

## ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ

### ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ ΑΠΟ ΑΣΚΗΣΗ

*Δημήτριος Καλογερομήτρος†  
Αικατερίνη Τυλιγάδα*

#### Ορισμός – Ταξινόμηση

Η αναφυλαξία από άσκηση (Exercise Induced Anaphylaxis, EIA) αποτελεί μια μορφή αναφυλαξίας, εκδηλούμενη κατά την αυξημένη φυσική δραστηριότητα. Όταν τα επεισόδια σχετίζονται με προηγούμενη (εντός 4ώρου) λήψη φαγητού και δεν εξαρτώνται αποκλειστικά μόνο από την άσκηση ή μόνο τη λήψη τροφής, τότε το σύνδρομο ονομάζεται εξαρτώμενη από τροφή αναφυλαξία από άσκηση (Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis FDEIA). Η τροφοεξαρτώμενη μορφή, η οποία είναι και η συχνότερη, διακρίνεται σε:

- Ειδική όταν οφείλεται σε κατανάλωση συγκεκριμένης τροφής και σε
- Μη ειδική όταν δεν υπάρχει συσχέτιση με συγκεκριμένη τροφή<sup>1</sup>.

Μια τρίτη μορφή αναφυλαξίας από άσκηση εκδηλώνεται μόνο εφόσον προηγηθεί της άσκησης λήψη φαρμάκου κυρίως της κατηγορίας των ΜΣΑΦ.

Η αναφυλαξία από άσκηση, μπορεί να εκληθεί από κάθε έντονη σωματική δραστηριότητα, κυρίως όμως το τρέξιμο, το τένις, τον χορό, το κοιλύμπι, το ποδόσφαιρο και τα αθλήματα ανταγωνισμού. Μάλιστα αρκετοί από τους ασθενείς αθλούνται συστηματικά. Παρόλα αυτά, μικρός αριθμός ασθενών έχει αντιδράσει και με ήπια σωματική δραστηριότητα, πχ βόλτα. Έχουν περιγραφεί και κληρονομικές μορφές της νόσου, χωρίς να είναι γνωστός ο τρόπος μεταβίβασης<sup>2</sup>.

#### Επιδημιολογία

Η συχνότητα της EIA είναι άγνωστη. Μπορούν να προσβληθούν όλες οι ηλικίες, συχνότερα όμως η 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> δεκαετία

ζωής και κυρίως οι γυναίκες. Αν και αναφέρονται θάνατοι από EIA, ο κίνδυνος είναι εξαιρετικά χαμηλός. Σε αυτό συντελεί και το γεγονός ότι, τις περισσότερες φορές οι ασθενείς αισθανόμενοι τα πρώιμα στάδια του επεισοδίου διακόπτουν την άσκηση και περιορίζουν την εξέλιξή του. Οι ασθενείς με EIA εμφανίζουν επιπλέον μεγαλύτερα ποσοστά ατοπίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>3</sup>.

#### Αιτιολογία – Παθογένεια

Μια πλειάδα τροφών έχουν ενοχοποιηθεί ως υπεύθυνες για πρόκληση ειδικής FDEIA, με τη γαρίδα, τα οστρακοειδή, το σέλινο, τα σιτηρά να αποτελούν τα συχνότερα, ενώ έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις οφειλόμενες σε αυγό, ροδάκινο, σταφύλι, ξηρούς καρπούς, ρεβύθια, ρόδι, αχλάδι, σόγια και σαλιγκάρια.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της EIA αποδίδονται σε μαζική αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων. Η άσκηση συντελεί στη μείωση του ουδού ενεργοποίησης των κυττάρων αυτών, πιθανώς επιδρώντας στη σταθερότητα της μεμβράνης, με αποτέλεσμα να καθίσταται πιο εύκολη η αποκοκκίωσή τους και η απελευθέρωση των υπεύθυνων για την αναφυλαξία μεσολαβητών<sup>4</sup>. Ο ακριβής πάντως μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί.

Όταν στην πυροδότηση εμπλέκεται συγκεκριμένο τρόφιμο, η αντίδραση είναι, εν μέρει τουλάχιστον, IgE μεσολαβούμενη. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από την ανεύρεση ειδικών IgE, τόσο με τις δερματικές δοκιμασίες (in vivo έλεγχος) όσο και με τον εργαστηριακό έλεγχο RAST (in vitro έλεγχος).

Μελέτες σε ασθενείς με FDEIA έδειξαν ότι

### Πίνακας 1. Εκληυτικοί παράγοντες στην αναφυλαξία από άσκηση

- Τροφές (ποσότητα, είδος και συνδυασμός) στην τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία από άσκηση
- Άσκηση (ένταση, είδος, διάρκεια, χρονική συσχέτιση με γεύμα)
- Γενική κατάσταση (κόπωση, ίωση, stress, έμμηνος ρύση)
- Φάρμακα (ασπιρίνη και ΜΣΑΦ)
- Αλκοόλ
- Ατμοσφαιρικές συνθήκες / εποχή

η άσκηση μέσω αύξησης της εντερικής διαπερατότητας, οδηγεί στη μεγαλύτερη απορρόφηση μικρομοριακών κυρίως αλλεργιογόνων, ενδεχομένως και προϊόντων ατελιούς πέψης<sup>5</sup>. Τα αλλεργιογόνα αυτά σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς, θα προκαλέσουν στη συνέχεια IgE μεσοληβούμενη αντίδραση, και αυτό εξηγεί γιατί μόνο ο συνδυασμός τροφής και άσκησης μπορεί να οδηγήσει τους συγκεκριμένους ασθενείς σε αντίδραση.

Ο ρόλος των ΜΣΑΦ στην εκδήλωση της αναφυλαξίας από άσκηση, μπορεί να δικαιολογηθεί με δύο μηχανισμούς:

- α) την περαιτέρω αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και
- β) την απευθείας ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων από τα φάρμακα αυτά<sup>6</sup>.

Η απελευθέρωση της ισταμίνης και των υπόλοιπων μεσοληβητών (προσταγλανδίνες και ηευκοτριένια), έχει ως αποτέλεσμα τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών (βρογχόσπασμος, γαστρεντερικά ενοχλήματα) καθώς και την αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας (κνίδωση αγγειοοίδημα, υπόταση).

Έχει παρατηρηθεί ότι η ΕΙΑ μπορεί να επηρεάζεται από τις συνθήκες του περιβάλλοντος ή την κατάσταση του οργανισμού (Πίνακας 1).

Σε ορισμένες περιπτώσεις τα επεισόδια εκληύονται μόνο εφόσον η άσκηση πραγματοποιείται σε περιβάλλον υψηλής θερ-

μοκρασίας και υγρασίας ή στο κρύο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν επανειλημμένα επεισόδια, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ιδίως τους καλοκαιρινούς μήνες. Επιπλέον διάφοροι παράγοντες μπορεί να συντελέσουν στην εκδήλωση της νόσου, όπως η λήψη ΜΣΑΦ<sup>6</sup>, η ποσότητα της λαμβανόμενης τροφής<sup>7</sup>, η λήψη αλκοόλ. Στις γυναίκες τα επεισόδια αυτά ενδεχομένως να είναι εντονότερα και συχνότερα προ και κατά την έμμηνο ρύση.

### Κλινική εικόνα - Φυσική πορεία

Τα συμπτώματα της ΕΙΑ τυπικά ξεκινάνε πέντε λεπτά μετά την έναρξη της άσκησης, αλλή ενδεχομένως να ξεκινήσουν και μετά το τέλος της. Οι Sheffer και Austen περιέγραψαν 4 διαδοχικές φάσεις στην εξέλιξη της κλασικής αναφυλαξίας από άσκηση<sup>8</sup>.

Η πρόδρομη φάση χαρακτηρίζεται από κνησμό, έξαψη, αίσθημα κόπωσης και γενικευμένο ερύθημα.

Στην επόμενη φάση παρατηρείται εμφάνιση γιγαντιαίων κνιδωτικών πομφών διαμέτρου 10-15 cm, οι οποίοι γρήγορα γενικεύονται και ενδεχομένως αγγειοοίδημα χειλιών, βλεφαρών, παλαμών και πελμάτων.

Το επόμενο στάδιο, το οποίο μπορεί να διαρκέσει έως και 4 ώρες, χαρακτηρίζεται από σημεία και συμπτώματα υπότασης, συριγμό, δύσπνοια, κοιλιακά άλγη, ναυτία και εμέτους.

Το τελικό στάδιο χαρακτηρίζεται από την αποδρομή των παραπάνω συμπτωμάτων, με επίμονη όμως κνίδωση και κεφαλαλγία, που μπορεί να διαρκέσουν ως και 74 ώρες.

Ως προς τη συχνότητα των εκδηλώσεων, ο κνησμός αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα, αφού περιγράφεται από το 92% των ασθενών, ενώ η κνίδωση και το αγγειοοίδημα εμφανίζονται στο 86% και 72% αντίστοιχα. Σχεδόν ο ένας στους τρεις θα αναπτύξει στη συνέχεια βάρος στο στήθος ή απώλεια συνείδησης. Τέλος ο ένας στους τέσσερις θα έχει συμπτώματα από το γαστρεντερικό<sup>9</sup>. Στο 10% των περιστατικών, αντί των μεγάλων κνιδωτικών πομφών, εμφανίζονται μικρότεροι πομποί, όμοιοι με αυτούς της χολινεργικής κνίδωσης. Αυτή η παραλλαγή της αναφυλαξίας από άσκηση, δε σχετίζεται με τη χολινεργική κνίδωση και έχει την ίδια πορεία με την κλασική μορφή.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση βασίζεται πρωτίστως στο ιστορικό. Εφόσον υποπτευόμαστε συγκεκριμένη τροφή, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε αλλεργιολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει τις δερματικές δοκιμασίες, με φρέσκα τρόφιμα και εμπορικά εκχυλίσματα και την αναζήτηση των ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών στον ορό του ασθενούς με τη μέθοδο RAST. Η μέτρηση της ολικής τρυπτάσης ορού, αποτελεί εξαιρετικά χρήσιμο μέσο για την επιβεβαίωση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου, αλλά πρέπει να γίνεται εντός 6 ωρών από τη στιγμή του επεισοδίου. Σημειώνεται ότι δεν ανευρίσκεται σε όλες τις περιπτώσεις EIA αυξημένη τρυπτάση ορού.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης, παρέχεται μόνο με τη δοκιμασία πρόκλησης, κατά την οποία προσπαθούμε να αναπαράγουμε το αναφυλακτικό επεισόδιο, μιμούμενοι τις συνθήκες υπό τις οποίες

εκλήθηκε, όπως αυτές προκύπτουν από το ιστορικό. Η μέθοδος αυτή που προϋποθέτει την άσκηση του ασθενούς ενώπιον ιατρικής ομάδας, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε δύσκολες διαγνωστικά περιπτώσεις και πάντα με τον κατάλληλο εξοπλισμό για την αντιμετώπιση ενδεχόμενης αναφυλακτικής αντίδρασης. Για τη δοκιμασία άσκησης χρησιμοποιείται πρωτόκολλο παρόμοιο με αυτό της δοκιμασίας κοπώσεως για τη διάγνωση στεφανιαίας νόσου<sup>10</sup>. Δυστυχώς, ακόμα και με τη δοκιμασία άσκησης, μόνο το 70% των περιστατικών EIA θα επιβεβαιωθεί τελικά. Τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα πιθανώς να οφείλονται σε ανεπαρκή λήψη τροφής (αναφέρθηκε ήδη η εξάρτηση της FDEIA και από την ποσότητα της τροφής), ενώ θα πρέπει να εξεταστούν τόσο το είδος της άσκησης, όσο και οι λοιποί παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με προηγούμενα επεισόδια (βλ Πίνακα 1). Σε περιπτώσεις όπου η δοκιμασία άσκησης είναι αρνητική αλλά η υποψία παραμένει ισχυρή, θα μπορούσε η δοκιμασία να επαναληφθεί με τη λήψη ΜΣΑΦ, ακόμα και αν αυτό δε δικαιολογείται από το ιστορικό. Τέλος για τον αποκλεισμό της χολινεργικής κνίδωσης μπορεί να εφαρμοστεί και η δοκιμασία εμβύθισης σε ζεστό νερό, όπως περιγράφεται στο σχετικό κεφάλαιο.

### Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της αναφυλαξίας από άσκηση, περιλαμβάνει όλες τις απαραίτητες κινήσεις που ακολουθούνται σε κάθε επεισόδιο συστηματικής αναφυλαξίας, με κυριότερο μέλημα την υποστήριξη της κυκλοφορίας (ύπτια θέση, κρυσταλλοειδή σε ταχεία χορήγηση), τη διασφάλιση της βατότητας των αεραγωγών και την υποστήριξη του αναπνευστικού (χορήγηση O<sub>2</sub>). Αναντικατάστατη θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η αδρεναλίνη, η οποία πρέπει να χορηγείται άμεσα σε κάθε ένδειξη

υπότασης ή αναπνευστικής δυσχέρειας, ενώ ενδεχομένως να χρειαστούν επαναληπτικές δόσεις κάθε 5-15 λεπτά. Επιπλέον, χορηγούνται και βρογχοδιασταλτικά όταν διαπιστώνεται βρογχόσπασμος. Τα αντιισταμινικά και τα στεροειδή αποτελούν θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής και χορηγούνται μόνον εφόσον εξασφαλιστούν τα προηγούμενα. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα μέτρα αποφυγής, ιδίως στην περίπτωση της τροφοεξαρτώμενης αναφυλαξίας από άσκηση. Ο ασθενής που πρόκειται να ασκηθεί, θα πρέπει να αποφεύγει τα γεύματα και το αλκοόλ τις προηγούμενες 4 και 6 ώρες αντίστοιχα, ενώ για τα ΜΣΑΦ η αποφυγή πρέπει να είναι 12ωρη. Η αποφυγή των γευμάτων από μόνη της, οδηγεί στην αποφυγή αντιδράσεων στο ένα τρίτο των ασθενών<sup>9</sup>. Στην ειδική τροφοεξαρτώμενη μορφή, όπου ενοχοποιείται συγκεκριμένη τροφή, συστήνεται η αποφυγή και κάθε άλλης τροφής, για την οποία ανιχνεύεται ειδική IgE, τις 4 ώρες που προηγούνται της άσκησης<sup>11</sup>. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η άσκηση σε ζεστό και υγρό ή ψυχρό περιβάλλον, όταν το ιστορικό υποδεικνύει συσχέτιση των περιβαλλοντικών συνθηκών. Μάλιστα, σχεδόν οι μισοί αθλητές καταφέρνουν να ελαττώσουν τις αντιδράσεις, αποφεύγοντας την άσκηση σε ακραίες θερμοκρασίες και σε αυξημένη υγρασία<sup>9</sup>. Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν σε συστηματική βάση επεισόδια αναφυλαξίας μετά την άσκηση και εφόσον συνεχίσουν να ασκούνται, θα πρέπει να φέρουν πάντα μαζί τους αυτο-χορηγούμενη ένεση αδρεναλίνης και να έχουν πάντα συνοδό ενήμερο ως προς την πάθηση και τη χρήση αδρεναλίνης. Τα αντιισταμινικά ενδεχομένως είναι χρήσιμα, ως προληπτική θεραπεία, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά τους με μεγάλες μελέτες. Έχει προταθεί και η λήψη χρωμογλυκικού νατρίου πριν την

άσκηση, για τον έλεγχο των επεισοδίων, καθώς συμβάλλει στη σταθερότητα της μεμβράνης των σιτευτικών κυττάρων<sup>12</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 ;129:19–26.
2. Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1987; 68: 257–259.
3. Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12:559–569.
4. Kivity S, Sneh E, Greif J, και συν.. The effect of food and exercise on the skin response to compound 48/80 in patients with food-associated exercise-induced urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1155–1158.
5. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, και συν.. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:461-466.
6. Harada S, Horikawa T, Ashida M, και συν.. Aspirin enhances the induction of type 1 allergic symptoms when combined with food and exercise in patient with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145:336–339.
7. Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, και συν.. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998; 138:898–900.
8. Sheffer AL, Austen KF. Exercise - induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 1980; 66:106-111.
9. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, και συν.. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 123–127.
10. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, και συν.. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963;32:742-756.
11. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18:455-463.
12. Sugimura T, Tananari Y, Ozaki Y, και συν.. Effect of oral sodium cromoglycate in 2 children with food-dependent exercise-induced anaphylax-

## ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

### Ορισμός-Ταξινόμηση

Η χολινεργική κνίδωση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μικρών πομφών (1-3mm), κνησμού και ερυθήματος μετά από αύξηση της θερμοκρασίας σώματος. Ο εκλυτικός παράγοντας είναι η άσκηση, η έντονη συναισθηματική φόρτιση, το μπάνιο με ζεστό νερό, έντονα γευστικά ερεθίσματα (π.χ. πικάντικες τροφές), κατάνάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνεύματος και γενικότερα οποιοδήποτε ερέθισμα που μπορεί να προκαλέσει υπερθέρμανση του σώματος<sup>1,2</sup>.

