

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΚΝΙΔΩΣΗ/ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ

Δημήτριος Καλογερομήτρος†

Αικατερίνη Τυλιγάδα

### Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις είναι η πιο τεκμηριωμένη γνωστή αιτία της οξείας κνίδωσης<sup>1-5</sup> και, προεκτείνοντας τον συλλογισμό, εξ ορισμού κάθε χρόνια κνίδωση πρέπει να αρχίσει ως οξεία μορφή<sup>6</sup>. Τα πράγματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα στις χρόνιες και φυσικές κνιδώσεις. Όσον αφορά τις λοιμώξεις οι Kozel και συν. σε μια συστηματική ανασκόπηση που περιλαμβάνει 29 μελέτες με 6462 ασθενείς, καταγράφουν συνολικά 21 μελέτες που ενοχοποιούν τις λοιμώξεις ως αιτιολογικό παράγοντα χρόνιας κνίδωσης. Οκτώ μελέτες (εκ των οποίων οι φυσικές κνιδώσεις αποκλείστηκαν μόνο σε μια μελέτη) αναφέρουν λοιμώξεις σε υψηλά ποσοστά, 11-31% ενώ σε 11 άλλες μελέτες οι λοιμώξεις υποδείχθηκαν ως αιτία σε 0-6% των ασθενών<sup>7</sup>.

### Ιογενείς Λοιμώξεις

#### Οξεία κνίδωση

Η οξεία κνίδωση συσχετίζεται συχνά με τις οξείες ιογενείς ή λιγότερο συχνά με τις οξείες βακτηριακές μολύνσεις, στα παιδιά, αλλά παραμένει το συχνότερο αναγνωρίσιμο αίτιο και στους ενήλικες. Πρόκειται κυρίως για ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού<sup>2</sup>. Είναι δύσκολο να αποδειχθεί μια σχέση αιτίας και αποτελέσματος πέρα από τη σύμπτωση της αποδρομής της λοίμωξης και του εξανθήματος σχεδόν ταυτόχρονα. Επιπλέον, η συνακόλουθη χρήση των φαρμάκων, ειδικά αντιβιοτικών, περιπλέκει τη διάγνωση.

Η μελέτη των Mortureux και συν. σε 57 βρέφη και παιδιά ως 3 ετών διάρκειας 36

μηνών με οξεία κνίδωση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι καλοήθεις ιογενείς λοιμώξεις είναι υπεύθυνες για την πλειοψηφία των περιπτώσεων, συχνά σε συνδυασμό με λήψη αντιβιοτικών. Αιτιολογικός παράγοντας αναγνωρίστηκε (25 παιδιά) ή πιθανολογήθηκε (27 παιδιά) στο 92% των περιπτώσεων. Ανευρέθησαν: adenovirus (5 ασθενείς), enterovirus (3 ασθενείς), EBV (5 ασθενείς), RSV (3 ασθενείς), rotavirus (1 ασθενής), VZV (1 ασθενής). Οι 27 λοιμώξεις όπου το αίτιο πιθανολογήθηκε ήταν στο σύνολό τους ιογενείς λοιμώξεις με λήψη αντιβιοτικών στις 21 περιπτώσεις. Η κνίδωση ήταν γενικευμένη στο 68% και προεξήρχαν δακτυλιοειδείς ή γεωγραφικές βλατίδες και πλάκες στο 70%. Το 60% είχε αγγειοοίδημα ενώ στο 20-30% η κνίδωση εξελίχθηκε σε χρόνια ή υποτροπιάζουσα.

Σε μια προοπτική μελέτη 44 παιδιών, ηλικίας 1-12 ετών, με οξεία κνίδωση και εικόνα λοίμωξης/εμπύρετου τα 40 (90%) είχαν συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού και τα 4 γαστρεντερίτιδα. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν ενδεικτικός ιογενούς λοίμωξης σε 35 παιδιά (79,5%) ενώ σε 20 (45%) το πιθανό αίτιο αναγνωρίστηκε βάσει ορολογικών εξετάσεων: enterovirus<sup>10</sup>; parvovirus B19<sup>4</sup>; Epstein-Barr<sup>3</sup> μολύνση<sup>3</sup>. Επιπλέον, CMV, herpes simplex 1 και influenza A ανιχνεύθηκαν σε τρεις περιπτώσεις<sup>9</sup>. Η κνίδωση συσχετιζόταν με αγγειοοίδημα σχεδόν στο 40% των παιδιών. Αντιβιοτικά δόθηκαν στο 47% των περιπτώσεων. Σε όλους έγιναν προκλήσεις με το ενοχοποιούμενο αντιβιοτικό και ήταν αρνητικές.

Η HIV λοίμωξη περιγράφεται να συνοδεύ-

εται από οξεία κνίδωση (μεταξύ των άλλων δερματολογικών εκδηλώσεων) στο στάδιο της ορομετατροπής<sup>10</sup>. Μελετήθηκαν αναδρομικά 127 HIV θετικοί ασθενείς σε διάστημα τριετίας και προοπτικά 18 οροθετικοί σε διάστημα τριμήνου και παρουσιάστηκε κνίδωση σε ποσοστά 5.6% και 3.1% αντίστοιχα<sup>11</sup>.

Οξεία κνίδωση μεμονωμένη ή στα πλαίσια της τριάδας του Caroli (κνίδωση, κεφαλαλγία, αρθραλγία) περιγράφεται σε 15-20% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β στην πρόδρομη φάση. Παρουσιάζεται 1-6 εβδομάδες πριν από τον ίκτερο και αποδράμει στην ικτερική φαση<sup>12,14</sup>. Ωστόσο πρόκειται σε αρκετές περιπτώσεις για κνιδωτική αγγειίτιδα καθώς οι βιοψίες δέρματος δείχνουν αγγειιτιδικές βλάβες με εναποθέσεις C3, IgM και HbSAg στα τοιχώματα των αγγείων<sup>15,16</sup>.

Υπάρχουν αναφορές δυο περιπτώσεων όπου καλλιιεργήθηκε Norovirus από τα κόπρανα ασθενών με οξεία και χρόνια κνίδωση<sup>17</sup>.

### *Χρόνια κνίδωση*

Μια μελέτη από την Ιαπωνία ερεύνησε 21 ασθενείς με οξεία και 58 ασθενείς με χρόνια κνίδωση και βρήκε τα αντισώματα αντι-HCV σε 24% και το RNA HCV σε 22%. Η ομάδα ελέγχου αποτελέσθηκε από 1692 υγιείς αιμοδότες στους οποίους το ποσοστό φορείας ήταν 1.1%. Διάφορες μεταγενέστερες μελέτες από τη Γαλλία, τη Μεγάλη Βρετανία και την Ιταλία, εντούτοις, δεν επιβεβαίωσαν μια τέτοια συσχέτιση όπου αντισώματα HCV βρέθηκαν σε 0-2% των ασθενών<sup>6</sup>.

Γενικά δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ HCV και χρόνιας κνίδωσης<sup>18,19</sup> ενώ επίσης δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία που να συνδέουν τη χρόνια κνίδωση με την ηπατίτιδα Β, τον EBV, τον CMV ή τον HIV<sup>6</sup>.

## **Βακτηριακές Λοιμώξεις**

### *Οξεία κνίδωση*

Η συσχέτιση δεν είναι τόσο ισχυρή όσο στις ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού. Στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι έχουν ενοχοποιηθεί<sup>3,20</sup> ενώ αναφορές μεμονωμένων περιστατικών αφορούν μνιγγιτιδόκοκκο<sup>21</sup> και σαλμονέλλα τύπου<sup>22</sup>, ωστόσο θεωρητικά οποιοδήποτε βακτήριο (και ίσως και παράσιτο και μύκητας) θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί για περιστατικό οξείας κνίδωσης.

### *Χρόνια κνίδωση*

**Helicobacter Pylori:** Η καλύτερη συλλογή δεδομένων όσον αφορά το συσχέτισμό χρόνιας κνίδωσης με λοίμωξη αφορά το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ωστόσο απουσιάζουν καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με placebo μελέτες<sup>6</sup>. Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης με *Helicobacter Pylori* στη χρόνια κνίδωση είναι παρόμοιος με αυτόν που βρίσκεται στο γενικό πληθυσμό. Εντούτοις, η ανοσολογική απάντηση στο ελικοβακτηρίδιο μπορεί να είναι διαφορετική στη χρόνια κνίδωση<sup>6</sup>. Μία ανασκόπηση εξέτασε την επίδραση της αντιβιοθεραπείας στους χρόνιους κνιδωτικούς με λοίμωξη από *Helicobacter Pylori*. Κατέληξε ότι η αποδρομή της κνίδωσης ήταν πιθανότερη όταν η αντιβιοτική θεραπεία ήταν επιτυχής στην εκρίζωση HP από όταν οι προσβεβλημένοι ασθενείς δεν επέτυχαν εκρίζωση<sup>23</sup>. Το ποσοστό ύφεσης της κνίδωσης ήταν 30,9% (59/191) όταν το HP εκριζώθηκε, έναντι 21,7%(18/83) όταν δεν εκριζώθηκε ενώ το ποσοστό ύφεσης σε ασθενείς ελέγχου χωρίς HP λοίμωξη ήταν 13,5%. Περιγράφονται επίσης περιπτώσεις ύφεσης της χρόνιας κνίδωσης μετά από επιτυχή εκρίζωση του HP, υποτροπή της κνίδωσης μετά από διαστήματα ως και

3 ετών συνοδευόμενη από επαναλοίμωξη με HP και εν συνεχεία νέα ύφεση εντός 8-12 εβδομάδων μετά από νέα εκκρίζωση<sup>6</sup>. Συμπερασματικά η λοίμωξη με HP πιθανολογείται να εμπλέκεται στην παθογένεια άλλα όχι στην αιτιολογία της χρόνιας κνίδωσης<sup>24</sup> ωστόσο τα ευρήματα δεν είναι πάντα σύμφωνα<sup>25</sup> και όπως αναφέρθηκε απαιτούνται περισσότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες.

**Άλλα βακτήρια:** Ακόμα λιγότερα στοιχεία υπάρχουν που να συσχετίζουν τη χρόνια κνίδωση με βακτηριακές λοιμώξεις<sup>26</sup> πέραν από πλήθος αναφορών περιστατικών (case reports) υποχώρησης της κνίδωσης μετά από θεραπεία οδοντικών λοιμώξεων, παραρρινοκοιλίτιδας και ουρογεννητικών λοιμώξεων. Εντούτοις, μικρές ελεγχόμενες μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση<sup>6</sup>. Σε μια σειρά περιστατικών και οι εννιά ασθενείς με επίκτητο αγγειοοίδημα και παραρινοκοιλίτιδα η συμπτωματολογία βελτιώθηκε μετά από αντιβιοτική αγωγή<sup>6</sup>.

### **Μυκόπλασμα**

#### *Οξεία κνίδωση*

Δερματικές εκδηλώσεις περιγράφονται σε τρία άτομα μιας οικογένειας στο ένα εκ των οποίων εμφανίστηκε οξεία κνίδωση.<sup>27</sup> Στα άλλα δυο άτομα παρουσιάστηκαν αντίστοιχα οζώδες ερύθημα και αναφυλακτοειδής πορφύρα όμοια με πολυλές ιογενείς λοιμώξεις.

### **Μύκητες**

#### *Οξεία κνίδωση*

Δεν περιγράφεται συσχέτιση.

#### *Χρόνια κνίδωση*

Στο παρελθόν βλεπνογονοδερματική καντιντίαση και δερματοφυτώσεις έχουν ενοχοποιηθεί για συμμετοχή στην παθογένεια της χρόνιας κνίδωσης<sup>28-31</sup> αλλά

φαίνεται πως ο ρόλος τους είχε υπερεκτιμηθεί<sup>6,26,32</sup>.

### **Παρασιτώσεις**

#### *Οξεία κνίδωση*

Η κνίδωση συχνά συνοδεύει την σχιστοσωμίαση 4-8 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη. Πυρετός, αρθραλγία και διάρροια συνυπάρχουν και σε κάποια μέρη της Άπω Ανατολής ονομάζεται 'κνιδωτικός πυρετός'. Ο κνησμός του κοιλυμβητή' οφείλεται επίσης σε (δεύτερη) έκθεση σε κερκάριες του σχιστοσωμίου, μερικές ώρες μετά αφότου οι κερκάριες διαπεράσουν το δέρμα και μπορεί να συνοδεύεται από κνιδωτικό εξάνθημα. Τελικά οι πομποί αντικαθίστανται από μια μη κνιδωτική, κνησμώδη, βηλατιδώδη δερματίτιδα<sup>33</sup>.

Το 'εξάνθημα του κοιλυμβητή' (να μη συγχέεται με τον 'κνησμό του κοιλυμβητή') είναι ενδημικό σε Χαβαη, Κούβα, Φλόριντα και οφείλεται σε νύμφες διαφόρων κνιδωτικών περιλαμβανόμενης της θαλάσσιας ανεμώνης και ενός είδους μέδουσας<sup>33</sup>. Ο κνησμός διαρκεί συνήθως 3-7 ημέρες ενώ συστηματικά συμπτώματα όπως κακουχία, κεφαλαλγία, πυρετός, ρίγος, κοιλιακές κράμπες παρατηρούνται σε λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων<sup>34</sup>.

Τονηματώδες παράσιτο των ψαριών *Anisakis simplex* σχετίζεται με οξεία κνίδωση/αγγειοοίδημα ή και αναφυλαξία σε όσους καταναλώνουν ψάρια σε ενδημικές περιοχές (Ισπανία, Ιαπωνία)<sup>35</sup>. Μάλιστα, αναφέρεται ως το κύριο αίτιο οξείας υποτροπιάζουσας κνίδωσης σε ασθενείς που καταναλώνουν ψάρι και δεν είναι ευαισθητοποιημένοι σ'αυτό<sup>36</sup>. Τέλος η αρχική συστηματική φάση στην αφρικανική τρυπανοσωμίαση αποτελείται από πυρετό και κνιδωτικές βλάβες οι οποίες είναι παροδικές, δακτυλιοειδείς, πολυκυκλικές και έντονα κνησμώδεις. Δεν υπάρχουν δερματικά σημεία ή συμπτώματα στις όψιμες φάσεις<sup>33</sup>.

### *Χρόνια κνίδωση*

Οι H Kozel και συν. συμπεραίνουν ότι παρασιτικές λοιμώξεις όπως η στρογγυλοειδίαση μπορεί περιστασιακά να προκαλέσουν χρόνια κνίδωση σε ενδημικές περιοχές<sup>19</sup>. Οι H Wedi και συν. σε μια ενδιαφέρουσα ανασκόπηση ενοχοποιούν πως τα παράσιτα *Toxocara canis*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Fasciola hepatica* και *Blastocystis hominis*, καθώς και πως ελεγχόμενες σειρές δείχνουν αυξημένη οροθετικότητα διαφόρων εκ των ανωτέρω σε χρόνιους κνιδωτικούς<sup>6</sup>. Περιγράφονται περιπτώσεις υποχώρησης της χρόνιας κνίδωσης μετά από αντιπαρασιτική θεραπεία ενώ σε μια αναφορά συνδυασμός χρόνιας κνίδωσης και υπερευαισθησίας στα NSAIDS υπέστρεψε μετά από θεραπεία από λοίμωξη *B.hominis*<sup>37</sup>. Σε μια αναφορά παρατηρήθηκε υποστροφή χρόνιας κνίδωσης-αγγειοοιδήματος μετά από θεραπεία για *Blastocystis hominis*<sup>38</sup>, όπως επίσης και για *trichinella spiralis* σε αλλήλη<sup>39</sup>. Το *Anisakis simplex* έχει προταθεί και ως αίτιο χρόνιας κνίδωσης με βάση την ανίχνευση IgG4 αντισωμάτων<sup>40</sup>.

### **Ορμονικές διαταραχές**

#### *Χρόνια κνίδωση*

Οι γυναίκες συνήθως παραπονιούνται ότι η κνίδωση επιδεινώνεται όταν αρχίζει η έμμηνος ρύση, ενώ σε μερικές εμφανίζεται κυκλική κνίδωση σε συνδυασμό με την έμμηνου ρύση. Αν και έχουν προταθεί οι ανοσολογικές αντιδράσεις στις ενδογενείς ορμόνες ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός<sup>41</sup>, λίγα στοιχεία υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία. Εντούτοις, οι ορμόνες παίζουν σαφώς τροποποιητικό ρόλο στην ένταση των συμπτωμάτων και γυναίκες με χρόνια κνίδωση παραπονιούνται συχνά για επιδείνωση κατά τη διάρκεια της εβδομάδας της εμμηνορροσίας.<sup>42</sup>

Η συναισθηματική κατάσταση του ατόμου μπορεί επίσης να έχει επιπτώσεις στην πορεία της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος, όπως και στην αλλεργική ρινίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, ή το άσθμα. Η πεποίθηση ότι οι ψυχογενείς παράγοντες έχουν αιτιολογική σχέση με τη χρόνια κνίδωση έχει εγκαταλειφθεί, ενώ είναι αδιαμφισβήτητο ότι η κνίδωση είναι μια κοινή αιτία του στρες<sup>42</sup>. Το στρες ωστόσο συμβάλλει στην έξαρση της συμπτωματολογίας τουλάχιστον μιας ομάδας ασθενών. Μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο<sup>43,44</sup>.

### **Νοσήματα του συνδετικού ιστού**

#### ***Ρευματικός πυρετός***

Κνιδωτικές βλάβες αναπτύσσονται σε 10% με 25% των ασθενών με οξύ ρευματικό πυρετό. Είναι ασυμπτωματικές, επίπεδες, ή ελαφρώς επηρμένες, δακτυλιοειδείς, ερυθρηματώδεις δερματικές βλάβες που διευρύνονται γρήγορα για να διαμορφώσουν τα πολυκυκλικά σχέδια. Διαδοχικές ώσεις μεταναστευτικού ερυθρήματος εξαπλώνονται στον κορμό και τα άκρα. Κάθε βλάβη εξελίσσεται, μεταναστεύει φυγόκεντρα, και αποδράμει μέσα σε 1 ώρα, συνδέεται δε συνήθως με τα πυρετικά επεισόδια<sup>45</sup>.

#### ***Νόσος Still των ενηλίκων***

Χαρακτηρίζεται από κύματα πυρετού, ηπατοσπληνομεγαλία, κοιλιακό άλγος, λεμφαδενοπάθεια, ορογονίτιδα, αρθρίτιδα, και εξάνθημα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει μια διαγνωστική εργαστηριακή δοκιμή, το εξάνθημα είναι συχνά το πιο χρήσιμο χαρακτηριστικό γνώρισμα για τη διάγνωση. Είναι παρόν σε μέχρι στο 90% των ασθενών με οξεία πυρετική νόσο. Παρουσιάζεται χαρακτηριστικά ως παροδικές κόκκινες δίκην σολομού κηλί-

δες (salmon like) ή ομοιάζουσες με κνίδωση βλάβες που συμπίπτουν με τις κορυφές του πυρετού νωρίς το απόγευμα<sup>45</sup>. Δεν είναι κνησμώδες ούτε επηρμένο και δεν επεκτείνεται όπως του ρευματικού πυρετού.<sup>46</sup> Περιγράφονται ωστόσο και περιπτώσεις με κνίδωση-αγγειοοίδημα<sup>47</sup> καθώς και μια περίπτωση «ουδετεροφιλικής κνίδωσης» σχετιζόμενης με ηπατίτιδα Β<sup>48</sup>. Το εξάνθημα της νόσου Still, σε αντιδιαστολή με τα φαρμακευτικά ή ιογενή εξανθήματα και παρόμοια με το εξάνθημα της 5<sup>ης</sup> νόσου από parvovirus B19 αποδράμει πλήρως μεταξύ των πυρετικών κυμάτων.

### **Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)**

Ο επιπολασμός της κνίδωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ υπολογίζεται στο 5% με 13%. Η πορεία είναι παρατεταμένη, ανθεκτική στην κλασική θεραπεία της κνίδωσης και ιστολογικά χαρακτηρίζεται σαν λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα στο 70%- 80% των περιπτώσεων<sup>45</sup>. Οι μη-αγγειιτιδικές κνιδωτικές βλάβες διαρκούν περισσότερο από την κλασική ιδιοπαθή κνίδωση<sup>49</sup>. Είναι συχνή η προσβολή των παλαμών και των πελμάτων. Οι ασθενείς με λύκο συνδεδεμένο με ανεπάρκεια συστατικών του συμπληρώματος (κληρονομικές-συχνότερη του C2) παρουσιάζουν συχνότερα κνίδωση/αγγειοοίδημα.

### **Αγγειοοίδημα λόγω επίκτητης ανεπάρκειας C1-INH**

Εξετάζεται στο επόμενο κεφάλαιο μαζί με το κληρονομικό αγγειοοίδημα.

### **Υπερνωσινοφιλικό σύνδρομο**

Το υπερνωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) χαρακτηρίζεται από νωσινοφιλία αίματος άνω του 1500/mL για περισσότερο από

6 μήνες, στοιχεία δυσλειτουργίας τελικού οργάνου (καρδιακής, πνευμονικής, νευρολογικής) και αποκλεισμό άλλων αιτιών νωσινοφιλίας. Κνίδωση ή αγγειοοίδημα μπορεί να συνοδεύσει το HES και οι ασθενείς που το HES παρουσιάζεται με αγγειοοίδημα μόνο διαδράμουν καλοήθεστηρη πορεία<sup>50</sup>.

### **Αγγειοοίδημα με νωσινοφιλία Επεισοδικό (ΕΑΗ-σύνδρομο Gleich)<sup>51</sup>**

Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, κνησμού, πυρετού, αύξησης βάρους, αυξημένης IgM ορού, ολιγουρία και λευκοκυττάρωση με νωσινοφιλία περιφερικού αίματος και αποκοκκίωση των νωσινοφίλων στο χόριο. Υψηλή IgE έχει επίσης περιγραφεί. Τα επεισόδια συμβαίνουν κάθε λίγες εβδομάδες έως μήνες με πλήρη ύφεση στα μεσοδιαστήματα, ενώ η νωσινοφιλία ακολουθεί παράλληλα την δραστηριότητα της νόσου. Το ΕΑΗ είναι σπάνιο αλλά έχει καλή πρόγνωση χωρίς προσβολή σπλαχνικών οργάνων γι'αυτό και είναι σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί από τα άλλα ηπερνωσινοφιλικά σύνδρομα (HES) μεταξύ των οποίων κατατάσσεται σήμερα<sup>52</sup>. Η αιτιοπαθογένειά του δεν είναι πλήρως κατανοητή. Φαίνεται πως τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα και οι αυξημένες ποσότητες «νωσινοφιλικών» κυτταροκινών όπως η IL-5 παίζουν κεντρικό ρόλο, περιγράφονται όμως και περιπτώσεις με IgG αντιενδοθηλιακά αντισώματα. Θεραπευτικά χαρακτηρίζεται από δραματική ανταπόκριση σε χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

### **Μη επεισοδικό αγγειοοίδημα με νωσινοφιλία (ΜΕΑΗ)**

Περιγράφηκε από τον Chikama<sup>53</sup> και οι περισσότερες περιπτώσεις έκτοτε βρέ-

θηκαν στην Ιαπωνία. Χαρακτηρίζεται από ένα επεισόδιο αγγειοοιδήματος, χωρίς κνίδωση που εμφανίζεται σε νέες γυναίκες συνήθως το φθινόπωρο, υποχωρεί αυτόματα μετά εβδομάδες ή μήνες, δεν συνοδεύεται από πυρετό, αυξημένη IgM ή εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία και δεν υποτροπιάζει<sup>52</sup>.

### Νεοπλάσματα

Αν και υποκείμενες νεοπλασίες (καρκινώματα, συμπαγείς όγκοι και λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι) έχουν συσχετισθεί με χρόνια κνίδωση και αγγειοοίδημα<sup>54</sup> δεν υπάρχει στατιστική ή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ κνίδωσης και κακοήθειας<sup>19,26</sup>. Σε μία ανασκόπηση των δερματολογικών εκδηλώσεων της νεοπλασίας αναφέρεται η «παρανεοπλασματική κνίδωση» ως εκδήλωση του συνδρόμου Schnitzler<sup>55</sup>.

### Σύνδρομο Schnitzler

Πρωτοπεριγράφηκε το 1972 από την Lilianne Schnitzler<sup>56</sup> και από τότε έχουν περιγραφεί γύρω στα 100 περιστατικά<sup>57</sup>. Ο μέσος χρόνος μέχρι τη διάγνωση είναι 5 χρόνια, κάτι που δείχνει ότι η νόσος υποδιαγιγνώσκεται. Η διάγνωση θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση κάθε χρόνιας κνίδωσης, κυρίως όταν τα χαρακτηριστικά της είναι άτυπα (εμμένουσες, μη κνησμών βλάβες), ή όταν παρουσιάζονται συνοδά συμπτώματα (αρθραλγία, οστικά άλγη, υποτροπιάζουσα πυρεξία)<sup>58</sup>.

Η κνίδωση είναι ένα από τα κύρια συμπτώματα του συνδρόμου. Εμφανίζεται συχνά στον κορμό και τα άκρα και σπανιότερα σε πρόσωπο-παιμό. Κνησμός δεν υπάρχει στα πρώτα στάδια, ενώ μετά από 3-4 χρόνια μπορεί οι βλάβες να γίνουν ήπια κνησμών. Πυρετικά κύματα έως 40° παρουσιάζονται σε έως και το

90% των ασθενών, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με το κνιδωτικό εξάνθημα, και υποχωρούν εντός μερικών ωρών, μπορεί όμως να διαρκέσουν ως και 48 ώρες. Οστικά άλγη εμφανίζει το 70% των ασθενών, κυρίως σε οστά της πυέλου και των κάτω άκρων, συνοδευόμενα από διάφορα μη ειδικά ακτινολογικά και σπινθηρογραφικά ευρήματα. Τέλος, παρατηρείται ηπατοσπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια σε μικρότερα ποσοστά<sup>57</sup>. Εργαστηριακά ανευρίσκεται υποχρεωτικά μονοκλωνική παραπρωτεΐνη IgM (αλλά υπάρχει και ένας τύπος του συνδρόμου με IgG παραπρωτεΐνη) και στο 90% αποτελείται από κ-ελαφρές αλυσίδες. Οι δείκτες φλεγμονής είναι αυξημένοι και το συμπλήρωμα φυσιολογικό ή ελαττωμένο. Ο μυελός έχει φυσιολογική ή μη ειδική εικόνα με πολυκλωνική λεμφοπλάσματοκυτταρική διήθηση και οι δερματικές βιοψίες από προσεβηθημένες περιοχές δείχνουν κατά κανόνα εικόνα ουδετεροφιλικής κνίδωσης. Εικόνα κνιδωτικής αγγειίτιδας αποτελεί εξαίρεση<sup>59</sup>. Η διάγνωση μπορεί να μπει όταν πληρούνται και τα δύο από τα παρακάτω μείζονα κριτήρια και δυο ή περισσότερα από τα ελάσσονα, αφού προηγουμένως αποκλεισθούν εναλλακτικές διαγνώσεις όπως: νόσος Still των ενηλίκων, κρουπιρινοπάθειες, σύνδρομο POEMS, ΣΕΛ, ροιμώξεις, κνιδωτική υποσυμπληρωματιναιμική αγγειίτιδα, μυέλωμα, νεοπλασίες λεμφικού ιστού.

