσης⁴¹. Έτσι για παράδειγμα ο συμπτωματικός δερμογραφισμός ανταποκρίνεται καλά στα αντιισταμινικά^{42,43}, ενώ άλλες μορφές φυσικής κνίδωσης, όπως η εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας ανθίστανται στην αντιισταμινική αγωγή⁴⁴. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης προτείνεται η μεγιστοποίηση της δόσης τους. Βιβλιογραφικά δεδομένα που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αύξησης της δόσης των αντιισταμινικών υπάρχουν για την περίπτωση της χολινεργικής κνίδωσης, της επιβραδυνόμενης κνίδωσης εκ πίεσης και της κνίδωσης εκ ψύχους^{45,46}. Στα επόμενα κεφάλαια θα περιγραφεί αναλυτικά η φαρμακευτική αγωγή που συστήνεται σε κάθε μορφή κνίδωσης. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί μεμονωμένες παρουσιάσεις περιστατικών που να αφορούν την αποτελεσματικότητα της ομαλιζουμάμπης, ενός μονοκλωνικού α-

ντισώματος που στρέφεται έναντι της IgE σε συγκεκριμένους τύπους φυσικών κνιδώσεων⁴⁷⁻⁴⁹. Απαιτούνται όμως πολύ περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα που να πιστοποιούν την αποτελεσματικότητα, τις θεραπευτικές ενδείξεις και τον τρόπο χορήγησης προτού η ουσία αυτή να αποτελέσει μία νέα θεραπευτική επιλογή.

Βιβλιογραφία

1. Kobza Black A. The physical urticarias. In: Champion RH, Greaves MW, Kobza Black A, Pye RJ, eds. *The Urticarias*. Edinburgh Churchill Livingstone; 1985:168-190.
2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, και συν.. EAAACI/GA2 LEN /EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316-320.
3. Kountou-Fili K, Borici Mazi R, Kapp A, και συν.. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAAACI position paper. *Allergy* 1997; 52:504-513.
4. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:1-14.
5. Pitsios C, Vithoulka A, Roumana A και συν.. Multiple physical urticarias: report of three cases and review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:313-317.
6. Grattan CE, Sabroe R, Greaves M. Chronic urticaria. *J Am Acad of Dermatology* 2002; 46:645-657.
7. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F και συν.. The etiology of different forms of urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:102-108.
8. Henz BM. Physical urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, eds. *Urticaria*. Berlin : Springer, 1989:55-85.
9. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142:32-38.
10. Kojima M, Horiko T, Nakamura Y και συν.. Solar urticaria. The relationship of photoallergen and action spectra. *Arch Dermatol* 1986; 122:550-555.
11. Adachi J, Aoki T, Yamatodari A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994; 7:142-149.
12. Magnus IA, Thompson RS. Cholinesterase activity in human skin. *Br J Dermatol* 1954; 66:163-173.
13. Hawk JL, Eady RA, Challoner AV και συν.. Elevated blood histamine levels and mast cell degranulation in solar urticaria. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;9:183-186.
14. Bentley-Phillips CB, Kobza Black A, Greaves MW. Induced tolerance in cold urticaria caused by cold-evoked histamine release. *Lancet* 1976; 5:63-66.
15. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:350-354.
16. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:353-357.
17. Kobza Black A, Keahey TM, Eady RAJ, και συν.. Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone. *Br J Pharmacol* 1981; 12:327-331.
18. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria and vibration-induced angioedema. *J Invest Dermatol* 1976; 67:327-332.
19. Keahey TM, Lavker RM, Kaidbey KH. Studies on the mechanism of clinical tolerance in solar urticaria. *Br J Dermatol* 1984; 110:327-338.
20. Torinuki W, Kumai N, Miura T: Solar urticaria inhibited by visible light. *Dermatologica* 1983; 166:151-155.
21. Cox NH, Higgins EM, Farr PM: Terfenadine inhibits itch and wheal, but not abnormal erythema, in physical urticarias. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:586-587.
22. Newcomb RW, Nelson H. Dermographia mediated by immunoglobulin E. *Am J Med* 1973; 54:174-180.
23. Horiko T, Aoki T. Dermographism (mechanical urticaria) mediated by IgM. *Br J Dermatol* 1984; 114:545-550.
24. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, και συν.. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med* 1981; 18:1074-1077.
25. Misch K, Kobza Black A, Greaves MW, και συν.. Passive transfer of idiopathic cold urticaria to monkeys. *Acta Dermatovener* 1983; 63:163-164.
26. Illig L, Heinicke A. Zur Pathogenese der cholinergischen Urticaria. IV. Zur Frage einer echten Antigen-Antikörper Reaktion. *Arch Klin Exp Dermatol* 1967; 229:360-371.
27. Sams WR. Solar urticaria: studies of the active serum factor. *J Allergy* 1970; 45:295-301.
28. Mekori YA, Dobozi B, Schock και συν. και

- συν.. Delayed pressure urticaria histologically resembles cutaneous late phase reactions. *Arch Dermatol* 1988; 124:230-235.
29. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-672.
30. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:350-354.
31. Lawlor F, Bird C, Camp R και συν.. Increased interleukin-6 but reduced interleukin-1 in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993; 128:500-503.
32. Peters MS, Schroeter AL, Kephart GM και συν.. Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 81:39-43.
33. Dover JS, Kobza-Black A, Milford Ward A και συν.. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:1289-1298.
34. Estes SA, Yung CW. Delayed pressure urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 5:25-31.
35. Wanderen A, Hoffman H. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:259- 286.
36. Monfrecola G, Nappa P, Pini D. Solar urticaria with delayed onset: a case report. *Photodermatol* 1988; 5:103-4.
37. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS. Cholinergic urticaria: a clinical and histological study. *Arch Dermatol* 1987; 123:462- 467.
38. Chalamidas SL, Charles CR. Aquagenic urticaria. *Arch Dermatol* 1971; 104:541-546.
39. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2001; 6:148-149.
40. Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71:205-212.
41. T. Zuberbier, C. Bindslev-Jensen, W. Canonica και συν.. EAACI/GA2 LEN /EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61:321-331.
42. Cook J, Shuster S. The effect of H1 and H2 receptor antagonists on the dermographic response. *Acta Derm Venereol* 1983; 63:260-262.
43. Juhlin L, De Vos C, Rihoux J-P. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80 induced wheals and flares, experimental dermographism and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:599-602.
44. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. *Middleton's allergy principles & practice*. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003; 1537-1558.
45. Zuberbier T, Munzberger CH, Hausteiner U και συν.. Doubleblind crossover study of high dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193:324-327.
46. Kontou-Fili K, Maniakatou G, Demaka P και συν.. Therapeutic effect of cetirizine 2HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3:23-25.
47. Boyce J. Successful treatment of cold-induced urticaria/ anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1415-1418.
48. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:247-249.
49. Gözellbey O, Ardelean E, Magerl M και συν.. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:1563-1566.

ΔΕΡΜΟΓΡΑΦΙΣΜΟΣ

Ορισμός - Ταξινόμηση

Ο όρος δερμογραφισμός σημαίνει “γραφή στο δέρμα” (Εικόνα 1). Οι κοινές μορφές δερμογραφισμού είναι ο απλός δερμογραφισμός και ο άμεσος συμπτωματικός δερμογραφισμός (urticaria facticia). Ωστόσο μια παλιά ανασκόπηση¹ για τον δερμογραφισμό διέκρινε 10 διαφορετικά είδη δερμογραφισμού ανάλογα με τα αίτια και την κλινική εμφάνιση:

- Απλός και συμπτωματικός δερμογραφισμός
- Θυλακιδώδης δερμογραφισμός
- Όψιμος (επιβραδυνόμενος) δερμογραφισμός
- Χολινεργικός δερμογραφισμός
- Δερμογραφισμός συνοδευόμενος από κρουσφαιριναιμία
- Επαγόμενος από άσκηση δερμογραφισμός σε συνδυασμό με δερμογραφισμό που συνοδεύει κρουσφαιριναιμία
- Ερυθρός δερμογραφισμός
- Κίτρινος δερμογραφισμός
- Λευκός δερμογραφισμός
- Μαύρος δερμογραφισμός

Στα περισσότερα άτομα, η εφαρμογή γραμμικής πίεσης στο δέρμα επάγει κάποιου βαθμού ερύθημα και ίσως και σχηματισμό ενός υποτυπώδους πομφού, αλλά η αντίδραση αυτή στο 5% των υγιών νέων ενηλίκων είναι πιο εκσεσημασμένη, ώστε να πληροί τα κριτήρια του απλού δερμογραφισμού.

Επιδημιολογία

Η συχνότητα του δερμογραφισμού στον γενικό πληθυσμό δεν είναι σαφώς καθορισμένη και ποικίλει- σε μια μελέτη² με εφαρμογή γραμμικής συρόμενης πίεσης 49g/mm² διαπιστώθηκε 4.2% επίπτωση

δερμογραφισμού- γενικά υπολογίζεται στο 2% - 5% στον γενικό πληθυσμό⁽³⁾. Σε στατιστικές μελέτες από δερματολογικά τμήματα το 9% των ασθενών με χρόνια κνίδωση, πάσχουν από δερμογραφισμό^(4,5) ενώ σε άλλη μελέτη το ποσοστό αγγίζει το 17%⁶ και αντιπροσωπεύει αναμφίβολα την πιο συχνή μορφή φυσικής κνίδωσης. Υπάρχει επίσης μια αναφορά οικογενούς δερμογραφισμού, κληρονομούμενου με



Εικόνα 1. Δερμογραφισμός.



Εικόνα 2α. Ζωγραφιά στην πλάτη ασθενούς με δερμογραφισμό.



Εικόνα 2β. Λεπτομέρεια της εικόνας 2α.

αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα⁽⁷⁾, καθώς και αναφορά σε μονοζυγωτικούς διδύμους⁸.

Ο συμπτωματικός δερμογραφισμός εμφανίζεται σε κάθε ηλικία αλλά είναι συχνότερος σε νεαρούς ενήλικες⁹, ενώ η συχνότητα στα παιδιά κάτω των 9 ετών, σε μια μελέτη, προσέγγισε το 29%².

Αιτιολογία- Παθογένεια

Η παθογένεια του δερμογραφισμού παραμένει ασαφής. Δεν υπάρχει κανένα δεδομένο που να εισηγείται αυξημένο αριθμό σιτευτικών κυττάρων στο δέρμα των πασχόντων²⁶. Αντίθετα έχει τεκμηριωθεί αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και αυξημένα επίπεδα ισταμίνης σε σημεία

βλαβών του δέρματος, ενώ η παρουσία των σιτευτικών κυττάρων είναι απαραίτητη για την επαγωγή του δερμογραφισμού²⁷. Η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων έχει ανοσολογική βάση καθώς έχει καταδειχτεί παθητική μεταφορά με IgE²⁸ και περιστασιακά με IgM²⁹ όταν ο ορός των ασθενών ενίεται στο δέρμα υγιών μαρτύρων. Έχει επίσης καταδειχτεί παθητική μεταφορά στην αντίδραση πομφού του δερμογραφισμού από ασθενείς με σοβαρό δερμογραφισμό σε πιθήκους³⁰. Σαν υποκείμενος μηχανισμός, έχει προταθεί ότι ένα αντιγόνο που επάγεται από τον μηχανικό ερεθισμό του δέρματος, επάγει ειδικά αντισώματα (συνήθως IgE τάξης) εναντίον του ίδιου. Όταν το αντιγόνο αντιδρά με τα αντισώματα αυτά που βρίσκονται συνδεδεμένα στην επιφάνεια, επάγεται ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων και απελευθέρωση μεσοληβητών. Η ουσία P (substance P) και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), συμμετέχουν εκτός της ισταμίνης στον σχηματισμό του πομφού³¹.

Κλινική Εικόνα

Στον απλό δερμογραφισμό ένας ερυθρηματώδης πομφός εμφανίζεται μετά την εφαρμογή συρόμενης γραμμικής πίεσης στο δέρμα (Εικόνα 2). Ο πομφός εμφανίζεται συνήθως σε 6 με 7 λεπτά μετά το ερέθισμα και αρχίζει να υποχωρεί 15 έως 30 λεπτά αργότερα². Οι βλάβες του συμπτωματικού δερμογραφισμού είναι ελαφρά διαφορετικές, καθώς εμφανίζονται συνήθως σε λιγότερο από 5 λεπτά και διαρκούν συνήθως πάνω από 30 λεπτά έως και μία ώρα¹⁰. Όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχουν και ενδιάμεσες και επιβραδυνόμενες μορφές δερμογραφισμού (αντίστοιχα με την επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως), που εκδηλώνονται πολύ πιο αργά μετά την εφαρμογή του

ερεθίσματος και μπορούν να διαρκέσουν από αρκετές ώρες έως και αρκετές ημέρες. Οι ασθενείς με αυτές τις μορφές δερμογραφισμού συχνά αναφέρουν αίσθημα καύσου και πόνου επιπρόσθετα στον κνησμό. Μορφολογικές παραλλαγές των χαρακτηριστικών πομφών παρατηρούνται τόσο στον θυλακίωδη¹¹ όσο και στον ερυθρό δερμογραφισμό όπου οι βλάβες είναι φλεγμονώδεις και οιδηματώδεις¹².

Μπορεί να εκδηλωθεί στο τριχωτό της κεφαλής, τις παλάμες και τα πόδια και μπορεί να αποτελέσει την αιτία δυσπαρενίας και άλγους στη γεννητική χώρα κυρίως μετά τη σεξουαλική επαφή¹³. Ερύθημα και οίδημα παρατηρούνται στα σημεία πίεσης, όπως στο κολάρο του πουκαμίσου και στο σημείο επαφής με τη ζώνη καθώς και στα σημεία ξεσμού. Το ερέθισμα είναι αυτό που καθορίζει το σχήμα και την έκταση των βλαβών, αν και συνήθως είναι γραμμικές λόγω του ξεσμού. Οι βληνογόνοι προσβάλλονται πολύ σπάνια. Σε μια σειρά ασθενών αναφέρθηκε ότι ο δερμογραφισμός επιδειωνόταν από το καυτό νερό, τη συναισθηματική φόρτιση, την άσκηση και την έκθεση στο κρύο¹⁴.