Σύμφωνα με την τελευταία ομοφωνία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) η χολινεργική κνίδωση δεν κατατάσσεται στις φυσικές κνιδώσεις, αφού στις φυσικές κνιδώσεις ο εκλυτικός παράγοντας είναι κάποιο εξωτερικό «φυσικό» ερέθισμα όπως, το κρύο, η ζέστη, η ηλιακή ακτινοβολία, η τριβή, η πίεση και η δόνηση, ενώ στη χολινεργική κνίδωση είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος<sup>3</sup>.

Ιστορικά οι πρώτες αναφορές χολινεργικής κνίδωσης γίνονται το 1924 από τον Duke, που εμφάνισε πομφούς μετά από άσκηση και μετά από επίθεση θερμού ερεθίσματος στο δέρμα. Το 1936 ο Grant ανέφερε έξι περιστατικά με ανάλογη κλινική εικόνα<sup>4,5</sup>.

Όσον αφορά την ταξινόμηση, έχει προταθεί ένας διαχωρισμός της χολινεργικής κνίδωσης, με βάση κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά, σε δύο τύπους (Πίνακας 1).

### Επιδημιολογία

Η χολινεργική κνίδωση αποτελεί το 5% όλων των χρόνιων κνιδώσεων και εάν

λάβουμε υπ' όψει την παλαιότερη ταξινόμηση απαντάται στο 30% των φυσικών κνιδώσεων<sup>6</sup>. Περίπου το 15% του γενικού πληθυσμού θα παρουσιάσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο χολινεργικής κνίδωσης κατά τη διάρκεια της ζωής του<sup>7</sup>. Εμφανίζεται κυρίως σε νεαρή ηλικία (2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> δεκαετία), χωρίς προτίμηση φύλου, συνυπάρχει με άλλες φυσικές κνιδώσεις και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οικογενούς χολινεργικής κνίδωσης με αποκλειστική συμμετοχή των ανδρών της οικογένειας<sup>1,2,8,9</sup>.

### Αιτιολογία-Παθογένεια

Ο ακριβής μηχανισμός της χολινεργικής κνίδωσης είναι πολυπαραγοντικός και δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Κομβικό ρόλο έχει η ισταμίνη καθώς και κάποια πρωτεΐνη στον ορό (αυτοαντισωμάτα έναντι της IgE ή έναντι των υποδοχέων της IgE ή αυτοαντιγόνα) που μπορεί να μεταφερθεί παθητικά σε υγιείς μάρτυρες<sup>10-13</sup>. Αυξημένα επίπεδα ισταμίνης έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με χολινεργική κνίδωση μετά από άσκηση. Αυτό το εύρημα αναδεικνύει τον σημαίνοντα ρόλο της ισταμίνης και της αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων στην παθογένεση της χολινεργικής κνίδωσης<sup>14,15</sup>.

Επίσης η υποδόρια έγχυση μεταχολίνης προκαλεί σε ορισμένους ασθενείς με χολινεργική κνίδωση τοπικό σχηματισμό μικρών πομφών, ενώ η τοπική έγχυση ατροπίνης (ανταγωνιστής της μεταχολίνης) αναστέλλει την έκθεση των πομφών. Βέβαια ο ακριβής ρόλος των χολινεργικών μεσοπαθνητών δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί και στους ασθενείς με χολινεργική κνίδωση ίσως υπάρχει αύξηση των μουσκαρινικών υποδοχέων ή ακόμα και

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση της χολινεργικής κνίδωσης

	<b>Τύπος 1 (μη θυλακιώδης)</b>	<b>Τύπος 2 (θυλακιώδης)</b>
Δοκιμασία αυτόηλογου ορού	όχι	ναι
Δοκιμασία αυτόηλογου Ιδρώτα	ναι	όχι
Δορυφορικοί πομφοί μετά την υποδόρια έγχυση ακετυλοχολίνης	ναι	όχι
Εντόπιση	Ιδρωτοποιοί αδένες	Τριχωτό θύλακα

αύξηση της συγκέντρωσης της ακετυλοχολίνης στις νευρικές συνάψεις λόγω μειωμένης λειτουργικότητας της χολινεστεράσης<sup>16</sup>. Ορισμένοι ερευνητές δεν μπορούν να αποκλείσουν το ενδεχόμενο άμεσης ή έμμεσης (μέσω διέγερσης των ιδρωτοποιών αδένων) αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων από τους χολινεργικούς μεσοπλαβητές<sup>17</sup>.

Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί δύο μοντέλα για τον σχηματισμό των πομφών στη χολινεργική κνίδωση:

**Τύπος 1:** Υπάρχει υπερευαισθησία στον ιδρώτα και κατά την εφίδρωση του ασθενή παρατηρείται υπερέκκριση ιδρώτα από τους ιδρωτοποιούς αδένες με αποτέλεσμα την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και των σχηματισμό των πομφών (μη θυλακιώδης χολινεργική κνίδωση).

**Τύπος 2:** Δεν υπάρχει υπερευαισθησία στον ιδρώτα και η αύξηση της θερμοκρασίας σώματος που απελευθερώνει ακετυλοχολίνη στις νευρικές απολήξεις, σε συνδυασμό με την παρουσία μη ταυτοποιημένων πρωτεϊνών ορού προκαλεί αποκοκκίωση σιτευτικών κυττάρων γύρω από το τριχοφόρο θυλάκιο και σχηματισμό πομφών (θυλακιώδης χολινεργική κνίδωση)<sup>18</sup>.

Υπερευαισθησία στον ιδρώτα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1953 από τον

Sulzburger σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και το 1994 οι Adachi και συν. παρατήρησαν ότι ασθενείς με χολινεργική κνίδωση εμφανίζουν υπερευαισθησία στον ιδρώτα τους<sup>18,22,23</sup>. Έχει παρατηρηθεί θετική δοκιμασία αυτόηλογου ιδρώτα σε συγκεντρώσεις 1/50 και 1/100 σε ορισμένους ασθενείς με χολινεργική κνίδωση και έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς αυτούς υπάρχει απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα μετά από έγχυση του αυτόηλογου ιδρώτα<sup>24,25</sup>. Αυτά τα ευρήματα τεκμηριώνουν IgE μεσοπλαβούμενη αντίδραση σε κάποια πρωτεΐνη και οι Tanaka και συν. κατάφεραν και ταυτοποίησαν ορισμένες πρωτεΐνες του ιδρώτα που έχουν μοριακό βάρος από 15 μέχρι 30 kD<sup>26</sup>.

Επίσης παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς ότι κατά τη δοκιμασία πρόκλησης χολινεργικής κνίδωσης με άσκηση, η έκθεση των πομφών γίνεται κυρίως σε περιοχές έντονης τριχοφυΐας (κάτω άκρα) και ότι αυτή η ομάδα ασθενών έχει αρνητική δοκιμασία αυτόηλογου ιδρώτα αλλά θετική δοκιμασία αυτόηλογου ορού. Αντίθετα, οι ασθενείς με έκθεση πομφών σε μέρη του σώματος με λιγότερη τριχοφυΐα, όπως η πλάτη έχουν θετική δοκιμασία αυτόηλογου ιδρώτα και αρνητική δοκιμασία αυτόηλογου ορού<sup>1,18</sup>.

### Κλινική εικόνα - Φυσική πορεία

Το παθογνωμικό κλινικό χαρακτηριστικό της χολινεργικής κνίδωσης είναι η έκθυση πολλών μικρών πομφών «δίκην κεφαλής καρφίτσας» με σύνοδο κνησμό, διαμέτρου 1-3 χιλ που εμφανίζονται με την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος μετά από άσκηση, ζεστό μπάνιο κ.α. και διαρκούν από μερικά λεπτά έως μία με δύο ώρες (Εικόνα 1). Οι βλάβες αρχικά εμφανίζονται στο λαιμό και τον κορμό, στη συνέχεια συρρέουν και επεκτείνονται στα άκρα και το πρόσωπο, ενώ πολλές φορές το ερύθημα υπερτερεί του επάρματος. και δεν εμφανίζεται στις παλάμες και τα πέλματα (Εικόνα 2). Πολλοί ασθενείς αναφέρουν αίσθημα τοπικού καύσου πριν την έκθυση των πομφών ενώ σπάνια είναι η εμφάνιση αγγειοιδήματος καθώς και η συστηματική συμμετοχή με υπόταση και βρογχόσπασμο<sup>1-3,8,15,19-21</sup>.

Η χολινεργική κνίδωση πρέπει να διαφοροδιαγνώσκεται από την αναφυλαξία από άσκηση, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις οι δύο οντότητες μπορούν να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή<sup>27</sup>. Στην αναφυλαξία από άσκηση ο εκλυτικός παράγοντας είναι μόνο η άσκηση, οι σχηματιζόμενοι

πομφοί είναι μεγαλύτερης διαμέτρου και η κλινική εικόνα είναι πιο σοβαρή σε σχέση με τη χολινεργική κνίδωση αφού υπάρχει συστηματική συμμετοχή<sup>28</sup>.

Τέλος, υπάρχουν πολλές αναφορές για ασθενείς με επίκτητη ιδιοπαθή γενικευμένη ανιδρωσία που πάσχουν από χολινεργική κνίδωση, κάτι που έχει αποδοθεί στην υπερχειρίση του ιδρώτα στο δέρμα λόγω της απόφραξης του πόρου του ιδρωτοποιού αδέν<sup>29,30</sup>.

Από επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι ο μέσος όρος διάρκειας της χολινεργικής κνίδωσης είναι 7,5 (3-16έτη), ενώ μόνο το 31% των ασθενών είχε την νόσο για περισσότερο από 10 έτη<sup>2,31</sup>.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Όπως σε όλες τις κνιδώσεις η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι θεμελιώδους σημασίας για τη σωστή προσέγγιση της χολινεργικής κνίδωσης. Εκτός από το ιστορικό και τη διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών αυτόλογου ορού και αυτόλογου ιδρώτα γίνονται και ειδικές προκλήσεις που σκοπό έχουν την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος.



**Εικόνα 1.** Τυπικό εξάνθημα ασθενούς με χολινεργική κνίδωση.



**Εικόνα 2.** Ασθενής με χολινεργική κνίδωση μετά από άσκηση μέχρι την εμφάνιση εφίδρωσης.

### **A) Δερματική δοκιμασία μεταχολίνης**

Η ενδοδερμική χορήγηση 0.01mg μεταχολίνης μέσω 0,1ml φυσιολογικού ορού προκαλεί τοπική έκθυση πομφών στο 1/3 των ασθενών με χολινεργική κνίδωση<sup>2,30</sup>.

### **B) δοκιμασία άσκησης**

Πριν την εκτέλεση της άσκησης πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ατομικό αναπνευστικό με έμφαση σε καρδιοπνευμονικά και αναπνευστικά προβλήματα. Για την άσκηση χρησιμοποιούνται κυλιόμενος τάπητας ή εργονομικό ποδήλατο και είναι χρήσιμο να γίνεται σε ζεστό δωμάτιο και ο ασθενής να είναι ντυμένος με ζεστά ρούχα. Η άσκηση διαρκεί μέχρι ο εξεταζόμενος να ιδρώσει και ο μέγιστος χρόνος είναι 15 λεπτά. Θετική θεωρείται η δοκιμασία εάν σχηματιστούν πομποί εντός 10 λεπτών από το περάτωμα της δοκιμασίας. Η συγκεκριμένη δοκιμασία χρησιμοποιείται και ως δείκτης παρακολούθησης της θεραπείας<sup>31</sup>.

### **Γ) Δοκιμασία βύθισης σώματος σε θερμό νερό**

Είναι η δοκιμασία εκλογής για τη διάγνωση

της χολινεργικής κνίδωσης, αλλά λόγω της δυσκολίας εκτέλεσης δεν χρησιμοποιείται συχνά. Συνιστάται στη βύθιση του σώματος σε μία μπανιέρα με νερό στους 42°C για 15 λεπτά έτσι ώστε η θερμοκρασία του σώματος να αυξηθεί τουλάχιστον κατά ένα βαθμό Κελσίου. Θετική θεωρείται η δοκιμασία εάν σχηματιστούν πομποί εντός 10 λεπτών από τη περάτωση της δοκιμασίας<sup>31</sup>.

### **Αντιμετώπιση**

Ο ασθενής που πάσχει από χολινεργική κνίδωση πρέπει να ενημερωθεί λεπτομερώς για την νόσο, έτσι ώστε να κατανοήσει τη χρησιμότητα των προληπτικών μέτρων και να ακολουθήσει την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή. Κομβική σημασία στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου είναι η αποφυγή των εκληκτικών παραγόντων.

### **Φαρμακευτική Αντιμετώπιση**

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση βασίζεται κυρίως στα αντιισταμινικά με σημαντικότερο αντιπρόσωπο τα νεότερα μη κατασταλτικά αντιισταμινικά, ενώ ικανοποιητικά αποτελέσματα έχει και η υδροξυζίνη

(25mgx4)<sup>8,32</sup>. Εκτός από τα κλασικά αντιισταμινικά έχουν γίνει μελέτες με σταθεροποιητές της μεμβράνης των σιτευτικών κυττάρων, όπως το κετοτιφαίνιο αλλήλα και με αντιχολινεργικά, με πτωχά όμως αποτελέσματα<sup>33</sup>.

Σε περιπτώσεις εμμένουσας χολινεργικής κνίδωσης ανθεκτικής στην κλασική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί, υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, το ανδρογόνο νταναζόλη<sup>34,35</sup>. Επίσης σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστηματικής συμμετοχής και δεν υπάρχει καρδιολογική αντένδειξη ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχε η χορήγηση β αδρενεργικού ανταγωνιστή, όπως η προπρανολόλη<sup>36-38</sup>.

Τέλος τα τελευταία χρόνια, σε μικρό αριθμό ασθενών, έχει επιχειρηθεί ο έλεγχος της νόσου με υποδόρια χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος ομαλιζουμάμπη, με αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενώ υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για «απευαισθητοποίηση» με αυτόλογο ιδρώτα σε ασθενείς με υπερευαισθησία στον ιδρώτα<sup>39-41</sup>.

### **Μη Φαρμακευτική Αντιμετώπιση**

Σε δύσκολες περιπτώσεις συμπληρωματικά της φαρμακευτικής αγωγής έχει επιχειρηθεί η πρόκληση «ανοχής», με βασικό όμως μειονέκτημα τον κίνδυνο συστηματικής συμμετοχής. Πιο συγκεκριμένα δύο με τρεις ώρες μετά τη λήψη αντιισταμινικού η αντιλευκοτριενικού (μοντελουκάστη) ο ασθενής κάνει ζεστό μπάνιο με αποτέλεσμα να μην εμφανίζει κνίδωση για διάστημα 24ωρών<sup>1</sup>.

### **Βιβλιογραφία**

1. Moore-Robinson M, Warin RP. Some clinical aspects of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1968; 80:794-799.
2. Hirschmann JV, Lawlor F, English JSC και συν.. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1987; 123:462-467.