### Διαγνωστικά κριτήρια<sup>59</sup>

#### Μείζονα κριτήρια

- Χρόνια κνίδωση
- Μονοκλωνική IgM (ή IgG)

#### Ελάσσονα κριτήρια

- Διαλείπων πυρετός
- Αρθρίτιδα/αρθραλγία
- Οστικά άλγη

- Λεμφαδενοπάθεια
- Ηπατο/σπληνομεγαλία
- Αυξημένη ΤΚΕ και/ή λευκοκυττάρωση
- Ανώμαλη οστική μορφολογία

### Παθογένεια

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι ακόμα άγνωστη. Η εύρεση από τον Lipsker μεμβρανικών και τριχοειδικών IgM εναποθέσεων, όμοιων με την παραπροτεΐνη του ορού, στις δερματικές βλάβες στο 25% περίπου των ασθενών οδήγησε στην υπόθεση μιας αυτοάνοσης διεργασίας<sup>60</sup>. Μια άλλη υπόθεση εμπλέκει την φυσική ανοσία και διάφορες κυτταροκίνες. Μάλιστα λόγω της δραματικής απάντησης στη θεραπεία με τον ανταγωνιστή των υποδοχέων IL-1 anakinra, φαίνεται ο κεντρικός ρόλος της ιντερλευκίνης-1 στην παθογένεια του συνδρόμου και το σύνδρομο πλέον κατατάσσεται στις αυτοφλεγμονώδεις νόσους<sup>61</sup>. Περεταίρω διαλεύκανση της παθογένειας ίσως προσθέσει και ανοσολογικά διαγνωστικά κριτήρια, ειδικότερα του συνδρόμου.<sup>62</sup>

### Αντιμετώπιση

Το anakinra σε δόση 100 mg ημερησίως, αποτελεί την πλέον αποτελεσματική θεραπεία σήμερα, με τις λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες<sup>61</sup>.

### Πρόγνωση

Η πρόγνωση της νόσου είναι σχετικά καλή με 15% δεκαετή κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος (κυρίως μακροσφαιριναιμία Waldenstrom) και μικρό ποσοστό ανάπτυξης αμυλοείδωσης<sup>57</sup>. Η επίδραση του anakinra στις μακροχρόνιες επιπλοκές είναι σήμερα άγνωστη.

### Βιβλιογραφία

1. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 patients. J

- Dermatol 1994;21:73-77.
- Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria –clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol (Stockh) 1996;76:295-297.
  - Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. Allergy 1984;39:469-472.
  - Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study in 40 patients. Pediatr Dermatol 1990;7:101-107.
  - Simons FER. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001;107:703-706.
  - Bettina Wedi, Ulrike Raap and Alexander Kapp Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2004, 4:387-396.
  - Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. J Am Acad Dermatol 2003; 48:409-416.
  - Acute Urticaria in Infancy and Early Childhood: A Prospective Study Patricia Mortureux και συv. Arch Dermatol. 1998;134:319-323.
  - Bilbao A, Garcia JM, Pocheville I, Gutierrez C, Corral JM, Samper A, Rubio G και συv. Round Table: Urticaria in relation to infection. Allergol Immunopathol (Madr) 1999 Mar-Apr; 27:73-85.
  - Cutaneous Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection Part I Jeffrey S. Dover, MD, FRCPC, Richard Allen Johnson, MD, CM Arch Dermatol. 1991;127:1383-1391.
  - Cutaneous manifestations in HIV positive patients. Supanaranond W, Desakorn V, Sitakalin C, και συv. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001 Mar;32:171-6.
  - Gocke DJ. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Am J Med Sci 1975; 270:49-52.
  - Scully LJ, Ryan AE. Urticaria and acute hepatitis A virus infection. Am J Gastroenterol 1993; 88:277-288.
  - Mc Elgunn PSJ. Dermatologic manifestations of hepatitis B virus infection. J Am Acad Dermatol 1983; 8:539-548.
  - Dienstag JL, Rhodes AR, Bhan AK, και συv.. Urticaria associated with acute viral hepatitis type B: studies of pathogenesis. Ann Intern Med 1978;89:34-40.
  - Neumann HA, Berretty PJ, Folmer SC, και συv.. Hepatitis B surface antigen deposition in the blood vessel walls of urticarial lesions in acute hepatitis B. Br J Dermatol 1981;104:383-388.

17. Urticaria associated with Norovirus infection: report of two cases. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, και συν.. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Jul;6:563-565.
18. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, και συν.. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case control study. *Arch Dermatol* 1999; 135 : 1335-1339.
19. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515-2536.
20. Microflora of nasopharynx in patients with urticaria] Baturo AP, Romanenko EE, Mokronosova MA. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2006 Nov-Dec:82-85.
21. Arthralgia and urticaria as immune-complex mediated complications after meningitis with meningococci group B] Maaijwee NA, van Daalen ST. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Nov 10;151:2524-6. Dutch.
22. Unusual presentations of Salmonella Typhi infections in children. Mittal S, Saxena A, Garg P. *Trop Doct.* 2009 Jan;39:27-28.
23. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP και συν.. The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:861-864
24. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. *Helicobacter.* 12:567-71.
25. Role of Helicobacter pylori Infection in the treatment and outcome of chronic urticaria. Hellmig S, Troch K, Ott SJ και συν. *Helicobacter.* 2008 Oct;13:341-345.
26. Grattan C, Powell S, Humphreys F, και συν.. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-714.
27. Mycoplasma pneumoniae infection induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family Yoko Kano, Yoko Mitsuyama, Kazuhisa Hirahara και συν. Tokyo, Japan *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:33-35.
28. Henseler T. Mucocutaneous candidiasis in patients with skin diseases. *Mycoses* 1995; 38:7-13.
29. Numata T, Yamamoto S, Yamura T. The role of mite, house dust and Candida allergens in chronic urticaria. *J Dermatol* 1980; 7:197-202.
30. Serrano H. Hypersensitivity to "Candida albicans" and other fungi in patients with chronic urticaria [in Spanish]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1975; 3:289-298.
31. Platts-Mills TA, Fiocco GP, Hayden ML, και συν.. Serum IgE antibodies to Trichophyton in patients with urticaria, angioedema, asthma, and rhinitis: development of a radioallergosorbent test. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:40-45.
32. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. Ergon MC, Iknur T, Yuesoy M και συν.. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Nov;32:740-3.
33. Urticaria and Angioedema edited by Malcolm W. Greaves and Allen P. Kaplan, 2004 Marcel Dekker, Inc.
34. Freudenthal AR, Joseph PR. Seabather's eruption. *N Engl J Med* 1993;329:542-544.
35. Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, και συν. Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997; 52:576-579.
36. Recidivous acute urticaria caused by Anisakis simplex Montoro A, Fcrllegucr M.I, Chivato T, και συν. *Allergy* 1997: 998-991.
37. Biedermann T, Hartmann K, Sing A, και συν. Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and chronic urticaria cured by treatment of Blastocystis hominis infection. *Br J Dermatol* 2002; 146:1113-1114.
38. Chronic angioedema and blastocystis hominis infection Micheloud D, Jensen J και συν. *J.Rev Gastroenterol Peru.* 2007 Apr-Jun;27:191-193.
39. Chronic Urticaria and Angioedema with Concomitant Eosinophilic Vasculitis due to Trichinella Infection R Renner, A Fleck, S Schubert, και συν. *Acta Derm Venereol* 88,2008 .
40. Daschner A, Vega de la Osada F, Pascual CY. Allergy and parasites reevaluated: widescale induction of chronic urticaria by the ubiquitous fish-nematode Anisakis simplex in an endemic region. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 31-37.
41. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in atopic allergy and chronic urticaria. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. *Inflammation.* 2008 Jun;31:141-5.
42. Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. 2008 Mosby, An Imprint of Elsevier Chapter 61-Urticaria and Angioedema Allen P. Kaplan.
43. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-1 and Histidine Decarboxylase Expression in Chronic Urticaria Nikoletta Papadopoulou

- Demetrios Kalogeromitros, Nikolaos G. Staurianeas et al. *Journal of Investigative Dermatology* (2005) 125, 952–955.
44. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jan; 38:86–92.
  45. URTICARIA, ANGIOEDEMA, AND RHEUMATOLOGIC DISEASE Carol L. Kulp-Shorten MD Jeffrey P. Callen MD *Rheumatic Diseases Clinics of North America - Volume 22, Issue 1 February 1996*.
  46. Still's disease in the adult. E G Bywaters *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-133.
  47. Affleck AG, Littlewood SM. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19: 360-3.
  48. Gambichler T, Paech V, Rotterdam S, και συv. Hepatitis B-associated adult-onset Still's disease presenting with neutrophilic urticaria *Eur J Med Res*. 2003 8:527-30.
  49. J Wenzel, I Boehm, R Gerdson, και συv. Flame Figures in Urticarial Lesions Accompanying Systemic Lupus Erythematosus *The American Journal of Dermatopathology* 23: 533–535, 2001.
  50. Differential Diagnosis of Angioedema David Weldon, MD *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 603–613.
  51. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, και συv.. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310:1621–1626.
  52. A Banerji, P Weller, J Sheikh, Cytokine Associated Angioedema Syndromes Including Episodic Angioedema with Eosinophilia (Gleich's Syndrome) *Immunol Allergy Clin N Am* 26 (2006) 769–781.
  53. Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T και συv.. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197:321–325.
  54. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Wahlgren C και συv.: Chronic urticaria and cancer: An epidemiologic study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990 123:453–456.
  55. R. H. Weenig, K Mehrany, Dermal and Pannicular Manifestations of Internal Malignancy-*Dermatol Clin* 26 2008 31–43.
  56. Schnitzler L. Lesions urticariennes chroniques permanentes (erytheme petaloïde?) *Cas cliniques*, no. 46 B. *Journee Dermatologique d'Angers*, 28 octobre 1972.
  57. De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:137-48.
  58. Chronic Urticaria and Monoclonal IgM Gammopathy (Schnitzler Syndrome) Report of 11 Cases Treated With Pefloxacin *Arch Dermatol*. 2007;143(8):1046-1050.
  59. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:37-44.
  60. Lipsker D, Spehner D, Drillien R, και συv.. Schnitzler syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM skin interactions. *Br J Dermatol* 2000; 142: 954-959.
  61. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A και συv. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:542-544.
  62. Is the clinical picture of Schnitzler syndrome always Schnitzler syndrome? Markoti A, Kerk V, Cvetko Krajnovi L, Beus A. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun;27:507-509.

## ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΝΙΔΩΣΗ/ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ

### Κληρονομικό αγγειοοίδημα και επίκτητη ανεπάρκεια του C1 Inhibitor

Δημήτριος Καλογερομήτρος<sup>†</sup>  
Αικατερίνη Τυλιγάδα

#### Ορισμός - Ταξινόμηση

Το αγγειοοίδημα είναι αυτοπεριοριζόμενο, εντοπισμένο οίδημα της χορειακής στοιβάδας του δέρματος και των βλεννογόνων (είτε εξωδερμικής, είτε ενδοδερμικής προέλευσης), κυρίως στις περιοχές των μαλακών μοριών στο δέρμα του προσώπου, των άκρων και των γεννητικών οργάνων, όπως επίσης και στους ιστούς του σπλαχνικού κρανίου (χειίλη, λαιμός, λάρυγγας) και του γαστρεντερικού σωλήνα. Δεν χαρακτηρίζεται από συμμετρία, ενώ η εκδήλωσή του μπορεί να είναι είτε αυτοτελής, είτε απότοκη κνίδωσης ή αναφυλαξίας.

Πρόκειται για διαταραχή που περιστρέφεται γύρω από τα επίπεδα ή / και την ομαλή λειτουργία του ανασταλτικού παράγοντα του C1 κλάσματος του συμπληρώματος και αναλόγως των κλινικών – εργαστηριακών ευρημάτων μπορεί να διακριθεί σε κληρονομικό και επίκτητο. Στο πρώτο, το οποίο είναι κατά πολλούς σπανιότερο, η διάγνωση είναι ακόμη πιο δύσκολη. Ενώ θα περίμενε κανείς να ανευρίσκονται εύκολα από το ιστορικό, το κληρονομικό ιστορικό συνήθως δεν ακολουθεί τους νόμους του Mendel. Ως εκ τούτου εμφανίζεται μία διαφόρου βαθμού γενετική διείσδυση (penetrance grade) που δικαιολογεί περισσότερο μία γενετική επιρροή παρά μία σαφώς κληρονομούμενη πάθηση<sup>1,22</sup>.

#### A) Κληρονομικό αγγειοοίδημα

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα εκδηλώνεται συνήθως σε παιδική έως εφηβική ηλικία

και δεν συνδέεται με άλλες ασθένειες ως δευτεροπαθής διαταραχή. Διακρίνεται σε δύο υπότυπους, I και II αντίστοιχα ενώ κατά άλλους υπάρχει και τρίτος τύπος (III).

Ο τύπος I, ανευρίσκεται στο 80-85% των εμπλεκόμενων με κληρονομικό αγγειοοίδημα οικογενειών και χαρακτηρίζεται από χαμηλούς τίτλους και συνοδό λειτουργική ανεπάρκεια του C1 ανασταλτικού παράγοντα<sup>5</sup>.

Ο τύπος II χαρακτηρίζεται από λειτουργική ανεπάρκεια με κανονικό ή αντιδραστικά υψηλό αντιγονικό τίτλο.

Η τρίτη διαταραχή του οικογενειακού αγγειοοιδήματος (τύπος III) εμφανίζει καθαρά προτίμηση στο γυναικείο φύλο, εμφανίζεται με πλαίσιο αυτοσωμικού υποτελής χαρακτήρα κυρίως κατά την κύηση ή τη λήψη οιστρογόνων με σαφώς οιστρογόνο-εξαρτώμενο παθολογικό υπόστρωμα<sup>1,4,6</sup>. Οι τίτλοι είναι συνήθως φυσιολογικοί αλλά υπάρχει θετικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, χωρίς να υπάρχει ταυτοποίηση της γενετικής βλάβης.

#### B) Επίκτητες διαταραχές του αναστολέα του C1 παράγοντα.

Συσχετίζονται με νοσήματα του συνδετικού ιστού, κακοήθειες λεμφοκυττάρων Β αρχής, ή άλλες εξεργασίες που έχουν επιπτώσεις στα επίπεδα ή τη λειτουργικότητα του C1 αναστολέα. Οι επίκτητες C1 διαταραχές των ανασταλτικών παραγόντων αφορούν συνήθως είτε ηλικιωμένους είτε επιδημιολογικά τυπικούς ασθενείς των

### Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια για το κληρονομικό αγγειοοίδημα

#### Κλινικά κριτήρια

- Επαναλαμβανόμενο και αυτοπεριορισμένο, μη φλεγμονώδες αγγειοοίδημα με διάρκεια άνω των 12ώρου, χωρίς συνοδό κνίδωση
- Άτυπο και αυτόματα βελτιούμενο κοιλιακό άλγος διάρκειας άνω των 6 ωρών με υπότροπο χαρακτήρα.
- Συνεχόμενες υποτροπές ηπαγγεϊκού οιδήματος

#### Παρακλινικά-εργαστηριακά κριτήρια

- Αντιγονικός τίτλος κάτω του 50 % του χαμηλότερου κ.φ. ορίου (2 διαδοχικά δείγματα σε διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός)
- Έκπτωση δοκιμασίας λειτουργικότητας κάτω του 50 % του χαμηλότερου κ.φ. ορίου ( 2 διαδοχικά δείγματα σε διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός)
- Μετάλλαξη στο γονίδιο κωδικοποίησης με απότοκη αλλαγή στη δομή ή /και τη λειτουργία.

πρωτοπαθών νοσημάτων. Στο παρελθόν οι διαταραχές αυτές είχαν καταταχθεί με βάση την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά του αντιγονικού σκέλους του C1 αναστολέα,<sup>6,8</sup> τα οποία δεσμεύουν τον C1 αναστολέα, εμποδίζοντας τη λειτουργία του.

#### Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία του αγγειοοιδήματος δεν έχει μελετηθεί αρκετά καλά, διότι είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν οι κατάλληλες επιδημιολογικές μελέτες. Με τα σημερινά δεδομένα όμως φαίνεται ότι είναι σε θέση να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ενώ η ηλικία εμφάνισης μαζί με το φύλο συχνά βοηθάνε στη διάκριση του εάν πρόκειται για κληρονομική ή επίκτητη μορφή και στην τελευταία, ενίοτε στον προσδιορισμό της γενεσιουργού αιτίας (νόσημα συνδεδετικού, λήψη οιστρογόνων κλπ.)<sup>10</sup>.

Ο επιπολασμός του κληρονομικού αγγειοοιδήματος υπολογίζεται μεταξύ 1 / 15.000

με 50.000 του γενικού πληθυσμού,<sup>2,22</sup> δίχως προτίμηση σε κάποιο φύλο ή φυλετική ομάδα. Συχνότερα φαίνεται να ακολουθεί κληρονομικότητα επικρατούς αυτοσωμικού χαρακτήρα. Η συχνότερη ηλικία εκδήλωσης είναι μεταξύ 20 έως 40 ετών. Αντιθέτως στο επίκτητο αγγειοοίδημα, η εμφάνιση αναμένεται να ακολουθεί τα χαρακτηριστικά του υποκείμενου νοσήματος, το οποίο συνήθως είναι κάποιο νόσημα φθοράς.

#### Αιτιολογία- Παθογένεια

Η παθογένεια του κληρονομικού αγγειοοιδήματος, είτε πρόκειται για τύπου I είτε II, ξεκινά αντίστοιχα στην πρώτη μορφή από ανεπάρκεια (επίπεδα κάτω του 50% με εκτιμώμενη ουδό έκλυσης για επίπεδα μικρότερα του 25%<sup>10</sup>), ή όπως στη δεύτερη μορφή, δυσλειτουργία του C1 αναστολέα<sup>5</sup>, δίχως όμως να είναι πλήρως ξεκαθαρισμένο τι φταίει και γιατί. Το γεγονός αυτό εξηγεί και την αδυναμία πλήρους περιγραφής των διαφόρων φαινοτύπων,



**Εικόνα 1.** Ασθενής με κρίση κληρονομικού αγγειοοιδήματος.

όπως εκείνοι με φυσιολογικά επίπεδα C1 αναστολέα αλλά με θετικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, καθώς και εκείνων με άτυπο γονιδιακό υπόβαθρο (σποραδικές μεταλλάξεις που ευθύνονται έως και το 20% της συνολικής επίπτωσης, όπως π.χ. στο γονίδιο του παράγοντα Hageman)<sup>10,7,8</sup>.

Η χαρτογράφηση του γονιδιώματος του C1

αναστολέα το τοποθετεί στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος<sup>11</sup>. Το οικογενές αγγειοοίδημα μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο με διάφορη οικογενή διείσδυση, όπου τα προβλήματα πιθανόν να δημιουργούνται εξαιτίας σημειακών μεταλλάξεων με απροσδιόριστη κάθε φορά τελική έκφραση της πρωτεϊνικής δομής. Τα επίπεδα του τελικού προϊόντος βέβαια είναι χαμηλότερα απ' ό,τι θα περιμενε κανείς στους ασθενείς με αναμενόμενο ως φυσιολογικό το ένα χρωμόσωμα (ετερόζυγοι), οπότε πιθανόν να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες εξασθένησης του τελικού προϊόντος.

Στις διαταραχές όπου σαφώς εμπλέκεται ο C1 αναστολέας τα πράγματα είναι λίγο πιο ξεκάθαρα. Είναι παράγοντας που ανήκει στις πρωτεάσες της σερίνης<sup>9</sup>, τον οποίο συναντάμε στο σταυροδρόμι όπου συναντιούνται:

- α) ο μηχανισμός της πήξης
- β) ο μηχανισμός της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (κλασικής και εναλλακτικής οδού)
- γ) η παραγωγή της βραδυκινίνης.

Φυσιολογικά στον έλεγχο του συστήματος του συμπληρώματος, τόσο στην κλασική όσο και στην εναλλακτική οδό, ο C1-αναστολέας εμποδίζει:

- α) την υπέρμετρη ενεργοποίηση του C1 κλάσματος, διαμέσου του αποκλεισμού των C1r και C1s υποομάδων ώστε να αποτρέπεται η υπερβολική ενεργοποίηση της κλασικής οδού από ανοσοσυμπλέγματα.
- β) την πρόωρη εξαρτώμενη από τη μαννόζη ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού<sup>10,11</sup>.
- γ) την παραγωγή παραγόντων όπως ο παράγων XII (Hagemann), οι XI και XIIa, της καλλιικρεΐνης και της πηλασμίνης.

Με τα σημερινά δεδομένα, ο σημαντικότερος παράγοντας, πιθανόν ο ακρωγωνι-



**Εικόνα 2.** Το αγγειοοίδημα είναι τυπικά ετερόπλευρο.

αίος λίθος στις κλινικές εκδηλώσεις του κληρονομικού αγγειοοιδήματος αλλά και των περισσότερων μορφών επίκτητου αγγειοοιδήματος, είναι η λειτουργία και γενικά η αλληλεπίδραση βραδυκινίνης και των υποδοχέων αυτής (τύποι 1 και 2). Αν και η αλληλεπίδραση των γεγονότων που οδηγούν στη γέννηση του αγγειοοιδήματος είναι ασαφής, υπάρχει η πεποίθηση ότι παράγοντες εκλυόμενοι κατά την stress, διεγείρουν την παραγωγή ενεργού παράγοντα XII ή ενεργοποιούν τη δημιουργία καλδικρεΐνης από το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο με συνέπεια την υπέρμετρη αύξηση της βραδυκινίνης, ενώ συνυπάρχει μία πιθανή διαταραχή του υποδοχέα τύπου 2.

### Κλινική Εικόνα

Τα παιδιά εκείνα που παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια αγγειοοιδήματος (χωρίς κνίδωση) ή και αυτοπεριορισμένα -επαναλαμβανόμενα επεισόδια άτυπων κοιλιακών πόνων ή και επεισόδια

ληρυγγικού οιδήματος ή και χαμηλούς τίτλους επιπέδων του C4 παράγοντα, θεωρούνται πιθανοί πάσχοντες από κληρονομικό αγγειοοίδημα<sup>9</sup> (Εικόνες 1, 2).

Η ηλικία που ξεκινά η νόσος ποικίλει, ωστόσο είναι σπάνιο η έναρξη να συμβεί κατά τη βρεφική ηλικία<sup>10,1,5</sup>. Ένας στους 10 εμφανίζουν το πρώτο επεισόδιο πριν την ηλικία των πέντε, ενώ, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, τα συμπτώματα εκδηλώνονται μέχρι την ενηλικίωση. Πριν την εφηβεία τα επεισόδια είναι ασυνήθη, όμως με την πάροδο των ετών γίνονται όλο και πιο συχνά<sup>7</sup>. Επίσης μερικά άτομα χαρακτηριστικά παραμένουν ασυμπτωματικά και ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια ελέγχου ρουτίνας που γίνεται στα πλαίσια γνωστού οικογενειακού ιστορικού<sup>12,11</sup>.

Κλινικά η σοβαρότητα του επεισοδίου εξαρτάται από την εντόπιση του αγγειοοιδήματος. Συνήθως εμπλέκεται μία μόνο ανατομική περιοχή – όργανο, και όχι συνδυασμοί, δίχως όμως οι τελευταίοι να αποκλείονται, δεδομένου ότι ένας στους

δύο αναφέρουν συμμετοχή τόσο του πεπτικού όσο του αναπνευστικού και καρδιοπνευμονικού συστήματος, ξεχωριστά τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους. Αξίζει να τονισθεί ότι οι συνδυασμένες εντοπίσεις συνήθως αφορούν επεισόδια κοιλιακής συμμετοχής, τα οποία ακολουθούν αγγειοοιδήματα στο δέρμα περιφερικά του κορμού. Λιγότερο συνηθισμένες θέσεις εμφάνισης είναι η ουρήθρα, ο ουρητήρας και το άκρο χέρι.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αναφορές για πρόδρομα – ειδοποιά συμπτώματα όπως η κακή διάθεση, η ευερεθιστότητα, τα επεισόδια εμμένουσας κεφαλαλγίας<sup>20</sup>, αλλήλα και κλινικά σημεία όπως αλλοίωση του δέρματος δίχως γενικευμένου ερυθρήματος ή κνιδωτικές πλάκες, οι οποίες εντός ολίγων ωρών καταλήγουν στις δερματικές ή κοιλιακές εκδηλώσεις.

Η εξέλιξη του επεισοδίου εξαρτάται πάλη από τον ιστό που εμπλέκεται, συνήθως ρέπει σε αυτοπεριορισμό στις επόμενες ημέρες, ενώ η βαρύτητα παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ακόμη και στα μέλη της ίδιας οικογένειας. Μεγάλη ποικιλία επίσης παρουσιάζεται στη συχνότητα των επεισοδίων, η οποία μπορεί να είναι από ολιγοήμερη έως και 1 επεισόδιο ετησίως<sup>21</sup>.

Στο δέρμα παρατηρείται συνήθως τυπική εικόνα, με περιγεγραμμένο, δίχως κλυδασμό αλλήλα μάλλον υπό τάση έπαρμα, διάφορων διαστάσεων, ομαλής υψής και στιλπνής όψης, που συνοδεύεται από ήπιο άλγος αλλήλα δεν είναι επώδυνο κατά την ψηλάφηση.