Εντοπισμένος δερμογραφισμός μπορεί σπάνια να εμφανιστεί σε σημεία προϋπαρχουσών δερματικών βλαβών, όπως σημεία επιδερμικών δοκιμασιών (patch tests), σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος (FDE) ή δερματοστιξίας (tattoo)¹⁵. Ο ερυθρός δερμογραφισμός διαφέρει στο ότι απαιτείται έντονο επαναλαμβανόμενο τρίψιμο του δέρματος και οι βλάβες που εμφανίζονται είναι μικρού μεγέθους πομφοί πάνω σε ερυθρηματώδη βάση¹². Ο χολινεργικός δερμογραφισμός απαντάται σε μερικούς ασθενείς με χολινεργική κνίδωση και στους οποίους η απάντηση στο ερέθισμα συνίσταται σε μια ερυθρή γραμμή, που συνοδεύεται από δορυφορικούς περιφερικούς πομφούς, πανομοιότυπους



Εικόνα 3. Δερμογραφόμετρο. Η βαθμονομημένη κλίμακα 0 έως 15 είναι ισοδύναμη με εφαρμογή πίεσης στην κεφαλή από 20 έως 160 g/mm².

με αυτούς που παρατηρούνται στη χοιλινεργική κνίδωση¹⁶.

Ο τυπικός επιβραδυνόμενος δερμογραφισμός είναι σπάνια οντότητα. Μετά την υποχώρηση της άμεσης εικόνας του δερμογραφισμού, ένας πομφός κάνει την επανεμφάνισή του αλλιά είναι συνήθως επίμονος και διαρκεί έως και 48 ώρες^{17,18}. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος αλλιά σαν οντότητα μοιάζει πολύ με την επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσης (DPU)¹⁹, όπου και περιγράφεται να συνυπάρχει στο 55% των πασχόντων από DPU²⁰.

Η εμφάνιση πομφού σε σημεία τριβής του δέρματος (Darier's sign) είναι χαρακτηριστικό εύρημα της δερματικής μαστοκυττάρωσης (urticaria pigmentosa), στην οποία παρατηρείται αύξηση του αριθμού των σιτευτικών κυττάρων του δέρματος και μπορεί να αντιπροσωπεύει το μοναδικό αρχικό κλινικό εύρημα σε συστηματική μαστοκυττάρωση²¹.

Υπάρχουν και μορφές δερμογραφισμού που δεν συμπεριλαμβάνονται στο κλινικό φάσμα της κνίδωσης. Ο λευκός δερμογραφισμός (λόγω τριχοειδικής αγγειο-

σύσπασης μετά από ήπια γραμμική πίεση του δέρματος), αποτελεί ένα εύρημα και σε υγιή άτομα, ενώ είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένος σε ατοπικά άτομα και ιδιαίτερα στους πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα. Ο μαύρος δερμογραφισμός αντιπροσωπεύει δυσχρωμία του δέρματος μετά εφαρμογή πίεσης από ένα μεταλλικό αντικείμενο.

Δεν παρατηρείται συσχέτιση του δερμογραφισμού με συστηματικά νοσήματα ή τροφική αλλεργία, ενώ δεν έχει αναφερθεί αυξημένη επίπτωση χρόνιας κνίδωσης σε πάσχοντες από δερμογραφισμό⁹. Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθής, χωρίς κάποιο σαφές εκλυτικό αίτιο. Ωστόσο έχουν περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά εμφάνισης δερμογραφισμού μετά από λοιμώξεις με βακτήρια, μύκητες ή παράσιτα^{22,23}, καθώς και μετά από θεραπεία με πενικιλιλίνη²⁴ ή φαμοτιδίνη²⁵.

Διαγνωστική προσέγγιση

Ο δερμογραφισμός μπορεί εύκολα να διαγνωσθεί στο ιατρείο, ασκώντας κατά μήκος μιας γραμμής, πίεση στο δέρμα με ένα σκληρό αντικείμενο όπως π.χ. το κλειστό άκρο ενός στυλό ή τη λεπτή επιφάνεια ενός γλωσσοπίεστρου. Η δοκιμασία αυτή επάγει την τυπική εμφάνιση της αντίδρασης πομφού-ερυθήματος εντός λίγων λεπτών, όπως έχει ήδη περιγραφεί. Πρέπει να καταγράφεται πάντα, κατά πόσο ο ασθενής λαμβάνει αντιισταμινικά, δεδομένου ότι είναι τα φάρμακα που κατεχοχόν επηρεάζουν την απάντηση.

Σε περιπτώσεις κλινικών μελετών ή και στην καθημερινή κλινική πράξη, προκειμένου να είναι επαναλήψιμη και κατά το δυνατόν περισσότερο αξιόπιστη η δοκιμασία πρόκλησης, χρησιμοποιούμε ένα καλά βαθμονομημένο όργανο, το δερμογραφόμετρο, που ασκεί συγκεκριμένη και

γνωστή πίεση στο δέρμα του ασθενούς, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η επαναληψιμότητα της δοκιμασίας³². Ένα τυποποιημένο δερμογραφόμετρο που διαθέτει μια μεταλλική κεφαλή διαμέτρου 0.9 mm, είναι εμπορικά διαθέσιμο (HTZ Limited, Vulcan Way, New Addington, Croydon, Surrey, UK) (Εικόνα 3). Η πίεση που ασκείται από την κεφαλή του οργάνου, αυξομειώνεται μέσω ενός κοχλίου στη βάση του. Η βαθμονομημένη κλίμακα 0 έως 15, είναι ισοδύναμη με εφαρμογή πίεσης στην κεφαλή από 20 έως 160 g/mm².

Για τη διάγνωση του συμπτωματικού δερμογραφισμού, απαιτείται η εφαρμογή σταθερής γραμμικής πίεσης στο δέρμα της πλάτης ή του βραχίονα. Το σημείο εφαρμογής του ερεθίσματος, πρέπει να είναι υγιές, χωρίς σημεία φλεγμονής ή άλλης υποκείμενης δερματικής βλάβης. Όταν είναι διαθέσιμο το δερμογραφόμετρο, γίνονται 3 παράλληλες γραμμές μήκους έως 10 cm, με εφαρμογή αντίστοιχων πιέσεων 20, 36 και 60 g/mm^{2,32}. Η αντίδραση θεωρείται θετική σε ασθενείς που δεν παίρνουν αντιισταμινικά που εμφανίζουν αντίδραση πομφού στο σημείο της πρόκλησης σε εφαρμογή πίεσης 36 g/mm² (353 KPa) ή λιγότερο. Αντίδραση πομφού χωρίς κνησμό, στο σημείο πρόκλησης σε εφαρμογή πίεσης 60 g/mm² (589 KPa) ή μεγαλύτερη, είναι ενδεικτική απλού δερμογραφισμού. Η απάντηση στη δοκιμασία πρέπει να αξιολογείται 10 λεπτά μετά την πραγματοποίησή της.

Αντιμετώπιση

Ο απλός δερμογραφισμός είναι ασυμπτωματικός και δεν απαιτεί θεραπεία, ούτε και ανταποκρίνεται σε αυτή. Η θεραπεία του συμπτωματικού δερμογραφισμού περιλαμβάνει την αποφυγή των ερεθισμάτων, που πυροδοτούν τα συμπτώματα καθώς και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Αν

οι πομφοί εμφανίζονται λόγω ξεσμού επί εδάφους ξηροδερμίας, η χρήση κατάλληλων ενυδατικών και μαλακτικών σκευασμάτων μπορεί να συμβάλει επικουρικά στην ύφεση των συμπτωμάτων.

Τα H1 αντιισταμινικά είναι αποτελεσματικά στον δερμογραφισμό και αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Παλαιότερες μελέτες έχουν καταδείξει σημαντική βελτίωση του συμπτωματικού δερμογραφισμού, με τη χρήση H1 αντιισταμινικών α-γενιάς (κατασταλτικά αντιισταμινικά) και κυρίως υδροξυζίνης^{9,12,34}. Αρκετοί ερευνητές έχουν καταδείξει ότι η προσθήκη H2-αντιισταμινικών σε θεραπεία με H1 αντιισταμινικά έχει επιπρόσθετο θεραπευτικό αποτέλεσμα³⁴⁻³⁶, ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά²². Ο Juhlín και συν. κατέδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα της σετιριζίνης στον έλεγχο των συμπτωμάτων³⁷. Σε μερικούς ασθενείς η έκθεση στον ήλιο βελτιώνει τα συμπτώματα, ενώ κάποιες μελέτες έχουν καταδείξει αποτελεσματικότητα της UVB ακτινοβολίας κυρίως στον έλεγχο του κνησμού³⁸.

Βιβλιογραφία

1. Wong RC, Fairley JA, Ellis CN. Dermographism: A review. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:643-654.
2. Kirby JD, Matthews CN, James J, Duncan EH, Warin RP. The incidence and other aspects of factitious whealing (dermographism). *Br J Dermatol* 1971; 85:331-335.
3. Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71:205-212.
4. Champion RH. Urticaria then and now. *Br J Dermatol* 1988; 119:427-436.
5. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138:635-638.
6. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossyat PMM, και συν.. The effectiveness of a history based diagnostic approach in chronic urticaria and angedoedema. *Arch Dermatol* 1998; 134:1675-1680.
7. Jedele KB, Michels VV. Familial dermogra-

- phism. *Am J Med Genet* 1991; 39:201– 3.
8. Bart RS, Ackerman AB. Urticarial dermatographism. *Arch Derm* 1966; 94:716-719.
 9. Breathnach SM, Allen R, Milford Ward A, και συν.. Symptomatic dermatographism: natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8:463-476.
 10. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, και συν.. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines: an EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52:504– 513.
 11. Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermatographism. *Cutis* 1983; 32:244– 245.
 12. Warin RP. Factitious urticaria: red dermatographism. *Br J Dermatol* 1981;104:285– 288.
 13. vulvodynia are probably common manifestations of factitious urticaria. *Br J Dermatol* 1997; 136:140-141.
 14. Matthews CN, Kirby JD, James J, και συν.. Dermatographism: reduction in wheal size by chlorpheniramine and hydroxyzine. *Br J Dermatol* 1973; 88:279–282.
 15. Pellicano R, Camassa F, Lomuto M. Localized dermatographism at the site of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1995; 132:156-158.
 16. Mayou SC, Kobza Black A, Greaves MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol* 1986; 115:371-377.
 17. Kalz F, Bower CM, Prichard H. Delayed and persistent dermatographia. *Arch Dermatol* 1950; 61:772-779.
 18. Baughman RD, Jillson OF. Seven specific types of urticaria with a special reference to delayed persistent dermatographism. *Ann Allergy* 1963;21:248-255.
 19. Warin RP. Clinical observations on delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989; 121:225-228.
 20. Dover JS, Kobza Black A, Milford Ward A και συν.. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy in 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:1289-1298.
 21. Grimm V, Mempel M, Ring J, και συν.. Congenital symptomatic dermatographism as the first symptom of mastocytosis. *Br J Dermatol* 2000; 143:1109.
 22. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664– 672.
 23. Schafer CM. Physical urticarias. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995; 15:679– 699.
 24. Smith JA, Mansfield LE, Fokakis A, και συν.. Dermatographism caused by IgE mediated penicillin allergy. *Ann Allergy* 1983; 51:30– 32.
 25. Warner DM, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Famotidine (pepcid)-induced symptomatic dermatographism. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:677–678.
 26. English JSC, Murphy GM, Winkelmann RK και συν.. A sequential histological study of dermatographism. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:314-317.
 27. Garafalo J, Kaplan A. Histamine release and therapy of severe dermatographism. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:103– 105.
 28. Newcomb RW, Nelson H. Dermatographia mediated by immunoglobulin. *Am J Med* 1973; 54:174-180
 29. Horiko T, Aoki T. Dermatographism (mechanical urticaria) mediated by IgM. *Br J Dermatol* 1984; 114: 545-550.
 30. Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, και συν.. Symptomatic dermatographism (factitious urticaria) — passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol* 1987; 116:801– 804.
 31. Wallengren J, Moller H, Ekman R. Occurrence of substance P, vasoactive intestinal peptide, and calcitonin gene-related peptide in dermatographism and cold urticaria. *Arch Dermatol Res* 1987; 279:512-515.
 32. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A και συν.. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias- EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64:1715-1721.
 33. Schafer CM. Physical urticarias. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995; 15:679– 699.
 34. Deutsch PH. Dermatographism treated with hydroxyzine and cimetidine and ranitidine. *Ann Intern Med* 1984; 101:569.
 35. Kaur S, Greaves M, Eftekhari N. Factitious urticaria (dermatographism): treatment by cimetidine and chlorpheniramine in a randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1981; 104:185–190.
 36. Cook J, Shuster S. The effect of H1 and H2 receptor antagonists on the dermatographic response. *Acta Derm Venereol* 1983; 63:260–262.
 37. Juhlin L, De Vos C, Rihoux J-P. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80- induced wheals and flares, experimental dermatographism and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:599– 602.
 38. Johnsson M, Flak ES, Volden G. UV-B treatment of factitious urticaria. *Photodermatol* 1987;

ΚΝΙΔΩΣΗ ΕΚ ΨΥΧΟΥΣ

Ορισμός - Ταξινόμηση

Η κνίδωση εκ ψύχους ανήκει στις φυσικές κνιδώσεις και περιλαμβάνει μία σειρά από κλινικά σύνδρομα με κοινό χαρακτηριστικό την εμφάνιση πομφού, κνησμού, ερυθήματος ή/και αγγειοοιδήματος μετά από έκθεση σε ψυχρό ερέθισμα^{1, 2}.