3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C και συν.. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64:1417-1426.
4. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. *JAMA* 1924; 83:3-9.
5. Grant RT, Pearson RSB, Comeau WJ. Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise, and by warming the body. *Clin Sci* 1936; 2:253-72.
6. Poon E, Seed PT, Greaves MW και συν.. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140:667-671.
7. Matthews CN, Kirby JD, James J και συν.. Dermographism: reduction in wheal size by chlorpheniramine and hydroxyzine. *Br J Dermatol* 1973; 88:279-282.
8. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S και συν.. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:978-981.
9. Onn A, Levo Y, Kivity S. Familial cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:847-849.
10. Illig L, Heinicke A. Zur Pathogenese der cholinergischen Urticaria. IV. Zur Frage einer echten Antigen-Antiko Reaktion. *Arch Klin Exp Dermatol* 1967; 229:360-371.
11. Valenta R, Seiberler S, Natter S και συν.. Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:432-437.
12. Hide M, Francis DM, Grattan CE και συν.. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-1604.
13. Grattan CE, Francis DM, Hide M και συν.. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
14. 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.
15. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF και συν.. Release of mast-cell mediators and al-

- terations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *N Engl J Med* 1980; 302:604-608.
16. Shelley WB, Shelley CD, Ho AKS. Cholinergic urticaria: acetylcholine-receptor dependent immediate-type hypersensitivity reaction to copper. *Lancet* 1983; 1:843-6.
  17. Fantozzi R, Masini E, Blandina P και συν.. Release of histamine from rat mast cells by acetylcholine. *Nature* 1978; 273:473-474.
  18. Tastuya Horikawa, Atsushi Fukunaga, Chikako Nishigori. New Concepts of Hive Formation in Cholinergic Urticaria. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009; 9:273-279.
  19. Kounis NG, McMahan RG. Cholinergic urticaria with systemic manifestations. *Annals of Allergy* 1975; 35:143-145.
  20. Czarnetzki BM, Galinski C, Meister R. Cutaneous and pulmonary reactivity in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1984; 110:587-590.
  21. Petalas K, Kontou-Fili K, Gratziou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:416-421.
  22. Sulzburger MB, Herrmann FAB, Strauss MB. Studies of sweating. VI. On the urticarigenic properties of human sweat. *J Invest Dermatol* 1953; 21: 293-303.
  23. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994; 7:142-149.
  24. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K και συν.. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:397-402.
  25. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K και συν.. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol* 2008; 60:426-428.
  26. Tanaka A, Tanaka T, Suzuki H και συν.. Semi-purification of the immunoglobulin E-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2006; 15:283-290.
  27. Kaplan AP, Natbony SF, Tawil AP και συν.. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:319-324.
  28. Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER και συν.. Exercise-induced anaphylaxis. A distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 73:311-316.
  29. Itakura E, Urabe K, Yasumoto S και συν.. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000; 143:1064-1066.
  30. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T και συν.. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatol* 2002; 204:173-178.
  31. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1978; 98:47-51.
  32. Orfan NA, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71:205-12.33. Mc Clean SP, Arreaza EE, Lett-Brown MA και συν.. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:738-41.
  34. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Cholinergic pruritus, erythema and urticaria: a disease spectrum responding to danazol. *Br J Dermatol* 1989; 121:235-237.
  35. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW και συν.. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116:553-6.
  36. Ammann P, Surber E, Bertel O. Beta blocker therapy in cholinergic urticaria. *Am J Med* 1999; 107:191.
  37. Pachor ML, Lunardi C, Nicolis F και συν.. Utilita del propranololo nel trattamento dell'orticaria colinergica. *La Clinica Terapeutica* 1987; 120:205-210.
  38. Conway MJ. A beta-adrenergic blocker for cholinergic urticaria. *Practitioner* 1982; 226:940-941.
  39. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T και συν.. Successful treatment of cholinergic urticaria with antiimmunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63:247-249.
  40. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 35:127-129.
  41. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H και συν.. Cholinergic urticaria successfully treated by im-

## ΥΔΑΤΟΓΕΝΗΣ ΚΝΙΔΩΣΗ

### Ορισμός- Ταξινόμηση

Πρόκειται για σπάνια μορφή κνίδωσης, κατά την οποία η επαφή με το νερό, οποιασδήποτε θερμοκρασίας και σύστασης, προκαλεί την εμφάνιση πομφών που είναι συνήθως μικροί, βλατιδώδεις και έντονα κνησμώδεις και μοιάζουν με τους πομφούς που παρατηρούνται στη χολινεργική κνίδωση<sup>1</sup>. Παλαιότερα ταξινομούταν στις φυσικές κνιδώσεις, με βάση όμως τις νεότερες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Ανοσοολογίας και Κλινικής Αλλεργιολογίας, περιγράφεται ως ανεξάρτητη κνιδωτική διαταραχή<sup>2</sup>.

Διακρίνουμε δύο μορφές της νόσου.

- Η επίκτητη μορφή, που είναι πιο συχνή
- Η κληρονομούμενη μορφή

### Επιδημιολογία

Αποτελεί τη σπανιότερη μορφή κνίδωσης, με λιγότερες από 40 καταγεγραμμένες περιπτώσεις παγκοσμίως<sup>3</sup>. Προσβάλλει συνήθως νεαρούς ενήλικες, αν και έχει περιγραφεί και σε παιδιά. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις η υδατογενής κνίδωση είναι κληρονομούμενη.

### Αιτιολογία- Παθογένεια

Η παθογένεση της νόσου είναι άγνωστη. Έχει διαπιστωθεί τοπικά, μετά από πρόκληση, αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και απελευθέρωση ισταμίνης<sup>4,5</sup>. Πιθανολογείται η ύπαρξη επιδερμικού αντιγόνου, το οποίο μεταφερόμενο με το νερό ενεργοποιεί τα σιτευτικά κύτταρα του δέρματος, οδηγώντας στην αποκοκκίωσή τους<sup>6</sup>.

### Κλινική Εικόνα

Στους ασθενείς αυτούς, η επαφή με νε-

ρό οποιασδήποτε θερμοκρασίας, προκαλεί κνιδωτικές βλάβες μικρής συνήθως διαμέτρου και σε μεγαλύτερη απόσταση σε σχέση με τις παρατηρούμενες κατά τη χρόνια κνίδωση<sup>7,8</sup>. Οι βλάβες προκαλούνται από κάθε μορφή ύδατος, ακόμα και από τα δάκρυα ή τον ιδρώτα του ασθενούς ή την υγρασία στην ατμόσφαιρα.

Οι βλάβες εμφανίζονται εντός λίγων λεπτών, κυρίως στον κορμό και τον τράχηλο, αφήνοντας ελεύθερο το πρόσωπο. Έχουν παρατηρηθεί όμως και εντοπισμένες μορφές κυρίως στις άκρες χείρες, το πρόσωπο, το στήθος, τους ώμους κτλ. Εξαιρετικά σπάνια είναι η εμφάνιση υδατογενούς κνίδωσης, με συστηματικές εκδηλώσεις, όπως ο συριγμός και η κεφαλαλγία. Επιπλέον, μπορεί να συνδυάζεται με φυσικές κνιδώσεις, όπως ο δερμογραφισμός και η κνίδωση εκ ψύχους, καθώς και με χρόνια κνίδωση. Υπάρχει αναφορά ενός περιστατικού στη βιβλιογραφία όπου συνυπήρχε υδατογενής και χολινεργική κνίδωση<sup>9</sup>.

### Διαγνωστική Προσέγγιση

Όπως σε κάθε μορφή κνίδωσης, η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού παίζει πρωτεύοντα ρόλο. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την αναπαραγωγή των συμπτωμάτων μετά από εφαρμογή υγρής πετσέτας, σε θερμοκρασία σώματος, για 20-30 λεπτά σε περιοχές δέρματος που προσβάλλονται συνήθως, όπως ο τράχηλος ή η εμπύθιση σε μπανιέρα με νερό σε θερμοκρασία σώματος για 15 λεπτά.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες κνιδώσεις, που μπορεί να οφείλονται στη θερμοκρασία του νερού (κνίδωση εκ ψύχους, εντοπισμένη κνίδωση εκ θερμότητας, χολινεργική) ή στη δύναμη πρό-

σκρουσής του στο δέρμα (δερμογραφισμός). Επίσης η υδατογενής κνίδωση δεν πρέπει να συγχέεται με τον υδατογενή κνησμό, ο οποίος εμφανίζεται κυρίως στα πόδια και το κατώτερο τμήμα του κορμού, χωρίς την παρουσία πομφών<sup>10</sup>.

### Αντιμετώπιση

Η ανταπόκριση στην προτεινόμενη θεραπεία είναι μάλλον μέτρια, με τα νεότερης γενιάς αντιισταμινικά, το UVB και τη φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) να αποτελούν τις κυριότερες επιλογές<sup>11,12</sup>. Διάφορες άλλες μέθοδοι που έχουν εφαρμοστεί σε μεμονωμένα περιστατικά, δεν μπορούν να αξιολογηθούν λόγω ακριβώς της περιορισμένης εμπειρίας.

### Βιβλιογραφία

1. Kontou-Fili K, Borizi-Mazi R, Kapp A και συν.. Position paper, Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. *Allergy* 1997; 52:504-513.
2. T. Zuberbier, C. Bindslev-Jensen, W. Canonica και συν.. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria *Allergy* 2006; 61:316-320
3. Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:483-485.
4. Sibbald RG, Kobza Black A, Eady RAJ, και συν.. Aquagenic urticaria: evidence of cholinergic and histaminergic basis. *Br J Dermatol* 1981; 105:297-302.
5. Gimenez - Arnau A, Serra-Baldrich E, Camarasa JG. Chronic aquagenic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:389.
6. Czarnetzki BM, Breetholt K-H, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:623-627.
7. Panconesi E, Lotti T. Aquagenic urticaria. *Clin Dermatol* 1987; 5:49-51.
8. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. *JAMA* 1964; 189:895-898.
9. Davis RS, Remigio LK, Shock και συν., και συν.. Evaluation of a patient with both aquagenic and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:479-480.
10. Steinman H, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:91-96.
11. Martinez-Escribano JA, Quecedo E, και συν.. Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:118-119.
12. Juhlin L, Malmros-Enander I. Familial polymorphous light eruption associated with aquagenic urticaria: successful treatment with PUVA. *Photodermatol* 1986; 3:346-349.

## ΚΝΙΔΩΣΗ ΕΞ' ΕΠΑΦΗΣ

### Ορισμός - Ταξινόμηση

Ως κνίδωση εξ' επαφής περιγράφεται κάθε εμφάνιση πομφού – ερυθήματος (κνιδωτική βλάβη) η οποία εμφανίζεται συνήθως λίγα λεπτά μετά την επαφή με εξωτερικούς παράγοντες. Η κνίδωση εξ' επαφής αποτελεί μια συνήθη δερματολογική κατάσταση. Η πρώτη ολοκληρωμένη περιγραφή του συνδρόμου αυτού ανήκει στους Maillbach και Johnson<sup>1</sup>. Ως σήμερα έχει καταγραφεί και συνεχίζεται να καταγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία πλειάδα αιτιολογικών παραγόντων, ιδίως στα πλαίσια επαγγελματικής έκθεσης.

Οι βλάβες της κνίδωσης εξ' επαφής εμφανίζονται χαρακτηριστικά εντός λεπτών στο σημείο επαφής της υπεύθυνης χημικής ουσίας με το δέρμα ή τον βλεννογόνο του ασθενούς. Ακολουθεί αποδρομή συνήθως σε λίγες ώρες και πάντως εντός 24ώρου. Έχει προταθεί η κατηγοριοποίηση της νόσου με βάση την έκταση και την σοβαρότητα των βλαβών σε τέσσερα στάδια (Πίνακας 1). Στην ηπιότερη μορφή της παρουσιάζεται ως τοπικό αίσθημα κνησμού ή καύσου με ή χωρίς ερύθημα. Η ερυθρότητα μπορεί να είναι κατά τόπους και τελικά να επεκταθεί σε όλη την περιοχική έκθεση. Η εμφάνιση και πομφών στην περιοχική έκθεση, αποτελεί την τυπική μορφή της νόσου.

Σπάνια η κνίδωση εξ' επαφής μπορεί να συνοδεύεται από παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων εκτός του δέρματος και των βλεννογόνων, με συχνότερα κυρίως το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό. Οι τελευταίες αυτές περιπτώσεις οφείλονται συνήθως σε τροφικά αλλεργιογόνα ή σε επαφή με φυσικό λάστιχο (latex). Στην συστηματική μορφή της νόσου αποδίδου-

με τον όρο σύνδρομο κνίδωσης εξ' επαφής. Ακραία εκδήλωση του συνδρόμου αποτελεί η συστηματική αναφυλαξία.

Καθώς η κνίδωση δεν είναι η μόνη άμεση εκδήλωση μετά από επαφή με ορισμένη ουσία, υιοθετήθηκε ο όρος άμεση αντίδραση εξ' επαφής ώστε να συμπεριληφθούν και καταστάσεις όπως το ερύθημα και ο κνησμός.

Στις άμεσες αντιδράσεις συγκαταλέγονται και οι μικροφουσαλίδες εκζέματος που εμφανίζονται 20 λεπτά μετά την έκθεση σε ορισμένες ουσίες. Παρατηρώντας τέτοιες αντιδράσεις σε εργαζόμενους που χειρίζονταν τρόφιμα, οι Hjorth και Roed-Petersen εισήγαγαν τον όρο δερματίτιδα εξ επαφής από πρωτεΐνη (protein contact dermatitis), μια μορφή δερματίτιδας εξ επαφής οφειλόμενη σε πρωτεΐνες ως αποτέλεσμα αλληλεργικής ή ερεθιστικής αντίδρασης σε αυτές. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να συνυπάρχουν άμεση και επιβραδυνόμενη αλληλεργικής δερματίτιδα εξ επαφής στην ίδια ουσία<sup>2</sup>.

Με βάση τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό η κνίδωση εξ' επαφής διακρίνεται: στην ανοσολογική/αλλεργική μορφή όποτε οι βλάβες αποδίδονται σε ενεργοποίηση μαστοκυττάρων μέσω ειδικών IgE αντισωμάτων ενώ απαιτείται προηγούμενη έκθεση - ευαισθητοποίηση στον αιτιολογικό παράγοντα, στην μη ανοσολογική/ερεθιστική μορφή στην οποία απουσιάζουν τα αντισώματα αυτά και δεν απαιτείται προηγούμενη έκθεση για την εκδήλωση της, σε μια 3<sup>η</sup> κατηγορία η οποία περιλαμβάνει αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν και οι δύο παραπάνω μηχανισμοί όπως και όσες ο μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος.

### Πίνακας 1. Σταδιοποίηση της κνίδωσης εξ' επαφής (κατά Von Krogh<sup>3</sup>)

#### Αποκλειστική εντόπιση στο δέρμα

Στάδιο 1	Εντοπισμένη κνίδωση (ερύθημα, οίδημα) Δερματίτιδα (έκζεμα) Μη ειδικά συμπτώματα (κνησμός, αίσθημα καύσους)
Στάδιο 2	Γενικευμένη κνίδωση
Στάδιο 3	Εντόπιση και σε άλλα συστήματα Βρογχικό άσθμα (συριγγμός) Ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα (ρινόρροια, δακρύρροια) Συμπτώματα από στοματοφάρυγγα, λάρυγγα (αγγειοοίδημα χειλέων, βράγχος φωνής, δυσκολία κατάποσης) Συμπτώματα από γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, διάρροιες, κοιλιακό άλγος)
Στάδιο 4	Αναφυλαξία (shock)

## Ανοσολογική κνίδωση εξ' επαφής

### Ορισμός

Η αλλεργική κνίδωση εξ' επαφής αποτελεί τυπική εκδήλωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου I στο δέρμα. Στην περίπτωση αυτή ο υπεύθυνος παράγοντας δρα ως αλλεργιογόνο, μόριο δηλαδή ικανό να προκαλέσει την παραγωγή ειδικών IgE αντισωμάτων. Επομένως άτομα με ατοπία έχουν αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν αλλεργική κνίδωση εξ επαφής. Όπως ήδη αναφέρθηκε στα περιστατικά με συστηματική συμμετοχή αποδίδουμε τον όρο «σύνδρομο κνίδωσης εξ επαφής» (Πίνακας 1). Τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού εξαρτώνται από την δόση και τον τρόπο έκθεσης του αλλεργιογόνου καθώς και

από το βαθμό ευαισθητοποίησης του ασθενούς στην ουσία αυτή.

### Αιτιολογία- Παθογένεια

Σε ένα πρώιμο στάδιο (ευαισθητοποίηση), η επαφή με το αλλεργιογόνο μέσω του δέρματος ή των βλεννογόνων (αναπνευστικό, γαστρεντερικό) οδηγεί στην παραγωγή ειδικών IgE αντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά συνδέονται μέσω υποδοχέων υψηλής συγγένειας (FcεRI) με την επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων και των βασεοφίλων. Μετέπειτα επαφή του αλλεργιογόνου με το δέρμα ή τους βλεννογόνους ενεργοποιεί τα κύτταρα μέσω της ταυτόχρονης σύνδεσης του με δύο γειτονικά IgE αντισώματα, οδηγώ-

ντας στην απελευθέρωση πληθώρας μεσολαβητών. Η ισταμίνη είναι η κυρίως υπεύθυνη για την εμφάνιση των χαρακτηριστικών κνιδωτικών βλαβών μέσω της αγγειοδιαστολής (ερυθήματος) και εξαγγείωσης υγρού – οιδήματος (πομφού) που προκαλεί, λίγα λεπτά μετά την έκθεση στο αλλεργιογόνο. Πέραν όμως της ισταμίνης και άλλες αγγειοδραστικές ουσίες καθώς και φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως προσταγλαδίνες, ηευκοτριένια, και κινίνες ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις από τις πιο ήπιες (κνίδωση) ως τις πιο σοβαρές (συστηματική αναφυλαξία).