Στο ανώτερο αναπνευστικό πρέπει να τονιστεί πως το κληρονομικό αγγειοοίδημα, καθώς και κάποιες από τις επίκτητες μορφές μπορεί να εμπλέξει το λάρυγγα, σε αντίθεση με ότι ισχύει για το αγγειοοίδημα που εμφανίζεται στα πηλασία

εκδηλώσεων κνίδωσης. Πρόκειται για σπάνια (γενικά αποτελεί το 1% του συνόλου των επεισοδίων αγγειοοιδήματος) παθολογική οντότητα που συνήθως έχει βαθμιαία εγκατάσταση αλλήλα είναι δυνητικά θανατηφόρα και μπορεί να συνδυάζεται με αγγειοοίδημα σε παρακείμενους ιστούς (γλώσσα, μαλθακή υπερώα, χείλη κλπ) κατά συνέχεια ιστών ή σε άλλη ανατομική τοποθεσία. Η εξαγωγή δοντιών και οι γναθοχειρουργικές και ΩΡΛ επεμβάσεις, η έξαρση χρόνιων ροιμώξεων, (π.χ. *Helicobacter pylorii*), η χρήση φαρμάκων (οιστρογόνα, αναστολείς αγγειοτενσίνης), οι ορμονικές διαταραχές και η κύηση, η έκθεση στο ψύχος είναι κοινές αιτίες πυροδότησης. Στην πλειοψηφία των επεισοδίων παρατηρείται ύφεση πριν από την πλήρη απόφραξη των αεροφόρων οδών.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Η εκτίμηση των αντιγονικών τίτλων των παραγόντων C4 και C1-αναστολέα κατ'επανάληψη με διαφορά τουλάχιστον ενός μηνός, αποτελούν τη δέουσα αρχική διαγνωστική προσέγγιση σε κάποιον με υψηλή πιθανότητα υποψηφίου ασθενή.

Κανονικοί τίτλοι C4 (και C2) κατά τη διάρκεια των επεισοδίων σχεδόν αποκλείουν τη διάγνωση κληρονομικού αγγειοοιδήματος τύπου I και II, όπως και των επίκτητων μορφών διαταραχής του C1 ανασταλτικού παράγοντα, δεδομένου ότι αναμένονται να είναι χαμηλοί σε ποσοστό που ανέρχεται στο 90% των περιπτώσεων της νόσου. Εάν οι τίτλοι τόσο του C4 όσο και εκείνου του C1-αναστολέα είναι χαμηλοί (συνήθως κάτω του 30% του ελάχιστου κατώτερου φυσιολογικού ορίου), τότε μάλλον μιλάμε για κληρονομικό αγγειοοίδημα τύπου I.

Τα πράγματα περιπλέκονται όταν το κλάσμα C1q είναι κανονικό, το C4 είναι χαμηλό και τα αντιγονικά επίπεδα του C1-

αναστολή είναι κανονικά ή υψηλά. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να εκτιμηθεί και η λειτουργικότητα του C1- αναστολέα η οποία εάν βρεθεί χαμηλή, τότε μιλάμε για τον τύπο II, ιδίως όταν συντρέχουν και τα κλινικά γνωρίσματα (μικρή ηλικία, θετικό οικογενειακό ιστορικό κλη). Αντιθέτως εάν τόσο ο αντιγονικός τίτλος όσο και η λειτουργικότητα του C1- αναστολέα είναι φυσιολογικά, ενώ τα επίπεδα του κλάσματος C4 είναι χαμηλά, τότε ενδεχομένως να συνυπάρχει νόσημα συνδετικού ιστού.

Αν και ένας χαμηλός τίτλος C1q κλάσματος είναι το χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα στις περισσότερες περιπτώσεις των επίκτητων διαταραχών του C1 αναστολέα, υπάρχουν σπάνιες καταστάσεις στις οποίες C1q είναι κανονικό και συνάδει με ευρήματα που δεν διαφέρουν με το κληρονομικό αγγειοοίδημα<sup>16,17</sup>.

Στην περίπτωση του επίκτητου αγγειοοιδήματος, τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν πριν ή μετά από την εμφάνιση της πρωτοπαθούς νόσου και πιο συχνά ανευρίσκονται κακοήθεις εξεργασίες Β κυτταρικής αρχής καθώς και λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα<sup>7</sup>. Χαρακτηριστικά στην περίπτωση ενός λεμφώματος τα επίπεδα του C1q είναι χαμηλά (σε αντίθεση με τον κληρονομούμενο τύπο), είτε λόγω ενός αντιγόνου επιφανείας στα εξηληλαγμένα κύτταρα που ενεργοποιεί το C1 κλάσμα προκαλώντας απορρόφηση και του C1-αναστολέα, είτε λόγω κυκλοφορόντων ανοσοσυμπλεγμάτων που ενεργοποιούν το C1 κλάσμα<sup>7,13,14</sup>. Στην περίπτωση του Β αρχής λεμφώματος, η οποία είναι και η πιο συχνή, τον ρόλο αυτόν τον έχει ένα αντιδιοτυπικό αντίσωμα<sup>15</sup>. Στις περιπτώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων υπάρχει έκπτωση στην παραγωγή του αναστολέα και γι' αυτό συχνά ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ανδρογόνα<sup>19</sup>.

Μία άλλη μορφή επίκτητης ανεπάρκειας αναστολέα, είναι εκείνη όπου η παραγωγή ενός αντιδιοτυπικού αντισώματος κατά του ίδιου αναστολέα, όπου χαρακτηριστικά δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, ενώ παράλληλα τα επίπεδα C4, C1q, είναι χαμηλά και ο C1INH είναι μειωμένος και λειτουργικά<sup>19</sup>.

Οι λεμφογενείς εξεργασίες ανευρέθηκαν στο 35%, άτυπη μονοκλωνική γαμμαπάθεια σε 32% και διάφορες άλλες εξεργασίες σε 6%, ενώ υπόστρωμα αυτοάνοσας μόνο σε 8%. Τέλος στο 15% των περιπτώσεων δεν βρίσκεται καμία ασθένεια ως παθολογικό υπόστρωμα. Εάν δεν βρίσκεται κανένα σχετικό νόσημα, τότε ο έλεγχος για λεμφογενείς εξεργασίες πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση, ειδικά όσον αφορά τις κακοήθεις εξεργασίες Β κυτταρικής αρχής.

## Αντιμετώπιση

### Αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων κληρονομικού και επίκτητου αγγειοοιδήματος:

Κυριότερη κλινική οντότητα που συχνά αποτελεί και εξαιρετικά επείγον ιατρικό περιστατικό που δεν αφήνει περιθώρια ως προς την αντιμετώπιση είναι το οίδημα του λάρυγγα. Η εξασφάλιση βατότητας της αναπνευστικής οδού είναι μονόδρομος στην αντιμετώπιση του οιδήματος του λάρυγγα.

Το επείγον αυτό περιστατικό μπορεί να απαιτήσει:

- διενέργεια διασωλήνωσης ή εσχάτως κρικοειδεκτομή.
- συνεχής παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας.
- χορήγηση εξειδικευμένης φαρμακευτικής αγωγής.
- νοσηλεία σε ΜΕΘ.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση: ανάλογα με την πιθανότητα διάθεσης στις διάφορες νοσηλευτικές μονάδες μπορούμε να δια-

**Πίνακας 2.** Δοσολογικό σχήμα χορήγησης αναστολέα C1q

Β.Σ. (kgr) μονάδες/kg	κάτω των 50	μεταξύ 50 & 100	άνω των 100
	10	20	30

κρίνουμε τις ακόλουθες δυνατότητες:

α) Η αδρεναλίνη συνοδεύεται συνήθως από πτωχά αποτελέσματα και η αναγκαιότητα χορήγησής της είναι αμφισβητήσιμη μιας και δεν φαίνεται να υπεισέρχεται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Συνήθως όμως είναι το πρώτο μέτρο αντιμετώπισης σε περιπτώσεις είτε μη διαθεσιμότητας πιο εξειδικευμένων μέτρων, είτε όταν το ιστορικό κατευθύνει σε αγγειοοίδημα στα πλαίσια αλληργικής αντίδρασης. Σε καμία όμως περίπτωση δεν αποτελεί μέτρο αντιμετώπισης 1ης γραμμής, στο οποίο μπορεί κάποιος ιατρός να βασιστεί. Η άμεση διακομιδή σε νοσηλευτικό κέντρο ανώτερης βαθμίδας έχοντας εξασφαλίσει τη βατότητα των ανώτερων αεροφόρων οδών, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο σε αυτές τις περιπτώσεις.

β) Το πλάσμα (και τα παράγωγά του), έχει σποραδικά χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων οιδήματος λάρυγγα, μιας και εμπεριέχει διάφορα κλάσματα του συμπληρώματος όπως εκείνου του C1 του αναστολέα αν και η βιοδιαθεσιμότητα του τελευταίου ποικίλει από σκεύασμα σε σκεύασμα. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι η πιθανότητα μετάδοσης λοιμώδους νοσήματος, η οποία, αν και πολύ μικρή (παρόμοια με αυτή σε μία μονάδα αίματος, δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα.

γ) Τα αντινοδωλιτικά, που χρησιμοποι-

ούνται στην αντιμετώπιση οξέων περιστατικών κληρονομικού αγγειοοιδήματος, πιθανόν να δρουν εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του πλάσμινογόνου. Πρόκειται κυρίως για το τρανξεναμικό οξύ και το αμινοκαπροϊκό οξύ<sup>32</sup>. Το τρανξεναμικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση οξέων περιστατικών κληρονομικού αγγειοοιδήματος λάρυγγα και πεπτικού σωλήνα, ιδίως επί απουσίας διάθεσης C1 ανασταλτικού παράγοντα ή σε ηπιότερα περιστατικά, αν και θεωρείται υποδεέστερη θεραπεία έναντι του κεκαθαρμένου C1 ανασταλτικού παράγοντα. Η χορήγησή του γίνεται είτε δια στόματος είτε με ενδοφλέβια έγχυση, σε δόση 25 mg/kg, με μέγιστη δόση τα 1000 mg ανά συνεδρία, λαμβανόμενο κάθε τρεις ή τέσσερις ώρες και με μέγιστη ημερήσια δόση 75 mg/kg.

δ) Ο κεκαθαρμένος C1 ανασταλτικός παράγοντας εστεράσης C1q αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής χορηγούμενη από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, ενδοφλεβίως όταν αντιμετωπίζεται οξύ επεισόδιο αγγειοοιδήματος λάρυγγα. Σε αυτές τις περιπτώσεις χορηγείται βάσει του πιο κάτω σχήματος, με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση εντός 15 min και ακολούθως μία έγχυση ανά 90 έως 120 min μέχρι ανταπόκρισης από τον ασθενή. (Πίνακας 2).

Σημειώνεται ότι ο κεκαθαρμένος C1 ανασταλτικός παράγοντας εστεράσης C1q έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και στην

εγκυμοσύνη. Ωστόσο διαφορές χώρες έχουν μεν εγκρίνει την διάθεση του, αλλήλ υπό το πρίσμα προφυλακτικής θεραπείας όπως π.χ. εν όψει χειρουργείου. Αναφορικά με την πιθανότητα μετάδοσης ασθενειών, δεν υπάρχουν στοιχεία.

ε) συνθετικός ανταγωνιστής καλλιερκρίνης, (icatibant)<sup>23-25</sup>.

στ) συνθετικός ανταγωνιστής καλλιερκρίνης<sup>24-26</sup>.

ζ) ανασυνδυασμένος ανθρώπιος C1 INH<sup>27-29</sup>.

η) υποστηρικτική και συντηρητική θεραπεία. Αφορούν την αντιμετώπιση παρενεργειών του αγγειοοιδήματος και συμπεριλαμβάνουν ενυδάτωση αλλήλ και διάφορα φάρμακα όπως αντιεμετικά, σπασμολυτικά και αναλγητικά.

**Προφυλακτική (συμβατική) αντιμετώπιση σε τακτική βάση αγγειοοιδήματος:** Σ' αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει προσπάθεια μέσω φαρμακευτικής αγωγής να αποφευχθεί το ενδεχόμενο ενός επεισοδίου ή να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισής τους.

Η κλασική αντιμετώπιση αφορά ουσίες που έχουν ανδρογόνο δράση, όπως το Danazol, το οποίο χορηγείται σε ενδεικτική ημερησίως ή μέρα παρ' ημέρα<sup>30,31</sup> σε δοσολογία η οποία φυσικά εξατομικεύεται για κάθε έναν ασθενή, ώστε να αποφευχθούν παρενέργειες. Οι σημαντικότερες παρενέργειες είναι η ηπατική δυσλειτουργία και η αύξηση βάρους με την πρώτη να απαιτεί τακτικό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο μιας και έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατοκυτταρικού Ca. Η κατάλληλη όμως τιτλοδότηση στον εκάστοτε ασθενή καθιστά εξαιρετικά σπάνια τέτοιου είδους ενδεχόμενα, με αποτέλεσμα να αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής.

Στα εναλλακτικά φάρμακα τακτικής λήψης που χρησιμοποιούνται για την αντιμε-

τώπιση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος περιλαμβάνονται τα αντιινωδολυτικά όπως το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ και το τραξεναμικό οξύ<sup>32,33</sup>. Το τελευταίο είδαμε ότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην αντιμετώπιση ενός οξέος επεισοδίου. Γενικά είναι λιγότερο αποδεκτά για χορήγηση στους ασθενείς λόγω της πιθανότητας παρενεργειών από τον μηχανισμό πήξης.

## Βιβλιογραφία

1. Bowen, T, Cicardi, M, Farkas, H, και συν.. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:629-634.
2. Frank, MM, Gelfand, JA, Atkinson, JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84:580-592.
3. Agostoni, A, Cicardi, M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71:206-209.
4. Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998; 199:358-365.
5. Donaldson, VH, Evans, RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of c'1-esterase. *Am J Med* 1963; 35:37-47.
6. Pixley RA, Schapira M, Colman RW. The regulation of factor XII by plasma proteinase inhibitors. *J Biol Chem* 1985; 260:1723-1729.
7. Bork, K, Gul, D, Hardt, J, Dewald, G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007; 120:987-991.
8. Bouillet, L, Ponard, D, Rousset, H, και συν.. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol* 2007; 156:1063-1072.
9. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, και συν.. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioedema. *J Clin Invest* 1983; 71:1041-1046.
10. Bork, K, Hardt, J, Schicketanz, KH, Ressel, N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor de-

- iciency. *Arch Intern Med* 2003; 163:1229-1236.
11. Binkley, KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-555.
  12. Bork, K, Meng, G, Staubach, P, Hardt, J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119:267-273.
  13. Caldwell JR, Ruddy S, Schur P, και συν.. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972; 1:39-52.
  14. Hauptmann G, Lang JM, North ML, και συν.. Acquired C1 inhibitor deficiencies in lymphoproliferative diseases with serum immunoglobulin abnormalities. *Blut* 1976; 32:195-206.
  15. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, και συν.. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood* 1976;48:567-580.
  16. Kramer J, Rosen RS, Colter HR, και συν.. Transinhibition of C1 inhibitor synthesis in Type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1993; 91:1258-1262.
  17. Binkley KE, Davis III AE. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:546-550.
  18. Acquired angioedema associated with rectal carcinoma and its response to danazol therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62:217-221.
  19. Jackson J, Sim RB, Whelan A, και συν.. An IgG autoantibody which inactivates C1 inhibitor. *Nature* 1986; 323:722-724.
  20. Frank, MM, Gelfand, JA, Atkinson, JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84:580-587.
  21. Agostoni, A, Cicardi, M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71:206-213.
  22. Allen P, Kaplan Malcolm W. *Greaves Urticaria and Angioedema* 2nd Ed.
  23. Bork, K, Frank, J, Grundt, B, και συν.. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1497-1501.
  24. Schneider L, Lumry W, Vegh A, και συν.. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:416-422.
  27. Icatibant: HOE 140, JE 049, JE049. *Drugs R D* 2004; 5:343-348.
  28. Schneider, L, Lumry, W, Vegh, A, και συν.. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:416-421.
  29. Levy, JH, O'Donnell, PS. The therapeutic potential of a kallikrein inhibitor for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:1077-1083.
  30. Choi, G, Soeters, MR, Farkas, H, και συν.. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007; 47:1028-1034.
  31. Koles, K, van Berkel, PH, Pieper, FR, και συν.. N- and O-glycans of recombinant human C1 inhibitor expressed in the milk of transgenic rabbits. *Glycobiology* 2004; 14:51-57.
  32. van Doorn, MB, Burggraaf, J, van Dam, T, και συν.. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:876-879.
  33. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, και συν.. Epsilonaminocarproic and therapy of hereditary angioneurotic edema: a double blind study. *N Engl J Med* 1972; 286:808-812.
  34. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287:452-454.
  36. Allen P, Kaplan, Kaplan & Graves\_ *Urticaria and Angioedema*, 2nd ed.

## Κρουοπυρινοπάθειες

### Ορισμός

Ουσιαστικά πρόκειται για ένα σύνολο κληρικών οντοτήτων που απαρτίζεται από το οικογενειακό εκ ψύχους αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο, το σύνδρομο των Muckle & Wells και τις Πολυοργανικές Φλεγμονώδεις Παθήσεις της Νεογνικής Ηλικίας. Και τα τρία σύνδρομα προκύπτουν από μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο, που αρχικά έλαβε το όνομα CIAS-1 (cold induced autoinflammatory syndrome-1), ενώ πλέον αποκαλείται NLRP<sup>3</sup>. Το γονίδιο αυτό βρίσκεται στο βραχύ άκρο (q) του πρώτου χρωμοσώματος στην περιοχή 44, που προορίζεται για να κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, την αποκαλούμενη κρουοπυρίνη<sup>1,2</sup>. Το σύνδρομο έχει παρατηρηθεί και από μεταλλάξεις ενός παραπλήσιου γονιδίου του NLRP12<sup>3,4</sup>. Οι παθήσεις αυτές κληρονομούνται είτε με αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα<sup>5</sup>, είτε με μεταβλητή οικογενή διεισδυτικότητα<sup>5</sup>.

### Παθογένεια

Η κρουοπυρίνη είναι πολύ σημαντικό στοιχείο της φυσικής ανοσίας<sup>6</sup>. Εντάσσεται σε μία ειδική οικογένεια πρωτεϊνών που στρέφεται εναντίον ενδοκυττάρων παθογόνων και άηλων σημάτων κινδύνου. Συγκεκριμένα χρησιμεύει ως καταλύτης στην ενεργοποίηση του αντιφλεγμονώδους συστήματος που έχει ως αποστολή, μέσω ενός καταρράκτη αλληλεπιδράσεων που περιλαμβάνουν την caspase 1, την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυταροκινών IL-1β και IL-18<sup>6,8</sup>. Τυπικά ερεθίσματα για την ενεργοποίηση της κρουοπυρίνης είναι τα διάφορα PAMPs (pathogen associated molecular patterns), όπως τα βακτηριακά πεπτίδια του κυτταρικού

τοιχώματος, το βακτηριακό ή ιικό RNA, καθώς και ερεθίσματα όπως η υπερουριχαιμία, η υποκαθλιαμία και η υπεριώδης β ακτινοβολία<sup>6,7</sup>.

Σημιακές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα του NLRP3 θεωρούνται ως υπεύθυνες για τον σχηματισμό δομικών ανωμαλιών του αντιφλεγμονώδους συστήματος και ως εκ τούτου ακατάλληλης παραγωγής ενεργού IL-1β<sup>9</sup>.

Οι φαινοτυπικές διαφορές στα κρουοπυρινικά - εξαρτώμενα σύνδρομα απεικονίζουν πιθανώς σε ένα μεγάλο μέρος το διαφορετικό αντίκτυπο των μεταλλάξεων στη δραστηριότητα του αμυντικού συστήματος. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα όρια μεταξύ αυτών των τριών συνδρόμων δεν είναι σαφή και οι ασθενείς μπορούν να εμφανίζουν ένα μωσαϊκό γνωρισμάτων με ψηφίδες περισσότερων από μιας διαταραχών<sup>10,11</sup>.

**Οικογενής κνίδωση εκ ψύχους:** πρωτοπεριγράφηκε από τους Kile και Rusk και είναι το ηπιότερο από τα νοσήματα με βάση τη μετάλλαξη των NLRP3 & NLRP12. Είναι μια ασυνήθιστη κατάσταση στην οποία η έκθεση στο γενικευμένο κρύο, ακόμη και σε ένα κλιματιζόμενο δωμάτιο, πυροδοτεί μετά από αρκετή ώρα (σε αντιδιαστολή με την κοινή εκ ψύχους κνίδωση) μια στερεότυπη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση που εκδηλώνεται με πυρετό, κνιδωτικό εξανθήμα, ένεση επιπεφυκότος και αρθραλγίες στις μεγάλες αρθρώσεις.

Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως στο πρώτο κιάλας έτος ζωής (έως και 90% στους πρώτους έξι μήνες ζωής<sup>12</sup>) ενίοτε κατά τη νεογνική περίοδο. Της κνίδωσης έπεται πυρετός που αρχίζει περίπου επτά ώρες μετά από την έκθεση στο κρύο, με-

τά ακολουθεί η λευκοκυττάρωση (που ξεκινά λίγες ώρες μετά από την έκθεση στο κρύο), η οποία μερικές φορές ξεπερνά τα 20,000/μL λευκά, και αρχίζει να υποχωρεί σε 12 περίπου ώρες αργότερα<sup>13</sup>. Τα επεισόδια συνήθως διαρκούν 24 ώρες, αν και υπάρχει ιδιαίτερη μεταβλητότητα η οποία φαίνεται ότι εξαρτάται από τη θερμοκρασία και από τη διάρκεια έκθεσης σε αυτή. Η επιπεφυκίτιδα κατευθύνει προς τη σωστή διάγνωση, αποκλείοντας άλλες περιοδικές διαταραχές πυρετού. Οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώνουν καθημερινές εκθύσεις εξανθήματος, κούραση, πονοκέφαλο και μυαλγίες, ιδιαίτερα τις απογευματινές ώρες, ακόμη και χωρίς έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες.

Ιστολογικά, σε αυτούς τους ασθενείς σε αντίθεση με άλλες αιτίες της κνίδωσης παρατηρείται ουδετεροφιλική διήθηση, ενώ σπάνια, μπορεί να εξελιχθεί σε δευτεροπαθή αμυλοείδωση (τύπου AA) λόγω της χρόνιας φλεγμονής<sup>12,14,15</sup>.

**Σύνδρομο MUCKLE-WELLS:** το οποίο είναι ένα σπάνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται από:

- διαλείποντα επεισόδια πυρετού,
- συνοδό γενικευμένο κνιδωτικό εξάνθημα (συνήθως σε επιβραδυόμενη παιδική ηλικία<sup>12</sup>),
- αρθραλγίες ή ακόμη και αρθρίτιδα στις μεγάλες αρθρώσεις,
- προοδευτική νευροαισθητήρια βαρνοκοΐα από πολύ μικρή ηλικία<sup>1,16</sup>,
- δευτερογενώς αμυλοείδωση (30% των περιπτώσεων) με κύρια εστία εναπόθεσης τους νεφρούς, κατάσταση που επηρεάζει και την πρόγνωση της νόσου<sup>17,18</sup>, Όμοια με την οικογενή κνίδωση εκ ψύχους, έχουν παρατηρηθεί τουλάχιστον 20 σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο NLRP3<sup>2</sup>.

Κλινικά τα πυρετικά επεισόδια εμφανίζονται σε άτακτα χρονικά διαστήματα κάθε

λίγες εβδομάδες και συνήθως διαρκούν 12 έως 36 ώρες και αποδράμουν αυτόματα. Η ηλικία εγκατάστασης της νόσου ποικίλει, όπως επίσης και τα ερεθίσματα πυροδότησης και πολλές φορές δεν μπορούν να προσδιοριστούν (αν και συνήθως πρόκειται για ερεθίσματα τύπου μεταβολής της θερμοκρασίας)<sup>16,17</sup>. Η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, είναι αβέβαιης παθογένεσης και μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή<sup>18</sup>.

Η αμυλοείδωση εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών<sup>19,20</sup> και η εκδήλωσή της είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στη δευτεροπαθή αμυλοείδωση εξαιτίας άλλων διαταραχών.

**Χρόνιο Φλεγμονώδες Πολυοργανικό Σύνδρομο της Νεογνικής Ηλικίας:** Πρωτοπεριγράφηκε πρόσφατα από τους Prieur and Griscelli και ως σήμερα καταμετρήθηκαν συνολικά περίπου 70 πάσχοντες. Είναι η πιο σοβαρή μορφή των αυτοφλεγμονωδών παθήσεων. Οι ανωμαλίες στις κρυοπυρίνες είναι αρμόδιες για μερικές, αλλά όχι όλες, τις περιπτώσεις Πολυοργανικών Φλεγμονωδών Παθήσεων της Νεογνικής Ηλικίας, η οποία είναι επίσης γνωστή ως χρόνιο παιδικό νευρο-δερματο-αρθρικό σύνδρομο<sup>21,22</sup>. Περίπου το 50% των περιπτώσεων δεν συνοδεύονται από μεταλλάξεις στο γονίδιο NLRP3<sup>23,24</sup>.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, συμπεριλαμβάνουν:

- μεταναστευτικό ερύθημα που μοιάζει με κνίδωση
- πυρετό
- χαρακτηριστικό προσωπίο με ανώμαλη οστική δομή με προεξέχοντες οφθαλμούς και επιπλοειδή μύτη<sup>25</sup>.
- Άλλες σοβαρές εκδηλώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν είναι: χρόνια μηνιγγίτιδα, νευροαισθητήρια βαρνοκοΐα, εγκεφαλική ατροφία, ραγοειδίτιδα, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ηπα-

τοσπληνικό σύνδρομο. Ισχιαλγίες και αρθραλγίες είναι αρκετά συχνές ενώ ο αντιδραστικός πολλαπλασιασμός των επιφυσιακών δίσκων προκαλεί οστική διόγκωση, η οποία ενίοτε μοιάζει με όγκο. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί και οξεία ηευχαιμία<sup>25,26</sup>.

### Αντιμετώπιση

Ο κεντρικός ρόλος της IL-1β σε αυτές τις διαταραχές επιβεβαιώνεται από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας που κατευθύνεται ενάντια στην IL-1 στην παρεμπόδιση και την ανακούφιση των συμπτωμάτων και ουσιαστικά τη μείωση των επιπέδων δεικτών πυροδότησης, συμπεριλαμβανομένου του αμυλοειδούς Α.