Ιστορικά οι πρώτες περιπτώσεις κνίδωσης εκ ψύχους περιγράφονται το 1860s και το 1936 γίνονται οι πρώτες τεκμηριωμένες αναφορές από τους Horton και Brown επεισοδίων κνίδωσης εκ ψύχους με συστηματική συμμετοχή κατά τη διάρκεια των υδρόβιων δραστηριοτήτων³.

Λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας τους μπορούν να ταξινομηθούν σε επίκτητες και κληρονομικές, πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς, άμεσες και επιβραδυνόμενες, τυπικές και άτυπες, με θετική και αρνητική δοκιμασία πάγου (πίνακας 1)⁴.

Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της κνίδωσης εκ ψύχους στον γενικό πληθυσμό είναι άγνωστος αλλά έχει διαγνωσθεί στο περίπου 2-3% των ασθενών με χρόνια κνίδωση^{5, 6}. Όσον αφορά την κατηγορία των φυσικών κνιδώσεων κατατάσσεται στη τρίτη κατά σειρά θέση σε συχνότητα (15%) μετά το δερμογραφισμό και τη χολινεργική κνίδωση⁷. Εμφανίζεται κυρίως σε νεαρή ηλικία, πιο συχνά στις γυναίκες και η πιο κοινή μορφή είναι η επίκτητη ιδιοπαθής κνίδωση εκ ψύχους.

Αιτιολογία

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα η κνίδωση εκ ψύχους μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής, όπου δεν ανευρίσκεται υποκείμενος αιτιολογικός παράγοντας, ή δευτεροπα-

θής που συσχετίζεται με μεγάλη ποικιλομορφία αιτιολογικών παραγόντων. Ο πιο συχνός φαινότυπος κνίδωσης εκ ψύχους είναι ο ιδιοπαθής.

Η δεύτερη πιο συχνή αιτία κνίδωσης εκ ψύχους είναι οι λοιμώξεις με κύριο εκπρόσωπο τη λοίμωξη από Epstein Barr⁸⁻¹¹. Επιπλέον έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μικρές σειρές περιστατικών με κνίδωση εκ ψύχους σε συνδυασμό με σύφιλη¹², ηπατίτιδα^{13, 14}, ερυθρά¹⁵, HIV¹⁶, H.Pylori¹⁷, ιογενείς-μικροβιακές λοιμώξεις αναπνευστικού^{18, 19} κ.α

Η κνίδωση εκ ψύχους σχετιζόμενη με κρουσφαιριναιμία, είτε πρωτοπαθή²⁰, είτε δευτεροπαθή, (χρόνια λεμφογενής λευχαιμία²¹, λεμφοσάρκωμα²², λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα²³, HCV¹²). Η κρουσφαιριναιμία είναι σπάνια (1%), προσβάλλει περισσότερο τις γυναίκες (3:1) με μέσο όρο ηλικίας τα 49 έτη ενώ μόνο το 3-4% των ασθενών με κρουσφαιριναιμία εμφανίζουν κνίδωση²⁴.

Όσον αφορά τα φάρμακα, αν και τα δεδομένα δεν είναι επαρκή, υπάρχουν κατηγορίες όπως οι β-ηλεκτάμες²⁵, τα αντισυλληπτικά²⁶ και οι α-ΜΕΑ²⁷ που έχουν ενοχοποιηθεί στην εκδήλωση της νόσου. Τέλος έχουν αναφερθεί περιστατικά κνίδωσης εκ ψύχους μετά από νυγμό εντόμου (σφήκα, μέλισσα)^{28, 29}, από επαφή με μέδουσα³⁰ καθώς και τοπικής κνίδωσης εκ ψύχους μετά από υποδόρια ανοσοθεραπεία^{31, 32}.

Παθογένεια

Κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της κνίδωσης εκ ψύχους έχει η ισταμίνη που απελευθερώνεται από τα σιτευτικά κύτταρα μετά την επαφή με ψυχρό ερέθισμα³³⁻³⁶. Για την τεκμηρίωση του ρόλου της ιστα-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της κνίδωσης εκ ψύχους

Επίκτητη κνίδωση εκ ψύχους με θετική δοκιμασία πάγου

Ιδιοπαθής

Δευτεροπαθής

- Κρυσφαιριναιμία
- Λοιμώδης
- Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
- Φάρμακα
- Νεοπλάσματα
- Νυγμοί από έντομα/θαλάσσια ασπόνδυλα (μέδουσα)

Επίκτητη κνίδωση εκ ψύχους με αρνητική δοκιμασία πάγου

Συστηματική κνίδωση εξ ψύχους

Ψυχοεξαρτώμενος δερμογραφισμός

Ψυχοεξαρτώμενη χολινεργική κνίδωση

Επιβραδυνόμενη κνίδωση εξ ψύχους

Τοπική αντανάκλαστική κνίδωση εκ ψύχους

Οικογενής κνίδωση εκ ψύχους

Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ ψύχους

Αμεση κνίδωση εκ ψύχους (familiar cold autoinflammatory syndrome)

μίνης μετρήθηκαν τα επίπεδά της στον ορό από την βραχιόνιο φλέβα μετά από βύθιση του χεριού σε κρύο νερό για 5 λεπτά. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν αυξημένα επίπεδα ισταμίνης μεταξύ 4 και 8 λεπτών μετά την απόσυρση του χεριού από το νερό που συνέπιπταν και με μείωση της αρτηριακής πίεσης³⁷. Με αφετηρία την παρατήρηση ότι η κνίδωση εκ ψύχους μπορεί να μεταφερθεί παθητικά σε υγιείς μάρτυρες^{38,39} προτάθηκαν δύο θεωρίες, με κοινό αυτοάνοσο μηχανισμό, για να εξηγήσουν την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων:

A) Θεωρία αυτοαντιγόνου

Αυτή η θεωρία βασίζεται στην αλληλεπίδραση IgE αντισωμάτων με ένα νεοσχη-

ματισμένο κρυσφαιρινώδες δερματικό αυτοαντιγόνο^{40,41}. Ο Kaplan και συν. ταυτοποίησαν με ανοσοϊστοχημεία το υποθετικό κρυσφαιρινώδες αντιγόνο που ευθύνεται για την παραγωγή ειδικής IgE⁴².

B) Θεωρία αυτοαντισώματος

Εναλλακτικά έχουν προταθεί άλλοι αυτοάνοσοι μηχανισμοί για να εξηγήσουν την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων. Οι μελέτες των Gruber και Kaplan⁴³ κατέδειξαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της IgE ή των υποδοχέων της IgE σε ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους^{44,45}. Τα αντισώματα μπορεί να είναι είτε IgG είτε IgM και η παραγωγή τους μπορεί να πυροδοτήθηκε από κάποιο αντιγονικό ερέθισμα όπως νυγμό από υμενόπτερο, ιογενή

λοιμώξη (λοιμώδη μονοπυρήνωση) κ.α. Η αύξηση της απελευθέρωσης ισταμίνης ανιχνεύθηκε με ένα σύστημα που αποτελείται από φυσιολογικά βασεόφιλα που εκτέθηκαν σε έναν κρύο ορό κνίδωσης με υψηλά αυτοαντισώματα IgM anti-IgE. Η μείωση της απελευθέρωσης ισταμίνης παρατηρήθηκε σε αυτό το σύστημα μετά από διαχωρισμό στον ορό του ασθενή των IgM anti-IgE αυτοαντισωμάτων αποδεικνύοντας έτσι ότι μια ανοσοσφαιρίνη IgM anti-IgE ήταν αρμόδια για την απελευθέρωση της ισταμίνης^{46,47}.

Ξεχωριστή αναφορά πρέπει να γίνει στην παθογένεια της δευτεροπαθούς κνίδωσης εκ ψύχους με συμμετοχή των κρυσφαιρινών. Οι κρυσφαιρίνες είναι ανοσοσφαιρίνες οι οποίες έχουν την αντιστρεπτή ικανότητα να καθιζάνουν σε χαμηλές θερμοκρασίες και να επαναδιαλύονται με την άνοδο της θερμοκρασίας στους 37°C⁴⁸. Ανιχνεύονται σε χαμηλές ποσότητες στο φυσιολογικό ορό και σε υψηλή συγκέντρωση σε πολλή νοσήματα, όπως λοιμώξεις⁴⁹, νοσήματα του συνδετικού ιστού⁵⁰ και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα⁵¹, λεμφοσάρκωμα⁵² αλλά μερικές φορές ανιχνεύονται κρυσφαιρίνες απουσία εμφανούς υποκείμενης διαταραχής⁵³.

Όσον αφορά την παθογένεια της κνίδωσης εκ ψύχους από κρυσφαιρίνες έχουν αναπτυχθεί δύο θεωρίες κατά τις οποίες ο συνδυασμός αντιγονικού ερεθίσματος και χαμηλής θερμοκρασίας προκαλεί την παραγωγή και αλληλεπίδραση α) IgG anti-IgE κρυσφαιρινών που ενεργοποιούν τα σιτευτικά κύτταρα^{54,55} και β) IgG κρυσφαιρινών που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα με απελευθέρωση αναφυλατοξινών (C5a, C3a)⁵³.

Με δεδομένο τον κεντρικό ρόλο της ισταμίνης⁵⁶⁻⁵⁸ ήταν αναμενόμενο ότι η δέσμευση των υποδοχέων της θα οδηγούσε στον πλήρη έλεγχο της κνίδωσης εκ ψύχους.

Λόγω όμως της μερικής ανταπόκρισης στα αντιισταμινικά αναπτύχθηκαν υποθέσεις, που όμως δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς, για εμπλοκή και άλλων μεσοληβητών στην παθογένεια της νόσου όπως ο PGD₂⁵⁷, ο LTE₄⁵⁸, ο LTC₄⁵⁹, ο TNF-α⁶⁰, ο PAF^{56,58}, ο ECP^{57,59} και ο NCP⁶⁰.

Κλινική Εικόνα – Φυσική πορεία

Το παθολογικό κλινικό χαρακτηριστικό της κνίδωσης εκ ψύχους είναι η έκθεση πομφών, χωρίς ψευδοπόδια, μετά την επαφή με ψυχρό ερέθισμα^{1,2,18,61} όπως το ψυχρό περιβάλλον (ψυχρός αέρας, υδρόβιες δραστηριότητες)⁴⁸, η κατάποση ψυχρών υγρών και τροφών⁶², ο χειρισμός ψυχρών αντικείμενων⁶³ κ.α. (Εικόνα 1). Ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων η κνίδωση κατατάσσεται σε τρία στάδια^{1,2}:

- Τοπική κνίδωση ή/και αγγειοοίδημα
- Γενικευμένη κνίδωση ή/και αγγειοοίδημα χωρίς συμμετοχή του καρδιοαγγειακού συστήματος.
- Γενικευμένη κνίδωση ή/και αγγειοοίδημα με συμμετοχή του καρδιοαγγειακού συστήματος (ηποθυμία, εμβοές, αποπροσανατολισμός).

Η δοκιμασία πάγου είναι ενδεχομένως έμμεσος μόνος δείκτης πρόβλεψης της βαρύτητας της αντίδρασης αφού φαίνεται ότι όσο συντομότερα (≤ 3 λεπτά) θετικοποιείται η δοκιμασία τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες εμφάνισης τύπου III αντίδρασης και το αντίστροφο^{1,2}. Ομάδα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης είναι τα άτομα που κάνουν υδρόβιες δραστηριότητες (κοιλύμπι) αφού α) μεγάλο μέρος της επιφάνειας του σώματος εκτίθεται στο ψυχρό ερέθισμα β) η χαμηλή θερμοκρασία του νερού μπορεί να κατακρημνίσει απότομα την θερμοκρασία του σώματος και γ) στις υδρόβιες δραστηριότητες το σώμα εκτίθεται για με-



Εικόνα 1. Εντοπισμένο οίδημα μετά από επαφή με ψυχρό αντικείμενο σε ασθενή με κνίδωση εκ ψύχους.

γάλο χρονικό διάστημα σε χαμηλές θερμοκρασίες.

Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία συμπτωμάτων που εκτός από το δέρμα μπορεί να συμμετέχουν και άλλα συστήματα όπως:

- Αναπνευστικό Σύστημα: οίδημα χειλιών, γλώσσας, φάρυγγα, δύσπνοια, συριγμός.
- Καρδιαγγειακό Σύστημα: υπόταση, ταχυκαρδία.
- Γαστρεντερικός Σωλήνας: διάρροια, κοιλιαλγία.
- Αναπαραγωγικό Σύστημα: συσπάσεις μήτρας.
- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: κεφαλαλγία, αποπροσανατολισμός.

Επίσης, στο 30% των ασθενών με κνίδωση εκ ψύχους συνυπάρχει και κάποια άλλη μορφής κνίδωση¹.

Πρόκειται για χρόνια νόσο, δεδομένου ότι τα συμπτώματα μπορεί να παραμείνουν από μερικούς μήνες μέχρι αρκετά χρόνια, με μέσο όρο διάρκειάς της μεταξύ 4,8 και 9,3 έτη^{1,18}.

Ατυπες κνιδώσεις εκ ψύχους (αρνητική δοκιμασία πάγου)

Συστηματική άτυπη κνίδωση εκ ψύχους:

Περίπου το 20% των επίκτητων κνιδώσεων εκ ψύχους είναι αυτής της μορφής, μπορεί να έχει τοπική εντόπιση αλλά σε μερικές περιπτώσεις είναι εκτεταμένη με καρδιαγγειακή συμμετοχή (υπόταση)^{1,2}. Χαρακτηριστικό της είναι η επαναληψιμότητα των συμπτωμάτων μόνο με συγκεκριμένο ψυχρό ερέθισμα (π.χ. κρύος αέρας)⁶⁵.