Μια ευρεία ομάδα ουσιών προερχόμενων από το φυτικό και το ζωικό βασίλειο αλλήλα και πολλές χημικές ουσίες (φάρμακα, συντηρητικά αλλήλα και μέταλλα, βιομηχανικές ουσίες) έχει ενοχοποιηθεί. Τα τρόφιμα κυρίως τα ωμά φρούτα και λαχανικά (μήλο, καρότο, τομάτα) αποτελούν τη συννηθέστερη αιτία αλλεργικής κνίδωσης εξ επαφής στην καθημερινή πράξη<sup>5</sup>. Το latex, ένα ιδιαίτερα συχνό αίτιο αλλεργικής κνίδωσης εξ επαφής, έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Η έκθεση σε αυτό μπορεί να προκληθεί μέσω επαφής με ακέραια ή φλεγμαίνοντα σημεία του δέρματος αλλήλα και μέσω του αναπνευστικού (μετά από εισπνοή σκόνης από μπαλόνια και γάντια)<sup>6,7</sup>. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπεύθυνα είναι τα latex γάντια μιας χρήσεως ενώ σε μικρότερο βαθμό συμμετέχουν άλλα προϊόντα όπως προφυλακτικά, μπαλόνια, παιχνίδια κτλ<sup>8</sup>. Σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν η ατοπία, η συχνή και παρατεταμένη χρήση προϊόντων latex και η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού (πχ έκζεμα άκρων χειρών). Η αλλεργία στο φυσικό λάστιχο αφορά πλέον ένα μεγάλο ποσοστό επαγγελματιών παθήσεων, ιδίως στον χώρο των υπηρεσιών υγείας αλλήλα και όπου εί-

ναι συχνή η χρήση των γαντιών latex<sup>9</sup>. Στην αλλεργική κνίδωση εξ επαφής παρατηρείται συχνά το φαινόμενο της διασταυρούμενης αντίδρασης όπου IgE αντισώματα ειδικά για ένα αλλεργιογόνο συνδέονται και αντιδρούν και με ομόλογα αλλεργιογόνα. Η ικανότητα σύνδεσης των ειδικών IgE αντισωμάτων με αυτήν την ευρεία ομάδα αλλεργιογόνων οφείλεται στην ύπαρξη ενός κοινού πανβιτανικού επιτόπου. Μια μεγάλη κατηγορία διασταυρούμενων αντιδράσεων αφορά τα άτομα με αλλεργία στο latex οπότε τα ειδικά IgE αντισώματα αναγνωρίζουν και συνδέονται με κοινούς επιτόπους στη μπανάνα, το κάστανο και το αβοκάντο. Οι συχνότερες διασταυρούμενες αντιδράσεις παρατηρούνται ανάμεσα στην γύρη της σημύδας και σε ορισμένα φρούτα και λαχανικά.

Κύριοι παράγοντες που έχουν περιγραφεί να προκαλούν αλλεργική κνίδωση εξ επαφής (Amin 1997)<sup>10</sup>.

Ζωϊκά στοιχεία (επαγγελματική κυρίως έκθεση), Τρίχωμα, Επιθήλιο, Ούρα, Σάλιο, Ορός αίματος, Τρόφιμα, Γαλακτοκομικά, Αυγό, Φρούτα, Δημητριακά, Μέλι, Ξηροί καρποί, Κρέατα, Θαλασσινά, Λαχανικά, Μπαχαρικά, Αρώματα και αρωματικές ουσίες, Βάλσαμο του Περού, Βενζοϊκό οξύ, Μενθόλη, Βανιλίνη, Υλικά κομμωτικής, Basic Blue 99, Παραφενυλενδιαμίνη, Φαρμακευτικές ουσίες, Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, Αντιβιοτικά, Υπεροξειδίο βενζοϊκού, Προπιονική κλομπεταζόλη, Ετοφαιναμάτη, Προϊόντα φουμαρικού οξέος, Υδροκορτιζόνη, Αζωθυπερίτης, Υδροχλωρική μεξιλετίνη, Φαινοθειαζίνες, Χλωροπρομαζίνη, Προμεθαζίνη, Πυραζολόνη, Αμινοφαιναζόνη, Διπυρόνη, Προπυφαιναζόνη, Τοκοφερόλη, Μέταλλα, Κοβάλτιο, Χαλκός, Χρυσός, Υδράργυρος, Νικέλιο, Παλλάδιο, Πλατίνα, Κασσίτερος, Ψευδάργυρος, Φυτικά προϊόντα, Άληνη,

Μπουκανβίλλια, Χαμομήλι, Χρυσάνθεμο, Κοιλοφώνιο, Φτελιά, Ευκάλυπτος, Μάραθο, Φίκος, Χέννα, Φυσικό λάστιχο, Παπαΐνη, Αρώματα, Καπνός, Πρόσθετα και συντηρητικά, Αμμωνία, Βενζοϊκό οξύ, Βενζυλική αλκοόλη, Χλωρεξιδίνη, Φορμαλδεΐδη, Παραβένια, Ένζυμα, Άλλα, Ακετυλικό οξύ, Αλκοόλες μικρών αλύσεων, Αμμωνία, Χλωριούχο αμμώνιο, Βενζοφαινόνη, Ναφθαλίνη, Νάιλον, Πλαστικά, Πολυπροπυλένιο, Πολυαιθυλένιο, Θειϊκό νάτριο, Διοξειδίο του θείου, Ξυλόλη.

### Κλινική εικόνα - φυσική πορεία

Η ανοσολογική μορφή της κνίδωσης εξ' επαφής εμφανίζεται εντός λίγων λεπτών μετά την επαφή με τον υπεύθυνο παράγοντα, συνήθως 5-15 λεπτά, για να υποχωρήσει σε λιγότερο από μία ώρα εφόσον πρόκειται για μέτριας έντασης αντίδραση. Σε σύγκριση με την μη ανοσολογική μορφή το ενδεχόμενο γενικευμένης κνίδωσης, ακόμα και συστηματικής αναφυλαξίας είναι σαφώς μεγαλύτερο. Η συστηματική αναφυλαξία αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή της κνίδωσης εξ' επαφής, και απαιτεί έγκαιρη αναγνώριση και επιτυχή αντιμετώπιση. Εμφανίζεται συνήθως αιφνίδια και όταν εκδηλώνεται με συμπτώματα από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση. Κυρίως αφορά άτομα αλλεργικά στο latex (φυσικό λάστιχο)<sup>4</sup> και λιγότερο στα ψάρια, ξηρούς καρπούς, ριφαμπικίνη, φορμαλδεΐδη και άλλα.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της κνίδωσης εξ' επαφής βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και τις δερματικές δοκιμασίες στις οποίες περιλαμβάνονται οι:

- ανοικτή δοκιμασία (open test).
- δερματική δοκιμασία νυγμού (skin prick test).

- την επιδερμική δοκιμασία (patch test).
- συνδυασμός σκαριφισμού – επικάλυψης (scratch-chamber test).
- δοκιμασία χρήσης (use test).

Σε όλες τις παραπάνω δοκιμασίες επιβάλλεται η εφαρμογή ισταμίνης (histamine, 1 mg/ml) και φυσιολογικού ορού ως θετικού και αρνητικού μάρτυρα αντίστοιχα.

Η ανοικτή μέθοδος και οι δοκιμασίες νυγμού είναι οι πιο συνήθεις στην κλινική πράξη. Κατά την ανοικτή μέθοδο, 0,1 ml ουσίας απλώνεται σε μια περιοχή του δέρματος διαστάσεων 3 x 3 cm στο άνω μέρος της ράχης, την εξωτερική πλευρά του βραχίονα ή την παλαμιαία επιφάνεια του πήχου. Αν πρόκειται να εξεταστούν περισσότερες ουσίες, τότε χρησιμοποιούνται 10 μl της καθεμίας για μια περιοχή 1 x 1 cm. Η ανάγνωση των αποτελεσμάτων πραγματοποιείται στα 20, 40 και 60 λεπτά και καταγράφεται η χρονική στιγμή της μέγιστης αντίδρασης. Η βαθμολόγηση των αντιδράσεων γίνεται επισκοπικά και περιγράφεται παρακάτω.

Οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού αποτελούν τη μέθοδο αναφοράς για την διάγνωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου I. Οι ουσίες που εξετάζονται είναι συχνά μη τυποποιημένα φρέσκα εκχυλίσματα πχ τροφίμων, ενώ για ορισμένες από αυτές διατίθενται και εμπορικά σκευάσματα με γνωστή συγκέντρωση αλλεργιογόνου. Ακολουθεί ενστάλαξη τους στην παλαμιαία επιφάνεια του αντιβραχίου ή του άνω μέρους της ράχης και είσοδός τους στο χόριο με την βοήθεια ήπιου νυγμού με καρφίδα (lancet). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών σε ασθενείς με ιστορικό συστηματικών εκδηλώσεων και κυρίως συστηματικής αναφυλαξίας, για το ενδεχόμενο αναπαραγωγής τους.

Το patch test αποτελεί χρήσιμο διαγνω-

στικό μέσο τόσο για την αλλεργία εξ' επαφής όσο και για την ερεθιστική κνίδωση εξ' επαφής. Οι εξεταζόμενες ουσίες τοποθετούνται σε δίσκους αλουμινίου (Finn Chambers, SmartPractice®, Phoenix, Arizona) και επικολλώνται στο δέρμα με την βοήθεια κολλητικής ταινίας για 15 λεπτά. Μετά την αφαίρεσή τους ακολουθεί ανάγνωση των αποτελεσμάτων στα 20, 40 και 60 λεπτά μετά την τοποθέτησή τους. Η κλειστή αυτή μέθοδος αυξάνει την δερματική διείσδυση των ουσιών και επομένως την ευαισθησία της δοκιμασίας, ενώ απαιτεί και μικρότερη έκταση δέρματος σε σχέση με την ανοικτή μέθοδο.

Το scratch chamber test δεν χρησιμοποιείται πλέον καθώς αποτελεί μη τυποποιημένη διαγνωστική μέθοδο.

Κατά την δοκιμασία χρήσης (use test) ο ύποπτος παράγοντας εφαρμόζεται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που είχε εφαρμοστεί και κατά την εμφάνιση των συμπτωμάτων στους ασθενείς, όταν δεν αποδίδουν οι προηγούμενες δοκιμασίες.

Η ραδιοαλλεργιοπροσοροφητική μέθοδος (RAST) αποτελεί την πιο αξιόπιστη in vitro μέθοδο για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό ειδικών έναντι ορισμένου αλλεργιογόνου IgE αντισωμάτων. Αποτελεί εναλλακτική μέθοδο, όπου αντενδείκνυνται οι δερματικές δοκιμασί-

ες ή σε αμφίβολες διαγνώσεις. Επιπλέον χρησιμοποιείται και για την επιβεβαίωση διασταυρούμενων αντιδράσεων. Πρόσφατα έχει προταθεί η χρήση και της δοκιμασίας ενεργοποίησης των βασεοφίλων ως τυποποιημένη μέθοδος διάγνωσης άμεσων αντιδράσεων υπερευαισθησίας<sup>11</sup>. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις σπάνιων αλλεργιογόνων για τα οποία δεν διατίθενται RAST.

Για την επιβεβαίωση του υπεύθυνου παράγοντα για πρόκληση κνίδωσης εξ' επαφής προτείνεται γενικά η κάτωθι διαγνωστική ακολουθία:

Πραγματοποίηση ανοικτής δοκιμασίας σε φυσιολογικό δέρμα.

Εφόσον είναι αρνητική, εφαρμογή ανοικτής δοκιμασίας σε προηγουμένως προσβεβλημένο και πλέον φυσιολογικό δέρμα.

Σε δέρμα με εκζεματικές βλάβες, προτιμότερο οι δοκιμασίες να γίνονται σε περιοχές με ήπιο ερύθημα ώστε να είναι εμφανείς οι θετικές αντιδράσεις.

Πολύ σημαντικές στην διάγνωση της αλλεργικής κνίδωσης εξ' επαφής είναι οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού.

Αν οι παραπάνω δοκιμασίες είναι αρνητικές, εφαρμόζουμε patch tests σε προηγουμένως προσβεβλημένο ή φυσιολογικό δέρμα.

## Μη ανοσολογική κνίδωση εξ' επαφής

### Ορισμός

Η μη ανοσολογική/ερεθιστική κνίδωση εξ' επαφής αποτελεί την πλειοψηφία των περιστατικών κνίδωσης εξ' επαφής καθώς αφορά ουσίες περιεχόμενες σε προϊόντα ευρείας χρήσης (συντηρητικά, αρώματα, είδη προσωπικής υγιεινής, φαρμακευτικές ουσίες, τρόφιμα)<sup>12,13</sup>. Ένας μεγάλος αριθμός οικιακών, βιομηχανικών και ερ-

γαστριοκτόνων και εντομοκτόνων είναι υπεύθυνος για την πρόκληση ερεθιστικής κνίδωσης εξ' επαφής. Επίσης ορισμένα κυρίως τροπικά ζώα και φυτά παράγουν ουσίες ικανές να προκαλέσουν κνίδωση<sup>14</sup>. Αντίθετα με ότι συμβαίνει στην ανοσολογική μορφή, οι βλάβες που δεν αποδίδονται σε IgE μηχανισμό, μπορούν να εμφανιστούν από την πρώτη κιόλας

έκθεση, σχεδόν σε όλους όσους θα εκτεθούν στην υπεύθυνη ουσία. Παράγοντες όπως η συγκέντρωση, ο τρόπος έκθεσης, το έκδοχο και οι ιδιότητες της ουσίας καθαυτής συμβάλλουν στην ετερογένεια των βλαβών. Η μοριακή δομή των χημικών ουσιών είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς μικρές δομικές αλλαγές επηρεάζουν στο μέγιστο την ικανότητά τους να προκαλέσουν αντίδραση, ακόμα και σε επίπεδο ισομερών. Η μη ανοσολογική κνίδωση εξ' επαφής περιορίζεται συνήθως στην περιοχή έκθεσης και αφορά κυρίως το πρόσωπο, την καμπτική επιφάνεια των αγκώνων, την πρόσθια επιφάνεια του πήχου, τον βραχίονα και τη ράχη<sup>15</sup>.

Ενώ η τυπική μορφή της νόσου αναγνωρίζεται εύκολα χάρη στην παρουσία των κνιδωτικών βλαβών, υπάρχει σύγχυση όσον αφορά τις ηπιότερες αντιδράσεις. Ουσίες που τυπικά προκαλούν κνίδωση εξ' επαφής, όταν αραιωθούν προκαλούν μόνο ερύθημα ή κνησμό. Καθώς όμως η άμεση πρόκληση ερυθρήματος είναι αποτέλεσμα και άλλων παραγόντων (ζεστό νερό, ερεθιστικές ουσίες), έχει προταθεί ο γενικός όρος μη ανοσολογικές άμεσες αντιδράσεις εξ επαφής ο οποίος περιλαμβάνει το σύνολο των περιπτώσεων αυτών καθώς και άλλα άτυπα συμπτώματα όπως αίσθημα νυγμού, καύσους κτλ. Για τον λόγο αυτό ο καθορισμός της επιδημιολογίας της μη ανοσολογικής κνίδωσης εξ επαφής είναι ιδιαίτερα δύσκολος.

Η γενικευμένη κνίδωση είναι ιδιαίτερα σπάνια, αφορά δε κυρίως άμεσου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ICU). Επανεπιλημμένη εφαρμογή στο δέρμα του υπεύθυνου παράγοντα μπορεί να οδηγήσει τελικά στην δημιουργία εκζέματος.

### **Αιτιολογία- Παθολογία**

Ο μηχανισμός πρόκλησης της μη ανοσολογικής κνίδωσης εξ' επαφής όπως στην

περίπτωση και άλλων ερεθιστικών αντιδράσεων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αρχικά θεωρήθηκε υπεύθυνη η απειλευθέρωση ισταμίνης εξαιτίας της μη ειδικής αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων. Η παρατήρηση όμως ότι τα H1- αντιισταμινικά δεν αναστέλλουν τις βλάβες στην περίπτωση ορισμένων ουσιών όπως του βενζοϊκού ή του κινναμικού οξέως έθεσε σε αμφισβήτηση τον ρόλο της ισταμίνης και οδήγησε στην αναζήτηση άλλων υπεύθυνων μεσοληβητών<sup>12,16</sup>. Η αναστολή των αντιδράσεων αυτών από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (τοπικά ή συστηματικά) κατέδειξε την συμμετοχή των προσταγλαδινών<sup>17,18</sup> και ιδίως της PGD<sub>2</sub><sup>19</sup>. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι διαφορετικές ουσίες δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς χωρίς απαραίτητα την συμμετοχή ανοσολογικών διαδικασιών.