Η κυριότερη θεραπεία αφορά τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Μια εξ' αυτών αφορά το μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα ως ανταγωνιστής στο υπόστρωμα των υποδοχέων IL-1, το οποίο λαμβάνεται υποδορίως σε καθημερινή βάση. Είναι ικανό να αποτρέψει τις προκληθείσες εκ ψύχους εκθύσεις και να μειώσει εμφανώς τα καθημερινά συμπτώματα<sup>24,25</sup>, ενώ σημαντική ανταπόκριση παρατηρείται στη νεφρική αμυλοείδωση AA πιθανόν μέσω της κανονικοποίησης των επιπέδων του αμυλοειδούς Α<sup>18</sup>, ενώ φαίνεται ότι δεν έχει αποτρεπτική δράση ως προς τις βλάβες της χρόνιας φλεγμονής στο ερειστικό σύστημα<sup>16,27</sup>.

Επίσης αρκετά σημαντικό 'όπλο' αποτελούν και οι βιολογικοί παράγοντες έναντι της IL-1, οι οποίοι δεσμεύουν την κυκλοφορούσα IL-1, και μπορούν να μειώσουν εμφανώς τα συμπτώματα και τους δείκτες πυροδότησης, συμπεριλαμβανομένης της CRP και SAA<sup>28</sup>.

Τέλος υπάρχουν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορούν να είναι εξίσου αποτελεσματικά σ' αυτούς τους ασθενείς, συμπε-

ριλαμβανομένης της θαλιδομίδης<sup>29</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR και συν.. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:363-366.
2. Touitou I, Lesage S, McDermott M και συν.. Infevers: an evolving mutation database for autoinflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004; 24:194-198.
3. Kirby, JD, Matthews, CN, James, J και συν.. The incidence and other aspects of factitious wealing (dermographism). *Br J Dermatol* 1971; 85:331.
4. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T και συν.. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:1614-1619.
5. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF και συν.. The clinical continuum of cryopyrinopathies: 6. novel CIAS1 mutations and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1273-1285.
7. Orfan, NA, Kolski, GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71:205-210.
8. Jedele KB, Michels VV. Familial dermographism. *Am J Med Genet* 1991; 39:201-203.
9. Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermographism. *Cutis* 1983; 32:244-245.
10. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, και συν.. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50:607-612.
11. Matthews, CN, Kirby, JD, James, J, Warin, RP. Dermographism: reduction in weal size by chlorpheniramine and hydroxyzine. *Br J Dermatol* 1973; 88:279-282.
12. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, και συν.. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006; 142:1591-1597.
13. Schafer CM. Physical urticarias. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995; 15:679.
14. Smith JA, Mansfield LE, Fokakis A, Nelson HS. Dermographism caused by IgE mediated penicillin allergy. *Ann Allergy* 1983; 51:30-36.
15. Garafalo J, Kaplan A. Histamine release and therapy of severe dermatographism. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:103-105.
16. Breathnach SM, Allen R, Ward AM και συν.. Symptomatic dermographism: natural his-

- tory, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8:463-467.
17. Murphy GM, Zollman PE, Greaves, MW, Winkelmann, RK. Symptomatic dermatographism (factitious urticaria)--passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol* 1987; 116:801-804.
  18. Deutsch PH. Dermatographism treated with hydroxyzine and cimetidine and ranitidine. *Ann Intern Med* 1984; 101:569.
  19. Juhlin L de Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermatographism, and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:599-602.
  20. Kaur, S, Greaves, M, Eftekhari, N. Factitious urticaria (dermatographism): treatment by cimetidine and chlorpheniramine in a randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1981; 104:185-190.
  21. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental-retardation. *J Pediatr* 1981; 99:79-83.
  22. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, και συν.. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 66:57-68.
  23. Warin, RP. Factitious urticaria: red dermatographism. *Br J Dermatol* 1981; 104:285.
  24. Cook, J, Shuster, S. The effect of H1 and H2 receptor antagonists on the dermatographic response. *Acta Derm Venereol* 1983; 63:260.
  25. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, και συν.. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3579-3585..
  26. Barlow RJ, Warburton F, Watson K και συν..Diagnosis and incidence of delayed pressureurticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:954-958.
  27. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. *JAMA* 1924; 83:3.
  28. Confino-Cohen R, Goldberg A, Magen, E και συν.. Hemodialysis-induced rash: a unique case of cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:1002-1004.
  29. Commens, CA, Greaves, MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1978; 98:47-51.

## ΚΝΙΔΩΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

*Δημήτριος Καλογερομήτρος†*

*Αικατερίνη Τυλιγάδα*

### Εισαγωγή – Ιδιαιτερότητες

Η κνίδωση αποτελεί μια κοινή δερματολογική πάθηση που συναντάται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Ειδικότερα στα βρέφη και στα παιδιά, παρότι τα επεισόδια κνίδωσης είναι ήπιας έντασης και σύντομης διάρκειας, προκαλούν μεγάλη ανησυχία και άγχος στους γονείς και είναι από τα συχνότερα αίτια επίσκεψης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Επιπλέον, παρότι στα περισσότερα περιστατικά κνίδωσης σε ενήλικες συστήνεται μόνο συμπτωματική αγωγή και παρακολούθηση, στα περιστατικά κνίδωσης σε παιδιά υπάρχει έντονη ανησυχία και πίεση από τους γονείς για διερεύνηση του αιτίου που προκάλεσε την κνίδωση και απομάκρυνσή του.

Επειδή η κνίδωση απαντάται συχνότερα σε ενήλικες, οι μελέτες που αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες και οι πληροφορίες που υπάρχουν βασίζονται κυρίως σε δεδομένα από μελέτες σε ενήλικες. Αναμφισβήτητα όμως, υπάρχουν ιδιαιτερότητες στην κνίδωση που εμφανίζεται σε βρέφη και παιδιά και οι οποίες αφορούν την κλινική εικόνα, την αιτιολογία, την πρόγνωση, τη διαφορική διάγνωση και τη θεραπεία. Ως εκ τούτου, το παιδί με κνίδωση δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν «μικρός ενήλικας», αλλά να λαμβάνονται υπόψη οι διαφοροποιήσεις του συνδρόμου στις μικρές αυτές ηλικίες.

Όσον αφορά την κλινική εικόνα, διακρίνουμε την οξεία κνίδωση όταν οι βλάβες διαρκούν για χρονικό διάστημα το πολύ μέχρι 6 εβδομάδες και τη χρόνια, όπου τα συμπτώματα διαρκούν για χρονικό δι-

άστημα μεγαλύτερο από 6 εβδομάδες. Τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν επεισόδια οξείας κνίδωσης και σπανιότερα χρόνια κνίδωση. Πολλές φορές η οξεία κνίδωση μπορεί να είναι σύμπτωμα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης, ιδίως όταν πρόκειται για ατοπικά παιδιά, ή να οφείλεται σε λοιμώξεις.

Η πρόγνωση στα παιδιά γενικά είναι καλή, αφού είναι περιορισμένα τα περιστατικά που θα μεταπέσουν σε χρόνια κνίδωση και αφού σπάνια υπάρχει κάποια υποκείμενη νόσος η οποία να προκαλεί την κνίδωση. Για τη διερεύνηση της αιτιολογίας της κνίδωσης συνήθως πραγματοποιείται λιγότερο εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος από ότι στους ενήλικες. Τέλος, όσον αφορά τον χειρισμό και τη θεραπεία της κνίδωσης στα παιδιά, τα αντιισταμινικά ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμούς είναι συνήθως επαρκή και σπάνια χρειάζεται να καταφύγουμε σε θεραπείες 2<sup>ns</sup> και 3<sup>ns</sup> γραμμής.

### Επιδημιολογία

Εκτιμάται ότι περίπου το 15-25% του γενικού πληθυσμού θα εμφανίσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο κνίδωσης κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής του<sup>1-3</sup>. Αν και τα περισσότερα επεισόδια είναι μικρής διάρκειας και αυτοϊούμενα, ένα 30% μπορεί να μεταπέσει σε χρόνια κνίδωση<sup>4</sup>. Οι μισοί περίπου ασθενείς από όλες τις ηλικιακές ομάδες παρουσιάζουν ταυτόχρονα κνίδωση και αγγειοοίδημα, ενώ το 40% παρουσιάζει μόνο κνίδωση και το 10% μόνο αγγειοοίδημα<sup>1</sup>. Ειδικότερα στα παιδιά η κνίδωση εμφανίζεται στο 6-7% των παιδιών προσχολικής ηλικίας και στο

17% των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα<sup>5,6</sup>. Φαίνεται ότι εμφανίζεται συχνότερα σε ατοπικά παιδιά, αφού σύμφωνα με τη μελέτη ERAAC, περισσότερα από το 1/3 των ατοπικών παιδιών παρουσιάζουν οξεία κνίδωση<sup>7</sup>, ενώ σύμφωνα με τους Sackesen και συν. τα παιδιά με χρόνια κνίδωση είναι συχνότερα ατοπικά και έχουν περισσότερες ευαισθητοποιήσεις σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, συγκριτικά με τα παιδιά με οξεία κνίδωση<sup>8</sup>.

Γενικότερα παρατηρείται αυξανόμενη συχνότητα των περιστατικών κνίδωσης που επισκέπτονται τα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) στα Παιδιατρικά Νοσοκομεία, όπως φαίνεται σε μια πρόσφατη μελέτη<sup>9</sup>. Οι συγγραφείς παρατήρησαν μια συνεχόμενη αύξηση του ρυθμού προσφυγής στα ΤΕΠ περιστατικών κνίδωσης, περίπου 5,7% για κάθε χρόνο, με τον συνολικό αριθμό των περιστατικών να έχει σχεδόν διπλασιαστεί το διάστημα 2004-2005, συγκριτικά με το 1993-1994. Πιο συγκεκριμένα τα παιδιά ηλικίας 0-4 ετών που επισκέπτονται τα ΤΕΠ είναι τριπλάσια αριθμητικά από τα παιδιά όλων των άλλων ηλικιακών ομάδων, γεγονός που πιθανότατα αντικατοπτρίζει την έντονη ανησυχία των γονέων για αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Επίσης φαίνεται ότι μέχρι την ηλικία των 14 ετών πληττονται περισσότερο τα αγόρια, ενώ από τα 15 έτη και πάνω είναι περισσότερα τα κορίτσια με κνίδωση που προσφεύγουν στα ΤΕΠ.

Παρόμοια αύξηση του αριθμού των περιστατικών κνίδωσης που απευθύνονται σε ΤΕΠ συγκριτικά με στοιχεία από το 1992, παρατηρήθηκαν και στη μελέτη Ferrer και συν., από την Ισπανία<sup>10</sup>. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η κνίδωση ήταν η νόσος που είχε τη σημαντικότερη επίπτωση στις σχολικές επιδόσεις και που προκάλλυσε μεγάλο αριθμό απουσιών των παι-

διών από το σχολείο και των γονέων από την εργασία τους.

### Αιτιολογία - Παθογένεια

Τα κύτταρα κλειδιά που παίζουν τον κύριο ρόλο στην κνίδωση είναι τα σιτευτικά κύτταρα του δέρματος και σε μικρότερο βαθμό τα βασεόφιλα. Το άμεσο αποτέλεσμα μετά την ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων είναι η απελευθέρωση προσηματισμένων μεσολαβητών, όπως ισταμίνη και τρυπτάση και νεοσηματισμένων μεσολαβητών, όπως λευκοτριένια, προσταγλανδίνες, κυταροκίνες, κα. Ο σημαντικότερος μεσολαβητής είναι η ισταμίνη, που με τη δράση της στα αγγεία, προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας με αποτέλεσμα τη δημιουργία πομφού και ερυθήματος, δηλαδή της στοιχειώδους βλάβης της οξείας κνίδωσης. Επιπλέον οι νεοσηματισμένοι μεσολαβητές (κυταροκίνες, λευκοτριένια, προσταγλανδίνες, κα) προκαλούν μετανάστευση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων στη θέση αποκοκκίωσης τους, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας επιβραδυνόμενης δερματικής αντίδρασης, που χαρακτηρίζεται από ερύθημα και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, όπως λεμφοκύτταρα και πωσινόφιλα. Η επιβραδυνόμενη δερματική αντίδραση εμφανίζεται μετά από 1 με 2 ώρες από την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων, φτάνει στο μέγιστό της μετά από 6 με 12 ώρες και υποχωρεί σε 24 ώρες περίπου. Φαίνεται λοιπόν ότι η αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων αποτελεί κοινό τελικό μονοπάτι για τους διάφορους τύπους κνίδωσης.

Οι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων είναι ποικίλοι και διακρίνονται σε ανοσολογικούς και μη ανοσολογικούς. Το κλασικό μοντέλο είναι μέσω γεφύρωσης

### Πίνακας 1. Σημαντικότερα αίτια κνίδωσης στα παιδιά

#### Οξεία κνίδωση

Ιδιοπαθής

Λοιμώξεις

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I  
(πχ τρόφιμα, νυγμοί εντόμων,  
φάρμακα, φυσικό λάστιχο)

Φάρμακα

#### Χρόνια κνίδωση

Ιδιοπαθής

Αυτοάνοση

Φυσικά ερεθίσματα

Συστηματικά νοσήματα  
(νοσήματα κολληγόνου, κακοήθειες,  
ορμονικές διαταραχές, λοιμώξεις)

δύο παρακείμενων μορίων ανοσοσφαιρίνης IgE συνδεδεμένων στην επιφάνεια του σιτευτικού κυττάρου, μετά από τη σύνδεσή τους με ένα αλλεργιογόνο (IgE μεσολαβούμενος μηχανισμός). Η IgE-μεσολαβούμενη αποκοκκίωση μετά από έκθεση σε κάποιο αλλεργιογόνο, είναι υπεύθυνη για την πλειονότητα των περιστατικών οξείας κνίδωσης στα παιδιά, με συννηθέστερα αίτια τις τροφές και τα φάρμακα.

Ένα σημαντικό ποσοστό των περιστατικών οξείας κνίδωσης καθώς και η πλειονότητα των περιπτώσεων χρόνιας κνίδωσης, δεν οφείλονται σε IgE- μεσολαβούμενη αλλεργική αντίδραση. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι είτε ανοσολογικοί, είτε μη ανοσολογικοί. Αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και εμφάνιση κνίδωσης, μπορεί λοιπόν να προκληθεί μετά από ενεργοποίηση του συμπληρώματος και παραγωγή αναφυλατοξινών C3a, C4a, C5a, όπως συμβαίνει στην ορονοσία, σε νοσήματα κολληγόνου, κατά τη μετάγγιση παραγώγων αίματος, κα. Οι Gruber και συν. διαπίστωσαν επιπλέον την παρουσία αυτοαντισωμάτων IgG ή IgM έναντι της

ανοσοσφαιρίνης IgE ή του υποδοχέα υψηλής συγγένειας FcεRI, στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων<sup>11</sup>. Θεωρείται ότι η σύνδεση των αντισωμάτων αυτών, με το μόριο της ανοσοσφαιρίνης IgE ή με τον υποδοχέα της, προκαλεί την ενεργοποίηση και αποκοκκίωση του σιτευτικού κυττάρου, σε περιπτώσεις χρόνιας αυτοάνοσης κνίδωσης.

Τέλος μη ανοσολογικοί ή άγνωστοι μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για την πρόκληση οξείας ή χρόνιας κνίδωσης, όπως

- Φάρμακα. (πχ οπιοειδή, ραδιοσκιαγραφικά, ασπιρίνη και άλλα φάρμακα).
- Φυσικά ερεθίσματα. στην περίπτωση των φυσικών κνιδώσεων.
- Λοιμώξεις, συννηθέστερα ιογενείς (Πίνακας 2). Ειδικότερα για τις τελευταίες δεν έχει τεκμηριωθεί ακριβώς ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η κνίδωση. Φαίνεται ότι οι κνιδωτικές βλάβες αποτελούν συνέπεια της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στον μικροοργανισμό και δεν οφείλονται σε απευθείας δράση του τελευταίου. Η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η παραγωγή αναφυλατοξινών, η ενεργοποίηση κυτταροτοξι-

---

**Πίνακας 2.** Συνηθέστερες λοιμώξεις που ενοχοποιούνται για οξεία κνίδωση σε παιδιά
 

---

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανωτέρου αναπνευστικού</li> <li>• Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα</li> <li>• Λαρυγγίτιδα</li> <li>• Ρινοκοιλίτιδα</li> <li>• Επιγλωτίτιδα</li> <li>• Οξεία μέση ωτίτιδα</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξεία γαστρεντερίτιδα</li> <li>• Κατωτέρου αναπνευστικού</li> <li>• Ουρολοιμώξεις</li> <li>• Κυτταρίτιδα</li> <li>• Δερματικές</li> <li>• Άλλες</li> </ul> |
|---|---|
- 

---

**Πίνακας 3.** Συνηθέστερα φάρμακα που ενοχοποιούνται για οξεία κνίδωση σε παιδιά
 

---

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΜΣΑΦ</li> <li>• Αντιβιοτικά</li> <li>• Εμβόλια</li> <li>• Παρακεταμόλη</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιεπιληπτικά</li> <li>• Αντιεμετικά</li> <li>• Άλλα</li> </ul> |
|--|---|
- 

κών Τ λεμφοκυττάρων και η απελευθέρωση κυτταροκινών που ενεργοποιούν τα σιτευτικά κύτταρα, είναι μηχανισμοί που πιθανόν εξηγούν την εμφάνιση κνίδωσης κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων.

Η εύρεση της αιτιολογίας της κνίδωσης αποτελεί πρόκληση για τον γιατρό και απάιτηση από τους γονείς, είναι όμως δύσκολο να συμβεί ακόμα και αν αφιερωθεί επαρκής χρόνος και υποβληθεί ο ασθενής σε λεπτομερή έλεγχο. Έτσι εξηγείται η διακύμανση που υπάρχει σε διάφορες μελέτες όσον αφορά τη συσχέτιση της κνίδωσης στα παιδιά με κάποιον εκλυτικό παράγοντα, που κυμαίνεται από 17% ως 92%<sup>12-14</sup>.

Όσον αφορά την οξεία κνίδωση, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει με σκοπό να προσεγγίσουν την αιτιολογία της, είναι αναδρομικές και ως βασική μεθοδολογία χρησιμοποιούν το ιστορικό και βασικές εργαστηριακές εξετάσεις<sup>15-18</sup>. Τα σημαντικότερα αίτια είναι οι

ιογενείς κυρίως λοιμώξεις, οι τροφές, τα φάρμακα και οι νυγμοί Υμενοπτέρων, ενώ σε πολλές περιπτώσεις η κνίδωση θεωρείται ιδιοπαθής, αφού δεν διαπιστώνεται συγκεκριμένος αιτιολογικός παράγοντας. Σε μια πρόσφατη μελέτη που αφορούσε παιδιά που εμφάνισαν για πρώτη φορά στη ζωή τους οξεία κνίδωση και οδηγήθηκαν σε ΤΕΠ, φάνηκε ότι το συχνότερο της κνίδωσης ήταν οι λοιμώξεις (48,4%) και κυρίως αυτές του ανώτερου αναπνευστικού, δεύτερες σε συχνότητα οι τροφές (23,5%), στη συνέχεια τα φάρμακα (11,5%) και τέλος οι νυγμοί των Υμενοπτέρων (1,5%), ενώ σε ποσοστό 13,2% η κνίδωση χαρακτηρίστηκε ιδιοπαθής, αφού δεν ήταν δυνατή η συσχέτιση με κάποιον αιτιολογικό παράγοντα<sup>16</sup>. Σημαντική είναι και η παρατήρηση που προκύπτει από αυτή τη μελέτη, όσον αφορά τη διαφοροποίηση της αιτιολογίας της κνίδωσης ανάλογα με την ηλικία των παιδιών. Έτσι φαίνεται ότι οι λοιμώξεις αποτελούν τον συχνότερο

εκλυτικό παράγοντα οξείας κνίδωσης για τα βρέφη (56,5%), ενώ οι τροφές (36,6%) και τα φάρμακα (26,8%) είναι συχνότερα σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους.

Οι περισσότερες λοιπόν μελέτες που αφορούν την οξεία κνίδωση σε παιδιά καταλήγουν ότι οι συχνότερα ενοχοποιούμενοι παράγοντες είναι οι λοιμώξεις και τα φάρμακα<sup>8,13,16,17,19-23</sup>. Οι ιογενείς λοιμώξεις φαίνεται ότι ευθύνονται για την πλειονότητα των περιστατικών οξείας κνίδωσης στα παιδιά, με κυριότερες τις λοιμώξεις του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού και σημαντικότερα παθογόνα τα: αδενοϊός, εντεροϊός, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, rota-ϊός, κυτταρομεγαλοϊός, ιοί ηπατίτιδας A, B και C, ιός γρίπης τύπου A, παρβοϊός B19 και ο ιός Epstein Barr<sup>21</sup>. Ακόμα και λοιμώξεις του ουροποιητικού έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση οξείας κνίδωσης στα παιδιά όπως δείχνει η μελέτη των Sackesen C και συν.<sup>8</sup>. Άλλοι μικροοργανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση οξείας κνίδωσης σε παιδιά είναι το μυκόπλάσμα της πνευμονίας<sup>21,24</sup> και ο β-αιμοηλυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A<sup>25</sup>, γεγονός που καθιστά σημαντική την ανεύρεση αυτών των αιτιών προκειμένου να δοθεί και η κατάλληλη θεραπεία.

• **Φάρμακα (Πίνακας 3).** Όσον αφορά τα φάρμακα, τα αντιβιοτικά τα β-ηλακταμικά και ακολούθως οι σουλφοναμίδες αποτελούν τα συχνότερα αίτια εμφάνισης οξείας κνίδωσης στα παιδιά<sup>26</sup>. Ο μηχανισμός που τα αντιβιοτικά προκαλούν κνίδωση μπορεί να είναι IgE μεσοληβούμενος, μέσω συμπληρώματος ή τέλος αντίδραση τύπου ορονοσίας, όπως συμβαίνει χαρακτηριστικά στην περίπτωση της κεφακλήδης. Πολύ συχνά δημιουργείται σύγχυση για τον ρόλο των αντιβιοτικών στην πρόκληση οξείας κνίδωσης, αφού είναι δύσκολο να διαχωρίσει κανείς εάν το φάρμακο ή η

υποκείμενη λοίμωξη για την οποία έλαβε το παιδί την αγωγή είναι το αίτιο της κνίδωσης. Το ποσοστό της αληθινής αλλεργίας σε αντιβιοτικά είναι χαμηλότερο από αυτό που νομίζουμε, όπως προκύπτει μετά από την ολοκλήρωση του κλινικο-εργαστηριακού ελέγχου για τη διερεύνηση της φαρμακευτικής αλλεργίας<sup>28,29</sup>.

Η ασπιρίνη παρότι αποτελεί συχνό αίτιο για πρόκληση οξείας κνίδωσης ή επιδείνωση χρόνιας κνίδωσης σε ενήλικες, δεν είναι τόσο σημαντική για τα παιδιά, λόγω της περιορισμένης χρήσης της σε αυτά, εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου Reye. Χρησιμοποιούνται όμως άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για περιστατικά οξείας κνίδωσης σε παιδιά, όπως έχει γίνει με την ιβουπροφαίνη<sup>27</sup>. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης δεν αποτελούν σημαντικό αίτιο πρόκλησης κνίδωσης στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες. Τα οπιοειδή και τα ραδιοσκιαγραφικά αναφέρονται επίσης ως πιθανά αίτια εμφάνισης κνίδωσης σε παιδιά, αν και δεν είναι ιδιαίτερα συχνά<sup>30</sup>.

• **Τροφές (Πίνακας 4).** Αποτελούν εκλυτικό παράγοντα οξείας και σπάνια, χρόνιας κνίδωσης<sup>31</sup>. Η τροφική αλλεργία φαίνεται ότι ευθύνεται για το 20% των επεισοδίων οξείας κνίδωσης στα παιδιά. Εκτός από τη βρώση, η εισπνοή ή η επαφή της τροφής με το δέρμα μπορεί να προκαλέσει κνιδωτικό επεισόδιο, οπότε στην τελευταία περίπτωση μιλάμε για κνίδωση εξ επαφής. Αν και θεωρητικά όλα τα τρόφιμα μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση, τα συχνότερα ενοχοποιούμενα τρόφιμα διαφέρουν στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, με το γάλα, το αυγό, τα σιτηρά, τη σόγια, τους ξηρούς καρπούς να επικρατούν στις μικρότερες ηλικίες, ενώ οι ξηροί καρποί, τα θαλασσινά, τα ψάρια και τα φρούτα και λαχανικά στα μεγαλύτερα παιδιά<sup>32</sup>. Επι-

#### Πίνακας 4. Συνηθέστερα τρόφιμα που ενοχοποιούνται για οξεία κνίδωση σε παιδιά

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θαλασσινά</li> <li>• Γάλα</li> <li>• Αυγό</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ξηροί καρποί</li> <li>• Φρούτα</li> <li>• Άηληα</li> </ul> |
|---|---|

πλέον κάποιες τροφές ή πρόσθετα τροφών, που περιέχουν σε μεγάλες ποσότητες ισταμίνη και άλλες αγγειοδραστικές αμίνες, ή έχουν την ικανότητα να προκαλούν άμεση αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων, μπορεί να προκαλέσουν οξεία κνίδωση ή να επιδεινώσουν μια χρόνια κνίδωση, χωρίς να πρόκειται για αληθινή αλλεργική αντίδραση. Παραδείγματα τέτοιων τροφίμων είναι κάποια τυριά, φρούτα όπως οι φράουλες, τα θαλασσινά καθώς επίσης συντηρητικά, βελτιωτικά γεύσης, χρωστικές και γλυκαντικές ουσίες τροφίμων. Τα τελευταία έχουν συσχετιστεί περισσότερο με πρόκληση χρόνιας κνίδωσης, παρόλο που ο ρόλος τους έχει αμφισβητηθεί έντονα<sup>33</sup>. Φαίνεται ότι κάτω από κατάλληλες συνθήκες και μάλλον μετά από κατανάλωση μεγάλης ποσότητας από αυτά τα πρόσθετα τροφίμων, είναι δυνατόν να προκληθεί επεισόδιο οξείας κνίδωσης ή έξαρση χρόνιας.