Ψυχοεξαρτώμενος δερμαγραφισμός:

Η κνίδωση εμφανίζεται μετά από ξεσμό σε δέρμα που έχει χαμηλή θερμοκρασία (0°C-4°C) και όχι κατά την διάρκεια της επαναθέρμανσης του⁶⁶⁻⁶⁸.

Ψυχοεξαρτώμενη χολινεργική κνίδωση:

Η κνίδωση εμφανίζεται κατά την διάρκεια άσκησης σε ψυχρό περιβάλλον και έχει βρεθεί ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν και θετική δοκιμασία πρόκλησης σε μεταχολίνη^{69,70}.

Επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ ψύχους:

Η κνίδωση εμφανίζεται 24 με 48 ώρες

μετά από επαφή με ψυχρό ερέθισμα και μπορεί να παραμείνει για ημέρες. Εντοπίζεται μόνο στα σημεία έκθεσης και δε συμμετέχει το καρδιαγγειακό⁷¹⁻⁷³.

Τοπική αντανακλαστική κνίδωση εκ ψύχους:

Η κνίδωση εμφανίζεται περίπου 5-8 εκ από το σημείο εφαρμογής του ψυχρού ερεθίσματος χωρίς συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος^{74,75}.

Κληρονομική κνίδωση εκ ψύχους

Άμεση οικογενής κνίδωση εκ ψύχους: (familial cold autoinflammatory syndrome).

Είναι μια κληρονομική νόσος με επικρατών αυτόσωμο χαρακτήρα που χαρακτηρίζεται από έκθυση διάχυτων άκνησμων βηλατίδων μία με δύο ώρες μετά από ολική έκθεση σε ψυχρό ερέθισμα (π.χ. ψυχρός αέρας)⁷⁶. Συνυπάρχουν άτυπα συστηματικά συμπτώματα όπως επιπεφυκίτιδα, εφίδρωση, μυαλγίες, αρθραλγίες, πυρετός, ναυτία, υπνηλία και εργαστηριακά ευρήματα φλεγμονής (λευκοκυττάρωση)⁷⁷.

Τα ιστολογικά ευρήματα της βιοψίας δέρματος είναι συμβατά με περιαγγειακή πολυμορφοκυτταρική διήθηση χωρίς

αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και τα επίπεδα της ισταμίνης είναι φυσιολογικά⁷⁸.

Το γονίδιο της νόσου (CIAS1), που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κρουοπυρίνη, απομονώθηκε στο χρωμόσωμα 1q44 (79) και βρέθηκε ότι το σύνδρομο Muckle-Wells και το Χρόνιο Φλεγμονώδες Νευρολογικό Δερματικό Αρθρικό Σύνδρομο (CINCA) έχουν την ίδια μετάλλαξη^{80,81}.

Διαγνωστική προσέγγιση

Όπως σε όλες τις κνιδώσεις, η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι θεμελιώδους σημασίας για την σωστή προσέγγιση της κνίδωσης εκ ψύχους. Επιπρόσθετα η δοκιμασία πάγου και η δοκιμασία βύθισης του άκρα χεριού σε κρύο νερό είναι επικουρικοί δείκτες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και ταξινόμηση της νόσου.

α) Δοκιμασία πάγου

Τοποθέτηση ενός λείου ψυχρού (0-4°C) ερεθίσματος (π.χ παγοκύστη) στην ραχιαία επιφάνεια του αντιβραχίου^{1,2} (Εικόνα 2). Αρχικά η τοποθέτηση γίνεται για 5 λεπτά και ανάλογα με την έκθυση ή όχι πομφών, κατά την επαναθέρμανση (εντός 10λεπτών), καθορίζονται τα επόμε-



Εικόνα 2. Θετική δοκιμασία πάγου.



Εικόνα 3. Η συσκευή temptest επιτρέπει τον προσδιορισμό της μέγιστης θερμοκρασίας έκλυσης συμπτωμάτων σε ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους.

να βήματα:

- 1) εάν εμφανιστούν πομφοί η δοκιμασία θεωρείται θετική και γίνεται επανάληψη της, σε διαφορετικό σημείο του σώματος, με σταδιακά μειούμενο χρόνο επίθεσης του πάγου για 4,3,2 ή 1 λεπτό μέχρι να αρνητικοποιηθεί έτσι ώστε να καθοριστεί ο ελάχιστος χρόνος επαφής με το ψυχρό ερέθισμα για να εκδηλωθεί η κνίδωση
- 2) εάν δεν εμφανιστούν πομφοί γίνεται επανάληψη της δοκιμασίας, σε διαφορετικό σημείο του σώματος, με σταδιακά αυξανόμενο χρόνο επίθεσης του πάγου για 10, 15 και 20 λεπτά. Εάν μετά από 20 λεπτα επίθεσης δεν εμφανιστούν πομφοί τότε η δοκιμασία θεωρείται οριστικά αρνητική.

Β) Δοκιμασία βύθισης του άκρα χεριού:

Βύθιση της άκρας χείρας σε ένα δοχείο με νερό σε θερμοκρασία 10 °C για 5λεπτά και παρατήρηση για έκθυση, κατά την επαναθέρμανση, πομφών η/και αγγειοοιδήματος⁶². Το μειονέκτημα της συγκεκριμένης δοκιμασίας είναι η μικρή αληθιά υπαρκτή πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων από το καρδιοαγγειακό (υπόταση, ταχυκαρδία, αναστροφή του T).

Γ) TempTest

Τα τελευταία χρόνια ομάδα ερευνητών στη Γερμανία ανέπτυξε μία ηλεκτρονική

συσκευή (TempTest) που εφαρμόζει, μέσω ηλεκτροδίων, στο δέρμα δώδεκα διαφορετικές θερμοκρασίες (από 0-24 °C) που ελέγχονται από μία κεντρική μονάδα μετρώντας το εύρος της ευαισθησίας στο ψύχος. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το Temp Test έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και είναι πιο ασφαλές από τις κλασικές δοκιμασίες διότι ελέγχει την ανώτερη θερμοκρασία που είναι ευαίσθητος ο ασθενής⁸²⁻⁸⁴. (Εικόνα 3).

Ανεξάρτητα από την έκβαση των δοκιμασιών πρόκλησης, στον ασθενή που από το ιστορικό του προκύπτει κνίδωση από ψύχος συνιστάται η διενέργεια στοχευμένου εργαστηριακού ελέγχου που είναι μείζονος σημασίας για να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί υποκείμενο οξύ ή χρόνιο νόσημα και ακολούθως να χορηγηθεί η ενδεδειγμένη αγωγή^{1,48}.

Πιο συγκεκριμένα συνιστάται η διενέργεια του κάτωθι εργαστηριακού ελέγχου σε συνάρτηση με τα κλινικά κριτήρια:

- Γενική αίματος, TKE, CRP
- Ολική IgE
- ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα)
- C3, C4 (έλεγχος συμπληρώματος).
- Κρυσσφαιρίνες ορού.
- Ανοσοηλεκτροφόρηση πλευκωμάτων.
- Έλεγχος για λοιμώδη μονοκυρήνωση,

σύφιλη, HCV, HBV, HSV, HIV, Mycoplasma pneumoniae.

- Έλεγχος για λοίμωξη από Helicobacter Pylori.
- Έλεγχος για παρασιτώσεις (toxoplasmosis).

Αντιμετώπιση

Ακρογωνιαίος λίθος για την αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς κνίδωσης εκ ψύχους. Εάν η κνίδωση είναι δευτεροπαθής τότε άμεση προτεραιότητα έχει η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος που την πυροδοτεί. Στις περιπτώσεις που είναι ιδιοπαθής, που είναι και η πλειοψηφία των περιπτώσεων, είναι μείζονος σημασίας η αποτροπή συμπτωμάτων που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενή και η αντιμετώπισή τους σε περίπτωση που παρουσιαστούν.

Αρχικά ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί λεπτομερώς για τη νόσο έτσι ώστε να κατανοήσει τη χρησιμότητα των προληπτικών μέτρων προφύλαξης και να ακολουθήσει την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή. Η χρονιότητα της νόσου είναι θεμελιώδους σημασίας στην ενημέρωση και είναι ένα ερώτημα που συχνά απασχολεί έντονα τους ασθενείς. Ο ασθενής πρέπει να γνωρίζει ότι δεν υπάρχει αξιόπιστο κριτήριο πρόβλεψης διάρκειας της κνίδωσης και δείκτης ύφεσης της νόσου είναι η σταδιακή αύξηση του χρόνου θετικοποίησης της δοκιμασίας πάγου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στον ασθενή που κάνει υδρόβιες δραστηριότητες αφού ο κίνδυνος αναφυλαξίας είναι αυξημένος⁸⁵.

Επειδή συχνά τα προληπτικά μέτρα όπως η αποφυγή κρύων περιβατοληθολογικών ερεθισμάτων (θάλασσα, ψυχρός αέρας), περιορίζουν την καθημερινότητα είναι θεμελιώδους σημασίας η χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Τα φάρμακα δεν επηρεάζουν τη φυσική πορεία της νόσου, επιτυγχάνουν όμως τον έλεγχο των συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα την ασφαλή άσκηση όλων των δραστηριοτήτων όπως μπάνιο στη θάλασσα, αθλοπαιδιές στα χιόνια και τελικά βελτιώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επίσης μπορούν να αποτρέψουν την εκδήλωση συστηματικού επεισοδίου.

Φάρμακα εκλογής της κνίδωσης εκ ψύχους είναι τα αντιισταμινικά αφού είναι τα μόνα που μπορούν να ελέγξουν τα συμπτώματα της κνίδωσης. Βέβαια για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα μπορεί να χρειαστούν αυξημένες ποσότητες αντιισταμινικών μέχρι και τέσσερις φορές την προτεινόμενη ημερήσια δόση.

Όσον αφορά τον τύπο του αντιισταμινικού, τα δεύτερης γενεάς αντιισταμινικά είναι εξίσου και μερικές φορές πιο αποτελεσματικά από τα πρώτης γενεάς με συγκριτικό πλεονέκτημα τις σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (υπνηλία, μείωση αντανακλαστικών), η αύξηση του σωματικού βάρους κ.α. Από τα πρώτης γενεάς αντιισταμινικά η κυπροεπταδίνη, δεν κυκλοφορεί πλέον στην Ελλάδα, είναι το πρώτο που χρησιμοποιήθηκε στην κνίδωση εκ ψύχους με θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την κλινική βελτίωση αλλά και την αύξηση του χρόνου της δοκιμασίας πάγου⁸⁶. Επίσης έχει δοκιμαστεί συνδυασμός αντιισταμινικού με H₂ ανταγωνιστή είτε στην ίδια φαρμακοτεχνική δομή (δοξεπίνη) είτε σε διαφορετικά δισκία (υδροξυζίνη+σιμετιδίνη)⁸⁷. Όσον αφορά τα νεώτερα αντιισταμινικά μελέτες που έχουν γίνει με τη μιζολαστατίνη, τη σετιριζίνη, τη δεσλοραταδίνη και τη ρουπαταδίνη κατέδειξαν κλινική βελτίωση

της κνίδωσης εκ ψύχους μετά την χορήγηση τους⁸⁸⁻⁹⁴. Εναλλακτικά, σε μικρό αριθμό ασθενών, έχουν χρησιμοποιηθεί σετιριζίνη (10mg/ημέρα) και ζαφirkουλάστη (20mg/ημέρα)⁹⁵, μοντελουκάστη (10mg/ημέρα)⁹⁶, κυκλοσπορίνη (3mg/kg/ημέρα)⁹⁷, anti-IgE (ομαλιζουμάμπη)⁹⁸, τερβουταλίνη (2,5mg/ημέρα) με αμινοφυλλίνη (150mg τέσσερις φορές την ημέρα)⁹⁹, πενικιλίνη (750mg/ημέρα)¹⁰⁰⁻¹⁰¹ ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1¹⁰².

Εκτός από τα αντιισταμινικά στην κνίδωση εκ ψύχους έχει θέση, σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου, η αδρεναλίνη. Πιο συγκεκριμένα σε ομάδα αυξημένου κινδύνου για αναφυλαξία ανήκουν οι ασθενείς με ιστορικό συστηματικών αντιδράσεων μετά από επαφή με ψυχρό ερέθισμα στοματοφαρυγγικό οίδημα μετά από κατανάλωση ψυχρών τροφών/υγρών θετική δοκιμασία πάγου στα 3 λεπτά ή και λιγότερο. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις ο ασθενής πρέπει να έχει εκπαιδευτεί και να έχει μαζί του αυτοεινέμενη σύριγγα αδρεναλίνης¹⁰³.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει σε περιπτώσεις που ασθενής με κνίδωση εκ ψύχους πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Το χειρουργικό δωμάτιο πρέπει να έχει όσο το δυνατόν πιο υψηλή θερμοκρασία, τα ενδοφλέβια διαλύματα (οροί, παράγωγα αίματος) πρέπει να έχουν προθερμανθεί στους 37 °C και προτείνεται η χορήγηση προθεραπείας με H1, H2 ανταγωνιστές και κορτικοστεροειδές (μόνη ένδειξη) για την αποφυγή επιβραδυνόμενης αντίδρασης¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Μη Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Στις περιπτώσεις που η φαρμακευτική αγωγή δεν επιτυγχάνει ικανοποιητικό έλεγχο της κνίδωσης έχουν προταθεί πρωτόκολλα «ανευσιοθητοποίησης στο ψύχος»¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

Ο μηχανισμός ανοχής δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί αλλά η έκθεση του σώματος του ασθενή σε συγκεκριμένες θερμοκρασίας σε προκαθορισμένα τακτικά χρονικά διαστήματα αναστέλλει την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και μειώνει την έκκριση των αγγειοδιασταλτικών μεσοληβητών¹¹⁰. Τα μειονεκτήματα αυτής μεθόδου είναι η αρχική νοσηλεία, η χρονοβόρα διαδικασία, η απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά την διακοπή της με αποτέλεσμα την ατελή συμμόρφωση του ασθενή και ο κίνδυνος εμφάνισης συστηματικών συμπτωμάτων¹¹¹.