Η εφαρμογή υπεριώδους ακτινοβολίας (UVA και UVB) αναστέλλει την ερεθιστική κνίδωση εξ' επαφής για ένα διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων προστατεύοντας και περιοχές του δέρματος που δεν έχουν εκτεθεί σε αυτήν<sup>20</sup>. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από την χρήση PUVA<sup>21</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των ακτινοβολιών αυτών και οι μετέχοντες μεσοληβητές δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί.

Όσες μελέτες εστίασαν στην πιθανή συμμετοχή των νευροπεπτιδίων στην παθολογία της ερεθιστικής κνίδωσης εξ' επαφής, απέτυχαν να αναδείξουν ουσιαστική σχέση. Η προθεραπεία με καψαϊσίνη η οποία μέσω αξονικού αντανακλαστικού διεγείρει και τελικά εξαντλεί την έκκριση της ουσίας P και άλλων νευροπεπτιδίων δεν ανέστειλε τη δημιουργία των κνιδωτικών βλαβών (πομφών - ερυθρήματος)<sup>22</sup>. Η χρήση τοπικών αναισθητικών απέδωσε ήπια μόνο αναστολή των βλαβών.

Στην ερεθιστική κνίδωση εξ επαφής παρατηρείται και το φαινόμενο της μη ειδι-



**Εικόνα 1.** Κνίδωση μετά από επαφή με τσουκνίδα.

κής ταχυφυλαξίας, της μειωμένης δηλαδή απάντησης στις ουσίες μετά από επανειλημμένη χρήση τους. Η διάρκεια της ταχυφυλαξίας διαφέρει για την κάθε ουσία. Παράγοντες που έχει περιγραφεί ότι προκαλούν ερεθιστική κνίδωση εξ επαφής (Warner 1997)<sup>23</sup>.

Τρόφιμα, Ωμό ψάρι, Πιπέρι Cayenne, Θυμάρι, Αρώματα και αρωματικές ουσίες, Βάψισμα του Περού, Βενζαλδεΐδη, Κανέλλα, Κινναμικό οξύ, Μενθόλη, Βανίλια, Φαρμακευτικές ουσίες, Αλκοόλ, Βενζοκαΐνη, Καμφορά, Καψαΐσίνη, Χλωροφόρμιο, Μουστάρδα, Εστέρες νικοτινικού οξέος, Προϊόντα πίσσας, Ζώα, Αρθρόποδα, Κάμπιες, Μέδουσες, Νυγμοί εντόμων, Φυτά, Κοράλλια, Τσουκνίδα, Θαλάσσια ανεμώνη, Προσθετικά και συντηρητικά, Βενζοϊκό οξύ, Φορμαλδεΐδη, Σορβικό οξύ, Άλλα, Βουτυρικό οξύ, Θείο.

### **Κλινική εικόνα – φυσική πορεία**

Η κλινική εικόνα δε διαφέρει από αυτή που παρατηρείται στην ανοσολογική κνίδωση εξ επαφής (Εικόνα 1). Χαρακτηριστικά παρατηρείται διαφορετική αντιδραστικότητα

σε διαφορετικές περιοχές του δέρματος. Το πρόσωπο είναι το πιο ευάλωτο, ενώ ακολουθούν κατά σειρά η καμπτική επιφάνεια του αγκώνα, το άνω μέρος της ράχης, ο βραχίονας, η παλαμιαία επιφάνεια του αντιβραχίου και το κάτω μέρος της ράχης<sup>15</sup>. Επιπλέον παρατηρείται διαφορά στην ένταση της αντίδρασης και μεταξύ των ατόμων, ενώ αυξημένη αντιδραστικότητα σε μια ουσία δεν αυξάνει τον κίνδυνο ευαισθησίας και σε άλλες<sup>24,25</sup>.

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω η γενικευμένη κνίδωση καθώς και η συμμετοχή άλλων συμπτωμάτων πλην του δέρματος είναι εξαιρετικά σπάνια.

### **Διαγνωστική προσέγγιση**

Μια σειρά απλών στην εκτέλεση δερματικών διαγνωστικών μεθόδων μπορεί να αξιοποιηθεί για την επιβεβαίωση του υπεύθυνου παράγοντα. Κυριότερη αυτών η ανοικτή μέθοδος με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να εκδηλώνεται στα πρώτα 45 λεπτά<sup>12</sup>. Ως έκδοχο χρησιμοποιείται αιθανόλη αναμεμιγμένη με προπυλενική γλυκόλη (propylene glycol), καθώς ο

συνδυασμός αυτός αυξάνει την ευαισθησία της δοκιμασίας σε σχέση με άλλα έκδοχα<sup>26</sup>. Η ουσία εφαρμόζεται αρχικά σε υγιές δέρμα αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις οι ερεθιστικές ουσίες δίνουν θετικά αποτελέσματα μόνο σε ελαφρώς ή προηγούμενα προσβεβλημένες περιοχές. Εναλλακτικά χρησιμοποιείται η επιδερμική δοκιμασία (patch test) με τα επιθέματα να αφαιρούνται στα 15 λεπτά και τα αποτελέσματα να διαβάζονται στις 20, 40 και 60 λεπτά μετά την εφαρμογή τους.

Καθώς η αντιδραστικότητα στις ερεθιστικές ουσίες ποικίλει τόσο μεταξύ ασθενών όσο και μεταξύ περιοχών του δέρματος του ίδιου ασθενούς, ενδεχομένως να χρειαστούν σειρές διαδοχικών διαλύσεων ορισμένης ουσίας ώστε να καθοριστεί ο ουδός αντίδρασης.

Κατά την εκτέλεση των παραπάνω δοκιμασιών, παράγοντες όπως η χρήση τοπικών ή από του στόματος αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και η έκθεση στον ήλιο μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και επομένως πρέπει να λαμβάνονται υπόψη<sup>15,27</sup>.

### Αντιμετώπιση

Το σπουδαιότερο μέτρο για την αντιμετώπιση της κνίδωσης εξ' επαφής παραμένει

η αποφυγή του εκλυτικού παράγοντα, καθιστώντας πολύ σημαντικό τον εντοπισμό του μέσα από τον in vivo κυρίως και λιγότερο τον in vitro διαγνωστικό έλεγχο. Ο ασθενής συμβουλεύεται να αποφεύγει επαφή με τον συγκεκριμένο παράγοντα και κάθε υλικό που τον περιέχει. Στην επιτυχία της προσπάθειας αυτής συμβάλλει αποφασιστικά η καλή ενημέρωση του ασθενή για την φύση και τον τρόπο πρόκλησης των κνιδωτικών βλαβών.

Περάν των μέτρων αποφυγής δε συνιστάται ειδική δίαιτα ή περιορισμός της καθημερινής δραστηριότητας. Σε ήπιες περιπτώσεις αλλεργικής κνίδωσης μπορούν επιπλέον να χορηγηθούν και αντιισταμινικά. Ειδικά για όσους έχουν βιώσει επεισόδιο συστηματικής αναφυλαξίας στο παρελθόν ως επιπλοκή κνίδωσης εξ' επαφής, συστήνεται να φέρουν συνεχώς μαζί τους το σετ αντιμετώπισης το οποίο αποτελείται από αντιισταμινικό και στεροειδές δισκίο αλλά κυρίως από συσκευή αυτοχορηγούμενης αδρεναλίνης (Anapen®).

Εφόσον εξασφαλιστεί η καλή συνεργασία του ασθενούς και τηρηθούν αυστηρά τα μέτρα αποφυγής, η πρόγνωση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι πάρα πολύ καλή.

## Σύνδρομο στοματικής αλλεργίας

### Ορισμός

Το σύνδρομο στοματικής αλλεργίας (oral allergy syndrome - OAS) αποτελεί ειδική μορφή της αλλεργικής κνίδωσης εξ επαφής η οποία περιορίζεται συνήθως στους βλεννογόνους του στοματοφάρυγγα. Οφείλεται σε διασταυρούμενες αντιδράσεις

μεταξύ τροφικών και άλλων αλλεργιογόνων. Η OAS συνυπάρχει συχνά με αναπνευστική αλλεργία σε γύρεις.

### Αιτιολογία- Παθογένεια

Το μεγαλύτερο ποσοστό των διασταυρούμενων αντιδράσεων οφείλεται σε

τρεις ομάδες πολύ διαδεδομένων φυτικών παναλλεργιογόνων, τις προφιλίνες, τα ομόλογα των πρωτεϊνών PR-10 (pathogen related -10) αλλεργιογόνα και τις πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων (lipid transfer proteins, LTPs). Τα σπουδαιότερα κλινικά σύνδρομα στοματικής αλλεργίας αφορούν διασταυρούμενες αντιδράσεις της σημύδας (birch) με το μήλο, το κεράσι και το αχλάδι (φρούτα της οικογένειας Rosaceae) καθώς και με το σέλινο και το καρότο (βλαχινικά της οικογένειας Apiaceae). Το OAS δεν σχετίζεται πάντα με αεροαλλεργιογόνα, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην περίπτωση των διασταυρούμενων αντιδράσεων του latex με διάφορα φρούτα<sup>31</sup>.

### Κλινική εικόνα

Εκδηλώνεται λίγα λεπτά μετά τη βρώση συγκεκριμένων τροφών με κνησμό στη στοματική κοιλότητα και το λαιμό ενίοτε και οίδημα της γλώσσας, των χειλιών και της υπερώας και σπανιότερα βράγχος φωνής. Τα συμπτώματα αυτά δεν είναι πάντα περιορισμένα καθώς έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με συμμετοχή του γαστρεντερικού, του αναπνευστικού (ρινίτιδα, άσθμα) ακόμα και συστηματική αναφυλαξία<sup>29,30</sup>. Εν μέρει η γενίκευση των συμπτωμάτων οφείλεται και στην φύση της υπεύθυνης τροφής όπως π.χ. στο σέλινο.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Πέραν του ιστορικού και της εκτέλεσης δοκιμασιών νυγμού και προσδιορισμού ειδικών IgE, σε αμφίβολες περιπτώσεις OAS μπορεί να πραγματοποιηθεί δοκιμασία πρόκλησης. Αυτή περιλαμβάνει την μάσηση για λίγα λεπτά και κατόπιν απόρριψη της υπεύθυνης τροφής και χαρακτηρίζεται ως θετική εφόσον εμφανιστούν συμπτώματα εντός 15 λεπτών. Σε όσες

περιπτώσεις είναι εφικτό, οι δοκιμασίες εκτελούνται με διπλή τυφλή μέθοδο ελεγχόμενη με placebo. Στα περιστατικά με ιστορικό συστηματικών συμπτωμάτων ή συστηματικής αναφυλαξίας πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος αυτός και η δοκιμασία να εκτελείται μόνο εφόσον διατίθενται τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπισή τους.

### Αντιμετώπιση

Όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις κνίδωσης εξ επαφής, η αποφυγή αποτελεί το σπουδαιότερο μέσο αντιμετώπισης. Καθώς τα τροφικά αλλεργιογόνα που ευθύνονται για το OAS είναι συνήθως θερμοευαίσθητα ή βρίσκονται στην φλούδα π.χ. των φρούτων, το ψήσιμο της τροφής ή η αφαίρεση της φλούδας μπορεί να είναι αρκετή ώστε να μην προκαλούνται αντιδράσεις. Η λήψη αντιϊσταμινικών δεν ενθαρρύνεται καθώς μπορεί να εμποδίσει την έγκαιρη αναγνώριση σοβαρότερων αντιδράσεων.

### Βιβλιογραφία

1. Mailbach HI, Johnson HL. Contact Urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate type hypersensitivity). Arch Dermatol 1975; 111:726-730.
2. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. Contact Dermatitis. 1976; 2:28-42.
3. Kanerva L, Hyry H, Jolanki R, και συν.. Delayed and immediate allergy caused by methylhexahydrophthalic anhydride. Contact Dermatitis 1997; 3:79-84.
4. Von Krogh G, Mailbach HI. The contact urticaria syndrome – an updated review. J AM Acad Dermatol 1981; 5:328-342.
5. Wakelin SH. Contact urticaria. Clin Exp Dermatol. 2001; 26:132-136.
6. Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. Contact Dermatitis 1997; 3:79-84.
7. Roy DR. Latex glove allergy-dilemma for health care workers. An overview. AAOHN J. 2000; 48:267-277.

8. Murphy R, Gawkrödger DJ. Occupational latex contact urticaria in non-healthcare occupations. *Contact Dermatitis* 2000; 43:111.
9. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, και συv.. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol.* 2008; 159:125-131.
10. Amin S, Maibach HI. *Contact Urticaria Syndrome.* New York: Informa Healthcare USA, 1997.
11. Boumiza R, Debard AL, Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy* 2005; 3:9-16.
12. Lahti A. Nonimmunologic contact urticaria. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 60:3-49.
13. Kligman AM. The spectrum of contact urticaria: wheals, erythema and pruritus. *Dermatologic Clin* 1990; 8:57-60.
14. Lahti A. Contact urticaria to plants. *Clin Dermatol.* 1986; 4:127-136.
15. Gollhausen R, Kligman AM. Human assay for identifying substances which induce non-allergic contact urticaria: The NICU test. *Contact Dermatitis* 1985; 13:98-106.
16. Lahti A. Terfenadine (H1 - antagonist) does not inhibit nonimmunologic contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1983; 16:220.
17. Lahti A, Oikarinen A, Viinkka L, και συv.. Prostaglandins in contact urticaria induced by benzoic acid. *Acta Dermatol Venereol* 1983; 63:425-427.
18. Johansson J, Lahti A. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit nonimmunologic immediate contact reactions. *Contact Dermatitis* 1988; 19:161-165.
19. Morrow JD, Minton TA, Awad JA, και συv.. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 from the skin in vivo in humans following the application of sorbic acid. *Arch Dermatol* 1994; 130:1408-1412.
20. Larmi E. Systemic effect of ultraviolet irradiation on nonimmunologic immediate contact reactions to benzoic acid and methyl nicotinate. *Acta Dermatol Venereol* 1989; 69:296-301.
21. Larmi E. PUVA treatment inhibits nonimmunologic immediate contact reactions to benzoic acid and methyl nicotinate. *Int J Dermatol* 1989; 28:609-611.
22. Bernstein JE, Swift RM, Keyoumars S, και συv.. Inhibition of axon vasodilatation by topically applied capsaicin. *J Invest Dermatol* 1981; 76:394-395.
23. Warner MR, Taylor JS, Leow Y. Agents causing contact urticaria. *Clin Dermatol* 1997; 15:623-635.
24. Coverly J, Peters L, White E, Basketter DA. Susceptibility to skin stinging, non-immunologic contact urticaria and acute skin irritation: is there a relationship? *Contact Dermatitis* 1998; 38:90-95.
25. Jenkins HL, Adams MG. Progressive evaluation of skin irritancy of cosmetics using human volunteers *Int J Cosmetic Sci* 1989; 11:141-149.
26. Lahti A, Putiaainen AM, Hannuksela M. Alcohol vehicles in tests for non-immunological immediate contact reactions. *Contact Dermatitis* 1993; 29:22-25.
27. Lahti A, Pylvanen V, Hannuksela M. Immediate irritant reactions to benzoic acid are enhanced in washed skin areas. *Contact Dermatitis* 1995; 33:177-182.
28. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, και συv.. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:373-378.
29. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, και συv.. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1- related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:797-804.
30. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128:271-279.

## ΚΝΙΔΩΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Δημήτριος Καλογερομήτρος†

Αικατερίνη Τυλιγάδα

### Ορισμός-Ταξινόμηση

Η κνιδωτική αγγειίτιδα είναι μια κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα.

Κλινικά παρουσιάζεται με εικόνα που προσομοιάζει με χρόνια κνίδωση, αν και οι πομποί διαρκούν περισσότερο, δε συνοδεύονται από κνησμό ή συνοδεύονται από ήπιο κνησμό και κατά την υποχώρησή τους εγκαταλείπουν υπολειμματική υπέρχρωση.

Κατά την ιστολογική εξέταση προκύπτει εικόνα ηευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας μικρών αγγείων του δέρματος και κυρίως των μετατριχοειδικών φλεβιδίων. Η νόσος μπορεί να είναι ιδιοπαθής και να χαρακτηρίζεται από απλή δερματική συμμετοχή, μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα από άλλα συστήματα, όπως το γαστρεντερικό, το μυοσκελετικό, το αναπνευστικό, τους νεφρούς και σπανιότερα από τα μάτια και το κεντρικό νευρικό σύστημα ή να είναι δευτεροπαθής στα πλαίσια άλλου υποκείμενου νοσήματος ή συνδρόμου<sup>1,2</sup>. Σπάνια μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση συστηματικού νοσήματος.