Όσον αφορά τη χρόνια κνίδωση, φαίνεται ότι συχνότερες είναι οι φυσικές κνιδώσεις (35%), σε ποσοστό 5% είναι δευτεροπαθής, δηλαδή οφείλεται σε κάποια υποκείμενη νόσο, σε ποσοστό 5% πρόκειται για κνιδωτική αγγειίτιδα, ενώ τα μισά περίπου περιστατικά θεωρούνταν παλαιότερα ιδιοπαθή<sup>34</sup>. Από αυτά, τα μισά περίπου φάνηκε ότι οφείλονται στην παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του μορίου της IgE ή του υποδοχέα της FcεRI, στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων, δηλαδή πρόκειται για αυτοάνοση κνίδωση. Όλα αυτά τα δεδομένα βασίζονται κυρίως σε

μελέτες που αφορούν ενήλικες<sup>34</sup>, όμως παρόμοια συμπεράσματα υπάρχουν και από μελέτες σε παιδιά. Έτσι, οι φυσικές κνιδώσεις φαίνεται να είναι τα συχνότερα αίτια χρόνιας κνίδωσης και στα παιδιά και στις διάφορες μελέτες η συχνότητά τους κυμαίνεται από 24%<sup>12</sup> έως 53%<sup>8,14</sup>. Συχνότερη φυσική κνίδωση στα παιδιά είναι ο δερμογραφισμός, και ακολουθούν η χολινεργική κνίδωση και η κνίδωση εκ ψύχους, ενώ πολύ συχνά μπορεί να συνυπάρχουν δυο διαφορετικές φυσικές κνιδώσεις, όπως δερμογραφισμός και χολινεργική, ή χολινεργική και κνίδωση εκ ψύχους.

Οι Brunetti και συν. συμπέραναν ότι η αυτοάνοση κνίδωση εμφανίζεται στο 30% των παιδιών με χρόνια κνίδωση, και τα παιδιά έχουν την ίδια ικανότητα όπως και οι ενήλικες να παράγουν αυτοαντισώματα έναντι της ανοσοσφαιρίνης IgE ή του υποδοχέα υψηλής συγγένειας αυτής (FcεRI).

Παρότι οι τροφές συχνά ενοχοποιούνται για την πρόκληση οξείας κνίδωσης, δεν αποτελούν εκλητικό παράγοντα στη χρόνια κνίδωση. Τα συντηρητικά των τροφών έχουν ενοχοποιηθεί επίσης για την πρόκληση χρόνιας κνίδωσης, όμως αυτό είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί. Εφαρμόζοντας διπλές τυφλές ελεγχόμενες, με εικονικό τρόφιμο προκλήσεις, μόνο ένα 5% των ασθενών με χρόνια κνίδωση, αντέδρασαν σε συντηρητικά τροφίμων και θα ωφελούνταν εφαρμόζοντας μια δίαιτα αποφυγής<sup>36</sup>.



**Εικόνα 1.** Εξάχρονη με οξεία κνίδωση μετά από ιογενή λοίμωξη αναπνευστικού.



Κάποιες λοιμώξεις επιπλέον έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια χρόνιας κνίδωσης, με βασικότερη τη λοίμωξη από *Helicobacter pylori*<sup>37-39</sup>, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε άλλες μελέτες<sup>40-41</sup>. Στη μελέτη των Sackesen και συν. τρία παιδιά με χρόνια κνίδωση και ένα με οξεία είχαν ασυμπτωματική λοίμωξη με *Helicobacter pylori*. Στο ένα από τα τρία παιδιά υποχώρησε η χρόνια κνίδωση μετά από την αγωγή εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου<sup>8</sup>. Έχουν αναφερθεί επίσης περιστατικά κνίδωσης εκ ψύχους σε ασθενείς με λοίμωξη από *Helicobacter pylori*<sup>42</sup>. Οι παρασιτικές

λοιμώξεις μπορεί να συσχετίζονται με χρόνια κνίδωση, ιδίως σε περιοχές που ενδημούν.

Σε σπάνιες περιπτώσεις η χρόνια κνίδωση μπορεί να είναι δευτεροπαθής, να οφείλεται δηλαδή σε υποκείμενο νόσημα, όπως για παράδειγμα νόσο του κολληλαγόνου ή ακόμη και κακοήθεια. Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι το συχνότερο αυτοάνοσο νόσημα που σχετίζεται με τη χρόνια κνίδωση, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Σε ενήλικες με χρόνια κνίδωση η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας είναι 14-33%, ενώ στα παιδιά



**Εικόνα 2.** Αγγειοοίδημα στα πλάγια οξείας κνίδωσης.

είναι 4,3%. Αν σκεφτεί κανείς ότι η συχνότητα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε παιδιά χωρίς κνίδωση είναι 0,35-1,6%, φαίνεται ότι η χρόνια κνίδωση συσχετίζεται και στα παιδιά με τη θυρεοειδίτιδα<sup>44</sup>. Επίσης οι Dalal και συν.<sup>45</sup> και οι Turktaş και συν.<sup>46</sup> συσχέτισαν τη χρόνια κνίδωση στα παιδιά με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ οι Harris και συν.<sup>47</sup> βρήκαν ότι στο 2,1% των παιδιών με χρόνια κνίδωση συνυπάρχει κάποια αυτοάνοση διαταραχή. Πρόσφατα φάνηκε ότι πιθανόν να υπάρχει συσχέτιση της χρόνιας κνίδωσης με την κοιλιόκακη. Στη μελέτη των Caminiti και συν.<sup>48</sup>, το 5% των παιδιών με χρόνια κνίδωση είχαν θετικό έλεγχο για κοιλιόκακη, ενώ αντίστοιχα στην ομάδα ελέγχου το ποσοστό ήταν μόνο 0,67%. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι όταν τα παιδιά στα οποία ο έλεγχος ήταν θετικός και ακολούθησαν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η κνίδωση

υποχώρησε<sup>48,49</sup>. Αναφέρεται επίσης περιστατικό παιδιού που παρουσίαζε κνίδωση εκ ψύχους, ο έλεγχος που έγινε ήταν θετικός για κοιλιόκακη και παρατηρήθηκε υποχώρηση της κνίδωσης όταν ακολούθησε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης<sup>58</sup>.

Άλλα αίτια όπως νυγμοί εντόμων, το φυσικό λάστιχο και περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, σχετίζονται με ιδιαίτερες μορφές κνίδωσης, όπως η βλατιδώδης κνίδωση και η κνίδωση εξ επαφής, αντίστοιχα.

Αναμφίβολα, το ψυχολογικό stress αποτελεί συχνό αίτιο εμφάνισης οξείας κνίδωσης ή επιδείνωσης χρόνιας κνίδωσης, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Θα πρέπει πάντα να ερωτώνται οι γονείς αν υπάρχει αυτός ο εκλυτικός παράγοντας στο περιβάλλον του παιδιού που εμφανίζει κνίδωση. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος, έχει διατυπωθεί όμως η άποψη ότι είναι μέσω απελευθέρωσης CRH (corticotrophin-releasing hormone), καθώς έχει διαπιστωθεί ότι σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση είναι αυξημένη η έκφραση των υποδοχέων αυτής, στα σιτευτικά κύτταρα<sup>64</sup>.

Τέλος, κάποια σπάνια γενετικά σύνδρομα έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση κνίδωσης, όπως το σύνδρομο Muckle-Wells, που χαρακτηρίζεται από κνιδωτικού τύπου εξάνθημα στη βρεφική ηλικία, συνοδευόμενο από πυρετό και αρθραλγίες, την οικογενή κνίδωση εκ ψύχους, κα. Το σύνδρομο Schnitzler χαρακτηρίζεται από χρόνια κνίδωση σε συνδυασμό με πυρετό, οστικά άλγη, αυξημένη ΤΚΕ και μακροσφαιριναιμία.

Στον πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά τα σημαντικότερα αίτια οξείας και χρόνιας κνίδωσης.

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

Η κνίδωση είναι ένα εξάνθημα που αναγνωρίζεται εύκολα κατά τη φυσική εξέτα-

ση. Το παιδί εμφανίζει τη χαρακτηριστική βλάβη της κνίδωσης, τον πομφό ή/και το αγγειοοίδημα (Εικόνα 1, 2). Οι πομφοί μπορεί να είναι γενικευμένοι και εμφανίζονται σε οποιαδήποτε θέση, ακόμα και σε παλάμες και πόδια, όχι όμως σε βλεννογόρους. Μπορεί να παρουσιάζουν διάφορα μεγέθη και να συρρέουν σχηματίζοντας μεγάλες πλάκες. Έχουν χροιά ερυθρή, ερυθρορόδινη ή υπόλευκη και μπορεί να λάβουν ποικίλα σχήματα. Το μείζον κλινικό χαρακτηριστικό τους είναι ο κνησμός, οπότε σε περίπτωση απουσίας αυτού, η διάγνωση τίθεται υπό αμφισβήτηση. Επιπλέον μπορεί ο ασθενής να αναφέρει αίσθημα καύσο ή και πόνο σε κάποιες βλάβες, ιδιαίτερα όταν εμφανίζονται σε παλάμες και πόδια. Παρότι το όλο εξάνθημα μπορεί να υπάρχει για μήνες ή χρόνια, κάθε μεμονωμένη βλάβη διαρκεί από λίγες ώρες μέχρι περίπου ένα 24ωρο, ενώ εμφανίζονται νέες βλάβες σε άλλες θέσεις. Στις περισσότερες φυσικές κνιδώσεις (δερμογραφισμός, χολινεργική κνίδωση και κνίδωση εκ ψύχους), το εξάνθημα υποχωρεί γρήγορα, μετά την άρση του φυσικού ερεθίσματος. Μετά την αποδρομή του εξανθήματος δεν παραμένει υπολειμματική υπέρχρωση. Στην αντίθετη περίπτωση τίθεται υποψία κνιδωτικής αγγειίτιδας.

Διάφορα κλινικά σύνδρομα συγχέονταν παλαιότερα με την κνίδωση, αλλά πλέον είναι γνωστό ότι πρόκειται για διαφορετικές οντότητες. Η μελαγχρωματική κνίδωση αποτελεί την πιο συχνή μορφή δερματικής μαστοκυττάρωσης, που χαρακτηρίζεται από μελαγχρωματικές κηλίδες ή βλατίδες σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Όταν η βλάβη είναι μονήρης ονομάζεται μονήρες μαστοκύττωμα. Οι βλάβες αυτές μπορεί να εμφανίζονται κατά την πρώτη βρεφική ηλικία και το χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι ότι

τριβή ή μηχανικός ερεθισμός τοπικά οδηγεί στην εμφάνιση πομφού. Η πρόγνωση της μελαγχρωματικής κνίδωσης και του μαστοκυττώματος είναι εξαιρετικά καλή, αφού οι βλάβες στα περισσότερα παιδιά συρρικνώνονται και εξαφανίζονται κατά την εφηβεία.

Η βλατιδώδης κνίδωση αποτελεί μια ιδιαίτερη οντότητα και πρόκειται για αντίδραση υπερευαισθησίας οφειλόμενη σε νυγμό εντόμων. Είναι αρκετά συχνά απαντόμενη οντότητα στα βρέφη και τα παιδιά, ιδιαίτερα τους ανοιξιάτικους και καλοκαιρινούς μήνες και πολύ συχνά συγχέεται με την οξεία κνίδωση. Το εξάνθημα όμως έχει συνήθως συμμετρική κατανομή και αποτελείται από κνιδωτικές βλατίδες διατεταγμένες σε ομάδες. Οι βλάβες δεν υποχωρούν γρήγορα όπως στην κνίδωση αλλά παραμένουν στις ίδιες θέσεις για 5 με 7 μέρες, χάνοντας όμως την κνιδωτική τους εικόνα σταδιακά.

Η πολύμορφη ή δακτυλιοειδής κνίδωση αποτελεί έναν τύπο κνιδωτικού εξανθήματος που εμφανίζεται σε παιδιά από 4 μηνών έως 4 ετών<sup>61</sup>. Χαρακτηρίζεται από κνιδωτικές βλάβες διαφόρου μεγέθους και σχήματος, για αυτό και χαρακτηρίζεται πολύμορφη. Μπορεί να συνυπάρχει οίδημα στο πρόσωπο και τα άκρα, καθώς επίσης και πυρετός με αποτέλεσμα να συγχέεται με αντίδραση ορονοσίας. Επίσης επειδή κάποιες βλάβες εμφανίζουν εικόνα εκχύμωσης κεντρικά, συγχέονται με τις βλάβες-στόχους του πολύμορφου εξανθήματος. Η διάκριση γίνεται εύκολα όμως, αφού οι βλάβες της πολύμορφης κνίδωσης διαρκούν λιγότερο από 24 ώρες και συχνά συνυπάρχει δερμογραφισμός. Τέλος, η κνιδωτική αγγειίτιδα είναι μια σπάνια οντότητα στα παιδιά. Οι βλάβες συνήθως δεν παρουσιάζουν έντονο κνησμό αλλά καύσο ή και άλγος, ενώ παραμένουν κατά κανόνα για 48 με 72 ώρες,

**Πίνακας 5.** Προτεινόμενες διαγνωστικές εξετάσεις για τα συχνότερα είδη κνίδωσης

Κατηγορία	Υποομάδα	Συνήθης διαγνωστικός έλεγχος	Επιπλέον έλεγχος
<b>Αυθόρμητη κνίδωση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξεία κνίδωση</li> <li>• Χρόνια κνίδωση</li> </ul>	Ουδέν Γενική αίματος, ΤΚΕ / CRP	Ανάλογα το ιστορικό Έλεγχος για λοιμώξεις, αυτοαντισώματα θυρεοειδή, φυσικές δοκ, βιοψία
<b>Φυσικές κνιδώσεις</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κνίδωση εκ ψύχους</li> </ul>	Τεστ πάγου	Γεν/αιμ, ΤΚΕ, κρυσσφ/νες
<b>Άλλα νοσήματα με κνίδωση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPU</li> <li>• Εντοπισμένη εκ θερμότητας</li> <li>• Ηλιακή κνίδωση</li> <li>• Δερμογραφισμός</li> <li>• Υδατογενής</li> <li>• Χοθινεργική</li> <li>• Εξ επαφής κνίδωση</li> <li>• Αναφυλαξία μετά από άσκηση</li> </ul>	Τεστ βάρους Δοκ πρόκλησης με θερμό ερέθισμα UV και ορατό φως Δερμογραφόμετρο Δοκ. προκλ. με βρεγμένα ρούχα Πρόκληση με άσκηση /ζέστη Prick/patch Δοκ. άσκησης με ή χωρίς φαγητό	Αποκλεισμός άλλων φωτοδερματίτιδων Γεν. αιμ, ΤΚΕ/CRP

αφήνοντας υπέρχρωση τοπικά κατά την αποδρομή τους. Όταν υπάρχουν τέτοια κλινικά χαρακτηριστικά συστήνεται να γίνεται βιοψία δέρματος, για τη διάκριση αυτής της κλινικής οντότητας.

Η φυσική πορεία και η πρόγνωση των ασθενών με κνίδωση εξαρτάται από το είδος ακριβώς της κνίδωσης. Η οξεία κνίδωση βάσει ορισμού, διαρκεί λιγότε-

ρο από 6 εβδομάδες. Σε περίπτωση που οφείλεται σε συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, ο εντοπισμός και απομάκρυνση αυτού έχει ως αποτέλεσμα να μην επανεμφανιστεί η κνίδωση. Ακόμα όμως και στην περίπτωση που το αίτιο δεν είναι εμφανές, τα συμπτώματα υποχωρούν σε λίγες μέρες ή εβδομάδες. Η κνίδωση υποχωρεί εντός 5 ημερών στο 50% των παιδιών, και

εντός 10 ημερών στο 70% των παιδιών<sup>15</sup>. Φαίνεται ότι τα παιδιά που παρουσιάζουν οξεία κνίδωση στα πλαίσια κάποιας ιογενούς λοίμωξης, έχουν την τάση να υποτροπιάζουν σε επόμενη λοίμωξη.

Τα περισσότερα δεδομένα για την πορεία της χρόνιας κνίδωσης προέρχονται από παλιές περιγραφικές μελέτες που έλαβαν χώρα πριν τη διάκριση της αυτοάνοσης κνίδωσης από την ιδιοπαθή χρόνια κνίδωση και δείχνουν ότι η πρόγνωση είναι σχετικά καλή<sup>50-52</sup>. Μελέτη που συμπεριέλαβε με 554 ασθενείς με χρόνια κνίδωση, χωρίς να γίνει η διάκριση αν πρόκειται για αυτοάνοση ή ιδιοπαθή, έδειξε ότι το 50% σημείωσαν αυτόματη υποχώρηση της κνίδωσης σε 12 μήνες. Στο 20% των ασθενών η διάρκεια ήταν 5 χρόνια και στο 10-20% τα συμπτώματα διήρκαν 20 χρόνια. Η αυτοάνοση και η χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση μπορεί να παραμένουν για μήνες ή χρόνια και να εμφανίζουν αυτόματες υφέσεις και εξάρσεις. Φαίνεται όμως ότι οι ασθενείς με αυτοάνοση κνίδωση έχουν την τάση να έχουν σοβαρότερη και μεγαλύτερης διάρκειας νόσο<sup>53-56</sup>. Οι φυσικές κνιδώσεις επίσης φαίνεται να είναι περισσότερο επίμονες και να έχουν μακρύτερη πορεία<sup>57</sup>. Οι Humphreys και Hunter<sup>59</sup> διαπίστωσαν ότι στο 5% των παιδιών και στο 13% των ενηλίκων με φυσικές κνιδώσεις τα συμπτώματα παρέμειναν για 5 χρόνια, ενώ τα αποτελέσματα των Khakoo και συν. δείχνουν χειρότερη πρόγνωση, αφού η μέση διάρκεια της φυσικής κνίδωσης για όλα τα παιδιά ήταν 47 μήνες και μόνο το 38,4% των παιδιών παρουσίασαν υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από 5 χρόνια<sup>60</sup>.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της κνίδωσης είναι πρωτίστως κλινική και στηρίζεται στη χαρακτη-

ριστική κλινική εικόνα της νόσου. Αυτό που καλείται όμως ο γιατρός να προσδιορίσει είναι το είδος και το αίτιο της κνίδωσης, κάτι που τις περισσότερες φορές δεν καθίσταται εφικτό. Το σημαντικότερο εργαλείο για τον εντοπισμό της αιτιολογίας της κνίδωσης είναι το ιστορικό<sup>62</sup>. Η λήψη ενός λεπτομερούς και μόνο ιστορικού μπορεί να είναι αρκετή για να καθορίσουμε το είδος της κνίδωσης και κάποιες φορές τον εκλητικό παράγοντα αυτής. Οι ερωτήσεις που πρέπει οπωσδήποτε να γίνουν είναι:

- Πότε εμφανίστηκε η νόσος.
- Ποια είναι η διάρκεια και η συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος.
- Εάν υπάρχει διακύμανση κατά τη διάρκεια της μέρας.
- Ποιο είναι το σχήμα, η θέση και η κατανομή των βλαβών.
- Εάν συνυπάρχει αγγειοοίδημα.
- Ποια είναι τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι βλάβες (κνησμός, καύσος, άλγος), ή αν υπάρχουν γενικά συμπτώματα (πυρετός, ρίγος, κακουχία).
- Εάν υπάρχει οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό κνίδωσης και ατοπίας.
- Εάν υπάρχουν συμπτώματα λοίμωξης, ή κάποια υποκείμενη νόσου.
- Εάν σχετίζεται με λήψη φαρμάκων, με συγκεκριμένη τροφή, ή με νυγμό υμενοπτερών.
- Εάν σχετίζεται με κάποιο φυσικό ερέθισμα ή με άσκηση (φυσικές κνιδώσεις).
- Εάν σχετίζεται με επαφή με διάφορα υλικά (πχ, λάστιχο), τροφές, ή φυτά (κνίδωση εξ επαφής).
- Εάν υπάρχουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό.
- Εάν σχετίζεται με την έμμηνο ρύση, όταν πρόκειται για μεγαλύτερα κορίτσια.
- Εάν σχετίζεται με το stress.
- Ποιες είναι οι συνήθειες του παιδιού.

- Εάν έχει δοθεί κάποια αγωγή για την κνίδωση και ποια ήταν η ανταπόκριση.
- Ποια είναι η επίδραση στην ποιότητα ζωής του παιδιού και εάν υπάρχουν διαταραχές στον ύπνο ή επηρεασμός των καθημερινών δραστηριοτήτων.

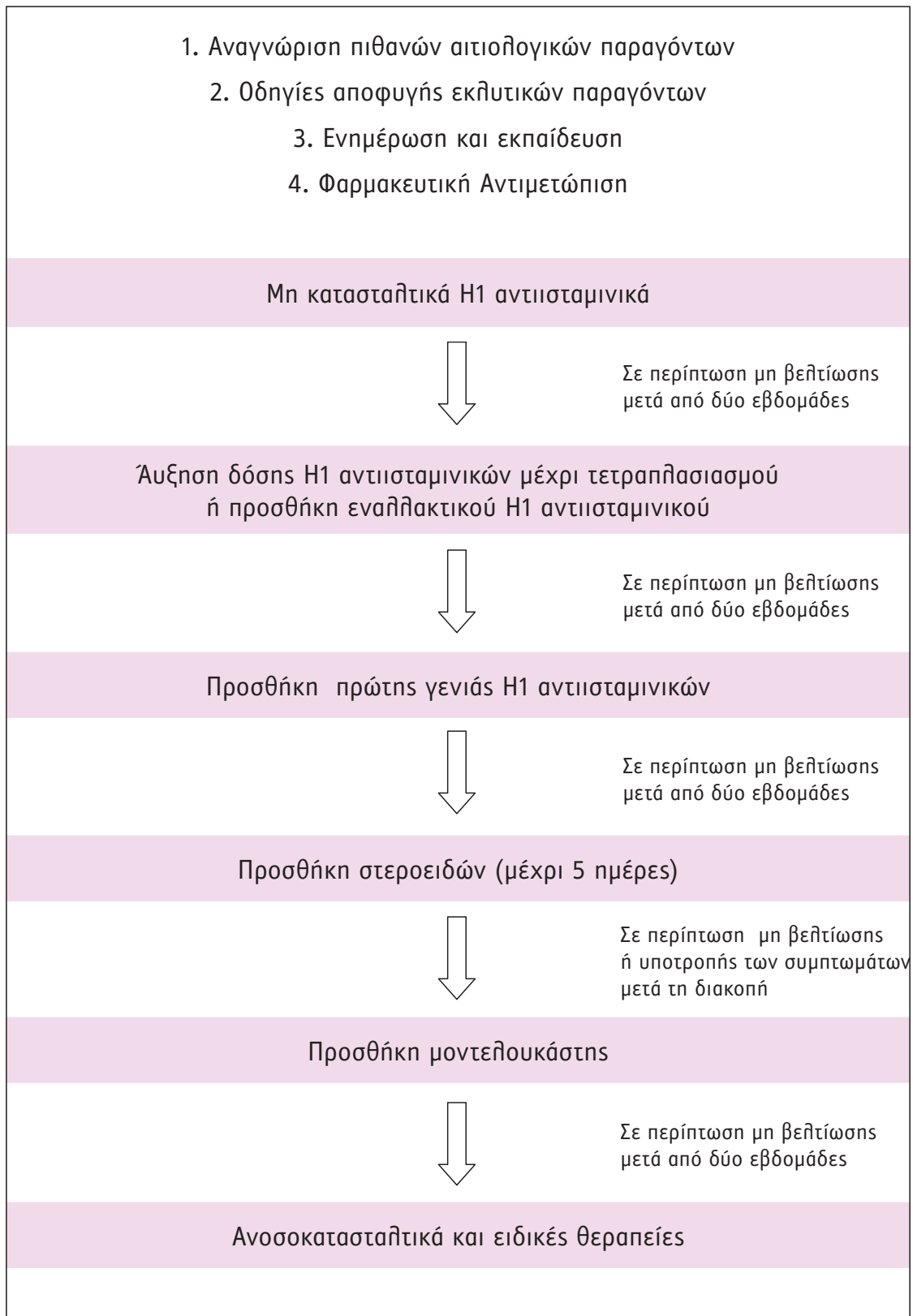
Στη συνέχεια πρέπει να ακολουθηθεί λεπτομερής φυσική εξέταση, τόσο του δέρματος όσο και των άλλων συστημάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί αν οι κνιδωτικές βλάβες υποχωρούν με την πίεση ή αν εμφανίζουν χαρακτηριστικά αγγειοιδικού εξανθήματος. Θα πρέπει να αναζητηθούν σημεία υποκείμενης νόσου, εάν υπάρχουν (ημφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, κ.α.). Ο εργαστηριακός έλεγχος που θα ακολουθήσει κατευθύνεται από τα ευρήματα που υπάρχουν βάσει του ιστορικού. Οι ζητούμενες εργαστηριακές εξετάσεις στην περίπτωση μιας οξείας κνίδωσης εξαρτώνται από το πιθανολογούμενο αίτιο. Εάν υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε κάποιο αλλεργιογόνο (τρόφιμο, φάρμακο, ή νυγμό υμενοπτέρων) θα πρέπει να γίνει ο ειδικός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες, ανίχνευση των ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών στον ορό του ασθενούς και αν χρειαστεί ειδικές προκλήσεις. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για φυσική κνίδωση θα πρέπει να γίνει η αντίστοιχη δοκιμασία πρόκλησης. Στην περίπτωση που υπάρχει υποψία υποκείμενης λοίμωξης δεν χρειάζεται να ταυτοποιηθεί ο υπεύθυνος ιός, εκτός και αν υπάρχουν ενδείξεις μικροβιακής λοίμωξης, οπότε θα πρέπει να αναζητηθεί ο λοιμογόνος παράγοντας και να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή. Στις περιπτώσεις λοίμωξης και ταυτόχρονης λήψης αντιβιοτικού πριν την εμφάνιση της κνίδωσης θα πρέπει να γίνει αλλεργιολογική διερεύνηση για να διαλευκανθεί εάν το φάρμακο ή η λοίμωξη είναι ο εκλυτικός παράγοντας της κνίδωσης.