Βιβλιογραφία

1. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI και συν.. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:416-23.
2. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:965-81.
3. Horton BT, Brown GE, Roth GM. Hypersensitivity to cold with local and systemic manifestations of a histamine-like character: its amenability to treatment. *JAMA* 1936; 107:1267-9.
4. Wanderer AA. The spectrum of acquired and familiar cold-induced urticaria/urticarial like syndromes. *Immunol Allergy Clin N.Am* 2004; 24:259-266.
5. Champion Rh. Urticaria then and now. *Br.J.Dermatol.* 1988; 9:427-436.
6. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138:635-638.
7. Czarnetzi BM. Urticaria. Berlin.Speinger.1986
8. Costanzi JJ, Coltman CA. Kappa chain cold precipitable immunoglobulin G associated with cold urticaria. *Clin Exp Immunol* 1967; 2:167-78.
9. Rawsley HM, Shelley WB. Cold urticaria with cryoglobulinemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 1968; 98:12-7.

10. Hauptmann G, Lang JM, North ML και συν.. Lymphosarcoma, cold urticaria, IgG monoclonal cryoglobulin and complement abnormalities. *Scand J Haematol* 1975; 15:22-6.
11. Wanderer AA, Nuss DD, Tormey AD και συν.. Urticarial leukocytoclastic vasculitis with cold urticaria: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983; 119:145-51.
12. Ito A, Kazama T, Ito K, και συν.. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: successful treatment with interferon- β . *J Dermatol* 2003; 30:321-5.
13. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 1947; 214:410-21.
14. Anderson RH. Cold urticaria with infectious mononucleosis: case report. *Va Med* 1983; 110:549-50.
15. Bonnetblanc JM, Gualde N, Gaillard J και συν.. Urticaire au froid revelatrice d'unemononudeose infectieuse [Cold urticaria with infectious mononucleosis]. *La Presse Medicale* 1983; 12:1174.
16. Lemanske RF, Bush RK. Cold urticaria in infectious mononucleosis. *JAMA* 1982; 247:1604.
17. Wu LYF, Mesko JW, Petersen BH. Cold urticaria associated with infectious mononucleosis. *Ann Allergy* 1983; 50:271-4.
18. Harris KE, Lewis T, Vaughan JM. Haemoglobinuria and urticaria from cold occurring singly or in combination: observations referring especially to the mechanism of urticaria with someremarks upon Raynaud's disease. *Heart* 1929; 14:305-36.
19. Clarke GHV. Cold urticaria. *Arch Dermatol* 1969; 100:121.
20. Fitzmaurice BT. Cold urticaria following chickenpox: report of a case. *Northwest Med* 34:443.
21. Yu RC, Evans B, Cream JJ. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection. *J R Soc Med* 1995; 88:294-295.
22. Kranke B, Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001; 44:57-58.
23. Neittaanmaki H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:636-44.
24. Doeglas HMG, Rijnten WJ, Schroder FP και συν.. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986; 114:311-8.
25. Fitzpatrick TB. Essential cold urticaria. *Arch Dermatol* 1963; 87:495-7.
26. Burns MR, Schoch DR, Grayzel AL. Cold urticaria and an oral contraceptive. *Ann Intern Med* 1983; 98:1025-6.
27. Kranke B, Mayr-Kanhauser S. Cold urticaria and angiotensin converting enzyme inhibitor. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:149-50.
28. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, και συν.. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:93-95.
29. Hogendijk S, Hauser C. Wasp sting-associated cold urticaria. *Allergy* 1997; 52:1145-6.
30. Mathelier-Fusade P, Leinadier F. Acquired cold urticaria after jellyfish sting. *Contact Dermatitis*.1993; 29:273.
31. Ducommun J, Morel V, Ribi C και συν.. Localized cold induced urticaria associated with specific immunotherapy for tree pollen allergy. *Allergy* 1998 Jan; 53:110-111.
32. Garcia F, Blanco J, Perez R, και συν.. Localized cold urticaria associated with immunotherapy. *Allergy* 1998; 53:110-111.
33. Bentley-Phillips CB, Kobza-Black A, Greaves MW. Induced tolerance in cold urticaria caused by cold-evoked histamine release. *Lancet* 1976; 2:63-6.
34. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:350-354.
35. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1995; 75:353-357.
36. Kobza Black A, Keahey TM, Eady RAJ, και συν.. Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone. *Br J Pharmac* 1981; 12:327-331.
37. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, και συν.. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55:394-402.
38. Samsoe-Jensen T. Cold urticaria: report of a case. Passive transfer and in vitro experiments with skin cells. *Acta Derm-Venereol* 1955;35:107-10.
39. Sherman WB, Seebohm PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy* 1950; 21:414-23.
40. HouserDD, ArbesmanCE, ItoK και συν.. Cold urticaria: immunologic studies. *AmJMed*1970; 49:23-33.
41. Mathews KP. Exploiting the cold-urticaria

- model. *N Engl J Med* 1981; 305:1090-2.
42. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R και συν.. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med* 1981; 305:1074-7.
 43. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ και συν.. Autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90:213-7.
 44. Hide M, Francis DM, Gratten CEH και συν.. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.
 45. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM και συν.. Classification of anti-Fc epsilon R1 and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:492-9.
 46. Wanderer AA, Maselli R, Flis EF και συν.. Immunologic characterization of serum factors responsible for cold urticaria. *J Allergy* 1971; 48:13-22.
 47. Inoue S, Teshima H, Ago Y, και συν.. Cold urticaria associated with immunoglobulin M serum factor. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:299-304.
 48. Moroz LA, Rose B. The cryopathies. In: Samter M, editor. *Immunological diseases*. 2nd edition. Edinburgh: Little Brown 1971; 459-82.
 49. Ito A, Kazama T, Ito K, Ito M. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: successful treatment with interferon- β . *J Dermatol* 2003; 30:321-5.
 50. Wanderer AA, Nuss DD, Tormey AD και συν.. Urticarial leukocytoclastic vasculitis with cold urticaria: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983; 119:145-51.
 51. Rawnsley HM, Shelley WB. Cold urticaria with cryoglobulinemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 1968; 98:12-7.
 52. Hauptmann G, Lang JM, North ML και συν.. Lymphosarcoma, cold urticaria, IgG monoclonal cryoglobulin and complement abnormalities. *Scand J Haematol* 1975; 15:22-6.
 53. Costanzi JJ, Coltman CA. Kappa chain cold precipitable immunoglobulin G associated with cold urticaria. *Clin Exp Immunol* 1967; 2:167-78.
 54. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, και συν.. Autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90:213-7.
 55. Hide M, Francis DM, Gratten CEH και συν.. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.
 56. Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA και συν.. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *N Engl J Med* 1985; 313:405-9.
 57. Beall GN. Plasma histamine concentrations in allergic diseases. *J Allergy* 1963; 34:8-15.
 58. Wasserman SI, Ginsberg MH. Release of platelet factor 4 into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:275-9.
 57. Wasserman SI, Austen KF, Soter NA. The functional and physicochemical characterization of three eosinophilotoxic activities released into the circulation by cold challenge of patients with cold urticaria. *Clin Exp Immunol* 1982; 47:570-8.
 58. Maltby NH, Ind PW, Causon RC και συν.. Leukotriene E4 release in cold urticaria. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:33-36.
 59. Nuutinen P, Harvima IT, Ackermann L. Histamine but not leukotriene C4, is an essential mediator of cold urticaria wheals. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:9-13.
 60. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A και συν.. Tumor necrosis- α release during systemic reaction in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:501-509.
 59. Soter NA, Wasserman SL, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976; 294:687-90.
 60. Wasserman SI, Soter NA, Center DM και συν.. Cold urticaria: recognition and characterization of a neutrophil chemotactic factor which appears in serum during experimental cold challenge. *J Clin Invest* 1977; 60:189-96.
 61. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E και συν.. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22:1405-11.
 62. Casale TB, Sampson HA, Hanifin J, και συν.. Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:758.
 63. Ting S. Cold-induced urticaria in infancy. *Pediatrics* 1984; 73:105-6.
 64. Sibbald RG. Physical urticaria. *Dermatol Clin* 1984; 3:62-4.
 65. Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, Topilsky M. Sys-

- temic cold-induced urticaria-clinical and laboratory characterization. *J Allergy Clin Immunol* 1990;8 5:52-4.
66. Kaplan AP. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermatographism and systemic cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:453-6.
 67. Mathews KP, Pan PM. Postexercise hyperhistaminemia, dermatographia, and wheezing. *Ann Intern Med* 1970; 72:241-9.
 68. Matthews CNA, Warin RP. Cold urticaria and cold precipitated dermatographism. *Br J Dermatol* 1970; 82:91.
 69. Sigler RW, Levinson AI, Evans R και συν.. Evaluation of a patient with cold and cholinergic urticaria. *J Allergy* 1979; 63:35-8.
 70. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF και συν.. Release of mast cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *N Engl J Med* 1980; 302:604-8.
 71. Back O, Larsen A. Delayed cold urticaria. *Acta Dermatovener* 1978; 58:369-71.
 72. Matthews CNA, Warin RP. Delayed cold urticaria. *Br J Dermatol* 1977; 97:32.
 73. Sarkany I, Turk JL. Delayed type hypersensitivity to cold. *Proc R Soc Med* 1965; 58:622-3.
 74. Czarnetzki BM, Frosch PJ, Sprekeler R. Localized cold reflex urticaria. *Br J Dermatol* 1981; 104:83-7.
 75. Ting S, Mansfield L. Localized cold-reflex urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:421.
 76. Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M και συν.. Familial cold urticaria: a father and daughter with typical clinical and laboratory features. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 74:295-8.
 77. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold auto-inflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:615.
 78. Tonnesen MG, Clark RAF, Siegal SL και συν.. Cyclic endothelial cell injury and chronic blood vessel wall alterations in familial cold urticaria. *Clin Res* 1985; 33:690.
 79. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH και συν.. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1693.
 80. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M και συν.. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated auto-inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3340.
 81. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P και συν.. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1,2 a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71:198.
 82. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M και συν.. Effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1224-1225.
 83. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F και συν.. Results and relevance of critical temperature threshold 1 testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2009; 161:472-474.
 84. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F και συν.. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol*. 2010; 162:198-200.
 85. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D και συν.. Clinical predictive factors of severity of cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134:106-107.
 86. Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF. Primary acquired cold urticaria: double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Arch Dermatol* 1977; 113:1375-7.
 87. Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepin. *J Am Acad Derm* 1984; 11:483-9.
 88. Villas Martinez F, Contreras FJ, Lopez-Cazana JM και συν.. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992; 2:258-262.
 89. Moller A, Henning M, Zuberbier T και συν.. *Epidemiologie und Klinik Hautarzt* 1996; 47:510-514
 90. Henquet CJM, Martens BPM, Van Vloten WA. Cold urticaria: a clinico-therapeutic study in 30 patients; with special emphasis on cold desensitization. *Eur J Dermatol* 1992; 2:75-77.
 91. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F και συν.. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007; 62:1465-1468.
 92. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Bettoni L και συν..

- Cinnarazine is a useful and well-tolerated drug in the treatment of acquired cold urticaria (ACU). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104:86-92.
93. Metz M, Scholz E, Ferr n M και συν.. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123:672-9.
 94. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T και συν.. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123:672-9.
 95. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G και συν.. Treatment of severe cold urticaria with associated cetirizine and zafirlukast. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S236.
 96. Hani N, Hartmann K, Casper C και συν.. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:229.
 97. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149:214-215.
 98. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1415-1418.
 99. Husz S, Toth-Kasa I, Kiss M και συν.. Treatment of cold urticaria. *Int J Dermatol* 1994; 33:210-213.
 100. Illig L. Penicillin treatment of cold urticaria. *Ger Med* 1967; 12:392-3.
 101. Obermayer ME. Treatment of cold urticaria with penicillin. *Arch Dermatol* 1963; 87:269-70.
 102. Bodar EJ, Simon A, de Visser M και συν.. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med.* 2009; 67:302-5.
 103. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M και συν.. Clinical predictive factors of severity of cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134:106-107.
 104. Burroughs JR, Patrinely JR, Nugent JS και συν.. Cold urticaria: an under-recognized cause of postsurgical periorbital swelling. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005; 21:327-30.
 105. Johnston WE, Moss J, Philbin DM και συν.. Management of cold urticaria during hypothermic cardiopulmonary bypass. *New Engl J Medicine* 1882; 306:219-221.
 106. Lancey RA, Schaefer OP, McCormick MJ. Coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement with cold cardioplegia in a patient with cold-induced urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:273-275.
 107. von Mackensen YA, Sticherling M. Cold urticaria: tolerance induction with cold baths. *Br J Dermatol.* 2007; 157:835-6.
 108. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A και συν.. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:241-245.
 109. Henquet CJM, Martens BPM, Van Vloten WA. Cold urticaria: a clinico-therapeutic study in 30 patients; with special emphasis on cold desensitization. *Eur J Dermatol* 1992; 2:75.
 110. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance

ΚΝΙΔΩΣΗ ΕΚ ΠΙΕΣΕΩΣ

Ορισμός - Ταξινόμηση Άμεσου τύπου

Κλινικά η πάθηση εκδηλώνεται με την εμφάνιση κνιδωτικών βλαβών λίγα λεπτά μετά την εφαρμογή κάθετης πίεσης στο δέρμα, οι οποίες διαρκούν από μισή ώρα έως και λίγες ώρες. Το σημείο δερμογραφισμού είναι αρνητικό. Η ιστολογική εξέταση των βλαβών αναδεικνύει οίδημα στο χόριο με ήπια περιαγγειακή διήθηση. Η άμεση κνίδωση εκ πίεσεως μπορεί να συνοδεύεται από υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο ή επιβραδυνόμενου τύπου κνίδωση εκ πίεσεως. Σε κάποιες περιπτώσεις η θεραπεία με αντιισταμινικά μπορεί να είναι αποτελεσματική.