Επομένως ανάλογα με την αιτία, η κνιδωτική αγγειίτιδα μπορεί να ταξινομηθεί, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πάντως δεν ανευρίσκεται υποκείμενη παθολογική κατάσταση και χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής.

Ανάλογα με τα επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος C3, C4 C1q, και το ολικό αιμοπρωτεϊκό συμπλήρωμα CH50, η κνιδωτική αγγειίτιδα διακρίνεται σε υποσυμπληρωματική, όταν τα επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος είναι μειωμένα και σε νορμοσυμπληρω-

ματική, όταν τα επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος είναι φυσιολογικά. Ο προσδιορισμός του συμπληρώματος θα πρέπει να πραγματοποιείται 2-3 φορές μέσα σε διαδοχικούς μήνες, τόσο σε περιόδους ύφεσης, όσο και ενεργότητας της νόσου, προτού αυτή χαρακτηριστεί νορμοσυμπληρωματική. Οι περισσότερες περιπτώσεις νορμοσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας είναι ιδιοπαθείς, ενώ όταν τα επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος είναι ελαττωμένα, τίθεται η υποψία υποκείμενου νοσήματος. Να σημειωθεί ότι σε περίπου έναν στους τρεις ασθενείς με κνιδωτική αγγειίτιδα ανευρίσκονται μειωμένα επίπεδα παραγόντων συμπληρώματος<sup>3</sup>.

### Επιδημιολογία

Η κνιδωτική αγγειίτιδα είναι σπάνια πάθηση. Το ποσοστό των ασθενών με κλινική εικόνα κνίδωσης, στους οποίους ιστολογικά ανευρίσκεται αγγειίτιδα, κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες μεταξύ 2-20%<sup>4</sup>. Ο λόγος για αυτή τη μεγάλη διακύμανση είναι τα διαφορετικά παθολογοανατομικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση. Μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τα λιγότερα αυστηρά κριτήρια της παρουσίας ουδετερόφιλων στο τοίχωμα των αγγείων, κάνουν λόγο για συχνότητα περίπου 20%, ενώ όταν χρησιμοποιούνται πιο αυστηρά κριτήρια, το αντίστοιχο ποσοστό είναι 5%. Περίπου το 60-80% των προσβεβλημένων ατόμων είναι γυναίκες<sup>5,6</sup>. Λίγες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σε βρέφη και παιδιά<sup>7-10</sup>. Υπάρχει μία αναφορά στη βιβλιογραφία για κνιδωτική αγγειίτιδα που διαγνώστηκε σε μονοζυγωτικά δίδυμα, τα οποία μάλιστα έπασχαν

**Πίνακας 1.** Αιτιολογική ταξινόμηση της Κνιδωτικής Αγγειίτιδας

Ιδιοπαθής	Δεν ανευρίσκεται αιτία	
Δευτεροπαθής	Λοιμώξεις	Ηπατίτιδα Β, C, λοιμώδης μονοκυρήνωση, νόσος Lyme
	Αιματολογικές νόσοι	Λευχαιμία, λέμφωμα, ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
	Νόσοι συνδετικού ιστού	Συστηματικός ερυθρηματώδης ρύκος, Sjögren
	Νόσοι ανοσοσυμπλεγμάτων	Ορονοσία
	Φάρμακα / χημικά	Διηθιαζέμη, σιμετιδίνη, προκαρβαζίνη, φλουοξετίνη, μεθοτρεξάτη, ετανερσέπτη, κοκαΐνη, προκαιναμίδη, δεξενφλουραμίνη, βουταλική υδροξιανισόλη, βότανα
	Ανεπάρκειες παραγόντων συμπληρώματος	C3, C4 ανεπάρκεια
	Διαταραχές ανοσοσφαιρινών	Σύνδρομο Schnitzler, ποσοτικές και λειτουργικές διαταραχές των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA, IgM και IgD, κρουσφαιριναιμία
	Φυσικές κνιδώσεις	Κνίδωση εκ ψύχους, ηλιακή κνίδωση, χολινεργική κνίδωση
	Κακοήθειες	Hodgkin και non-Hodgkin λέμφωμα, IgA μυέλωμα, μεταστατικό αδενοκαρίνωμα στο κόλον
	Διάφορα	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, σύνδρομο Cogan, αμυλοείδωση, σύνδρομο Muckle-Wells

από σύνδρομο υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας<sup>11</sup>.

### Αιτιολογία- Παθογένεια

Οι πιθανές αιτίες της κνιδωτικής αγγειίτιδας περιγράφονται στον πίνακα 1. Όπως

ήδη αναφέρθηκε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται αιτία.

Συστηματικός ερυθρηματώδης ρύκος (ΣΕΛ) διαγιγνώσκεται περίπου στο 2% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα παραγόντων του συμπληρώματος και στους μι-

σούς περίπου ασθενείς με υποσυμπληρωματική μορφή της νόσου<sup>12</sup>. Αντιστρόφως 17% των ασθενών με ΣΕΛ παρουσιάζουν συμπτώματα κνίδωσης και 22% αυτών με σοβαρή νόσο αναπτύσσουν κνιδωτική αγγειίτιδα<sup>13</sup>. Γενικά όσον αφορά τους ασθενείς με ήλυκο, οι εκδηλώσεις δερματικής αγγειίτιδας είναι πιο συχνές σε παιδιά από ότι σε ενήλικες<sup>14</sup>. Επίσης κνιδωτική αγγειίτιδα αναπτύσσεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με Sjogren, ενώ συχνά αποτελεί πρώτη εκδήλωση ορονοσίας<sup>15</sup>. Δεν υπάρχουν όμως στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με το ποσοστό των ασθενών με διάγνωση κνιδωτικής αγγειίτιδας που αναμένεται να αναπτύξουν ΣΕΛ ή άλλο συστηματικό νόσημα στο μέλλον. Στη βιβλιογραφία επίσης έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις, συνήθως μεμονωμένες παρουσιάσεις περιστατικών, ανάπτυξης κνιδωτικής αγγειίτιδας ως αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα<sup>16-24</sup>. Από τις λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί συνηθέστερα οι ηπατίτιδες Β και C, η νόσος του Lyme και η λοιμώδης μονοπυρήνωση, ενώ επίσης έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά μετά από λοιμώξη με ιό ηπατίτιδας Α και μυκόπλασμα της πνευμονίας<sup>25-32</sup>.

Το σύνδρομο Schnitzer, έχει περιγραφεί ότι, χαρακτηρίζεται από κνιδωτικό εξάνθημα, ιστολογική εικόνα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας, πυρετό, οστικά άλγη και μονοκλωνική IgM γαμμαπάθεια. Νεότερα δεδομένα όμως υποστηρίζουν ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, παρατηρείται μόνο φλεγμονώδης περιαγγειακή διήθηση κυρίως από ουδετερόφιλα και όχι εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, ενώ τυπική εικόνα αγγειίτιδας αναπτύσσεται σπανιότερα<sup>33</sup>.

Αιματολογικά νοσήματα και κακοήθειες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη κνιδωτικής αγγειίτιδας. Από τους 72 ασθενείς

που μελετήθηκαν με κνίδωση και επιβεβαιωμένη ιστολογική εικόνα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας, οι έξι έπασχαν από αιματολογικό νόσημα και συγκεκριμένα δύο από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ένας από λέμφωμα Hodgkin, δύο με οξεία λευχαιμία και δύο από ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, ενώ επιπλέον δύο έπασχαν από όγκους συμπαγών οργάνων<sup>6</sup>.

Όσον αφορά τις φυσικές κνιδώσεις η ανεύρεση αγγειίτιδας κατά την ιστολογική εξέταση από βιοψία δέρματος σε περιοχή εξανθήματος, είναι εξαιρετικά σπάνια. Κνιδωτική αγγειίτιδα έχει περιγραφεί σε δερμογραφισμό<sup>34</sup>, κνίδωση εκ ψύχους<sup>35</sup>, επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσης<sup>36</sup>, ηλικιακή κνίδωση<sup>37</sup> και χολινεργική κνίδωση<sup>38</sup>.

Το σύνδρομο υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας (ΣΥΚΑ) αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από κνιδωτική αγγειίτιδα για ένα χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών, υποσυμπληρωματαιμία, συστηματική συμμετοχή και αντισώματα έναντι του παράγοντα C1q, τα οποία ανευρίσκονται στο 100% των ασθενών. Επομένως πρόκειται για αυτοάνοσο νόσημα. Μάλιστα έχει προταθεί να χαρακτηριστεί νόσος και όχι σύνδρομο, δεδομένου ότι δεν πληρεί τα κριτήρια του συνδρόμου. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1971, όταν ένας ασθενής με χαμηλό συμπλήρωμα και υπεργαμμασφαιριναιμία, χαρακτηρίστηκε ότι πάσχει από ένα νέο, παρόμοιο με ΣΕΛ, σύνδρομο. Έκτοτε έχουν αναφερθεί περισσότερα από 100 περιστατικά στη βιβλιογραφία. Όπως και η κνιδωτική αγγειίτιδα, είναι πιο συχνό στις γυναίκες από ότι στους άντρες με μέση ηλικία διάγνωσης τα 43 χρόνια. Είναι πιο σπάνιο στον παιδιατρικό πληθυσμό αλλά παρουσιάζεται συνήθως με πιο σοβαρή εικόνα. Έτσι

---

**Πίνακας 2.** Καταστάσεις στις οποίες ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του C1q
 

---

**Νόσος**

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύνδρομο υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας</li> <li>• Σύνδρομο Felty</li> <li>• Συστηματικός ερυθρηματώδης ήλυκος(ΣΕΛ)</li> <li>• Νεφρίτιδα του ΣΕΛ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρευματοειδής αρθρίτιδα</li> <li>• Σύνδρομο Sjögren</li> <li>• Μembrανοϊπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα</li> <li>• IgA νεφροπάθεια</li> <li>• Υγιής πληθυσμός</li> </ul> |
|---|--|
- 

αν και σπάνιο θα πρέπει να αποκλείεται σε παιδιά με σπειραματονεφρίτιδα, κνιδωτικό εξάνθημα, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα και πνευμονική συμμετοχή.

Το ΣΥΚΑ έχει συσχετισθεί με ιογενείς λοιμώξεις, Henoch-Schönlein πορφύρα, ΣΕΛ, Sjögren, IgM παραπρωτεΐναιμία και κακοήθειες. Υπάρχουν αρκετές αναφορές περιστατικών σε συνδυασμό με Β κυτταρικό ήλεμφωμα. Μάλιστα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το ΣΥΚΑ προκαλεί ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων, όπως και στη μεικτή κρουσφαιριναιμία, που οδηγεί τελικά σε επέκταση της Β κυτταρικής σειράς και ανάπτυξη ήλεμφώματος των κυττάρων<sup>39,40</sup>.

Με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα θεωρείται ότι οφείλεται σε αντίδραση υπερευαίσθησίας τύπου III κατά Gells και Coombs. Η εναπόθεση των ανοσοσυμπληγμάτων στο τοίχωμα των αγγείων, οδηγεί σε ενεργοποίηση του συμπληρώματος και παραγωγή αναφυλοτοξινών C3a και C5a. Οι αναφυλοτοξίνες συνδέονται στους αντίστοιχους υποδοχείς στα σιτευτικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αποκοκκίωσή τους και την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής. Συγχρόνως η αναφυλοτοξίνη C5a δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας

για την προσέλκυση ουδετερόφιλων. Στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της εναπόθεσης ανοσοσυμπληγμάτων, είναι η ανεύρεση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπληγμάτων στο 30-75% των ασθενών με κνιδωτική αγγειίτιδα<sup>41</sup>, η ανίχνευση με τεχνικές άμεσου ανοσοφθορισμού ανοσοσυμπληγμάτων και πρωτεϊνών του συμπληρώματος στο τοίχωμα των αγγείων, τα χαμηλά επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος στον ορό, λόγω της ενεργοποίησης της κλασσικής οδού, καθώς και η προσωρινή ύφεση των συμπτωμάτων μετά από πλάσμαφαίρεση<sup>42</sup>. Το είδος του αντιγόνου που συμμετέχει στην παραγωγή αυτών των ανοσοσυμπληγμάτων, δεν έχει διευκρινιστεί εκτός από την περίπτωση του ιού της ηπατίτιδας Β<sup>25</sup>.

Στους ασθενείς με σύνδρομο υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας, ανιχνεύονται IgG αυτοαντισώματα έναντι της ανάλογης προς το κολληγόνο περιοχής του C1q (αντι-C1qAb). Τα αντι-C1qAb συνδέονται με κρυπτικούς επιτόπους που αποκαλύπτονται μόνο μετά τη σύνδεση του C1q σε επιφάνεια. Τα αντισώματα αυτά χαρακτηρίζονται ως C1q ιζηματίνες. Ο όρος προήλθε από την καθίζηση του παράγοντα C1q παρουσία κεκαθαμένης κατά 50-75%

IgG που προέρχονται από ορό ασθενών με ΣΥΚΑ με γέλη αгарόζης. Δεδομένου όμως ότι η ευαισθησία της μεθόδου είναι μικρή, πλέον τα αντι-C1qAb ανιχνεύονται με ELISA<sup>43</sup>. Τα αντι-C1qAb ανιχνεύονται σε όλους τους ασθενείς με ΣΥΚΑ, όμως η ειδικότητα της εξέτασης είναι μικρή. Στον πίνακα 2 περιγράφονται άλλες καταστάσεις, στις οποίες ανιχνεύονται αντι-C1qAb. Να σημειωθεί ότι παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρίτιδα από ότι σε ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς νεφρική προσβολή<sup>44,45</sup>.

Τα αντι-C1qAb θεωρούνται παθογενετικά. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία ότι το αντι-C1qAb είναι ασθενής ενεργοποιητής του C1 και ότι τα αντι-C1qAb σε συνδυασμό με τον C1q παράγοντα σχηματίζουν συμπλέγματα που ενεργοποιούν τον παράγοντα C1 μέσω της Fc – εξαρτώμενης οδού<sup>43</sup>. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν παθογενετικά δεδομένα που να αποδεικνύουν τον παθογενετικό ρόλο των αντι-C1qAb στη δημιουργία του κνιδωτικού αγγειιτιδικού εξανθήματος στο ΣΥΚΑ.

Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για αντισώματα IgG και IgM έναντι της IgE καθώς και έναντι της α-υποομάδας του υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE που έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με κνιδωτική αγγειίτιδα<sup>46,47</sup>. Ο ρόλος αυτών των αυτοαντισωμάτων δεν έχει διευκρινιστεί. Για τη μελέτη της παθογένειας της κνιδωτικής αγγειίτιδας έχουν χρησιμοποιηθεί μοντέλα φυσικών κνιδώσεων. Αποδείξεις σχετικά με τον ρόλο των σιτευτικών κυττάρων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων στην παθογένεια της κνιδωτικής αγγειίτιδας, προέκυψαν από μελέτη βιοψιών δέρματος από ασθενή με κνιδωτική αγγειίτιδα εκλυόμενη από άσκηση, που ελήφθησαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από την αρχική εκδήλωση του εξανθήματος. Μετά το αρχικό φυσικό ε-

ρέθισμα (άσκηση) ακολούθησε ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων τις πρώτες 3 ώρες με αύξηση των επιπέδων του TNF-α στον ορό και των μορίων προσκόλλησης E-σελεκτίνη και VCAM-1. Στις 3 ώρες από την εκδήλωση του εξανθήματος, τα κύτταρα που επικρατούσαν ήταν τα πωσινόφιλα. Μετά από 10 ώρες παρατηρήθηκε μικτή διήθηση από ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και λιγότερα σιτευτικά κύτταρα, ενώ στις 24 ώρες παρατηρήθηκε επικράτηση των ουδετερόφιλων. Να σημειωθεί ότι ενάποθεση IgG ανοσοσφαιρινών, καθώς και συμπληρώματος ανιχνεύτηκε σε όλα τα χρονικά σημεία. Οι συγγραφείς συσχέτισαν την αύξηση του TNF-α του ορού με την εκδήλωση του εξανθήματος και την αρχική πωσινόφιλική διήθηση με τον κνιδωτικό χαρακτήρα του αγγειιτιδικού εξανθήματος<sup>48</sup>.