Στην περίπτωση χρόνιας κνίδωσης, ο έλεγχος που συστήνεται εξαρτάται και σε αυτή την περίπτωση από τα ευρήματα, στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση, αφού στην πλειονότητα των περιστατικών τα αίτια είναι ιδιοπαθή. Ένας βασικός έλεγχος που συστήνεται να γίνεται είναι η γενική αίματος, ο έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, ΤΚΕ και CRP. Κατά περίπτωση μπορεί να γίνουν και πιο ειδικές εξετάσεις (έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας, έλεγχος για ελικοβακτηρίδιο, ANA, έλεγχος για παράσιτα, κ.α.) ανάλογα με τις ενδείξεις.

Οι φυσικές κνιδώσεις εύκολα διαπιστώνονται αφού το εξάνθημα εμφανίζεται μετά από συγκεκριμένο φυσικό ερέθισμα. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την κατάλληλη δοκιμασία πρόκλησης, όπως αυτή περιγράφεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Στην περίπτωση της κνίδωσης εκ ψύχους εκτός από την δοκιμασία πάγου θα πρέπει να γίνουν και εργαστηριακές εξετάσεις, αφού σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι δευτεροπαθής.

Στην περίπτωση που υπάρχουν ενδείξεις αυτοάνοσης κνίδωσης θα πρέπει να γίνει η δοκιμασία αυτόλογου ορού.

Γενικά οι περισσότεροι ερευνητές καταλήγουν ότι δεν πρέπει να υποβάλλονται οι ασθενείς σε εξαντλητικό έλεγχο, με σκοπό να βρεθεί πιθανή υποκείμενη διαταραχή, καθώς αυτό είναι εξαιρετικά σπάνιο. Επιπλέον ο εκτενής εργαστηριακός έλεγχος, όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις, κοστίζει και ταλαιπωρεί τον ασθενή και το περιβάλλον του. Ο θεράπων που ασχολείται με παιδιά θα πρέπει να έχει αυτή την αρχή στο μυαλό του ακόμη πιο έντονα δεδομένου ότι η δευτεροπαθής κνίδωση είναι σπανιότερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Στο Σχήμα 1 φαίνεται συνοπτικά η προτεινόμενη διερεύνηση της κνίδωσης, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής



**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης κνίδωσης σε παιδιά με βάση τις οδηγίες του BSACI.

Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας. Ο έλεγχος αφορά τόσο τους ενήλικες όσο και τα παιδιά<sup>62</sup>.

### Αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση της κνίδωσης στα παιδιά υπάρχουν δυο βασικές προσεγγίσεις: η αποφυγή του εκλυτικού αιτίου και των παραγόντων που επιδεινώνουν την νόσο, αν έχουν εντοπιστεί, και η φαρμακευτική αγωγή για ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Η πρώτη προσέγγιση, που αφορά την απομάκρυνση των αιτιολογικών παραγόντων, δεν είναι συνήθως εφικτή, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις οξείας και χρόνιας κνίδωσης οι παράγοντες αυτοί δεν είναι γνωστοί. Στην περίπτωση της οξείας κνίδωσης που οφείλεται σε άμεσου τύπου υπερευαισθησία, είναι αυτονόητο ότι η αποφυγή του υπευθύνου αλλεργιογόνου οδηγεί στην εξάλειψη των συμπτωμάτων. Αντίστοιχα στην περίπτωση των φυσικών κνιδώσεων, η αποφυγή του υπεύθυνου φυσικού ερεθίσματος (τριβής για τον δερμογραφισμό, ψύχους για την κνίδωση εκ ψύχους, κ.α), οδηγεί στην υποχώρηση των συμπτωμάτων. Στην περίπτωση που η κνίδωση οφείλεται σε κάποιο υποκείμενο νόσημα, θα πρέπει να ελεγχθεί πρώτα αυτό για να υποχωρήσει η κνίδωση, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε κνίδωση που οφείλεται σε παρασιτική λοίμωξη, ή σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Σημαντικό επίσης είναι και η αποφυγή παραγόντων που επιδεινώνουν την κνίδωση, όπως συμβαίνει με συγκεκριμένα φάρμακα, με το stress, ή με κάποια τρόφιμα. Πολύ σημαντικό είναι επίσης να γίνει σωστή ενημέρωση των γονέων και του παιδιού για τη φύση και την πορεία της κνίδωσης και για το γεγονός ότι δεν είναι επικίνδυνη κατάσταση για τη ζωή του παιδιού, εκτός από τις

περιπτώσεις οξείας κνίδωσης στα πλαίσια συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης.

Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις το αίτιο είναι άγνωστο, οπότε χρειάζεται το παιδί να λάβει συμπτωματική αγωγή για να μειωθεί η δράση των μεσοληπτών των σιτευτικών κυττάρων στα όργανα στόχους και να ελεγχθεί η κνίδωση. Τα αντιισταμινικά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την θεραπεία της οξείας και της χρόνιας κνίδωσης στα παιδιά. Προτιμώνται τα 2<sup>ns</sup> γενεάς, μη κατασταλτικά αντιισταμινικά, διότι έχουν λιγότερες παρενέργειες<sup>65,66</sup>. Μπορεί να δοθούν και συνδυασμοί αντιισταμινικών 2<sup>ns</sup> γενιάς, ή αντιισταμινικό 1<sup>ns</sup> γενιάς το βράδυ και 2<sup>ns</sup> το πρωί, σε περίπτωση που δεν ελέγχονται τα συμπτώματα. Πολλοί γιατροί έχουν την τάση να χορηγούν 1<sup>ns</sup> γενιάς αντιισταμινικά σε παιδιά με κνίδωση, βασιζόμενοι στο γεγονός ότι είναι παλαιότερα και έχουν δοκιμαστεί για περισσότερα χρόνια, σε σχέση με τα νεότερα μη κατασταλτικά. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της κνίδωσης συστήνεται ως 1<sup>ns</sup> γραμμής θεραπεία στα παιδιά με κνίδωση, να χορηγούνται 2<sup>ns</sup> γενιάς αντιισταμινικά, όπως ακριβώς και στους ενήλικες<sup>66</sup>. Τα 2<sup>ns</sup> γενιάς αντιισταμινικά δεν μπορούν να δοθούν σε βρέφη μικρότερα των 6 μηνών. Πιο συγκεκριμένα, η σετιριζίνη και η λοραταδίνη έχουν άδεια για χορήγηση σε παιδιά από 2 ετών και άνω. Η σετιριζίνη παρόλα αυτά έχει χορηγηθεί με ασφάλεια και σε παιδιά ηλικίας 1-2 ετών. Η δεσλοραταδίνη και η λεβοσετιριζίνη, μπορούν επίσης να δοθούν σε παιδιά της ίδιας ηλικίας<sup>67,68</sup>. Από τα 1<sup>ns</sup> γενιάς αντιισταμινικά μπορούν αν δοθούν στα παιδιά η υδροξυζίνη, προμεθαζίνη, χλωρφαινυραμίνη και διφαινυδραμίνη, αλλά μόνο η υδροξυζίνη και η χλωρφαινυραμίνη δίνονται σε ηλικίες <2 ετών. Στην περίπτωση της οξείας κνίδωσης και

στις περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας κνίδωσης η αγωγή με τα αντιισταμινικά είναι συνήθως αρκετή για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Σε σοβαρότερες όμως περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να προστεθεί και άλλη κατηγορία φαρμάκων (θεραπεία 2<sup>ns</sup> και 3<sup>ns</sup> γραμμής). Στους ενήλικες έχει δοκιμαστεί προσθήκη H<sub>2</sub> αντιισταμινικών, αλλά για τα παιδιά δεν υπάρχουν δεδομένα. Οι ανταγωνιστές των ηευκοτριενίων έχουν δείξει κάποιο όφελος στην θεραπεία της χρόνιας κνίδωσης, όχι όμως σαν μονοθεραπεία<sup>69-72</sup>. Δεδομένου ότι η ασφάλειά τους στα παιδιά είναι γνωστή, αφού δίνονται από ηλικία 6 μηνών σαν θεραπεία για το άσθμα, μπορούν να δοκιμαστούν σε συνδυασμό με τα αντιισταμινικά, για τον καλύτερο έλεγχο της κνίδωσης<sup>65,66</sup>. Σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με τους παραπάνω συνδυασμούς μπορούν να χορηγηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή σε βραχεία σχήματα λίγων ημερών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους για μεγάλα χρονικά διαστήματα, λόγω των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν σε μακρόχρονη συστηματική χορήγηση. Τέλος, σε περιπτώσεις ανθεκτικής κνίδωσης έχουν δοκιμαστεί θεραπείες με κυκλοσπορίνη, π्लाσμαφαίρεση, ομαλιζουμάμπη, κ.ά., κυρίως όμως σε ενήλικες, ενώ στα παιδιά δεν υπάρχουν δεδομένα. Πρόσφατη μελέτη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης σε παιδιά με χρόνια κνίδωση έδειξε καλά αποτελέσματα. Χορηγήθηκαν 3mg/kg/day κυκλοσπορίνης σε 7 παιδιά ηλικίας 9-16 ετών, και όλα παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ κανένα δεν εμφάνισε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια<sup>73</sup>. Συνοπτικά η αντιμετώπιση της κνίδωσης στα παιδιά φαίνεται στον πίνακα 3<sup>65</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, και

- συν.. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
2. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:1-14.
3. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *J Allergy* 1954;25:525-60.
4. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, και συν., editors. *Middleton's allergy: principles and practice*, vol. 2. Sixth edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1537-58.
5. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multicountry, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
6. Simons FE. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Apr;107(4):703-6.
7. Simons FE. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:261-266.
8. Sackesen C, Sekerel B, Orhan F, Kocabas C. N., Tuncer A, Adalioglu G. The Etiology of Different Forms of Urticaria in Childhood *Pediatric Dermatology* Vol. 21 No. 2 102-108, 2004.
9. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:878-84.
10. M Ferrer. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergol gica* 2005. *J Investig Alergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19, Suppl. 2: 21-26.
11. 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.
12. Ghosh S, Kanwar AJ, Kaur S. Urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1993;10:107-110.
13. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Lifermann etr al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319-23.
14. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-65.
15. Plumb J, Norlin C, Young PC. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*

- 2001;155:1017-21.
16. Liu TH, Lin YR, Yang KC, και συν.. First attack of acute urticaria in pediatric emergency room. *Pediatr Neonatol* 2008;49: 58-64.
  17. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow up. *Allergy* 1984;39:469-72.
  18. Legrain V, Taieb A, Sage T, και συν.. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7:101-107.
  19. Dollberg S, Berkun Y, Gross-Kieselstein E. Urticaria in patients with hepatitis A virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:702-3.
  20. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol* 1994;21:73-77.
  21. Bilbao A, Garcia JM, Pocheville I, και συν.. Roundtable: Urticaria in relation to infections. *Allergol Immunopathol* 1999;27:73-85.
  22. Schuller DE. Acute urticaria in children: causes and an aggressive diagnostic approach. *Postgrad Med* 1982;72:179-85.
  23. Weston WL, Badgett JT. Urticaria. *Pediatr Rev* 1998;19: 240-244.
  24. Kano Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, και συν.. Mycoplasma pneumonia infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in a single family. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S33-5.
  25. Schuller DE, Elvey SM. Acute urticaria associated with streptococcal infection. *Pediatrics* 1980;65:592-6.
  26. Balaban J. Medicaments as the possible cause of urticaria in children. *Acta Dermatovenerol Croat* 2002;10:155-9.
  27. Diaz JM, Perez Montero A, Gracia Bara MT, και συν.. Allergic reactions due to ibuprofen in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:66-67.
  28. Huang SW, Borum PR. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. *Clin Pediatr* 1998;37:601-8.
  29. Konstantinou G, Lourbas G, Zannikos K, και συν.. Dermographism associated with a false positive drug hypersensitivity history in children. *Allergy* 2008;125
  30. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, και συν.. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188: 1643-1647.
  31. Sampson HA. Update on food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-219.
  32. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:251-257.
  33. Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:34. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002 ;46(5):645-57.
  35. Brunetti L, Francavilla, Miniello V. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:922-7.
  36. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-1772
  37. Bretag AH, Archer RS, Atkinson HM, και συν.. Circadian urticaria: another campylobacter association. *Lancet* 1984;I:954.
  38. Tebbe B, Geilen CC, Schulze JD, και συν.. Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-686.
  39. Valsechi R, Pigatto P. Chronic urticaria and Helicobacter pylori . *Acta Derm Venereol* 1988;78:440-442.
  40. Wustlich S, Brehler R, Luger TA, και συν.. Helicobacter pylori as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999;198:130-132.
  41. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with Helicobacter pylori infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:60-63.
  42. Kranke B, Mayr-Kanhauser S, Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001;44:50-51
  43. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, και συν.. Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12:567-571.
  44. Levy Y, Segal N, Weintrob N, και συν.. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88:517-519.
  45. Dalal I, Levine A, Somekh E, και συν.. Chronic urticaria in children: expanding the autoimmune kaleidoscope. *Pediatrics* 2000;106:1139-1141.
  46. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, και συν.. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997;36:187-190.
  47. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-165.
  48. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, και συν.. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:428-432.
  49. Hautekeete ML, DeClerck LS, Stevens WJ. Chronic urticaria associated with coeliac dis-

- ease. *Lancet*. 1987;1:157.
50. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, και συν.. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588–97.
  51. Quaranta J, Rohr AS, Rachelefsky GS, και συν.. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989;62:421–4.
  52. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988;119:427–36.
  53. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, και συν.. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869–73.
  54. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, και συν.. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443–50.
  55. Sabroe RA, Fiebinger E, Francis DM, και συν.. Classification of anti-FceRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492–9.
  56. Caproni M, Volpi W, Giomi B, και συν.. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004;84:288–90.
  57. Kozel M, Mekkes JR, Bossuyt PM, και συν.. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387–91.
  58. Delgado P, Muñoz M, Allui P, και συν.. Cold urticaria and celiac disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(2): 123-125
  59. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of Urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138:635–8.
  60. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, και συν.. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 363–366.
  61. Kara N. Shah, Paul J, και συν.. “Urticaria Multiforme”: A Case Series and Review of Acute Annular Urticarial Hypersensitivity Syndromes in Children . *Pediatrics* 2007;119:1177-1183
  62. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C και συν.. EAACI/GA2LEN/ EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–1426
  63. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, και συν.. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409–16.
  64. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staourian NG, και συν.. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005; 125:952–5.
  65. Powell R. J., Du Toit G. L., Siddique N., και συν.. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema *Clinical and Experimental Allergy* 2007, 37, 631–650
  66. Zuberbier T, Asero R, και συν.. EAACI/GA2LEN/ EDF/ WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443
  67. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:535–542.
  68. Simons FER. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:261–266.
  69. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, και συν.. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2006;31:327-334.
  70. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P και συν.. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:619–25.
  71. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:134–40.
  72. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1607–14.
  73. Doshi D, Weinberger M. Experience with Cyclosporine in Children with Chronic Idiopathic Urticaria. *Pediatric Dermatology* 2009, Vol. 26 No. 4 409–413.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ

Δημήτριος Καλογερομήτρος<sup>†</sup>  
Αικατερίνη Τυλιγάδα

### Εισαγωγή

Η ισταμίνη είναι μια χημική ουσία με πολλές και σημαντικές για τον ανθρώπινο οργανισμό ενέργειες. Πρόκειται για έναν από τους σημαντικότερους κυτταρικούς μεσοπαβητές, με δράση σε πολλά είδη κυττάρων. Η ισταμίνη δρα σε 4 διαφορετικούς τύπους υποδοχέων (H1, H2, H3 και H4) κι έχει, μέσω αυτών, επίδραση στην κυτταρική διαφοροποίηση, την αιμοποίηση, την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, την επούληση και την αναγέννηση ιστών, καθώς και πολλαπλές ρυθμιστικές λειτουργίες στο νευρικό, το γαστρεντερικό και το ανοσιακό σύστημα.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η ισταμίνη συντίθεται σε νευρώνες του πρόσθιου υποθαλάμου. Ως νευροδιαβιβαστής, η ισταμίνη δρα στο ισταμινεργικό σύστημα, το οποίο εξελικτικά θεωρείται από τα παλαιότερα και σχετίζεται άμεσα με τη διαύγεια, την επαγρύπνηση και τις εναλλαγές ύπνου και την αφύπνιση. Επίσης, σχετίζεται με τη διέγερση, τη μνήμη και τη μάθηση, την κίνηση και την πρόσληψη τροφής. Η δράση της ισταμίνης στο νευρικό σύστημα γίνεται μέσω και των τεσσάρων ειδών υποδοχέων.

Στο γαστρεντερικό σύστημα, η απελευθέρωση της ισταμίνης επιδρά στους H2 ισταμινικούς υποδοχείς και διεγείρει την έκκριση του γαστρικού υγρού.

Στο ανοσιακό σύστημα, η ισταμίνη είναι ο κύριος μεσοπαβητής της αλλεργικής φλεγμονής και βρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στους ιστούς που λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας. Παράγεται στα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα κι αποθηκεύ-

εται σε κοκκία στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών, από όπου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μετά από κατάλληλα ερεθίσματα, μαζί με τρυπτάση και άλλους μεσοπαβητές, όπως ηλευκοτριένια και προσταγλανδίνες. Εκτός από τον ρόλο της στην άμεση αλλεργική αντίδραση, η ισταμίνη φαίνεται να έχει σημασία και στην επιβραδυνόμενη τύπου αλλεργική αντίδραση κυρίως λόγω της διέγερσης της παραγωγής κυτταροκινών που προκαλεί.

Μέσω της σύνδεσης με τους υποδοχείς της η ισταμίνη ασκεί σημαντικές ανοσορρυθμιστικές δράσεις. Η επικράτηση μίας κατηγορίας υποδοχέων από τους τέσσερις είναι δυνατόν να μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο της κυτταρικής διαφοροποίησης και επιρροών του περιβάλλοντος, ενώ, ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα που επικρατεί, η ισταμίνη μπορεί να έχει φλεγμονώδη ή αντιφλεγμονώδη επίδραση. Για παράδειγμα, με τη σύνδεσή της με τους H1-υποδοχείς, η ισταμίνη ασκεί φλεγμονώδη δράση μέσω της ωρίμανσης των δένδριτικών κυττάρων και της αύξησης της παραγωγής T-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (Th1) εις βάρος των τύπου 2 (Th2) και την παραγωγή ιντερφερόνης-γ, ενώ επιπλέον η παρουσία της προκαλεί έκκριση ηυσοσωματικών ενζύμων και κυτταροκινών από τα μακροφάγα και επηρεάζει τη λειτουργία ηωσινόφιλων, βασεόφιλων κι ινοβλαστών.

### Υποδοχείς Ισταμίνης

Οι 4 τύποι υποδοχέων ισταμίνης, δηλαδή οι H1, H2, H3 και H4 υποδοχείς, διαφέρουν μεταξύ τους στη μεταβίβαση μηνυ-

μάτων και τη λειτουργία τους. Είναι όμως και οι τέσσερις διαμεμβρανικά μόρια που αποτελούνται από επτά ελικοειδή τμήματα, ενεργοποιούνται με τη σύνδεση της ισταμίνης και χρησιμοποιούν τις πρωτεΐνες G ως ενδοκυττάριο αγγελιοφόρο<sup>1</sup>. Φυσιολογικά, οι ενεργείς και ανενεργείς μορφές βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία. Η σύνδεση της ισταμίνης ανατρέπει την ισορροπία προς την ενεργό μορφή, ενώ η σύνδεση των H1-ανταγωνιστών σταθεροποιεί τους υποδοχείς στην ανενεργό κατάσταση κι επομένως μεταβάλλει

την ισορροπία προς την ανενεργό μορφή<sup>2</sup>. Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των 4 τύπων υποδοχέων ισταμίνης.

Στους H1-υποδοχείς παρατηρείται πολυμορφισμός, ο οποίος δε φαίνεται να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Παρουσιάζει επίσης ομοιολογία 45% με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, με τους οποίους επίσης συνδέονται οι H1-ανταγωνιστές. Στην ιδιότητά τους αυτή οφείλονται και κάποιες από τις παρενέργειες των H1 αντιισταμινικών, που θα περιγραφούν πιο κάτω.

## H1- Αντιισταμινικά

Τα H1-αντιισταμινικά διακρίνονται, με βάση τη χημική τους σύσταση, σε έξι κατηγορίες: τις αιθανολαμίνες, τις αιθυληνοδιαμίνες, τις πιπεραζίνες, τις πιπεριδίνες, τις αλκυλαμίνες και τις φαινοθειαζίνες. Μια άλλη κατάταξη, περισσότερο δημοφιλή, χωρίζει τα H1-αντιισταμινικά σε πρώτης και δεύτερης γενιάς με βάση την ιδιότητα των παλαιότερων αντιισταμινικών να προκαλούν υπνηλία. Έτσι έχουμε τα α' γενιάς αντιισταμινικά (sedating), που προκαλούν υπνηλία, και τα νεότερα, β' γενιάς αντιισταμινικά (nonsedating), που δεν προκαλούν σχεδόν καθόλου υπνηλία, τα οποία χρησιμοποιούνται και περισσότερο στην κλινική πράξη<sup>3</sup>. Πολλά από τα νεότερα αντιισταμινικά είναι στην ουσία παράγωγα ή χημικά συγγενικές ουσίες με παλαιότερα αντιισταμινικά, όπως η σεριριζίνη που είναι μεταβολίτης της υδροξυζίνης, η δεσλοραταδίνη που είναι μεταβολίτης της λοραταδίνης, η λεβοσεριριζίνη που είναι εναντιομερές της σεριριζίνης κι η φεξοφαιναδίνη που είναι μεταβολίτης της τερφαιναδίνης.

Η κατάταξη των αντιισταμινικών σε ομάδες με βάση τα δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια απεικονίζεται στον πίνακα 2.

Η δράση των H1-αντιισταμινικών προκύπτει με περισσότερους του ενός μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, ο αποκλεισμός των διαύλων ασβεστίου που μπορεί να προκαλέσουν αναστέλλει την έκκριση μεσοφαινωδών της φλεγμονής από τα βασεόφιλα και τα σιτευτικά κύτταρα και ελάττωνει την ένταση της αλλεργικής φλεγμονής<sup>4</sup>. Οι επιπλέον ωφέλειες στην αλλεργική φλεγμονή προκύπτουν από τον αποκλεισμό των H1-υποδοχέων και είναι είτε άμεσες, όπως η ελάττωση του κνησμού, των πομφών και των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, είτε έμμεσες, μέσω της αναστολής της δράσης του πυρηνικού παράγοντα κΒ, που ως μόριο προάγει τη χημειοταξία των κυττάρων της φλεγμονής και τη σύνθεση των φλεγμονωδών κυτοκινών.

### Τρόπος χορήγησης κι αλληλεπιδράσεις.

Τα H1-αντιισταμινικά θεωρούνται θερα-

**Πίνακας 1.** Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των υποδοχέων της ισταμίνης

Χαρακτηριστικά υποδοχέα	H1	H2	H3	H4
<b>Έτος περιγραφής</b>	1966	1972	1983	1994
<b>Μέγεθος</b>	487 αμινοξέα, 56kD	359 αμινοξέα, 40kD	445 αμινοξέα, 70kD	390 αμινοξέα
<b>Χρωμοσωματική θέση</b>	3p25, 3p14-21	5q35.3	20q13.33	18q11.2
<b>Εντόπιση του υποδοχέα</b>	Διαδεδομένη, σε νευρώνες, ρείες μυικές ίνες και άλλα κύτταρα	Διαδεδομένη σε γαστρικό βλεννογόνο, ρείες μυικές ίνες, καρδιακός μυς κ.α	Κυρίως σε ισταμινικούς νευρώνες	Μυελός, περιφερικά αιμοποιητικά κύτταρα
<b>Συνδεόμενη G-πρωτεΐνη</b>	Gαq11	Gαs	Gi/o	Gi/o
<b>Αντίστροφοι αγωνιστές</b>	>40, όπως διφαινυδραμίνη, σετιριζίνη, δεσλοραταδίνη, φαιξοφεναδίνη, λοραταδίνη	Σιμετιδίνη, νιζατιδίνη, φαμοτιδίνη, ρανιτιδίνη	-	-
<b>Επίδραση της ισταμίνης</b>	Αυξάνει κνησμό, πόνο, αγγειοδιαστολή, αγγειοδιαστολή, αγγειακή διαπερατότητα, υπόταση, πονοκέφαλος, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμος	Αυξάνει έκκριση γαστρικού υγρού, αγγειακή διαπερατότητα, πονοκέφαλο, ταχυκαρδία, χρονότροπη κι ινότροπη δράση βρογχοδιαστολή	Κνησμός	Διαφοροποίηση των μυελοβλαστών και προμυελοκυττάρων
<b>Επίδραση της ισταμίνης στην αλλεργική φλεγμονή</b>	Αυξάνει την απελευθέρωση ισταμίνης κι άλλων μεσολαβητών, τη χημειοταξία σιτευτικών κυττάρων κι ουδετεροφίλων, αυξάνει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα, αναστέλλει τη χυμική ανοσία και την παραγωγή αντισωμάτων, επάγει την κυτταρική ανοσία, αυξάνει την IFN-γ	Ελαττώνει τη χημειοταξία ουδετερόφιλων κι πωσινόφιλων, καταστέλλει την κυτταρική ανοσία και την παραγωγή κυτταροκινών, προάγει τη χυμική ανοσία	Συμμετοχή σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις	Αυξάνει το κυτταροπλασματικό ασβέστιο των πωσινόφιλων και τη χημειοταξία τους

**Πίνακας 2.** Χημική και λειτουργική κατάταξη των H1-Αντιισταμινικών

Χημική κατάταξη	Λειτουργική κατάταξη	
	Αντιισταμινικά Πρώτης Γενιάς	Αντιισταμινικά Δεύτερης Γενιάς
<b>Αλκυλαμίνες</b>	Βρωμοφαινυραμίνη, χλωροφαινυραμίνη, διμεθινδένδη,φαινυραμίνη, τριπρολιδίνη	Ακριβαστίνη
<b>Πιπεραζίνες</b>	Μπουκλιζίνη, κυκλιζίνη, υδροξυζίνη, μεκλιζίνη, οξατομίδη	Σετιριζίνη λεβοσετιριζίνη
<b>Πιπεριδίνες</b>	Αζαταδίνη, κυπροεπαδίνη, διφαινυλπυραθίνη, κετοτιφαίνιο, οξατομίδη, αστεμιζόλη	Αστεμιζόλη μιζολαστίνη δεσλοραταδίνη εβαστίνη, φεξοφαιναδίνη λεβοκαστίνη
<b>Αιθανολαμίνες</b>	Διφαινυδραμίνη, δοξυλαμίνη,	
<b>Αιθυλανοδιαμίνες</b>	Χλωρπιραμίνη	
<b>Φαινοθειαζίνες</b>	Προμεθαζίνη	
<b>Άλλα</b>		Αζελαστίνη, εμεδαστίνη, επιναστίνη, ρουπαταδίνη

πεία εκλογής στην κνίδωση, αφού τα κύρια συμπτώματα της κνίδωσης οφείλονται στη διέγερση των H1-υποδοχέων ισταμίνης.