Επιβραδυνόμενου τύπου κνίδωση εκ πίεσεως (DPU)

Στη σπάνια αυτή μορφή κνίδωσης η παρατεταμένη άσκηση πίεσης αποτελεί το φυσικό ερέθισμα που οδηγεί στη δημιουργία οιδήματος στο σημείο πίεσης με καθυστέρηση τουλάχιστον 30 λεπτών, (συνηθέστερα από 4-6 ώρες) το οποίο μπορεί να παραμείνει για ορισμένες μέρες (συνήθως μέχρι 72 ώρες).

Επιδημιολογία

Η DPU αποτελεί το 1-2% του συνόλου των περιστατικών κνίδωσης¹. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία μεταξύ των 5 και 63 ετών, συνήθως όμως κατά την 3η και 4η δεκαετία ζωής. Η μέση διάρκειά της έχει υπολογιστεί στα 9 χρόνια². Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις συνυπάρχει και χρόνια κνίδωση και λιγότερο αγγειοοίδημα. Επιπλέον η DPU συνυπάρχει συχνά με άλλες μορφές φυσικών κνιδώσεων όπως είναι ο δερμογραφισμός και η

κνίδωση εκ ψύχους³. Η συχνή συνύπαρξη της με τον επιβραδυνόμενο δερμογραφισμό έχει οδηγήσει ορισμένους μελετητές στο συμπέρασμα ότι ο τελευταίος αποτελεί ειδική μορφή της DPU⁴.

Αιτιολογία-Παθογένεια

Ο υποκείμενος μηχανισμός της νόσου παραμένει άγνωστος αν και ο χρόνος εμφάνισης της καθώς και η κλινική και η ιστολογική εικόνα των βλαβών μοιάζουν με αυτές της αντίδρασης επιβραδυνόμενης φάσης υπερευαισθησίας (late phase reaction)⁵. Κατά την ιστολογική εξέταση των βλαβών διαπιστώνεται μειωμένη χρώση των σιτευτικών κυττάρων υποδεικνύοντας προηγούμενη ενεργοποίηση και επομένως συμμετοχή των κυττάρων αυτών στην παθογένεια της νόσου. Επιπλέον η μέτρια ανταπόκριση στα αντιισταμινικά δηλώνει τον δευτερεύοντα ρόλο του μεσολαβητή αυτού στην επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως σε αντίθεση με ότι έχει αναφερθεί για άλλες μορφές κνίδωσης. Η επιβραδυνόμενη εκδήλωση της νόσου αποδίδεται στη λευκοκυτταρική διήθηση που παρατηρείται, ως αποτέλεσμα πιθανώς της απειλευθέρωσης χημειοκινών. Στις πρώιμες βλάβες (<9 ώρες) τα λευκοκύτταρα αυτά είναι κυρίως ουδετερόφιλα ενώ στις όψιμες βλάβες (>24 ώρες) υπερσχύουν τα ηωσινόφιλα².

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Στα σημεία εφαρμογής της πίεσης εμφανίζεται ερυθρό, κνησμώνδες και συχνά επώδυνο οίδημα το οποίο μπορεί να επιμείνει ακόμα και 3 ημέρες μετά (Εικόνα 1). Το χρονικό εύρος εμφάνισης τους ποικίλει από



Εικόνα 1. Το εξάνθημα της DPU εκδηλώνεται τυπικά σε σημεία πίεσης.

30 λεπτά έως 48 ώρες μετά την εφαρμογή της πίεσης με μέση διάρκεια εμφάνισης τις 4-6 ώρες^{2,5}. Το μέγεθος της αντίδρασης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως την ένταση και τη διάρκεια της εφαρμοζόμενης πίεσης, το σημείο του δέρματος που προσβάλλεται καθώς και από τη δραστηριότητα της νόσου⁶, η ελάχιστη δε δύναμη που απαιτείται για να αναπτυχθεί η DPU ποικίλει ανάλογα με τον ασθενή. Σε ορισμένες περιπτώσεις το οίδημα συνοδεύεται από φουσαλίδες. Συνήθως προσβάλλονται περιοχές δέρματος που εφάπτονται με στενά ρούχα (ζώνες, στηθόδεσμοι), οι παλάμες μετά χειρωνακτική εργασία, οι γλουτοί μετά από καθιστική στάση και τα πέλματα μετά από πεζοπορία ή ορθοστασία. Στα σημεία του δέρματος που αναπτύσσεται η DPU ορισμένες φορές παρατηρείται μειωμένη αντιδραστικότητα στην πίεση για τις επόμενες 2 ημέρες⁶. Η DPU μπορεί να συνοδεύεται από συστηματικές ενοχλήσεις όπως γριππώδη συνδρομή, αρθραλγίες πλησίον των βλαβών και μυαλγίες^{7,2}, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος

ενδεχομένως να αναδείξει λευκοκυττάρωση σε ποσοστό 20-33%^{2,5} και αυξημένη ΤΚΕ στο 17-71% των ασθενών^{8,5}. Δεν έχει πάντως βρεθεί οποιαδήποτε συσχέτιση με αλλεργιογόνο ή ατοπία.

Η διάκριση της DPU από τις άλλες φυσικές κνιδώσεις στηρίζεται στα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά της και συγκεκριμένα στην επιβραδυνόμενη εμφάνισή της και στην μεγάλη διάρκεια των βλαβών της η οποία συνήθως ξεπερνά τις 24 ώρες^{9,10}. Η συχνή εντόπισή της σε παλάμες και πέλματα εξηγεί γιατί η φυσική αυτή κνιδωση συχέεται συχνά με το αγγειοοίδημα. Διαγνωστικά προβλήματα μπορεί να προκαλέσει και η κνιδωτική αγγειίτιδα όταν αυτή εμφανίζεται σε σημεία πίεσης.

Η DPU μπορεί να επηρεάσει δραματικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων ιδίως όταν περιορίζει την καθημερινή δραστηριότητα κοινωνική και επαγγελματική (πχ χειρωνακτικά επαγγέλματα)¹¹. Το αντίκτυπο είναι ακόμα μεγαλύτερο όταν επηρεάζεται η κινητικότητα ή προστίθενται και συστηματικές ενοχλήσεις.



Εικόνα 2. Συσκευή βάρους που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της DPU.

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στο ιστορικό και στη διενέργεια δοκιμασιών με σκοπό την αναπαραγωγή των βλαβών όπως συμβαίνει σε όλες τις φυσικές κνιδώσεις. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή προκαθορισμένου βάρους σε συγκεκριμένα σημεία του δέρματος και για συγκεκριμένο χρόνο. Το βάρος, η διάμετρος του και ο χρόνος εφαρμογής του που προτείνεται από διάφορους συγγραφείς και που εφαρμόζεται σε διαφορετικά κέντρα ποικίλει αρκετά. Πρώτος ο Illig και κατόπιν άλλοι μελετητές πρότειναν ως διαγνωστικά μέσα, συσκευές εφαρμογής αντικειμένων διαβαθμιζόμενου βάρους¹²⁻¹⁴. Οι διατάξεις αυτές αποτελούνται από ράβδους συνήθως διαμέτρου 1,5 cm και βάρους 2,5 και 4,5kg οι οποίες τοποθετούνται στους μηρούς ή την ράχη του ασθενή για 20 και 15 λεπτά αντίστοιχα, ενώ 6 ώρες μετά αναζητείται στο σημείο

πίεσης ο σκληρός, επώδυνος πομφός της DPU. Καθώς οι μέθοδοι αυτές είναι πολύπλοκες και δεν προσφέρονται για την κλινική πρακτική, εναλλακτικά προτείνεται η χρήση δερμογραφόμετρου ρυθμισμένου στα 100g/mm², το οποίο εφαρμόζεται κάθετα σε διάφορα σημεία της ράχης για σταδιακά αυξανόμενο χρονικό διάστημα (5 με 180 δευτερόλεπτα), ενώ τα αποτελέσματα αξιολογούνται επίσης σε 6 ώρες¹⁴. Ο ελάχιστος απαιτούμενος χρόνος εφαρμογής για να θεωρηθεί ένα θετικό αποτέλεσμα ως διαγνωστικό είναι τα 70 δευτερόλεπτα. Επιπλέον έχει προταθεί η χρήση σφαίρας διαμέτρου περίπου 1,4 cm, η οποία στερεώνεται στην παλαμιαία επιφάνεια του πήχη με την περίδεση γάζας ή πετσέτας γύρω από αυτόν. Πάνω στην σφαίρα τοποθετείται βάρος 4 kg για 5 λεπτά. Με αυτό τον απλό τρόπο μπορούμε να ελέγξουμε τόσο το εφαρμοζόμενο βάρος όσο και την επιφάνεια άσκησης της πίεσης¹⁵. Άλλοι μέθοδοι περιλαμβάνουν την τοποθέτηση βάρους 7 κιλών στον ώμο για 15 λεπτά, ή στο αντιβράχιο για 5 λεπτά^{7,16} (Εικόνες 2, 3). Λόγω της πολύ συχνής συνύπαρξης της DPU με τη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, η διαγνωστική σκέψη πρέπει να στρέφεται πάντα προς αυτή σε περιπτώσεις χρόνιας κνίδωσης ανθεκτικής στην αντιισταμινική αγωγή. Ορισμένοι μάλιστα ασθενείς συσχετίζουν την ανάπτυξη των βλαβών με την άσκηση πίεσης μόνο εφόσον ερωτηθούν συγκεκριμένα γι' αυτό.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει κυρίως μέτρα πρόληψης με αποφυγή δραστηριοτήτων που μπορεί να λειτουργήσουν εκκλητικά όπως το τρέξιμο ή το γρήγορο ανέβασμα σκαλιών, η άρση μεγάλου βάρους ή το γονάτισμα καθώς επίσης και η αποφυγή στενών ρούχων και παπουτσιών



Εικόνα 3. Ασθενής με θετική δοκιμασία βάρους.

και το σφίξιμο της ζώνης.

Η φαρμακευτική αγωγή συνήθως έχει μέτρια αποτελέσματα ενώ η μεταβλητότητα στην αντίδραση ενός ασθενούς στο ίδιο πιεστικό ερέθισμα περιπλέκει την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης¹³. Η αντιισταμινική αγωγή προσφέρει ελάχιστα αν και μπορεί να ωφελήσει σε περίπτωση συνυπάρχουσας χρόνιας κνίδωσης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αν και έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην DPU και μάλιστα συγκρίσιμη με αυτή των στεροειδών, προκαλούν επιδείνωση της χρόνιας κνίδωσης¹⁷. Άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως η δαψόνη¹⁸, η σουλφασαλαζίνη¹⁹, η χλωροκίνη²⁰, η μοντελουκάστη²¹ και το τρανεξαμικό οξύ²², έχουν δοκιμαστεί με θετικά αποτελέσματα. Επιπλέον συνδυασμοί αντιισταμινικών με μοντελουκάστη²³ ή θεοφυλλίνη υπερέρχουν έναντι της μονοθεραπείας με αντιισταμινικό. Τα κορτικοστεροειδή έχουν

θέση ως βραχείας διάρκειας θεραπεία για την αντιμετώπιση σοβαρών παροξύνσεων (πχ αδυναμία βάδισης λόγω εκσεσημασμένου οιδήματος πελμάτων) σε δόσεις συνήθως μεγαλύτερες των 30mg πρεδνιζολόνης ημερησίως. Τοπικά κορτικοστεροειδή ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως προθεραπεία σε περιοχές που προσβάλλονται συχνά από DPU²⁵. Η από του στόματος λαμβανόμενη κυκλοσπορίνη και σε δόση 4mg/kg/d είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει και χρόνια κνίδωση με προεξάρχουσα την κνίδωση εκ πιέσεως²⁶. Υπάρχουν τέλως αναφορές για οφέλη σε μεμονωμένες περιπτώσεις κατόπιν θεραπείας με υψηλές δόσεις γ-σφαιρίνης²⁷ και anti-TNFα.

Βιβλιογραφία

1. Champion RH. Urticaria then and now. Br J Dermatol 1988; 119:427-436.
2. Dover JS, Kobza Black A, Ward AM και συν..

- Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:1289-1998.
3. Lawlor F, Kobza Black A, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, cold urticaria, chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1988; s33:91.
 4. Mekori YA, Dobozi BS, Schock και συν. και συν.. Delayed pressure urticaria histologically resembles cutaneous late phase reactions. *Arch Dermatol* 1988; 124:230-235.
 5. Barlow RJ, Ross EL, Mac Donald DM, και συν.. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1994; 131:341-347.
 6. Estes SA, Yung CW. Delayed pressure urticaria: an investigation of some parameters of lesions induction. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:25-31.
 7. Czarnetzki BM, Cap H, Forck G. Late cutaneous reactions to common allergens in patients with delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 117:695-701.
 8. Lawlor F, Kobza Black A, Milford Ward A, και συν.. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer: an assessment of therapy using colchicine. *Br J Dermatol* 1989; 120:403-408.
 9. Sussman GL, Harvey RP, Schok και συν.. Delayed pressure urticaria. *J Am Clin Immunol* 1982; 70:337-342.
 10. Warin RP. Clinical observations of delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989; 121:225-228.
 11. Poon E, Seed PT, Greaves MW, και συν.. The extent and nature of disability in different urticaria conditions. *Br J Dermatol*. 1999; 140:667-671.
 12. Illig L, Kunick J. Klinick and diagnostik der physikalischen urticaria. *Der Hautarzt* 1969; 20:167-178.
 13. Lawlor F, Barr R, Kobza Black A, και συν.. Arachidonic acid transformation is not stimulated in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989; 121:317-321.
 14. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, και συν.. The diagnosis and evidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:954-958.
 15. Warin RP. A simple out-patient test for delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1987;116:742-743.
 16. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A και συν.. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticaria – EAACI/GA2LEN/ EDF/ UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64:1417-1426.
 17. Vena GA, D'Argento V, Cassano N, και συν.. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:304-305.
 18. Gould DJ, Campbell D, Dayani A. Delayed pressure urticaria: treatment of 5 cases with dapsone. *Br J Dermatol* 1991; 125s38:25.
 19. Engler RJM, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *AmAu Ast Immunol* 1995; 74:155-159.
 20. Kulthanan K, Thumpimukvatana N. Positive impact of chloroquine on delayed pressure urticaria. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:445-446.
 21. Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with Montelukast. *Allergy* 2000; 55:203-204.
 22. Shedden C, Highet AS. Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid. *Clin Exp Dermatol* 2005; 31:295-296.
 23. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, και συν.. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2006; 155:1279-1282.
 24. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A, και συν.. Theophylline as an "add-on" therapy in patients with delayed pressure urticaria: a prospective self-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18:595-602.
 25. Barlow RJ, MacDonald DM., Kobza Black A, και συν.. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Derm Res* 1995; 287:285-288.
 26. Kobza Black A. Delayed pressure urticaria. *J Invest Dermatol* 2001; 6:148.
 27. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, και συν.. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149:836-840.
 28. Magerl M, Philipp S, Monasterski M, και συν.. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNFα. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:752-754.

ΗΛΙΑΚΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

Ορισμός

Η ηλιακή κνίδωση αποτελεί σπάνια μορφή φυσικής κνίδωσης με την ηλιακή ακτινοβολία να παίζει τον ρόλο του εκλυτικού φυσικού ερεθίσματος. Ο όρος χρησιμοποιείται όταν τα συμπτώματα πομφού - ερυθήματος εκδηλώνονται μετά από έκθεση σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία οποιουδήποτε μήκους κύματος μεταξύ υπεριώδους και ορατού φωτός και όχι μόνο μετά από έκθεση σε ορατό φως.

Αν και υπάρχουν πολύ πρώιμες καταγραφές της πάθησης αυτής, πρώτος ο Duke έκανε χρήση του όρου «ηλιακή κνίδωση» το 1923, ενώ ο Wucherpfenning ήταν πιθανότατα αυτός που εισήγαγε τα φωτοτεστ στην διαγνωστική διερεύνηση, μόλις 5 χρόνια μετά. Το 1942 ο Rajka πέτυχε την παθητική μεταφορά της ηλιακής κνίδωσης με την ενδοδερμική ένεση ορού πάσχοντος σε υγιή, θεμελιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την θεωρία περί ύπαρξης φωτο-αλληλεργιογόνων^{1,2}.

Ταξινόμηση

Έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις ανάλογα με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας που είναι υπεύθυνη για την πρόκληση των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με την απλούστερη εξ αυτών που προτάθηκε από τον Ramsey³, οι ασθενείς με ηλιακή κνίδωση μπορεί να ανήκουν σε μια εκ των παρακάτω 4 κατηγοριών, εάν εμφανίζουν κνιδωτικές βλάβες μετά από έκθεση σε:

- A) UVA
- B) UVB
- Γ) ορατό φάσμα
- Δ) φάσμα το οποίο να είναι ευρύτερο των παραπάνω.

Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που με-

σοβαρεί ανάμεσα στην έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία και την εκδήλωση της τυπικής εικόνας της κνίδωσης, η ηλιακή κνίδωση διακρίνεται σε

- Άμεση μορφή, που είναι η συχνότερη
- Επιβραδυνόμενη μορφή

Τέλος ως σπάνιες μορφές κνίδωσης περιγράφονται διάφορες παραλληλές όπως το ηλιακό ερύθημα, η σταθερή ηλιακή κνίδωση (fixed solar urticaria) με σταθερή εμφάνιση των βλαβών στα ίδια σημεία πιθανώς λόγω τοπικά αυξημένου αριθμού σιτευτικών κυττάρων, καθώς και η ηλιακή κνίδωση με ιστολογικά ευρήματα κνιδωτικής αγγειίτιδας.

Επιδημιολογία

Λόγω της σπανιότητας της ηλιακής κνίδωσης ο καθορισμός της συχνότητας της είναι δύσκολος. Έχει παρατηρηθεί σε όλες τις φυλές αλλιά είναι συχνότερη σε καυκάσιους από ότι σε αφροαμερικανούς⁴. Απαντάται σε όλες τις ηλικίες, είναι συχνότερη όμως σε νεαρούς ενήλικες και στις γυναίκες^{5,1}. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Σιγκαπούρη το 2004, η ηλιακή κνίδωση αποτελούσε το 0,08% των περιστατικών κνίδωσης⁶. Σε αντίστοιχη ελληνική μελέτη μεταξύ ασθενών με φωτοευαισθησία το ποσοστό ηλιακής κνίδωσης ανερχόταν στο 17,8%⁷.

Αιτιολογία- Παθογένεια

Όπως έχει αναφερθεί και για τις άλλες μορφές κνίδωσης, κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της ηλιακής κνίδωσης κατέχει η αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων. Αυτό επιβεβαιώνεται από μελέτες στις οποίες ανευρέθησαν αυξημένα επίπεδα ισταμίνης, αλλιά και χημειοτακτικών

παραγόντων για ουδετερόφιλα και πωσινόφιλα στον ορό ασθενών με ηλιακή κνίδωση⁸.

Ιστολογικά η εικόνα της ηλιακής κνίδωσης δεν διαφέρει από αυτήν των υπόλοιπων κνιδώσεων, με ενδοθηλιακό οίδημα και πρώιμη περιαγγειακή διήθηση στο χόριο από ουδετερόφιλα και πωσινόφιλα. Ο βαθμός της διήθησης σχετίζεται με την ένταση της επιδρώσας ακτινοβολίας⁹.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ηλιακή κνίδωση οφείλεται στη δημιουργία νέο-αλλεργιογόνων πιθανώς μετά την επίδραση του φωτός σε χρωμοφόρα του δέρματος ή του αίματος τα οποία κατόπιν καθίστανται ανοσοολογικά ενεργά¹⁰. Τα νέο-αλλεργιογόνα ή αλλιώς φωτο-αλλεργιογόνα οδηγούν στην παραγωγή ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι αυτών. Επόμενη έκθεση σε ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος οδηγεί στο σχηματισμό νέων φωτο-αλλεργιογόνων με αποτέλεσμα την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και την επακόλουθη κνίδωση στα σημεία έκθεσης. Επιπλέον η ύπαρξη διαφόρων φασμάτων δράσης οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει και αντίστοιχος αριθμός τέτοιων μορίων¹¹. Ο εντοπισμός των μορίων αυτών δεν έχει καταστεί μέχρι στιγμής εφικτός. Ο Leenutaphong πρότεινε τον διαχωρισμό της ηλιακής κνίδωσης σε περιπτώσεις που οφείλονται στην παρουσία παθολογικών χρωμοφόρων έναντι των οποίων παράγεται ειδική IgE (τύπος I) και σε περιπτώσεις ύπαρξης φυσιολογικών χρωμοφόρων με σχηματισμό όμως παθολογικών IgE (τύπος II)¹².

Η ηλιακή κνίδωση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής. Σπάνια μπορεί να συσχετίζεται με: Άλλα νοσήματα, φωτοεξαρτώμενα (ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία, επιβραδυνόμενη δερματική πορφυρία, ΣΕΛ), ή

μη φωτοεξαρτώμενα (σύνδρομο Churg-Strauss, κνίδωση εκ ψύχους, κυστική ίνωση, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο)¹³.

Λήψη φαρμάκων όπως χλωροπρομαζίνη, τετρακυκλίνη, ρεπρινάστη και ανάλογα προγεστερόνης¹⁴⁻¹⁶.

Μικρός μόνο αριθμός μελετών περιγράφει αυξημένα ποσοστά ατοπίας στους πάσχοντες από την φυσική αυτή κνίδωση^{17,18}.

Κλινική Εικόνα – Φυσική πορεία

Αν και έχουν περιγραφεί και επιβραδυνόμενες μορφές, λίγα λεπτά έκθεσης στον ήλιο (5-7 λεπτά) συνήθως αρκούν για να εμφανιστούν στα ακάλυπτα μέρη του σώματος, αρχικά ερύθημα και κατόπιν κνιδωτικές βλάβες διάρκειας έως και 2 ωρών (Εικόνες 1, 2). Οι περισσότεροι ασθενείς περιγράφουν ταυτόχρονα και αίσθημα καύσου ή κνησμού. Σε ακραίες περιπτώσεις παρατεταμένης έκθεσης και μεγάλης ευαισθησίας μπορεί να παρουσιαστούν αγγειοοίδημα χειλιών και βλεφάρων όπως επίσης γενικευμένο ερύθημα, κεφαλαλγία και υπόταση. Σπάνια καταγράφονται επεισόδια που μοιάζουν με αναφυλακτική αντίδραση^{19,20}. Κυρίως προσβάλλονται το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, οι ώμοι και οι βραχίονες και λιγότερο το πρόσωπο και οι άκρες χείρες καθώς αυτές οι περιοχές πιθανώς εμφανίζουν ανοχή λόγω της επανειλημμένης έκθεσης στον ήλιο²¹. Στο 25% περίπου των περιπτώσεων συνυπάρχει και δερμογραφισμός¹⁷.

Οι βλάβες οφείλονται στην επίδραση της υπεριώδους και ορατής ακτινοβολίας με μήκη κύματος 280-700 nm, αν και έχουν περιγραφεί περιστατικά και σε μεγαλύτερα μήκη κύματος. Τεχνητές πηγές φωτός (λάμπες solarium, αλλογόνου ή και φθορίζουσες) εφόσον εκπέμπουν στο απαιτούμενο μήκος κύματος μπορούν επίσης να προκαλέσουν ηλιακή κνίδωση. Τα λεπτά ρούχα και τα τζάμια συνήθως δεν είναι



Εικόνα 1. Ασθενής με ηλιακή κνίδωση: Πριν και μετά από έκθεση στον ήλιο για 10 λεπτά.

αρκετά να αποτρέψουν την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς με ηλιακή κνίδωση παρουσιάζουν επίσης το ατελώς ερμηνευμένο φαινόμενο του ανασταλτικού φάσματος, την ικανότητα δηλαδή που παρουσιάζουν ακτινοβολίες μεγαλύτερου συνήθως μήκους κύματος να αναστέλλουν τις κνιδωτικές βλάβες. Η επικρατέστερη θεωρία αποδίδει την ανασταλτική αυτή δράση στην απενεργοποίηση των φωτοαλληργιογόνων και στην σταθεροποίηση των σιτευτικών κυττάρων²².

Αποτελεί επίμονη μορφή κνίδωσης με μέση διάρκεια 4 με 11 χρόνια. Μελέτη από την Ιταλία προσδιόρισε την πιθανότητα υποχώρησης στην 5ετία στο 50%¹⁷.

Διαγνωστική προσέγγιση

Η υποψία της ηλιακής κνίδωσης τίθεται από το ιστορικό και η επιβεβαίωση της διάγνωσης πραγματοποιείται με δοκιμασία πρόκλησης κατά την οποία ο ασθενής εκτίθεται σε ηλιακή ακτινοβολία ή σε προσομοιωτές της οπότε, εφόσον η δοκιμασία είναι θετική, οι πομφοί και το ερύθημα αναπτύσσονται εντός λίγων λεπτών. Περαιτέρω ταξινόμηση σε συγκεκριμένη περιοχή του ηλιακού φάσματος μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση ειδικών φίλτρων. Για τον ακριβή όμως προσδιορισμό του υπεύθυνου μήκους κύματος τουλάχιστον για το ορατό φάσμα απαιτείται στενού φάσματος συσκευή μονοχρωμάτορα (monochromator). Επιπλέον προσδιορίζεται και η ελάχιστη απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας ικανή να προκαλέσει ηλιακή κνίδωση (Minimal Urticarial Dose MUD). Για τη δοκιμασία φωτός χρησιμοποιούνται ειδικά παράθυρα μέσα από τα οποία το δέρμα ακτινοβολείται από πηγές UVA, UVB και ορατής ακτινοβολίας σε διάφορες δόσεις, ενώ η αντίδραση αξιολογείται κάθε 10 λεπτά για συνολικό διάστημα 1

ώρας. Ιδανικό σημείο εφαρμογής των δοκιμασιών αυτών είναι περιοχές δέρματος με ελάχιστη έκθεση στον ήλιο όπως είναι η πλάτη. Πριν την διενέργειά τους απαιτείται η διακοπή τυχόν λήψης αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών. Η ηλιακή κνίδωση μπορεί με βάση τις ως τώρα μελέτες να προκληθεί από μήκη κύματος που κυμαίνονται μεταξύ 280 και 700nm. Η ανεύρεση του δραστικού φάσματος της ηλιακής ακτινοβολίας και της ελάχιστης απαιτούμενης δόσης, είναι χρήσιμη στην εφαρμογή συγκεκριμένων θεραπευτικών μεθόδων και κυρίως στη χρήση αντιηλιακών έναντι του αντίστοιχου φάσματος^{17,1,23}.

Η ηλιακή κνίδωση πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από μια σειρά άλλων δερματοπαθειών που εκλύονται από την ηλιακή ακτινοβολία με σπουδαιότερες τις κνιδώσεις εκ θερμότητας και το πολύμορφο εξάνθημα εκ φωτός. Στην περίπτωση του τελευταίου, το εξάνθημα (βλατίδες, φουσαλίδες, πλάκες) εμφανίζεται εντός 30 λεπτών από την έκθεση στον ήλιο αλλά διαρκεί πολλή ημέρες. Σε διαγνωστικές δυσκολίες οι δοκιμασίες φωτός μπορούν να καταστούν ιδιαίτερα χρήσιμες.