Η σημασία των μορίων προσκόλλησης στην ανάπτυξη της κνιδωτικής αγγειίτιδας, διερευνήθηκε με βιοψίες δέρματος από κνιδωτικό αγγειιτιδικό εξάνθημα νεότερο των 48 ωρών. Διαπιστώθηκε ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα εξέφραζαν E-σελεκτίνη και VLA-1, αλλά όχι P-σελεκτίνη, ενώ τα περιαγγειακά φλεγμονώδη κύτταρα VCAM-1<sup>49</sup>.

### Κλινική εικόνα-Φυσική πορεία

Η κνιδωτική αγγειίτιδα παρουσιάζεται κλινικά με εικόνα που μοιάζει με χρόνια κνιδωση. Η κύρια δερματολογική εκδήλωση είναι οι πομποί που μορφολογικά είναι συχνά δυσδιάκριτοι από αυτούς της κοινής κνιδωσης, Το μέγεθός τους ποικίλει. Ορισμένοι μπορεί να επεκτείνονται σταδιακά για αρκετές ημέρες και να σχηματίζουν μεγάλες πλάκες, ενώ κατά τόπους μπορεί να αναπτύσσεται και ψηλαφητή πορφύρα. Οι πομποί τείνουν να διαρκούν περισσότερο από 24 ώρες και συχνά μπο-



**Εικόνα 1α.** Τυπικό εξάνθημα σε ασθενή με κνιδωτική αγγειίτιδα.



**Εικόνα 1β.** Λεπτομέρεια της εικόνας 1α.

ρεί να παραμένουν για 3-4 ημέρες. Κατά την υποχώρηση εγκαταλείπουν υπολειμματική υπέρχρωση που θυμίζει εκχύμωση (Εικόνα 1). Συνοδεύονται από κνησμό, που είναι όμως ηπιότερος από ότι στην κοινή κνίδωση, και συχνά μπορεί να συνυπάρχει αίσθημα καύσου, πόνου ή τάσης στο δέρμα. Αν και η ψηλαφητή πορφύρα, η εκχύμωση και η υπολειμματική υπέρχρωση περιγράφονται ως χαρακτηριστικά γνωρίσματα της κνιδωτικής αγγειίτιδας,

τελικά ανευρίσκονται σε λίγους μόνο ασθενείς, περίπου 35% αυτών, σύμφωνα με μία δημοσίευση<sup>6</sup>. Οι πομποί μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος με την ίδια συχνότητα, σε αντίθεση με άλλες περιπτώσεις δερματικής αγγειίτιδας, όπως η ψηλαφητή πορφύρα, όπου το εξάνθημα εκδηλώνεται συνηθέστερα στα κάτω άκρα.

Άλλες πιο σπάνιες δερματικές εκδηλώσεις

είναι το αγγειοοίδημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, η δικτυωτή πελίωση, τα υποδόρια οζίδια, το φυσαλιδώδες εξάνθημα, καθώς και ένα εξάνθημα που θυμίζει πολύμορφο ερύθημα<sup>5,39,50,51,52</sup>.

**Συστηματικές εκδηλώσεις:** Οι συστηματικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες από ότι στην κοινή κνίδωση και αφορούν κυρίως ασθενείς με χαμηλά επίπεδα παραγόντων συμπληρώματος στον ορό.

Περίπου οι μισοί ασθενείς με κνιδωτική αγγειίτιδα παραπονούνται για αρθραλγίες<sup>6</sup>. Τα συμπτώματα είναι συνήθως παροδικά και μεταναστευτικά. Οι συνηθέστερα προσβαλλόμενες αρθρώσεις είναι οι πηχεοκαρπικές, οι ποδοκνημικές, οι αγκώνες, τα γόνατα και οι αρθρώσεις του χεριού και ποδιού. Η αρθρίτιδα Frank είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς με φυσιολογικό συμπλήρωμα, αλλά παρατηρείται περίπου στους μισούς ασθενείς με υποσυμπληρωματική μορφή της νόσου. Έχουν περιγραφεί λιγότερα από δέκα περιστατικά στη βιβλιογραφία εμφάνισης αρθρίτιδας Jaccoud σε ασθενείς με υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα με ή χωρίς προσβολή των καρδιακών βαλβίδων<sup>53,54</sup>. Περίπου 20% των ασθενών παρουσιάζουν εκδηλώσεις από το αναπνευστικό και συνηθέστερα χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα. Η πνευμονική συμμετοχή είναι πιο συχνή σε ασθενείς με υποσυμπληρωματαιμία. Ασθενείς με κνιδωτική αγγειίτιδα και ΧΑΠ είναι συνήθως καπνιστές, όμως η προσβολή της πνευμονικής λειτουργίας είναι σοβαρότερη από την αναμενόμενη με βάση το ιστορικό του καπνίσματος. Το κάπνισμα θεωρείται ότι επιταχύνει τη διαδικασία μέσω της αύξησης του αριθμού των ουδετερόφιλων, τα οποία εκκρίνουν ελαστάση και συμβάλλουν στην καταστροφή του πνευμονικού ιστού<sup>55</sup>. Σπανιότερα παρατηρείται πλευριτική συλλογή<sup>56</sup>, διάμεσα πνευμονικά

νοσήματα<sup>57</sup>, στένωση της τραχείας<sup>58</sup>, ενδοπνευμονική αιμορραγία<sup>59</sup>, πνευμονική αιμοσιδήρωση<sup>60</sup> ή σοβαρό εμφύσημα<sup>61</sup>. Αρχικά αναπτύσσεται οξεία πνευμονική ουδετεροφιλική αγγειίτιδα. Η ελαστάση που απελευθερώνεται από τα ουδετερόφιλα συμμετέχει στην καταστροφή του πνευμονικού ιστού και τη δημιουργία του εμφύσηματος. Οι πνευμονικές επιπλοκές μπορεί να εκδηλωθούν αργά κατά την πορεία της κνιδωτικής αγγειίτιδας, όμως θεωρούνται ως οι πιο επικίνδυνες για τη ζωή.

Ένας στους πέντε περίπου ασθενείς, αναπτύσσει συμπτώματα από το γαστρεντερικό, τα οποία περιλαμβάνουν άλγος στο επιγάστριο και/ ή στο υπογάστριο, ναυτία, εμετό και διάρροιας. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό δεν περιγράφεται ως επιπλοκή κνιδωτικής αγγειίτιδας<sup>62</sup>.

Η νεφρική προσβολή εκδηλώνεται με μικροηλεκρωματουρία και πρωτεϊνουρία και παρατηρείται περίπου στο 10% των ασθενών. Νεφρωσικό σύνδρομο αναπτύσσεται σπάνια. Ιστολογικές εξετάσεις από νεφρικές βιοψίες σε αυτούς τους ασθενείς, κάνουν λόγο για μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή νεκρωτική αγγειίτιδα και διαμεσοσωληνιαρική νεφρίτιδα. Παρόλα αυτά η εξέλιξη σε σοβαρή νεφρική νόσο είναι σπάνια όταν δε συνυπάρχει άλλο συστηματικό νόσημα.

Σπανιότερες εκδηλώσεις είναι ο πυρετός<sup>6</sup>, η ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία<sup>62</sup> και οι οφθαλμικές επιπλοκές και συγκεκριμένα η επισκληρίτιδα, η ραγοειδίτιδα και η επιπεφυκίτιδα<sup>6</sup>. Υπάρχει μία αναφορά περιστατικού στη βιβλιογραφία, με ανάπτυξη ατροφίας του οπτικού νεύρου, καθώς και μία αναφορά περιστατικού με ανάπτυξη αισθητικής περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενή με υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα<sup>63</sup>. Η κεφαλαλγία είναι συχνή σε ασθενείς με αγγειοοίδη-

**Πίνακας 3.** Διαφορική διάγνωση μεταξύ χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης και κνιδωτικής αγγειίτιδας

Κλινική εικόνα	Χρόνια Ιδ. Κνίδωση	Κνιδωτική Αγγειίτιδα
Διάρκεια πομφού	< 24 ώρες	> 24 ώρες
Ψηλαφητή πορφύρα	Δεν παρατηρείται	Μπορεί να συνυπάρχει
Υπολειμματική υπέρχρωση	Σπάνια	Κοινή
Κνησμός	Έντονος	Συνήθως ηπιότερος
Άλγος / καύσος	Σπάνια	Συχνά
Συστηματικές εκδηλώσεις	Σπάνιες	Συχνές
Ανταπόκριση στα αντιισταμινικά	Συνήθως καλή	Περιορισμένη

μα. Φαινόμενο Raynaud έχει επίσης περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Εκδηλώσεις από την καρδιά είναι εξαιρετικά σπάνιες και περιλαμβάνουν κοιλιακή μαρμαρυγή, βαλβιδοπάθειες, περικαρδίτιδα, ισχαιμική καρδιακή νόσο και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>61,54,64,65</sup>.

**Σύνδρομο υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας:** Η κύρια κλινική εκδήλωση του συνδρόμου είναι η υποτροπιάζουσα χρόνια κνίδωση, με χαρακτήρες παρόμοιους με αυτούς που περιγράφηκαν πιο πάνω. Στους μισούς ασθενείς συνυπάρχει αγγειοοίδημα που μπορεί μάλιστα να είναι η πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου. Περίπου το 50% των ασθενών αναπτύσσουν μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ και περίπου 30% παρουσιάζουν φλεγμονή του προσοφθάλμιου φακού. Να σημειωθεί ότι η επίπτωση του αγγειοοιδήματος είναι πολύ υψηλότερη στο ΣΥΚΑ από ότι στον ΣΕΛ και ότι η ΧΑΠ και η φλεγμονή του φακού δεν αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ<sup>5</sup>.

**Φυσική Πορεία:** Η κνιδωτική αγγειίτιδα είναι χρόνια νόσος με εξάρσεις και υφέσεις, των οποίων η διάρκεια και η συχνότητα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν.

Η ιδιοπαθής μορφή μπορεί να υποχωρήσει μέσα σε μερικά χρόνια, μπορεί όμως να διαρκέσει και για περισσότερα από 20 χρόνια<sup>6</sup>. Μια μελέτη παρακολούθησε ασθενείς με νορμοσυμπληρωματική και υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα για 20 χρόνια και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, η πιθανότητα εξέλιξης της ιδιοπαθούς μορφής σε συστηματικό νόσημα στο μέλλον, είναι εξαιρετικά μικρή<sup>5</sup>. Σοβαρή νοσηρότητα ή και θάνατος μπορεί να προκύψει από τις συστηματικές επιπλοκές, για παράδειγμα από το αναπνευστικό, την καρδιά ή τους νεφρούς.

### Διαγνωστική προσέγγιση

**Ιστορικό-φυσική εξέταση:** Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού και η μορφολογία του εξανθήματος μπορεί να θέσουν την υποψία κνιδωτικής αγγειίτιδας. Τα στοιχεία που θα πρέπει να διερευνώνται κατά τη λήψη του ιστορικού είναι τα ακόλουθα.

- Χαρακτηριστικά και διάρκεια του εξανθήματος
- Συστηματικά συμπτώματα
- Ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης
- Λήψη φαρμάκων
- Υποκείμενα νοσήματα

**Πίνακας 4.** Προτεινόμενος εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση της κνιδωτικής αγγειίτιδας

Γενική Αίματος, ΤΚΕ
Ουρία, κρεατινίνη, Κ, Να
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
Μικροσκοπική εξέταση ούρων, λεύκωμα ούρων
Παράγοντες συμπληρώματος C3, C4, CH50 (+ C1q εάν C3, C4 χαμηλό)
ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, αντι-La, ANCA
Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων
Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
Δείκτες ηπατίτιδας Β, C
Κρυσφαιρίνες ορού
Τίτλος αντισωμάτων για Borrelia, Mono-test
C3 νεφρικός παράγοντας

• Ανταπόκριση στη θεραπεία

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα κλινικά γνωρίσματα που μπορούν να συμβάλουν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ κοινής κνίδωσης και αγγειίτιδας. Παρόλα αυτά τουλάχιστον στους μισούς ασθενείς με κνιδωτική αγγειίτιδα η κλινική εικόνα δε διαφέρει από αυτή της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης.

Επιπλέον η λεπτομερής κατά συστήματα εξέταση μπορεί να αποκαλύψει συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου ή να θέσει την υποψία υποκείμενου συστηματικού νοσήματος.

**Ιστολογική Εξέταση:** Η διάγνωση της αγγειίτιδας τίθεται με ιστολογική εξέταση του δέρματος από την περιοχή του εξανθήματος, κατά την οποία προκύπτει εικόνα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας, κυρίως των μετατριχοειδικών φλεβιδίων στο χόριο. Χαρακτηριστικά παρατηρείται οίδημα και νέκρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, περιαγγειακή διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως ουδετερόφιλα, εξαγγείωση ερυθροκυττάρων, λευκοκυτταρόκλαση και εναπόθεση ινικής περιαγγειακά και στον διάμεσο ιστό. Ο όρος λευκοκυτταρο-

κλασία αναφέρεται στον κατακερματισμό των ουδετερόφιλων και τη δημιουργία πυρηνικής σκόνης. Η λευκοκυτταροκλασία και η εναπόθεση ινικής είναι τα πιο σημαντικά γνωρίσματα, καθώς αποτελούν σαφή σημεία αγγειακού τραυματισμού και για αυτό αποτελούν τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση. Η επικράτηση των ουδετερόφιλων είναι πιο έκδηλη στην υποσυμπτωματική κνιδωτική αγγειίτιδα.

Σε αρκετές μελέτες έχει δειχθεί μια συνεχής μεταβολή της ιστοπαθολογίας μέσα στον χρόνο. Έτσι ανάλογα με την 'ηλικία' της βιοψιθείσας βλάβης, προκύπτει διαφορετική ιστολογική εικόνα:<sup>1,42</sup> αρχικά μια ήπια περιαγγειακή φλεγμονώδη διήθηση, στη συνέχεια μια πιο έντονη φλεγμονώδη διήθηση με ήπια λευκοκυτταροκλασία, αλλά χωρίς εναπόθεση ινικής και τελικά αληθής λευκοκυτταροκλασία και εναπόθεση ινικής.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ιστολογική εικόνα της ψηλαφητής πορφύρας δεν διαφοροποιείται από αυτή της κνιδωτικής αγγειίτιδας με μόνη εξαίρεση την εξαγγείωση των ερυθροκυττάρων που είναι πιο έκδηλη στην πρώτη.

Με τεχνική άμεσου ανοσοφθορισμού ανιχνεύονται ανοσοδραστικές ουσίες στο χοριοεπιδερμικό όριο καθώς και περιαγγειακά. Πιο συχνά ανιχνεύονται IgG, IgM και C3, περιστασιακά όμως μπορεί να ανευρεθούν IgA, C1q, C4, παράγοντας B, προπερδίνη και ινική. Συχνά ανιχνεύονται περιαγγειακά IgM, C3 και ινική, ενώ σπανιότερα ανιχνεύονται IgG, IgA, IgE, παράγοντας B και προπερδίνη<sup>66,67</sup>.

**Εργαστηριακός έλεγχος:** Όπως προκύπτει από τα παραπάνω η βασική εργαστηριακή εξέταση που πρέπει να γίνει μετά τη διάγνωση της κνιδωτικής αγγειίτιδας, είναι ο προσδιορισμός του συμπληρώματος του ορού και συγκεκριμένα των C3, C4, C1q και του ολικού αιμοημιακού συμπληρώματος CH50. Απαιτείται προσδιορισμός όλων των παραγόντων 3-4 φορές μέσα σε διαδοχικούς μήνες, τόσο σε ύφεση όσο και σε έξαρση της νόσου. Μόνο όταν όλες οι μετρήσεις είναι φυσιολογικές μπορεί η αγγειίτιδα να χαρακτηριστεί ως νορμοσυμπληρωματική.

Ασθενείς με ιδιοπαθή κνιδωτική αγγειίτιδα μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) σε φάσεις ενεργότητας της νόσου, η οποία όμως δε συσχετίζεται με τη βαρύτητα της κνιδώσης. Επίσης σε περιόδους έξαρσης της νόσου μπορεί να προκύψει περιστασιακά ηευκοπενία ή ηευκοκυττάρωση. Αντιπυρηνικά αντισώματα μπορεί να είναι θετικά σε χαμηλό τίτλο, όμως αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA καθώς και αντισώματα έναντι του Sm αντιγόνου είναι αρνητικά<sup>68</sup>.