Στον πίνακα 2 φαίνονται συνοπτικά η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική, καθώς και οι προτεινόμενες θεραπευτικές δόσεις για τα σημαντικότερα αντιισταμινικά<sup>5,6</sup>. Τόσο τα πρώτης, όσο και τα δεύτερης γενιάς αντιισταμινικά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της κνίδωσης με επιτυχία. Φαίνεται όμως πως τα δεύτερης γενιάς υπερέχουν, καθώς είναι περισσότερο αποτελεσματικά στην ελάττωση των συμπτωμάτων<sup>7</sup>, ενώ ταυτόχρονα έχουν σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η αντιμετώπιση της κνίδωσης γίνεται με κατά κανόνα με κάποιο από τα H1-

αντιισταμινικά δεύτερης γενιάς<sup>8</sup>, στις προτεινόμενες δόσεις. Αν αυτό δεν είναι αποτελεσματικό, η ημερήσια χορηγούμενη δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι και τέσσερις φορές, μέχρι να εμφανιστούν θεραπευτικά αποτελέσματα<sup>9</sup>. Η ταυτόχρονη χορήγηση δύο διαφορετικών H1-αντιισταμινικών, έχει προταθεί κι εφαρμόζεται μερικούς στην πράξη, χωρίς όμως να έχει αποδεδειγμένα αποτελέσματα. Σε περίπτωση που τα H1-αντιισταμινικά δεν φανούν αποτελεσματικά στο να θεραπεύσουν την κνίδωση, με την ύφεση των συμπτωμάτων και τη διατήρηση της ύφεσης αυτής, τότε εξετάζεται η συγχορήγηση άλλων κατηγοριών φαρμάκων κι η ενδεχόμενα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Τα H1- αντι-

σταμινικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για δεκαετίες στη θεραπευτική των αλλεργικών νοσημάτων και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι σε γενικές γραμμές καλώς μελετημένες. Αυτές αφορούν κυρίως τα πρώτης γενιάς H1-αντιισταμινικά κι εκδηλώνονται από διάφορα συστήματα, ενώ τα δεύτερης γενιάς H1-αντιισταμινικά είναι σχεδόν ελεύθερα ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>10</sup>.

**Κεντρικό νευρικό σύστημα.** Τα πρώτης γενιάς H1-αντιισταμινικά συνδέονται με τους H1-υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα και αποκλείουν τις δράσεις της ισταμίνης ως νευροδιαβιβαστή. Τα H1-αντιισταμινικά έχουν χαμηλό μοριακό βάρος κι είναι λιποδιαλυτά, καταφέρνουν έτσι να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να καταλαμβάνουν τους H1-υποδοχείς του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα ακόμη και στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις να μπορούν να προκαλέσουν ζάλη, εύκολη κόπωση, πονοκεφάλους, σύγχυση, υπνηλία, διαταραχές μνήμης και παραισθήσεις. Ελαττώνουν την εγρήγορση και επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και δραστηριοτήτων όπως η οδήγηση κι ο χειρισμός επαγγελματικών μηχανημάτων. Η χορήγησή τους λοιπόν πρέπει να αποθαρρύνεται όταν αφορά άτομα που ανήκουν σε επαγγελματικές ομάδες που απαιτούν συνεχή επαγρύπνηση, όπως πιλότοι, οδηγοί και χειριστές μηχανημάτων. Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, χρήση αλκοόλ και συγχορήγηση με άλλα φάρμακα με επίδραση στο νευρικό σύστημα επιτείνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των H1-αντιισταμινικών πρώτης γενιάς και πρέπει να αναζητούνται και να ελέγχονται πάντα.

Αντιθέτως, τα δεύτερης γενιάς H1-αντιισταμινικά δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οι δράσεις τους στο ΚΝΣ είναι ασήμαντες. Στις συνήθεις

θεραπευτικές δόσεις δεν προκαλούν συμπτώματα από το ΚΝΣ, αλλά σε υψηλότερες δοσολογίες, όπως αυτές που χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση στην κνίδωση, μπορεί να εμφανίσουν ήπιες παρενέργειες, όπως η υπνηλία, που μπορεί να προκληθεί από τη σετιριζίνη σε δόσεις μεγαλύτερες από 10mg.

**Καρδιαγγειακό σύστημα.** Τα H1-αντιισταμινικά μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δράση τους στον καρδιακό μυ. Αυτές οι δράσεις τους προκύπτουν από τη σύνδεσή τους με τους α-αδρενεργικούς και τους μускаρινικούς υποδοχείς του μυοκαρδίου και είναι ανεξάρτητες από δράσεις στους H1-υποδοχείς. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες περιλαμβάνουν υπερκοιλιακές αρρυθμίες, δοσο-εξαρτώμενη παράταση του QT-διαστήματος και κοιλιακές αρρυθμίες. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος στις γυναίκες και σε ασθενείς με συνυπάρχουσες καρδιοπάθειες, όπως ισχαιμία ή μυοκαρδιοπάθειες, συγγενείς ή επίκτητες αρρυθμίες και ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Από τους δεύτερης γενιάς, δύο εκπρόσωποι που πλέον έχουν αποσυρθεί, η αστεμιζόλη και η τερφαιναδίνη, λειτουργούν ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου με συνέπεια παράταση του QT διαστήματος, διαταραχές αγωγιμότητας και επαναπόλωσης και, δυνητικά, πρόκληση torsades des pointes. Τα σύγχρονα δεύτερης γενιάς H1 αντιισταμινικά φαίνεται να είναι ασφαλή, αφού η ικανότητά τους να αποκλείουν τους διαύλους ασβεστίου είναι πολύ μικρές.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.** Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των H1-αντιισταμινικών, και ειδικότερα των πρώτης γενιάς φαρμάκων, μπορεί να εμφανιστούν λόγω της δράσης τους στους α-αδρενεργικούς, τους μускаρινικούς και τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς δια-

φόρων οργάνων και περιλαμβάνουν περιφερική αγγειοδιαστολή κι ορθοστατική υπόταση, ζάλη και ταχυκαρδία, μυδρίαση, ξηροφθαλμία, ξηροστομία, δυσουρικά ενοχλήματα κι επίσχεση ούρων ή και στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές κινητικότητας του γαστρεντερικού, δυσκοιλιότητα, πολυφαγία και αύξηση σωματικού βάρους. Τα συμπτώματα αυτά είναι δυνατόν να εμφανίζονται στις συνηθισμένες θεραπευτικές δόσεις και προκαλούν φυσικά διακοπή της θεραπείας.

Οι παρενέργειες από την υπερβολική δόση αντιισταμινικών προέρχονται κυρίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε ενήλικες έχουν παρατηρηθεί διέγερση,

ζάλη, σύγχυση, υπνηλία που μπορεί να οδηγήσουν στο κώμα κι αν μείνουν χωρίς αντιμετώπιση, ακόμη και στο θάνατο.

Τα H1-αντιισταμινικά πρώτης και δεύτερης γενιάς είναι φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν με σχετική ασφάλεια κατά τη διάρκεια της κύησης, τουλάχιστον τα διφαινυδραμίνη, χλωροφαινοραμίνη, σετιριζίνη, λοραταδίνη, για τα οποία μελέτες στα ζώα δεν έδειξαν τερατογενέσεις. Παρόλα αυτά, στην εγκυμοσύνη πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο, και να συνεκτιμάται το προσδοκώμενο όφελος με τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

## H2 Αντιισταμινικά

Τα H2-αντιισταμινικά χρησιμοποιήθηκαν αρχικά με μεγάλη επιτυχία για την αντιμετώπιση των γαστρικών διαβρώσεων και ελκών, για να αντικατασταθούν στην πορεία από τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη και η νιζατιδίνη χορηγούνται σήμερα μόνο επικουρικά στις παθήσεις αυτές. Η δράση τους αφορά τον ανταγωνισμό της ισταμίνης στους H2 υποδοχείς, που βρίσκονται κυρίως στο γαστρικό βλεννογόνο, τον εγκέφαλο, τις ηλίες μυϊκές ίνες των αγγείων. Η σύνδεση της ισταμίνης στους H2-υποδοχείς προκαλεί μια ποικιλία δράσεων, όπως αύξηση της έκκρισης των γαστρικών οξέων, υπερέκκριση βλήνης στους αεραγωγούς, αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας του δέρματος και των βλεννογόνων και ταχυκαρδία. Επιπλέον, έχει ανοσορρυθμιστική δράση στα δενδριτικά κύτταρα, την παραγωγή αντισωμάτων, τη χημειοταξία των βασεόφιλων και την παραγωγή κυτ-

ταροκινών<sup>15</sup>.

Τα H2-αντιισταμινικά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με τα H1-αντιισταμινικά φαίνεται να έχουν συνεργική δράση στην πρόληψη και τη θεραπεία των συμπτωμάτων της κνίδωσης<sup>16</sup>. Οι ανοσορρυθμιστικές τους ενέργειες, και ιδιαίτερα της σιμετιδίνης, ίσως να είναι και ανεξάρτητες από τη δράση τους στους H2 υποδοχείς, καθώς φαίνεται ότι τα H2 αντιισταμινικά προκαλούν και απευθείας ελάττωση της δραστηριότητας της ενδογενούς ισταμίνης των λεμφοκυττάρων κι άλλων κυττάρων της ανοσιακής απάντησης. Στην από του στόματος χορήγηση απορροφώνται ταχέως, φτάνοντας τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 1 ως 3 ώρες από τη χορήγηση.

Τα H2-αντιισταμινικά έχουν αδιάφορη κλινική αξία στην κνίδωση όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, καθώς έχουν μικρή, ασταθή και δοσοεξαρτώμενη επίδραση. Σε ταυτόχρονη χορήγηση με

H1-αντιισταμινικά, ενδέχεται να έχουν καλύτερα αποτελέσματα από ότι η μονοθεραπεία με τη μία από τις δύο κατηγορίες αντιισταμινικών ξεχωριστά<sup>17</sup>. Το όφελος είναι σε κάθε περίπτωση μικρό, και πιθανολογείται ότι η αιτία είναι αφενός η ελάττωμένη δράση της ισταμίνης στους H2 υποδοχείς και η αναστολή της αγγειοδιαστολής στο δέρμα και τους βλεννογόνους, αφετέρου η αύξηση των επιπέδων των H1-αντιισταμινικών στο πλάσμα και στους ιστούς, που έμμεσα προκαλεί ο ελάττωμένος μεταβολισμός τους στο ήπαρ, μιας και σε συγχορήγηση με τα H2-αντιισταμινικά αυτά μεταβολίζονται πρώτα, αναστέλλοντας το μεταβολισμό των H1 και παρατείνοντας έμμεσα το χρόνο δράσης τους.

Οι H2-ανταγωνιστές που συνήθως χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι η ρανιτιδίνη σε δόση 150mg μια ή δύο φορές την ημέρα, η νιζατιδίνη 150mg μια ή δύο φορές την ημέρα, η φαμοτιδίνη 20-40mg μία φορά την ημέρα και η σιμετιδίνη 300-800mg δύο φορές την ημέρα<sup>18</sup>. Οι δράσεις των H2-αντιισταμινικών στην κνίδωση έχουν να κάνουν κύρια με την ελάττωση της αγγειακής διαπερατότητας, την ελάττωση του οιδήματος και των πομφών και πολύ λιγότερο με τον κνησμό.

Το όφελος από τη θεραπεία με τα H2-αντιισταμινικά δεν έχει διαπιστωθεί συνοητικά και δεν τεκμηριώνεται επαρκώς ακόμη<sup>19</sup>. Επομένως είναι δύσκολο να προταθεί η γενικευμένη χρήση τους σε συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα. Κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται μεμονωμένα και σε περίπτωση χορήγησης H2-αντιισταμινικών, αν δε διαπιστωθεί η αναμενόμενη βελτίωση 3-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται.

Τα H2-αντιισταμινικά δεν έχουν ιδιαίτερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι περιορισμένες. Έχουν αναφερθεί υπνηλία, ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχές της αιμοποίησης, είναι όμως σπάνιες και μεμονωμένες. Είναι σχετικά ασφαλή για χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, αφού έχουν πολύ χαμηλή τερατογόνο δράση ακόμη και κατά το α' τρίμηνο της κύησης. Πρέπει, εντούτοις, η χορήγησή τους στις περιπτώσεις αυτές να γίνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση και συνεκτίμηση του κινδύνου και του προσδοκώμενου οφέλους.

## Αναστολείς των Λευκοτριενίων

Τα λευκοτριένια (LTs) είναι λιπίδια, παράγωγα του αραχιδονικού οξέος, και είναι ουσίες με σημαντική δράση στη διαδικασία της αλλεργικής φλεγμονής. Διακρίνουμε τα κυστεΐνυλικά λευκοτριένια (cysLTs), που είναι τα λευκοτριένια C4 (LTC4), D4 (LTD4) και E4 (LTE4) και το λευκοτριένιο B4 (LTB4). Οι δράσεις των ουσιών αυτών εκδηλώνονται μετά από τη σύνδεσή τους

με ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι έχουν χαρτογραφηθεί και ομαδοποιηθεί. Το LTB4 συνδέεται με δύο κατηγορίες υποδοχέων, με τους οποίους έχει διαφορετική συγγένεια και οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα ηεμφοκύτταρα. Τα cysLTs συνδέονται με δύο άλλες κατηγορίες υποδοχέων που συναντώνται σε βασεόφιλα, ηεμφοκύτταρα, η-

ωσπνόφιλα και μονοκύτταρα.

Τα ηευκοτριένια έχουν ισχυρή βρογχοσπαστική δράση, αυξάνουν την διαπερατότητα των αγγείων και την έκκριση βλήννας, ιδιότητες που τους προσδίδουν ιδιαίτερη αξία στην παθογένεια και την εξελικτική πορεία του άσθματος. Επιπλέον όμως, προκαλούν συσσώρευση πωσινοφίλων και ουδετεροφίλων, γεγονός με μεγάλη σημασία στη διαδικασία της αλλεργικής φλεγμονής. Τα αντιηευκοτριενικά φάρμακα διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ηευκοτριενίων και τους αναστολείς των ηευκοτριενίων.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ηευκοτριενίων είναι η μοντελουκάστη, η ζαφίρλουκάστη και η πρανλουκάστη, που δρουν ανταγωνιζόμενες τα cysLTs στους υποδοχείς τους, ενώ στους αναστολείς ανήκει η ζιλευτόνη, η οποία αναστέλλει τη σύνθεση του LTB<sub>4</sub>. Οι δράσεις και τα αποτελέσματα των παραγόντων αυτών έχουν μελετηθεί εκτενώς στο πεδίο του αλλεργικού άσθματος, όπου και κυρίως χρησιμοποιούνται. Στην κνίδωση η εμπειρία είναι μικρή σχετικά και όχι τόσο καλά τεκμηριωμένη.

Φαίνεται πάντως πως η χορήγηση μοντελουκάστης σε δόση 10mg ημερησίως<sup>20</sup> με ταυτόχρονη χορήγηση β' γενιάς H1 αντιισταμινικών, π.χ. δεσλοραταδίνη 5mg ημερησίως, έχει καλά αποτελέσματα σε περι-

πτώσεις χρόνιας κνίδωσης. Ομοίως, και η χορήγηση της ζαφίρλουκάστης σε δόση 20 mg δυο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με σετιριζίνη 10mg ημερησίως βελτιώνει την κλινική εικόνα ασθενών με χρόνια αυτοάνοση κνίδωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αντιισταμινικά<sup>21</sup>. Το ίδιο θεραπευτικό σχήμα φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αντιισταμινικά και σε περιπτώσεις κνίδωσης εκ ψύχους<sup>22</sup>. Για την πρανλουκάστη τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα, χωρίς να υπάρχουν αξιόπιστα συμπεράσματα<sup>23</sup>. Η ζιλευτόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δόση 1200mg δύο φορές την ημέρα και να εμφανίζει βελτίωση της κλινικής εικόνας ασθενών με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, κνίδωση εκ ψύχους ή κνίδωση σχετιζόμενη με ασπιρίνη<sup>24</sup>.

Οι αλληλεπιδράσεις των ανταγωνιστών των ηευκοτριενίων με άλλα φάρμακα είναι πρακτικά ανύπαρκτες. Είναι φάρμακα σχετικά ασφαλή στη χορήγηση, με χαμηλή τοξικότητα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους αναφέρονται γαστρεντερικές διαταραχές, ξηροστομία και αίσθημα δίψας, αρθραλγίες, μυαλγίες και διαταραχές ύπνου. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί κνιδωτικές αντιδράσεις και επιδείνωση υπάρχουσας κνίδωσης ή αγγειοοιδήματος από τη μοντελουκάστη, αλλά εξαιρετικά σπάνια.

## Κορτικοστεροειδή

Υπάρχουν πολλοί ασθενείς, των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται καλά με τη χορήγηση αντιισταμινικών, ακόμη και μετά την προσθήκη των H<sub>2</sub>-αντιισταμινικών στο θεραπευτικό σχήμα, όπως και μετά τη συγχορήγηση ανταγωνιστών των ηευκοτριενίων. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι λογικό να εξεταστεί η χρήση κορτικοστεροειδών. Η χρήση των φαρμάκων αυτών

θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, αφού η ευεργετική τους δράση μπορεί να επισκιαστεί από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη μακροχρόνια χορήγησή τους.

Τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν τη σύνθεση ιντερηευκινών, χημειοκινών, προφλεγμονωδών κυτοκινών, εικοσανοειδών και άλλων πεπτιδίων της φλεγμο-

νής, με τη δράση τους σε λειτουργικές ή ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος ή της κυτταρικής μεμβράνης. Ακόμη, αναστέλλουν την ενεργοποίηση της Th2 σειράς των T-λεμφοκυττάρων. Φαίνεται πως η δράση των κορτικοστεροειδών κατευθύνεται κύρια προς την αναστολή των φλεγμονωδών διεργασιών, ενώ ο ρόλος τους στην αναστολή της έκκρισης ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα του δέρματος είναι περιορισμένος. Παρ' όλα αυτά, σε περιπτώσεις οξείας κνίδωσης που δεν ανταποκρίνεται στα αντιισταμινικά<sup>11</sup>, όπως και σε περιπτώσεις επίμονων, επαναλαμβανόμενων υποτροπών οξείας κνίδωσης ή αγγειοοιδήματος<sup>12</sup>, η χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει αξία.

Προτείνεται η χορήγηση 50mg πρεδνιζολόνης την ημέρα για τρεις διαδοχικές ημέρες<sup>13</sup> και στη συνέχεια η διαδοχική ελάττωση της χορηγούμενης ημερήσιας δόσης κατά 5mg την ημέρα. Εναλλακτικά, η χορήγηση πρεδνιζόνης 20mg δυο φορές την ημέρα για 4 ημέρες και επίσης σταδιακή μείωση της χορηγούμενης ημερήσιας δόσης. Τα σχήματα χορήγησης κορτικοστεροειδών με ταχεία αποκλιμάκωση (tapering) μπορούν να έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα με σχετικά καλό προφίλ ασφάλειας<sup>14</sup>.

Οι αλληλεπιδράσεις των κορτικοστεροειδών με άλλα φάρμακα είναι σχετικά περιορισμένες. Φάρμακα όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και τα αντιόξινα αυξάνουν το μεταβολισμό της πρεδνιζολόνης και της μεθυλπρεδνιζολόνης, ελαττώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Αντίθετα, το αντιμυκητιασικό κετοконаζόλη και τα από

το στόμα χορηγούμενα αντιεπιληπτικά δρουν με τον αντίθετο τρόπο, αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Προσοχή χρειάζεται και στη συγχορήγηση κορτικοστεροειδών με ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγιών από το γαστρεντερικό.

Η συστηματική και παρατεταμένη χορήγηση των κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της κνίδωσης έχει δυστυχώς, αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, κάποιες από τις οποίες είναι ιδιαίτερα σοβαρές. Η χορήγησή τους για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί σοβαρά ενδοκρινολογικά προβλήματα και κυρίως την καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και την αναστολή ανάπτυξης σε μικρά παιδιά, όπως επίσης την εμφάνιση ή την επιδείνωση και απορρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη και οστεοπόρωσης. Επίσης συχνή είναι η εμφάνιση παχυσαρκίας, με τη χαρακτηριστική κεντρική κατανομή λίπους, το πανσεληνοειδές προσώπιο και τον αυχένα βουβάλου (σύνδρομο Cushing). Από άλλα συστήματα, μπορεί να παρατηρηθεί η εμφάνιση καταρράκτη ή και γλαυκώματος, αρτηριοσκλήρυνσης και αρτηριακής υπέρτασης. Το δέρμα εμφανίζεται λεπτό κι εύθρυπτο, ενώ είναι δυνατόν να παρατηρηθεί λεμφοπενία και ουδετεροπενία με ταυτόχρονα τον κίνδυνο για ευκαιριακές λοιμώξεις να αυξάνεται. Από την ψυχική σφαίρα μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα όπως κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και εναλλαγές της διάθεσης.

Οι δράσεις αυτές είναι δόσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με το χρονικό διάστημα χορήγησης των κορτικοστεροειδών.

## Άλλα Φάρμακα

### Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη ή κυκλοσπορίνη Α (CsA) είναι ένα πεπτίδιο που αρχικά απομονώθηκε από το μύκητα *Tolypocladium inflatum* Gams. Γρήγορα διαπιστώθηκαν οι ανοσοκατασταλτικές της ιδιότητες και χρησιμοποιήθηκε στην ανοσοκαταστολή των μεταμοσχεύσεων. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της κυκλοσπορίνης είναι η εκλεκτική καταστολή των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται με αναστολή της δράσης της καλσινευρίνης, με συνέπεια την ελάττωση σύνθεσης κυταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-2, που είναι απαραίτητες για την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, εμποδίζει την απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα και αναστέλλει την παραγωγή του TNF-α από τα σιτευτικά κύτταρα.

Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να έχει ρόλο στη θεραπεία της κνίδωσης, και ειδικότερα της χρόνιας. Σε μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση που δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή, η προσθήκη της κυκλοσπορίνης φάνηκε να αποδίδει<sup>25</sup>. Χορηγούμενη σε δόσεις 3mg/kg/ημέρα για 1 ως 3 μήνες, προκαλεί πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων για 3-6 μήνες στα 2/3 των ασθενών, ενώ στο 1/4 περίπου των ασθενών η βελτίωση διαρκεί ακόμη περισσότερο. Φαίνεται όμως ότι υπάρχει υψηλή πιθανότητα επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που ο αρχικός έλεγχος της νόσου με κορτικοστεροειδή ήταν δύσκολο να επιτευχθεί<sup>26</sup>. Ένα προτεινόμενο σχήμα για τη χορήγηση κυκλοσπορίνης είναι αρχικά 4mg/kg/ημέρα για τέσσερις εβδομάδες, μετά ελάττωση στα 3mg/kg/ημέρα για έξι εβδομάδες

κι ακολούθως ελάττωση σε 2mg/kg/ημέρα για άλλες έξι εβδομάδες. Ο θεραπευτικός κύκλος των 16 εβδομάδων μπορεί να επαναληφθεί, αν χρειαστεί. Φυσικά και, σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την κυκλοσπορίνη το σχήμα πρέπει να διακοπεί. Για τη μακροχρόνια χορήγηση της κυκλοσπορίνης υπάρχουν από παλιά επιφυλάξεις, εμφανίζονται όμως νεότερα δεδομένα που δείχνουν ότι μπορεί να γίνει με σχετική ασφάλεια και με καλά αποτελέσματα<sup>27</sup>. Έτσι, η χορήγηση 2-3mg/kg/ημέρα κυκλοσπορίνης για πολυετές διάστημα οδήγησε σε σταθερή βελτίωση και μόνιμη ύφεση της νόσου σε ασθενείς που, σε προηγούμενη χορήγηση κυκλοσπορίνης για σύντομο χρονικό διάστημα, εμφάνισαν αρχικά βελτίωση, υποτροπίασαν όμως μετά το τέλος του θεραπευτικού σχήματος. Πάντως υπάρχουν ενδείξεις πως οι ωφέλειες από τη λήψη κυκλοσπορίνης και η θεραπευτική της συνεισφορά στη χρόνια κνίδωση μπορεί να γίνουν ορατές ακόμη και σε μικρότερες δόσεις για σύντομο χρονικό διάστημα, π.χ 2,5mg/kg/ημέρα για 4 εβδομάδες<sup>28</sup>. Οι αλληλεπιδράσεις της κυκλοσπορίνης με άλλα φάρμακα είναι αρκετές. Υπάρχουν φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα, φάρμακα που ελαττώνουν τα επίπεδά της και φάρμακα που η συγκέντρωσή τους επηρεάζεται από την κυκλοσπορίνη. Φάρμακα όπως αντιβιοτικά (μακρολίδια), αντιμυκητιασικά (κετοконаζόλη), ανθελονοσιακά (χλωροκίνη), αντιαρρυθμικά (αμιωδαρόνη), αναστολείς αντλίας ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) αυξάνουν τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Αντίθετα δρουν φάρμακα όπως τα

αντιεπιληπτικά φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη που ελαττώνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης. Τέλος, η κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της πρεδνιζολόνης και της δικλοφαινάκης, αν χορηγούνται ταυτόχρονα, απαιτείται επομένως ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης περιλαμβάνονται η οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η υπέρταση, η υπερουριχαιμία και ο νοκοκέφαλος. Η εμφάνιση κάποιου από τα παραπάνω απαιτεί διακοπή της θεραπείας ή ελάττωση και επαναπροσδιορισμό της χορηγούμενης δόσης, ενώ το καθένα από αυτά αποτελεί και αντένδειξη για έναρξη θεραπείας με κυκλοσπορίνη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, λιγότερο συχνές, είναι ναυτία, μυϊκή αδυναμία, ήπιος τρόμος, αίσθημα καύσου άκρων χειρών και ποδιών, και υπερτρίχωση προσώπου. Τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν συνήθως μετά τη διακοπή της θεραπείας. Λόγω της ανοσοκαταστολής που προκαλεί, οι ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων και λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης πρέπει να γίνεται υπό τακτική παρακολούθηση, προσδιορισμό των επιπέδων της ανά 6 εβδομάδες και αντίστοιχο τακτικό έλεγχο για την πρόληψη βλαβών από τις ανεπιθύμητες ενέργειές της.