Αντιμετώπιση

Όσον αφορά την θεραπεία, η χρήση αντιηλιακών ευρέως φάσματος μπορεί να είναι αρκετή σε ήπιες μορφές ηλιακής κνιδωσης αν και δεν προστατεύει από την ακτινοβολία του ορατού φάσματος¹⁴.

Τα νεότερης γενιάς αντιισταμινικά αποτελούν την θεραπεία εκλογής καθώς εκτός της δεδομένης τους ασφάλειας επιτρέπουν και την έκθεση στο ηλιακό φως συμβάλλοντας σε ένα βαθμό ανοχής²⁴.

Σε πιο ανθεκτικές περιπτώσεις η προσεκτική χρήση UVA ή PUVA ακόμα και η χρήση επανειλημμένων και προοδευτικά αυξανόμενων δόσεων της εκλυτικής ακτινοβολίας ενδεχομένως να επάγουν ανο-

χή²⁵. Κατά την έναρξη οι δόσεις θα πρέπει να είναι μικρότερες της MUD. Δυστυχώς η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος με την χρήση ακτινοβολίας εφόσον διακοπεί είναι βραχεία, αλλά πάντως μεγαλύτερη με την PUVA²⁵.

Τα κορτικοστεροειδή, λαμβανόμενα από το στόμα είναι μετρίως αποτελεσματικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις ηλιακής κνιδωσης μη ανταποκρινόμενης στα παραπάνω μέτρα έχουν εφαρμοστεί διάφορες μέθοδοι όπως η πλάσμαφαίρεση ως μονοθεραπεία ή συνδυασμένη με PUVA¹⁹ καθώς και η χρήση γ σφαιρίνης ή κυκλοσπορίνης. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε περίπτωση επιτυχούς αντιμετώπισης με χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της αντι-IgE (ομαλιζουμάμπη) αλλά σίγουρα χρειάζονται περισσότερα δεδομένα ώστε να αξιολογηθεί η χρησιμότητα αυτού του βιολογικού παράγοντα²⁶.

Βιβλιογραφία

1. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, και συν.. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol* 2003; 139:1149-1154.
2. Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:237-240.
3. Ramsay CA. Solar urticaria. *Int J Dermatol* 1980; 19:233-236
4. Kerr HA, Lim HW. Photodermatoses in African Americans: a retrospective analysis of 135 patients over a 7-year period. *Am J Acad Dermatol* 2007; 57:638-643.
5. Roelandts R, Ryckaert S. Solar urticaria: the annoying photodermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:411-418.
6. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatoses seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:101-4
7. Stratigos AJ, Antoniou C, Papathanakou E, και συν.. Spectrum of idiopathic photodermatoses in a Mediterranean country. *Int J Dermatol* 2003; 42:449-454.

8. Hawke JL, Eady RA, Challoner AV, και συν.. Elevated blood histamine levels and mast cell degranulation in solar urticaria. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:183-186.
9. Soter NA, Wasserman SI, Pathak MA, και συν.. Solar urticaria: release of mast cell mediators into the circulation on experimental challenge. *J Invest Dermatol* 1979; 72:282.
10. Norris PG, Murphy GM, Hawk JL, και συν.. A histological study of the evolution of solar urticaria. *Arch Dermatol* 1988; 124:80-83.
11. Horio T, Minami K. Photoallergens in a patient's serum. *Arch Dermatol* 1977; 113:157-160.
12. Kojima M, Horiko T, Nakamura Y, Aoki T. Solar urticaria. The relationship of photoallergen and action spectrum. *Arch Dermatol* 1986; 122:550-555.
13. Dawe RS, Clark C, Ferguson J. Porphyria cutanea tarda presenting as solar urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 141:590-591.
14. Yap LM, Foley PA, Crouch RB, και συν.. Drug-induced solar urticaria due to tetracycline. *Australas J Dermatol* 2000; 41:181-184.
15. Kurumaji Y, Shono M. Drug-induced solar urticaria due to repirinast. *Dermatology* 1994; 188: 17-21.
16. Morison WL. Solar urticaria due to progesterone compounds in oral contraceptives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19:155-156.
17. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, και συν.. Solar urticaria: a report of 57 cases. *Am J Contact Dermatitis* 2000; 11:89-94.
18. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria: a report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998; 134:71-74.
19. Horio T. Solar urticaria—idiopathic? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19:147-154.
21. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, και συν.. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142:32-38.
22. Watanabe M, Matsunaga Y, Katayama I. Solar urticaria: A consideration of the mechanism of inhibition spectra. *Dermatology*. 1999;198(3):252-255.
23. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A και συν.. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticaria – EAACI/GA2LEN/ EDF/ UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64:1417-1426.
24. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003; 16:52-56.
25. Ramsey CA. Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light. *Arch Dermatol* 1977; 113:1222-1225.
26. Hudson-Peacock MJ, Farr PM, Diffey BL, και συν.. Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA. *Br J Dermatol* 1993; 128:440-442.
27. Darras S, Ségard M, Mortier L, και συν.. Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:65-69.
28. Edstrom DW, Ros AM. Cyclosporin therapy of severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997; 13:61-63.
29. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with antiimmunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:1563-1565.

ΚΝΙΔΩΣΗ ΕΚ ΔΟΝΗΣΕΩΣ

Ορισμός - Ταξινόμηση

Αποτελεί πολύ σπάνια μορφή κνιδώσης που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κνησμώδους ερυθρηματώδους οιδήματος λίγα λεπτά μετά από εφαρμογή δόνησης. Διακρίνονται δύο μορφές κνιδώσης εκ δονήσεως.

- Η κληρονομούμενη μορφή που είναι και η πιο συχνή και κληρονομείται συνήθως με τον αυτοσωματικό επικρατούμενο τρόπο^{1,2}.
- Η επίκτητη μορφή³ που με τη σειρά της μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή επαγγελματική⁴.

Ανάλογα με το χρόνο εκδήλωσης των συμπτωμάτων μετά την εφαρμογή του εκλυτικού ερεθίσματος διακρίνεται σε άμεση, που είναι η πιο συχνή επιβραδυνόμενη, όπου το οίδημα εμφανίζεται από 1-2 ώρες έως 4-6 ώρες μετά την εφαρμογή της δόνησης⁵.

Επιδημιολογία

Είναι εξαιρετικά σπάνια μορφή κνιδώσης. Πιο συχνή είναι η άμεση κληρονομούμενη μορφή της νόσου. Επίκτητες μορφές της νόσου έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένα επαγγέλματα (πχ χειριστές κομπρεσέρ).

Αιτιολογία-Παθογένεια

Η σπανιότητα της νόσου καθιστά δυσχερή τη διερεύνηση της παθογένειας της. Πάντως η ισταμίνη θεωρείται ως ο επικρατέστερος μεσοπαθής για την εκδήλωση των συμπτωμάτων, καθώς έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ισταμίνης ορού σε ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα εκ δονήσεως μετά από δοκιμασία πρόκλησης.

Κλινική εικόνα – Φυσική πορεία

Τα συμπτώματα εκλύονται μετά από δόνηση, όπως για παράδειγμα, κατά το τρέξιμο, το σκούπισμα με πετσέτα, ή τον χειρισμό μηχανημάτων, όπως κομπρεσέρ. Στα σημεία εφαρμογής εμφανίζεται εντός λίγων λεπτών ερυθρό και κνησμώδες οίδημα το οποίο διαρκεί λίγες ώρες. Η ένταση των συμπτωμάτων εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση της δόνησης καθώς και από την επιφάνεια σώματος που εκτίθεται.

Σε πιο έντονες μορφές της πάθησης εκτός του ερυθρήματος ενδέχεται να εμφανιστούν και συστηματικές ενοχλήσεις όπως γενικευμένο ερύθημα και κεφαλαλγία. Η επίκτητη μορφή της νόσου παρουσιάζει ηπιότερες εκδηλώσεις και συνήθως συνοδεύει άλλες φυσικές κνιδώσεις όπως την DPU και τον δερμογραφισμό.

Διαγνωστική προσέγγιση

Διαγνωστικά για την επιβεβαίωση της νόσου χρησιμοποιείται ειδική τιτλοποιημένη συσκευή με δυνατότητα επιλογής της έντασης (συχνότητας, πλάτους) της δόνησης, η οποία εφαρμόζεται κυρίως στον πήχη ή τα δάκτυλα της άκρας χείρας για 1 με 5 λεπτά (Lawlor 1989). Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συσκευή vortex. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η χαμηλή ειδικότητα καθώς μπορεί να είναι θετική σε ασθενείς με χρόνια κνιδωση ή και σε φυσιολογικά άτομα (Kaplan 1976).

Αντιμετώπιση

Η αποφυγή ερεθισμάτων δόνησης είναι αρκετή ως μέτρο πρόληψης για την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Metzger W, Kaplan AP, Beaven MA, και συν.. Hereditary vibratory angioedema: confirmation of histamine release in a type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57:605-611.
2. Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, Pruzansky JJ . Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:174-182.
3. Ting S, Reiman BEF, Nat R, και συν.. Non-familial vibration-induced angioedema, *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:546-551.
4. Weiner MH, Metzger WJ, Simon RA, Occupationally acquired vibratory angioedema with carpal tunnel syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 98:44-46.
5. Keahey TM, Indrisano J, Lavker RM, και συν.. Delayed vibratory angioedema: insights into pathophysiologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 8:831-838.
6. Lawlor F, Kobza Black A, Breathnach AS, και συν.. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings, and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989; 120:93-99.
7. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria and vibration-induced angioedema. *J Invest Dermatol* 1976; 67:327-332.

ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΚΝΙΔΩΣΗ ΕΚ ΘΕΡΜΟΤΗΤΑΣ

Ορισμός

Είναι μία σπάνια μορφή φυσικής κνιδώσης που χαρακτηρίζεται από την τοπική έκθυση πομφού, διάρκειας ≤ 1 ώρας, στην περιοχή εφαρμογής θερμού ερεθίσματος^{1,2}. Έχει περιγραφεί και οικογενής μορφή της νόσου.

Επιδημιολογία

Έχουν περιγραφεί παγκοσμίως περίπου 50 περιστατικά και συνήθως οι ασθενείς είναι ενήλικες γυναίκες³ που έχουν θετική δοκιμασία θερμού αυτόλογου ορού.

Παθογένεια

Όσο αφορά την παθογένεια, έχει διαπιστωθεί απελευθέρωση διαφόρων μεσοληβητών όπως ισταμίνη^{6,7}, προσταγλανδίνη D2⁸ καθώς και ενεργοποίηση του συμπληρώματος^{9,10} τοπικά μετά από δοκιμασία πρόκλησης.

Κλινική εικόνα

Χαρακτηρίζεται από εμφάνιση εικόνας κνιδώσης μετά από τοπική εφαρμογή ερεθίσματος υψηλής θερμοκρασίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα και από άλλα συστήματα όπως υπόταση, ερύθημα και κοιλιαλγία⁴. Η οικογενής εντοπισμένη κνιδώση εκ θερμότητας διαρκεί 10 ώρες περίπου και εμφανίζεται 2 ώρες μετά την εφαρμογή του θερμού ερεθίσματος⁵.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Για τη διάγνωση της, τοποθετείται στο δέρμα δοκιμαστικό σωληνάριο με ζεστό νερό στους 45°C για 5 λεπτά και η δοκιμασία θεωρείται θετική εάν εντός 10 λεπτών αναπαραχθεί τοπικά η χαρακτη-

ριστική βλάβη. Εκτός από την κλασσική δοκιμασία Γερμανοί ερευνητές ανέπτυξαν μία ηλεκτρονική συσκευή (TempTest) που εφαρμόζει, μέσω ηλεκτροδίων, στο δέρμα δώδεκα διαφορετικές θερμοκρασίες (από 0C - 45 °C) που ελέγχονται από μία κεντρική μονάδα. Η ίδια συσκευή χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της κνιδώσης εκ ψύχους, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω.

Αντιμετώπιση

Θεραπευτικά χορηγείται συνδυασμός H1 και H2 ανταγωνιστών.

Επικουρικά, η πρόκληση ανοχής με ζεστά μπάνια μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αυξήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα^{7,11-14}.

Βιβλιογραφία

1. Delorme P. Localized heat urticaria. J Allergy 1969; 43:284-291.
2. Greaves MW, Sneddon IB, Smith AK και συν.. Heat urticaria. Br J Dermatol 1974; 90:289-292.
3. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. J Am Acad Dermatol 1999; 41:354-356.
4. Baba T, Nomura K, Hanada K και συν.. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine Br J Dermatol 1998; 138:326-328.
5. Micha Lelsson G, Ros A-M. Familial localized heat urticaria of the delayed type. Acta Dermatovener 1971; 51:279-283.
6. Atkins PC, Zweiman B. Mediator release in local heat urticaria. J Allergy Clin Immunol 1981; 68:286-289.
7. Irwin RB, Lieberman P, Friedman MM και συν.. Mediator release in local heat urticaria: Protection with combined H1 and H2 antagonists. J Allergy Clin Immunol 1985; 76:35-39.
8. Koro O, Dover JS, Francis DM και συν.. Release of prostaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treat-

- ments. Br J Dermatol 1986; 115:721-728.
9. Daman L, Lieberman P, Ganier M και συν.. Localized heat urticaria. J Allergy Clin Immunol 1978; 61:273-278.
 10. Johansson EA, Reunala T, Koskimies S και συν.. Localized heat urticaria associated with a decrease in serum complement factor B (C3 proactivator). Br J Dermatol 1984; 110:227-231.
 11. Baba T, Nomura K, Hanada K και συν.. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine Br J Dermatol 1998; 138:326-328.
 12. Leigh IM, Ramsay CA. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat. Br J Dermatol 1975; 92:191-194.
 13. Higgins EM, Friedmann PS. Clinical report and investigation of a patient with localized