Σε περίπτωση δευτεροπαθούς κνιδώσης τα εργαστηριακά ευρήματα είναι συμβατά με αυτά τη συστηματικής εκδήλωσης ή νοσήματος. Όταν ανευρίσκονται θετικές κρυσφαιρίνες ορού τίθεται η υποψία λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας C. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας με προσδιορισμό ουρίας,

κρεατινίνης ορού, ηευκώματος ούρων και μικροσκοπικής εξέτασης ούρων είναι απαραίτητος για τη διερεύνηση τυχόν προσβολής της νεφρικής λειτουργίας. Απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να απαιτηθούν για τη διάγνωση τυχόν επιπλοκών από τους πνεύμονες, την καρδιά ή τις αρθρώσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος που συστήνεται σε περίπτωση κνιδωτικής αγγειίτιδας φαίνεται στον πίνακα 4.

**Σύνδρομο υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας:** Για τη διάγνωση του συνδρόμου έχουν προταθεί τα ακόλουθα κριτήρια<sup>40</sup>.

**Μείζονα Κριτήρια** (Ο ασθενής θα πρέπει να έχει και τα δύο από τα μείζονα κριτήρια):

- Διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 6 μήνες
- Υποσυμπληρωματαιμία

**Ελάσσονα Κριτήρια** (Ο ασθενής θα πρέπει να έχει τουλάχιστον δύο από τα ελάσσονα κριτήρια):

- Αγγειίτιδα του χορίου ιστολογικά διαγνωσμένη
- Αρθραλγία ή αρθρίτιδα
- Ήπια σπειραματονεφρίτιδα
- Ραγοειδίτιδα ή επισκληρητίδα
- Υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος
- Θετικά αντισώματα έναντι C1q με ανοσοδιάχυση σε συνδυασμό με μειωμένα επίπεδα C1q
- Κριτήρια αποκλεισμού (Ο ασθενής δεν πρέπει να έχει κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού)
- Σημαντική κρυσφαιριναιμία (>1%)
- Θετικά αντισώματα έναντι διπλής έλικας του DNA
- Υψηλό τίτλο αντιπυρηνικών αντισωμάτων
- Θετικό αντιγόνο ηπατίτιδας Β
- Μειωμένα επίπεδα αναστολέα C1 εστεράσης
- Κληρονομική ανεπάρκεια συμπληρώματος

## Αντιμετώπιση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες που να αφορούν τη θεραπεία της κνιδωτικής αγγειίτιδας από όπου θα μπορούσαν να προκύψουν οδηγίες βασισμένες σε δεδομένα. Οι συστάσεις που έχουν δημοσιευθεί κατά καιρούς, στηρίζονται σε μικρές μελέτες ή μεμονωμένες παρουσιάσεις περιστατικών. Επιπλέον η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή ποικίλει από άτομο σε άτομο, κάτι που αντικατοπτρίζει το ευρύ φάσμα της νόσου.

Οι δερματικές εκδηλώσεις ανταποκρίνονται στα αντιισταμινικά πολύ λιγότερο σε σχέση με την κοινή κνίδωση και κυρίως σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα. Τα αντιισταμινικά δεν έχουν καμία επίδραση στην πορεία και έκβαση της νόσου. Παρόλα αυτά συνιστάται η χορήγησή τους, σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, με σκοπό τον έλεγχο του κνησμού. Πρώτης γραμμής φάρμακα είναι τα νεότερα αντιισταμινικά, σε περίπτωση όμως μη αποτελεσματικού ελέγχου του κνησμού μπορεί να προστεθεί και ένα από τα παλαιότερα κατασταλτικά αντιισταμινικά.

Σύμφωνα με ορισμένες δημοσιεύσεις, οι μισοί περίπου ασθενείς ανταποκρίνονται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η ινδομεθακίνη μπορεί να χορηγηθεί σε μια αρχική δόση 25 mg, τρεις φορές την ημέρα, και μπορεί να αυξηθεί ανάλογα με την ανταπόκριση στη μέγιστη δόση των 50mg τέσσερις φορές ημερησίως. Ασθενείς με αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, παρουσιάζουν πολύ καλή ανταπόκριση, όμως τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή εξαιτίας των παρενεργειών κυρίως από το γαστρεντερικό<sup>6,69</sup>.

Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώνονται με τη χρήση συστηματικών στεροειδών,

συνήθως όμως απαιτούνται μεγάλες δόσεις έως 40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως<sup>6</sup>. Παρά την καλή ανταπόκριση, η μακροχρόνια χορήγησή τους περιορίζεται εξαιτίας των παρενεργειών. Για τον λόγο αυτόν συνιστώνται σε σοβαρές μόνο περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε πιο 'ήπια' φαρμακευτική αγωγή. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να χορηγηθούν και σε συνδυασμό με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η δαψόνη, η αζαθειοπρίνη<sup>70</sup> ή η κυκλοφωσφαμίδη<sup>71</sup>. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να δοκιμαστεί ως μονοθεραπεία<sup>72</sup>. Υπάρχει μια αναφορά περιστατικού στη βιβλιογραφία, όπου το αγγειίτιδικό εξάνθημα επιδεινώθηκε μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης<sup>73</sup>.

Η δαψόνη έχει δείξει αποτελεσματική σε ορισμένες δημοσιεύσεις και κυρίως σε συνδυασμό με πεντοξυφυλλίνη<sup>74,75</sup>. Θεωρείται το φάρμακο εκλογής σε περίπτωση του συνδρόμου υποσυμπληρωματικής κνιδωτικής αγγειίτιδας, εξαιτίας της δραστηριότητάς της, της διάρκειας του αποτελέσματος, του εύχρηστου θεραπευτικού σχήματος και του χαμηλού κόστους<sup>76</sup>. Δεν θα πρέπει να χορηγείται όμως σε ασθενείς με ανεπάρκεια G6PD. Η κολλικίνη μπορεί να είναι επίσης δραστική, αλλά πρέπει να χορηγείται με προσοχή εξαιτίας της τερατογένεσης που προκαλεί. Περίπου οι μισοί ασθενείς ανταποκρίνονται στα ανθελιθοσοιακά με μηχανισμό που είναι άγνωστος προς το παρόν<sup>77</sup>.

Κορτικοστεροειδή από το στόμα, χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, μεθοτρεξάτη, δαψόνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, θαλιδομίδη, ιντερφερόνη-α, υπεράνοσος γ σφαιρίνη και ανακίνρα, έχουν αναφερθεί να είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με συστηματικές εκδηλώσεις. Η κυκλοσπορίνη είναι αποτελεσματική και κυρίως όταν υπάρχει νεφρική ή πνευμονική συμμετοχή<sup>78</sup>. Η ιντερφερόνη-α έχει

χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση λοίμωξης από ιό της ηπατίτιδας C, είτε μόνη της, είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη<sup>79,80</sup>.

Η πλάσμαφαίρεση προκαλεί προσωρινή ύφεση των συμπτωμάτων<sup>42</sup>.

Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να γίνονται συστάσεις για γενικά μέτρα αντιμετώπισης, όπως περιορισμός της έντονης σωματικής καταπόνησης, του stress και της κατανάλωσης οινόπνευματος καθώς και διακοπή του καπνίσματος.

## Βιβλιογραφία

1. Monroe EW, Schulz CI, Maize JC και συν.. Vasculitis in chronic urticaria: An immunopathologic study. *J Invest Dermatol* 1981; 76:103-107.
2. Black AK. Urticarial Vasculitis. *Clinics in Derm* 1999; 17:565-569.
3. Khasnis A, Langford C. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1226-1236.
4. Davis MD, Brewer JD. Urticaria vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:183-213.
5. Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995; 74:24-41.
6. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:441-448.
7. Waldo FB, Leist PA, Strife CF και συν.. Atypical hypocomplementemic vasculitis syndrome in a child. *J Pediatr* 1985; 106:745-750.
8. Martini A, Ravelli A, Albani S και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr* 1994; 124:742-744.
9. Renard M, Wouters C, Proesmans W. Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Eur J Pediatr* 1998; 157:243-245.
10. Koch PE, Lazova R, Rosen JP και συν.. Urticarial vasculitis in an infant. *Cutis* 2008; 81:49-52.
11. Wisniewski JJ, Emancipator SN, Korman NJ και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1105-1111.
12. Davis MDP, Daoud MS, Kirby B και συν.. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:899-905.
13. Provost TT, Zone JJ, Synkowski D και συν.. Unusual cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: 1. Urticaria-like lesions. Correlation with clinical and serological abnormalities. *J Invest Dermatol* 1980; 75:495-499.
14. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I και συν.. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8:287-292.
15. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome; a reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SSA) antibodies. *J Invest Dermatol* 1983; 80:386-391.
16. Roger D, Rolle F, Mausset J και συν.. Urticarial vasculitis induced by fluoxetine. *Dermatology* 1995; 191:164
17. Welsh JP, Cusack CA, Ko C. Urticarial vasculitis secondary to paroxetine. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:1012-1014.
18. Glovsky MM, Braunwald J, Opelz G και συν.. Hypersensitivity to procarbazine associated with angioedema, urticaria, and low serum complement activity. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 134-140.
19. Knox JP, Welykyj SE, Gradini R και συν.. Procarbamide-induced urticarial vasculitis. *Cutis* 1988; 42:469-472.
20. Mitchell GG, Magnusson AR, Weiler JM. Cimetidine induced cutaneous vasculitis. *Am J Med* 1983; 75:875-876.
21. Lopes G, Vincek V, Raez LE. Pemetrexed-associated urticarial vasculitis. *Lung Cancer* 2006; 51:247-249.
22. Moneret-Vautrin DA, Faure G, Bene MC. Chewing-gum preservative included toxicidermic vasculitis. *Allergy* 1986; 41:546-548.
23. Hofbauer GF, Hafner J, Tru'e RM. Urticarial vasculitis following cocaine use. *Br J Dermatol* 1999; 141:600-601.
24. Pellizzari M, Marshman G. Formaldehyde-induced urticarial vasculitis. *Australas J Dermatol* 2007; 48:174-177.
25. Dienstag JL, Rhodes AR, Bhan AK και συν.. Urticaria associated with acute viral hepatitis type B: studies of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1978; 89:34-40.
26. Popp JW Jr, Harrist TJ, Dienstag JL και συν.. Cutaneous vasculitis associated with acute-

- and chronic hepatitis. *Arch Intern Med* 1981; 141:623-629.
27. Hearsh-Holmes M, Zahradka SL, Baethge BA και συν.. Leucocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C. *Am J Med* 1991; 90:765-766.
  28. Kuniyuki S, Katoh H. Urticarial vasculitis with papular lesions in a patient with type C hepatitis and cryoglobulinemia. *J Dermatol* 1996; 23:279-283.
  29. Matteson EL. Interferon alpha 2a therapy for urticarial vasculitis with angioedema apparently following hepatitis A infection. *J Rheumatol* 1996; 23:382-384.
  30. Wands JR, Perrotto JL, Isselbacher KJ. Circulating immune complexes and complement sequence activation in infectious mononucleosis. *Am J Med* 1976; 60:269-272.
  31. Jover F, Cuadrado JM, Ivars J και συν.. Vasculitis urticariforme e infection por *Mycoplasma pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:218-219.
  32. Olson JC, Esterly NB. Urticarial vasculitis and Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1114-1116.
  33. De Castro FR, Masouye I, Winkelmann RK και συν.. Urticarial pathology in Schnitzler's (Hyper IgM) syndrome. *Dermatology* 1996;193:94-99.
  34. Soter NA, Mihm MC Jr., Dvorak HF και συν.. Cutaneous necrotizing venulitis: a sequential analysis of the morphological alterations occurring after mast cell degranulation in a patient with a unique syndrome. *Clin Exp Immunol* 1978; 32:46-58.
  35. 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; 119:145-151.
  36. Rajka G. Clinical observations on the mechanism of delayed pressure urticaria. *The Urticarias*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985:191-193.
  37. Armstrong RB, Horan DB, Silvers DN. Leucocytoclastic vasculitis in urticaria induced by ultraviolet irradiation. *Arch Dermatol* 1985; 121:1145-1148.
  38. Kano Y, Orihara M, Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol* 1998; 134:62-67.
  39. Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ και συν.. Ahypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. Report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med* 1980; 68:867-875.
  40. Brewer JD, Davis MDP. Hypocomplementic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004 May;24(2):183-213.
  41. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:201-216.
  42. Russell Jones R, Bhogal B, Dash A και συν.. Urticaria and vasculitis: A continuum of histopathological and immunopathological changes. *Br J Dermatol* 108:110; 139-149.
  43. Wisniewski J. Urticarial vasculitis. *Current Opin in Rheumatology* 2000; 12:24-31.
  44. Kallenberg CGM. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7:612-615.
  45. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:619-624.
  46. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ και συν.. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90:213-217.
  47. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E και συν.. Anti FcεR1a serum autoantibodies in different types of urticaria. *Allergy* 2000; 55:951-954.
  48. Kano Y, Orihara M, Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol* 1998; 134:62-67.
  49. Sais G, Vidaller A, Jucglá A και συν.. Adhesion molecule expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis: an immunohistologic and clinical study in 42 patients. *Arch Dermatol* 1997; 133:443-450.
  50. McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE και συν.. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973; 48:340-348.
  51. Gammon WR, Wheeler CE Jr. Urticarial vasculitis: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1979; 115:76-80.
  52. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL και συν.. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7:599-605.
  53. Ishikawa O, Miyachi Y, Satoh H. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis associated with Jaccoud's syndrome. *Br J Dermatology* 1997;137:804-807.
  54. Amano H, Furuhashi N, Tamura N. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with Jaccoud's arthropathy and valvular heart disease: case

- report and review of the literature. *Lupus* 2008; 17:837-841.
55. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: Association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:231-238.
  56. Knobler H, Admon D, Leibovici V και συν.. Urticarial vasculitis and recurrent pleural effusion: a systemic manifestation of urticarial vasculitis. *Dermatologica* 1986; 172:120-122.
  57. Lin RY, Caren CB, Menikoff H. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis, interstitial lung disease and hepatitis C. *Br J Dermatol* 1995; 132:821-823.
  58. Chen HJ, Bloch KJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, jaccoud's arthropathy, valvular heart disease, and reversible tracheal stenosis: a surfeit of syndromes. *J Rheumatol* 2001; 28:383-386.
  59. Al Riyami BM, Al Kaabi JK, Elagib EM και συν.. Subclinical pulmonary haemorrhage causing a restrictive lung defect in three siblings with a unique urticarial vasculitis syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22:309-313.
  60. Yuksel H, Yilmaz O Savas R και συν.. Pulmonary hemosiderosis with normocomplementemic urticarial vasculitis in a child. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67:63-66.
  61. Falk DK. Pulmonary disease in idiopathic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:346-352.
  62. Soter NA. Urticarial vasculitis. In: Champion RH, Greaves MW, Kobza Black A, Pye RJ, editors. *The urticarias*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985:141-148.
  63. Filosto M, Cavallaro T, Pasolini G και συν.. Idiopathic hypocomplementemic urticarial vasculitis-linked neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 284:179-181.
  64. Chew GYI, Gatenby PA. Inflammatory myositis complicating hypocomplementemic urticarial vasculitis despite on-going immunosuppression. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1370-1372.
  65. Jones MD, Tsou E, Lack E και συν.. Pulmonary disease in systemic urticarial vasculitis: the role of bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88:431-434.
  66. Small P, Barrett D, Champlin E. Chronic urticaria and vasculitis. *Ann Allergy* 1982; 48:172-174.
  67. Tuffanelli DL. Cutaneous immunopathology: recent observations. *J Invest Dermatol* 1975; 65:143-153.
  68. Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing venulitis. *N Engl J Med* 1977; 296:1440-1442.
  69. Millns JL, Randle HW, Solley GO, και συν.. The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:349-355.
  70. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol* 1988; 27:468-472.
  71. Worm M, Mucic M, Schulze P, και συν.. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis: Successful treatment with cyclophosphamide-dexamethasone pulse therapy. *Br J Dermatol* 1998; 139:704-707.
  72. Stack PS. Methotrexate in urticarial vasculitis. *Ann Allergy* 1995; 72:36-38.
  73. Borcea A, Greaves MW. Methotrexate-induced exacerbation of urticarial vasculitis: an unusual adverse reaction. *Br J Dermatol* 2000; 143:203-204.
  74. Fortson JS, Zone JJ, Hammond ME, και συν.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1137-1142.
  75. Nurnberg V, Grabbe J, Czarnetzki. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1995; 75:54-56.
  76. Chang S, Car Warner. Urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:97-100.
  77. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF και συν.. The hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: Therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:600-603.
  78. Soma, J, Sato, H, Ito, S και συν... Nephrotic syndrome associated with hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome: successful treatment with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1753-1757.
  79. Hamid S, Cruz PD Jr, Lee H. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:278-280.
  80. Kelkar PS, Butterfield JH, Kalaaji AN. Urticarial vasculitis with asymptomatic chronic hepatitis C infection: response to doxepin, interferon-alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:281-282.