### Δοξεπίνη

Η δοξεπίνη είναι ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό που στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην αντιμετώπιση της κνίδωσης. Έχει πολύ ισχυρή αντιισταμινική δράση στους H1- και H2-υποδοχείς ισταμίνης και μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις που τα νέας γενιάς H1-αντιισταμινικά αποδειχθούν α-

νενεργά. Η αντικαταθλιπτική της δράση συνήθως εκδηλώνεται σε δόσεις κατά πολύ υψηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κνίδωση, χωρίς όμως κάτι τέτοιο να μπορεί να αποκλειστεί. Η αποτελεσματικότητά της στη θεραπευτική αντιμετώπιση της κνίδωσης είναι μεγαλύτερη από αυτήν της διφαινυδραμίνης<sup>29</sup>, όταν χορηγούνται σε ίσες δόσεις.

Η χορήγηση της δοξεπίνης ξεκινά με 25mg ημερησίως και μπορεί να φτάσει τα 50 ή και τα 75mg την ημέρα, σε μία δόση συνήθως το βράδυ ή μοιρασμένα σε δύο ή και τρεις δόσεις. Άλλο προτεινόμενο σχήμα είναι 10mg τέσσερις φορές την ημέρα, που μπορεί να αυξηθεί εάν είναι απαραίτητο μέχρι και ως 50mg x 4<sup>30</sup>. Η χορήγηση μπορεί να συνεχίζεται χωρίς χρονικούς περιορισμούς, εφόσον τα αποτελέσματα είναι τα αναμενόμενα.

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι αρκετές και περιλαμβάνουν αντιαρρυθμικά, αντιυπερτασικά, άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, καθώς και το αλκοόλ. Αρκετές είναι κι οι ανεπιθύμητες ενέργειες, με σημαντικότερη την υπνηλία κι άλλες όπως ζάλη, σύγχυση, ξηροστομία, επίσχεση ούρων κι ορθοστατική υπόταση να είναι λιγότερο συχνές. Η ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί αντένδειξη της χορήγησης, ενώ με προσοχή πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση. Γενικά, αν και η δοξεπίνη έχει καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της κνίδωσης, οι πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα έχουν περιορίσει τη χρήση της.

### Δαψόνη

Η δαψόνη είναι ένα αντιμικροβιακό φάρμακο που κυρίως χρησιμοποιείται στη θεραπεία της λέπρας και της ερπητοειδούς δερματίτιδας. Εκτός της αντιμικροβιακής, η δαψόνη έχει και αντιφλεγμονώδη δρά-

ση και μπορεί να χορηγηθεί και σε άηλτες, μη μικροβιακής αιτιολογίας παθήσεις του δέρματος. Η αντιμικροβιακή της δράση οφείλεται στην ικανότητά της να αναστέλλει τη μικροβιακή σύνθεση του φολλικού οξέως, όπως ακριβώς και οι σουλφοναμίδες. Η δαψόνη χορηγείται μόνο από του στόματος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ ενώ απεκκρίνεται από τους νεφρούς κι ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 20 με 30 ώρες.

Η δαψόνη έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της κνίδωσης, σε ασθενείς που η χρήση αντιισταμινικών δεν απέδωσε<sup>31</sup>. Χορηγείται σε δόση 75 mg ημερησίως, που μπορεί να φτάσει και τα 150 mg την ημέρα. Η χορήγησή της για 3 μήνες μαζί με H1-αντιισταμινικά προκαλεί σημαντική βελτίωση ή και πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων<sup>32</sup>.

Κατά τη χορήγηση της δαψόνης πρέπει να έχει κανείς υπόψιν του τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν. Αυτές μπορεί να είναι γενικά συμπτώματα, όπως πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία αλλά και από συγκεκριμένα όργανα, κυρίως από το αιμοποιητικό σύστημα και το ήπαρ. Η δαψόνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αιμόλυση, που μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, αλλά και καταστολή της αιμοποίησης και διαταραχή όλων των σειρών των κυττάρων του αίματος που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε απλαστική αναιμία. Μεθαιμοσφαιριναιμία με κυάνωση των χειλιών είναι δυνατόν να εμφανιστεί. Στο ήπαρ μπορεί να προκαλέσει τοξική ηπατίτιδα και χολοστατικό ίκτερο. Η χορήγησή της στην κύηση και τη γαλουχία απαγορεύεται. Επίσης ιδιαίτερα προσεκτικά πρέπει να γίνεται η χορήγησή της σε ασθενείς με γνωστή αναιμία, ανοσοκατεσταλμένους ή ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εργαστηριακός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και γενική αίματος

πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας, αλλά μία εβδομάδα, ένα μήνα και τρεις μήνες μετά από αυτή. Σε λίγες περιπτώσεις έχει περιγραφεί ένα σύνδρομο υπερευαισθησίας, με χαρακτηριστικά του τον πυρετό, το εξάνθημα και τη λεμφαδενοπάθεια, που εκδηλώνεται στις έξι εβδομάδες θεραπείας με δαψόνη. Η άμεση διακοπή της θεραπείας είναι στην περίπτωση αυτή επιβεβλημένη.

### Θυροξίνη

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της κνίδωσης<sup>33</sup>. Η χρήση της μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων μετά από θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων. Υπάρχει το ενδεχόμενο επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της λήψης της θυροξίνης, οπότε και μπορεί να επαναχορηγηθεί μέχρι και για διάστημα ενός έτους, σε συγχορήγηση με αντιισταμινικά<sup>34</sup>.

Η θυροξίνη προτείνεται να χορηγείται σε ημερήσια δόση 1.7μg/Kg σωματικού βάρους<sup>35</sup>, αν κι έχει περιγραφεί η χορήγηση δόσεων έως 250μg/ημέρα. Η θεραπεία διαρκεί αρχικά συνήθως 8 εβδομάδες, οπότε γίνεται διακοπή κι επαναξιολογείται κλινικά ο ασθενής. Ενδεχόμενη επαναχορήγηση μπορεί να γίνει σε υποτροπή της νόσου.

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι λίγες. Φάρμακα όπως οι καρβαμαζεπίνες, η ριφαμπικίνη κι η φαινυτοΐνη αυξάνουν τον μεταβολισμό της θυροξίνης, ενώ η θυροξίνη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες ανάγκες για αντιδιαβητικά φάρμακα. Η χορήγηση θυροξίνης προκαλεί καταστολή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), η οποία πρέπει να διατηρείται κατά το δυνατόν στις φυσιολογικές τιμές. Στις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται ταχυκαρδίες,

τρόμος, εξάψεις, επιδρώσεις κι απώλεια βάρους. Ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας πρέπει να γίνεται τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας, όσο και κατά τη διάρκεια της, σε διαστήματα ενός μήνα. Παρόλα αυτά η χρήση της για την αντιμετώπιση της κνίδωσης έχει αμφισβητηθεί και δε συστήνεται σε άτομα με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία.

### Ομαλιζουμάμπη

Η ομαλιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντι στις ανοσοσφαιρίνης IgE, που παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμού του DNA και αποτελεί μια καινούργια σχετικά προσέγγιση στη θεραπευτική των αλλεργικών παθήσεων. Συνδεόμενη με τις IgE ανοσοσφαιρίνες στη θέση σύνδεσής τους με τον FcεRI υποδοχέα, λειτουργεί εξουδετερωτικά, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση κυττάρων, όπως τα σιτευτικά κύτταρα, που φυσιολογικά θα συνέβαινε με τη σύνδεση των IgE στους υποδοχείς υψηλής συγγένειας<sup>36</sup>. Η αναστολή των βιολογικών δράσεων των ανοσοσφαιρινών IgE διακόπτει σε πρώιμη φάση την αλληλοουχία των γεγονότων που οδηγούν στην εμφάνιση των αλλεργικών εκδηλώσεων. Η ομαλιζουμάμπη ελαττώνει και τα επίπεδα των IgE στον ορό, περιορίζοντας και με αυτόν τον τρόπο τα αλλεργικά φαινόμενα<sup>37</sup>.

Η χρήση της ομαλιζουμάμπης στη θεραπεία του άσθματος έχει καθιερωθεί, αφού χρησιμοποιείται με καλά αποτελέσματα σε περιπτώσεις σοβαρού επίμονου άσθματος σε ενήλικες κι εφήβους (ηλικίας άνω των 6 ετών). Στην κνίδωση, φαίνεται ότι η χρήση των αντι-IgE αντισωμάτων μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση περιστατικών με μικρή απάντηση στη χρήση H1-αντιισταμινικών, αντιλευκοτριενικών και κορτικοστεροειδών. Στη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και στις φυσικές

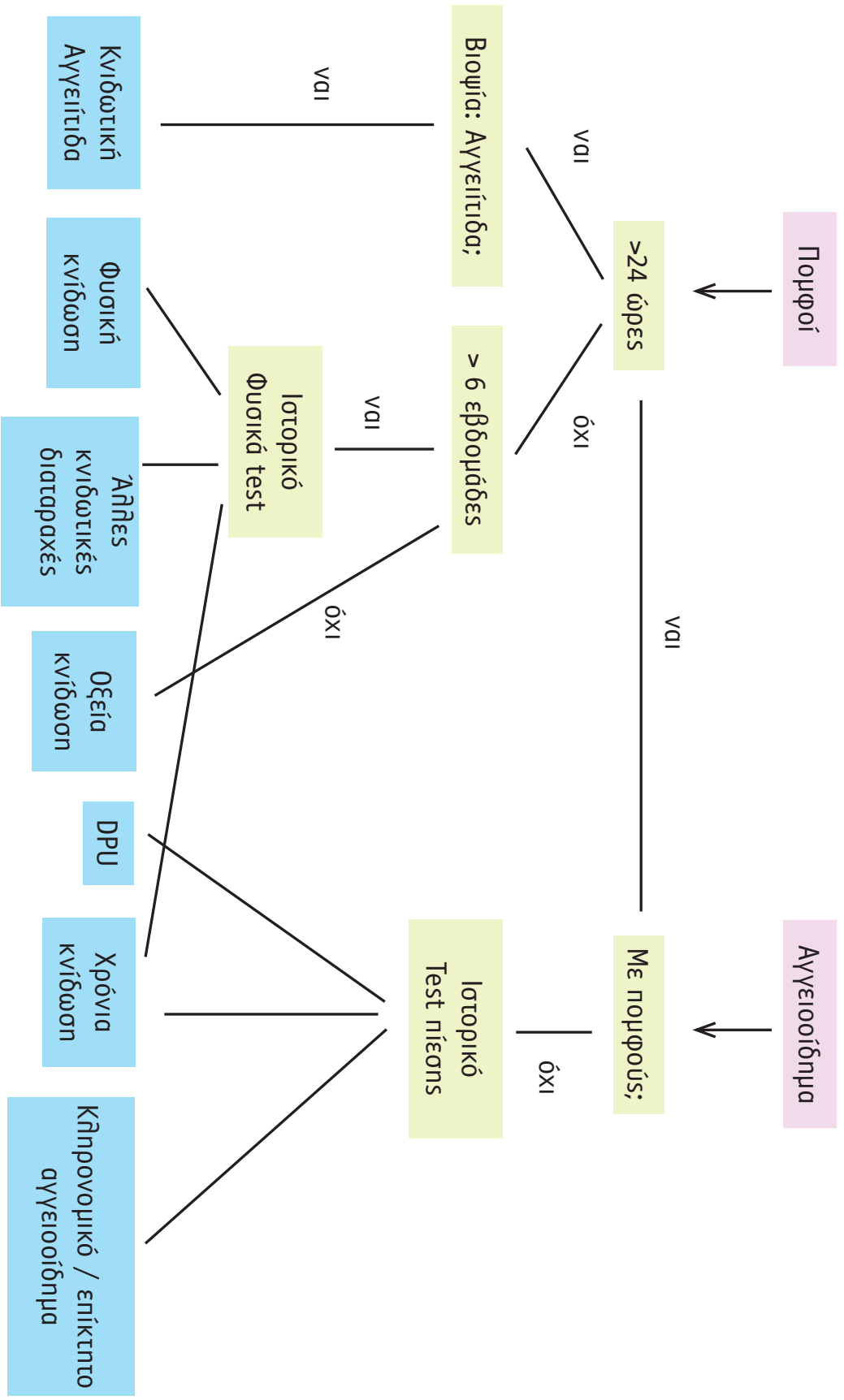
κνιδώσεις η ομαλιζουμάμπη μπορεί να φανεί χρήσιμη ως θεραπεία τρίτης γραμμής, σε αποτυχία προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων. Η χορήγησή της γίνεται υποδόρια, ανά διαστήματα δύο ή τεσσάρων εβδομάδων, για συνολικό διάστημα 16 εβδομάδων και σε δόση που καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενή και τα επίπεδα των IgE που μετρώνται πριν την έναρξη της αγωγής και θεωρούνται βασική τιμή αναφοράς. Προτείνεται δόση  $\geq 0,016 \text{ mg/kg/10ml-1}$ , χωρίς όμως η εβδομαδιαία χορηγούμενη δόση να υπερβαίνει τα 375 mg<sup>38</sup>. Ενδεχόμενες αλληλαγές του σωματικού βάρους απαιτούν κι αναπροσαρμογή της δόσης. Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας, με επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε περίπτωση πρώιμης διακοπής της χορήγησης κι υποχώρησής τους με την επανέναρξη της θεραπείας<sup>39</sup>. Οι αλληλεπιδράσεις της ομαλιζουμάμπης με άλλα φάρμακα είναι ελάχιστες, καθώς δε σχετίζεται με τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 ή με μηχανισμούς πρωτεϊνικής σύνθεσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές, στο σημείο της έγχυσης, όπως άλγος, ερυθρότητα, οίδημα και συστηματικές, οι οποίες σε γενικές γραμμές είναι εξαιρετικά σπάνιες. Τέτοιες είναι κεφαλαλγία, ζάλη κι υπνηλία, ναυτία και διάρροια, θρομβοπενία κι αλλεργικές αντιδράσεις, ακόμα κι αναφυλαξία ή αναφυλακτική καταπληξία, κυρίως μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας<sup>40</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ομαλιζουμάμπης είναι σε κάθε περίπτωση περιορισμένες κι έτσι παραμένει ασφαλής όταν γίνεται από έμπειρους ιατρούς, και πολλή υποσχόμενη θεραπεία τρίτης γραμμής.

### Βιβλιογραφία

1. Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C και ουυ.. The clinical safety of H1-receptor antagonists: an EAACI position paper. Allergy

- 1996; 51:666–675.
2. Slater JW, Zechin AD, Haxby DF. Second generation antihistamines. *Drugs* 1999; 57:31–47.
  3. Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med*; 330:1663–1670.
  4. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunology* 2003; 112:42–52.
  5. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351 2203–2217.
  6. Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 34 137–140.
  7. Brostoff J, Fitzharris P, Dunmore C και συν.. Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1996; 51 320-325.
  8. Henz B, Antihistamines and alternatives in physical urticaria. *Dermatologic Therapy* 2000;13 392–399.
  9. Powell RJ, Du Toit GL, Nasser SM και συν.. BSA-CI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37 631–650.
  10. Teerling U, H1-Antihistaminika-Medikation. *Pharm. Unserer Zeit* 2004; 33 126-135.
  11. Pollack CV Jr, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 26:547–51.
  12. Paradis L, Lavoie, Hebert J και συν.. Effects of systemic corticosteroids on cutaneous histamine secretion and histamine releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clinical and Experimental Allergy* 1996; 26 815-820.
  13. Zuberbier T, Urticaria. *Allergy* 2003; 58:1224–1234.
  14. Kaplan P, Greaves MW. Urticaria and angioedema, Informa Healthcare 2nd ed. pg.328-329, USA
  15. Adkinson Jr., Busse WW, Holgate S, Simons, *Allergy, Principles & Practise*, 6th ed., Mosby Vol.1, 834–840.
  16. Wozel G, Sahre EM, Barth J. Effectiveness of combination treatment with H1-(Tavegyl) and H2-antagonists (Altramet) in chronic/chronically recurrent urticaria. *Dermatol Monatsschr.* 1990; 176:653–659.
  17. Schocket A, Kohler PF. Treatment of chronic idiopathic urticaria with combined H1 and H2 blockers. *Clinical Allergy* 1978; 8 429-433.
  18. Henz M. Antihistamines and alternatives in physical Urticaria. *Dermatologic Therapy* 2000; 13 392–399.
  19. Powell RJ, Du Toit GL, Nasser SM και συν.. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37 631–650.
  20. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A και συν.. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Clinical & Experimental Allergy* 2004; 34 1401-1407.
  21. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous skin test results. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:134-40.
  22. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW και συν.. *Am Acad Dermatol.* 2003; 49:714-6.
  23. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P και συν.. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clinical & Experimental Dermatology* 2006; 31 327-334.
  24. Capella G. Luigi Strategies for Leukotriene Modulation in Dermatology: Current Evidence and Visionary Perspectives. *Current Medicinal Chemistry – Anti Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 2003; 2 119-130.
  25. Grattan CE, O'Donnell BF, Greaves MW και συν.. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000; 143:365-72.
  26. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64 2515-36.
  27. Kessel A, Toubi E. Extended cyclosporine-A treatment for severe chronic urticaria. *Harefuah.* 2006; 145:411-414
  28. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C και συν.. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol.* 2008; 35:276-82.
  29. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669–675.
  30. Kaplan A. Chronic urticaria and agioedema. *N Engl J Med* 2002; 346 175-179
  31. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic

- urticaria. *Current Opinion in Immunology* 2008; 20:709–716.
32. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:481-6.
  33. Rumbly JS, Katz JL, Schock και συν.. Resolution of chronic inflammation in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:901–905.
  34. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E και συν.. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10:342–345.
  35. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:229–232.
  36. Miller C, Krishnaswamy N, Johnston C και συν.. Severe asthma and the omalizumab option. *Molecular Allergy* 2008; 6:4.
  37. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab and alefacept. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:55-79.
  38. Kaplan AP, Kusuman J, Maykut R και συν.. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 569-573.
  39. Joshua AB. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1415-8.
  40. Holgate ST, Djukanovi R, Bousquet J και συν.. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:408-16.



Σχήμα 1. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της κνίδωσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EAACI

**Πίνακας 1.** Αντιισταμινικά που χρησιμοποιούνται στην κνίδωση/αγγειοοίδημα

Ουσία	Μορφές	Ηλικία χορήγησης	Δοσολογία	
			Παιδιά	Ενήλικες
<b>1ης γενιάς</b>				
Διμεθινδίνη (Fenistil)	tab (1mg) syr (0,5mg/5ml) inj sol (4mg/4ml)	>1 έτους	1-3ετών: 0,5-0,75mgx3 3-12 ετών: 0,75-1mgx3 >12 ετών: 1-2mgx3	tab (>12 ετών): 2,5mgx1-2 inj: 0,1mg/kg
Κετοτιφαίνιο (Zaditen)	tab (1mg) syr (1mg/5ml)	> 6 μηνών	6 μηνών – 3 ετών: 0,5mgx2 >3 ετών: 1mgx2	
Οξατομίδη (Tinset)	tab (30mg)	> 6 ετών	0,5-1mg/kg	1x2-3
Υδροξυζίνη (Atarax)	tab (25,100mg) oral sol (10mg/5ml) inj sol (100mg/2ml)	> 1 έτους	1-2mg/kg σε 3-4 δόσεις	25mgx1-4
<b>2ης γενιάς</b>				
Δεσλοραταδίνη (Aerius)	tab (5mg) syr (0,5mg/ml)	> 1 έτους	1-5 ετών: 1,25mgx2 6-11 ετών: 2,5mgx1 >12 ετών: 5mgx1	5mgx1
Λεβοσετιριζίνη (Xozal)	tab (5mg) oral sol (0,5mg/ml) oral sol drops (5mg/ml)	> 2 ετών	<6 ετών: 1,25mgx2 >6 ετών: 5mgx1	5mgx1
Λοραταδίνη (clarytine)	tab (10mg) syr (5mg/5ml)	> 2 ετών	2-12 ετών: <30kg: 5mgx1 >30kg: 10mgx1 >12 ετών: 10mgx1	
Μιζολαστίνη (Oriens)	tab (10mg)	> 12 ετών	10mgx1	10mgx1
Ρουπαταδίνη (Rupafin)	tab (10mg)	> 12 ετών	10mgx1	10mgx1
Σετιριζίνη (Zirtek)	tab (10mg) oral sol drops (10mg/ml)	> 1 έτους	1-2 ετών: 0,15mg/kgx2 2-6 ετών: 0,3mg/kgx1 6-12 ετών: <30kg: 5mgx1 >30kg: 5-10mgx1 >12 ετών: 5-10mgx1	10mgx1

**Πίνακας 2.** Σκευάσματα κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιούνται στην κνίδωση/αγγειοοίδημα

Ουσία	Μορφές	Δοσολο- γική αντι- στοιχία	Δοσολογία	
			Παιδιά	Ενήλικες
Μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol Solumedrol)	tab (4mg,16mg) inj (40mg, 125mg, 500mg)	4	-	4-48 mg/ ημέρα 10-500 mg/ημέρα
Πρεδνιζολόνη (Prezolon)	tab (5mg)	5		5-60 mg/ ημέρα
Δεξαμεθαζόνη (Soldesanil)	oral sol drops (2mg/ml)	0,75	0,01-0,10/ Kg βάρους σώματος / ημέρα	
Υδροκορτιζόνη (Solucortef)	Inj (250mg, 500mg)	1		100-500mg/ 3-4 φορές ημερησίως

**Πίνακας 3.** Δίαιτα αποφυγής χαμηλή σε ισταμινοεκλητικά τρόφιμα**Ξηροί Καρποί:**

Αμύγδαλα Καρύδια Φιστίκια Φουντούκια

**Ύσπρια:**

Αρακάς Ρεβίθια Σόγια Φακές Φασόλια

**Χοιρινό Παράγωγα:**

Ζαμπόν Λουκάνικα Μπέικον Σαλάμι Σουβλάκι

**Οστρακοειδή:**

Αστακός Γαρίδες Καβούρια Καραβίδες Μύδια Στρείδια

**Μαλάκια:**

Καλαμάρια Σουπιές Χταπόδια

**Αυγό****Φρούτα:**

Ακτινίδιο Μπανάνα Ροδάκινο Σταφύλι Σύκο Φράουλα

**Ντομάτα**

**Πίνακας 4. Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ψευδοαλλεργιογόνα**

	<b>Συνιστώμενα</b>	<b>Μη συνιστώμενα</b>
Δημητριακά, ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι	Δημητριακά σε μορφή αλευριού, νιφάδων, συσκευασμένο ψωμί , ρύζι, βιολογικά ζυμαρικά χωρίς αυγό	όλα τα υπόλοιπα προπαρασκευασμένα προϊόντα με συντηρητικά και χρωστικές ουσίες, ζυμαρικά (ραβιόλια, τορτελίνια) και ζυμαρικά με αυγά
Πατάτες	Όλα τα είδη, όλα τα σπιτικά σκευάσματα από πατάτα χωρίς τη χρήση μη συνιστώμενων προϊόντων	σκόνη για πουρέ, επεξεργασμένα προϊόντα (κροκέτες κ.τ.λ.), όλα τα προπαρασκευασμένα είδη από πατάτα
Λαχανικά	Όλα τα λαχανικά( π.χ. σαλάτες, καρότα, λάχανο, μπρόκολο, σπαραγγια, κολλοκυθάκια) εκτός από τα μη συνιστώμενα	αγγινάρες, μανιτάρια, σπανάκι, μπιζέλια, ντομάτες, πιπεριές και ελιές
Φρούτα, ξηροί καρποί		φρέσκα φρούτα, παρασκευασμένα προϊόντα όπως μαρμελάδες, γλυκά του κουταλιού, χυμοί , σάλτσες φρούτων, αποξηραμένα φρούτα, ξηροί καρποί , αμύγδαλα
Γάλα, γαλακτοκομικά, τυριά	Φρέσκο γάλα, σαντιγύ και κρέμα γάλακτος για μαγείρεμα, φυσικό γιαούρτι, φρέσκα λευκά τυριά χωρίς μπαχαρικά	όλα τα υπόλοιπα γαλακτοκομικά, π.χ. προϊόντα τύπου light, συσκευασμένο ρυζόγαλο, γιαούρτι με φρούτα, τυρί για τοστ, τυριά με μπαχαρικά κ.τ.λ.
Κρέας, αλλαντικά	φρέσκο ή κατεψυγμένο κρέας	όλα τα επεξεργασμένα προϊόντα π.χ. λουκάνικα, αλλαντικά, σουβλάκια, καπνιστό ή μαρινarisμένο κρέας και αλλαντικά, κρεατοσαλάτες, κρεατόπιτες κ.τ.λ.
Αυγά		σε κάθε μορφή
Ψάρια, οστρακοειδή		σε κάθε μορφή
Λάδια, λίπη	βούτυρο, παρθένο ελαιόλαδο και λοιπά φυτικά έλαια, (μαγείρεμα με ελαιόλαδο )	όλα τα λοιπά προϊόντα , π.χ. μαργαρίνη, βούτυρο με λίγα λιπαρά κ.τ.λ.
Ποτά	εμφιαλωμένο νερό, καφές, μαύρο τσάι	όλα τα λοιπά ποτά όπως χυμοί, ανθρακούχα, μπύρα, αναψυκτικά light, τσάι από βότανα και αλκοολούχα
Γλυκά	καθόλου γλυκά εκτός από σπιτικά κέικ και μπισκότα, καθώς και ζάχαρη και μέλι	όλα τα γλυκά (συμπεριλαμβανομένων και των γλυκών με υποκατάστατα ζάχαρης), τσίκλες
Διάφορα, μπαχαρικά	αλάτι, φρέσκο κρεμμύδι, κρεμμύδια, πράσο	έτοιμα φαγητά ( π.χ. πίτσα, σούπες κ.τ.λ.), σάλτσες, κέτσαπ, μουστάρδα, μαγιονέζα, ξύδι, μπαχαρικά, βότανα, σκόρδο, ραπανάκι