

ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΑΘΗΝΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος εργασίας: Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση – Η χρήση της Ομαλιζουμάμπης στη θεραπεία της.

Όνοματεπώνυμο Φοιτητή: Κωνσταντίνος Μποζινάκης

Όνοματεπώνυμο Εισηγητή: Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2016

Α.Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ - ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Α.Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ - ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ
ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΡΑΞΗ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ
ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ
ΑΥΘΟΡΜΗΤΗΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η **Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (Χ.Α.Κ.)** αποτελεί ένα σχετικά συχνό νόσημα το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι μια σειρά από δυνητικούς αιτιολογικούς παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στη Χ.Α.Κ., το αίτιο παραμένει άγνωστο σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των ασθενών αυτών, με αποτέλεσμα η νόσος να χαρακτηρίζεται ως **Ιδιοπαθής (Ι.Χ.Α.Κ.)**.

Σήμερα είναι γνωστό ότι περίπου στο 30~50% των ασθενών με Χ.Α.Κ. η νόσος μπορεί να είναι **Αυτοάνοσης** προέλευσης (Α.Χ.Α.Κ.). Έτσι στην Α.Χ.Α.Κ. διαπιστώνεται η παρουσία λειτουργικών αυτοαντισωμάτων (κατηγορίας IgG) τα οποία συνδέονται είτε με την α-αλυσίδα του υποδεχέα υψηλής συγγένειας για την IgE (FcεRI) είτε με την ίδια την IgE, που ευρίσκονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων. Η διάγνωση της Χ.Α.Κ. στηρίζεται στην κλινική εικόνα (παρουσία των χαρακτηριστικών πομφών που συνοδεύονται από έντονο κνησμό με ή χωρίς αγγειοοίδημα) και το ιστορικό του ασθενή. Ιδιαίτερα το ιστορικό μπορεί να προσφέρει σημαντικές και χρήσιμες πληροφορίες προκειμένου ο ασθενής να μην υποβληθεί σε εκτεταμένες και άσκοπες διαγνωστικές εξετάσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος της Χ.Α.Κ. περιλαμβάνει τις βασικές ή απαραίτητες εξετάσεις και άλλες περισσότερο ειδικές οι οποίες διενεργούνται ανάλογα με το ιστορικό του ασθενή και τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Στη διαφορική διάγνωση της Χ.Α.Κ. απαιτείται προσοχή για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων τα οποία μπορεί να συνυπάρχουν με τη Χ.Α.Κ., π.χ. κνιδωτική αγγειίτιδα. Θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη ότι κάθε κνησμάδης δερματοπάθεια δε σημαίνει αυτόματα ότι πρόκειται για κνίδωση. Η χορήγηση ενός νεώτερου H₁-Αντιισταμινικού (H₁-Α) σε κανονική και στη συνέχεια επί αποτυχίας, σε αυξημένη δόση, αποτελεί την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση της Χ.Α.Κ. Σε περίπτωση αποτυχίας των H₁-Α (σε κανονική ή αυξημένη, νεότερα ή παλαιότερα, μόνα τους ή σε συνδιασμό με άλλα φάρμακα όπως H₂-Α και Μοντελουκάστη) μπορεί να χορηγηθούν μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών (Κ/Σ) ή Omalizumab ή κυκλοσπορίνη-Α. Τα Κ/Σ και η κυκλοσπορίνη μπορούν να είναι αποτελεσματικά πλην όμως η χορήγησή τους σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντίθετα, η αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab), που πρόσφατα έλαβε την έγκριση για

χορήγηση σε ασθενείς με Χ.Α.Κ., αποτελεί μια ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα επιλογή η οποία συνδυάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (στερείται σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων). Άλλες θεραπευτικές επιλογές της Χ.Α.Κ. περιλαμβάνουν μια σειρά από φάρμακα για τα οποία όμως δεν έχει τεκμηριωθεί η δράση τους στη Χ.Α.Κ. ή σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

ABSTRACT

Chronic Spontaneous Urticaria (C.S.U.) is a common condition that can be very disabling when severe. There are a number of potential causes of C.S.U., and the severity and clinical pattern can vary considerably from patient to patient. A large number of patients with C.S.U. have no specific external cause for their disease, which is therefore labeled **Idiopathic** C.S.U.

We know however that up to 30~50% C.S.U. causes may be autoimmune. Functional autoantibodies of C.S.U. are IgG antibodies combine and cross-link adjacent α -chains of Fc ϵ RI (anti-Fc ϵ RI) or combine and cross-link adjacent receptor-bound IgE (anti-IgE). The diagnosis of C.S.U. is based on patients history (it is vital to spend time documenting this in details) and clinical findings (wheals accompanied by redness and itching and or angioedema for at least 6 weeks). Extensive laboratory tests are not required in the vast majority of patients. These extensive diagnostic procedures should be considered on an individual basis in patients with long-standing severe, or persistent C.S.U. Several differential diagnoses need to be considered in patients presenting with C.S.U. The recommended first line treatment of C.S.U. is new generation, nonsedating H₁-antihistamines. If standard dosing is not effective, increasing the dosage up to fourfold is recommended. For patients whose symptoms are not controlled by H₁-antihistamines alone, there are a number of adjunct therapy options (e.g. addition of an H₂-antihistamine or leukotriene receptor antagonist). For H₁-antihistamines failures we can use steroids (in small doses or every other day, with tapering), or anti-IgE therapy (Omalizumab) or cyclosporine-A. Omalizumab, which has a known safety profile, has been shown to be very effective in C.S.U. patients in numerous reports. So, Omalizumab is an excellent treatment choice for treatment, refractory to H₁-antihistamines, C.S.U. Additional pharmacotherapy options for C.S.U. needs further study with large number of patients.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	v
ABSTRACT	vii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	viii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	x
1. Εισαγωγή	1
2. Κλινικά χαρακτηριστικά – Ορολογία – Ταξινόμηση.....	1
3. Επιδημιολογία	4
4. Επιπτώσεις.....	4
5. Παθογενετικοί μηχανισμοί	5
6. Αιτιολογικοί παράγοντες.....	6
6.1 Φάρμακα	7
6.2 Τροφές	7
6.3 Πρόσθετα - ψευδοαλλεργιογόνα τροφών	8
6.4 Ψυχολογικοί παράγοντες - παράγοντες έντασης (stress)	8
6.5 Λοιμώξεις	8
6.6 Λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του Πυλώρου (ΕΠ)	9
6.7 Παρασιτικές Λοιμώξεις	9
6.8 Συστηματικά νοσήματα	10
6.9 Κακοήθη νοσήματα (νεόπλασμα)	10
6.10 Νοσήματα του θυρεοειδούς	10
6.11 Αυτοάνοση χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΑΧΑΚ)	11
6.12 Ιδιοπαθής χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΙΧΑΚ)	12
7. Διαγνωστικός έλεγχος	13
7.1 Γενικές αίματος - λευκά αιμοσφαίρια/ τύπος λευκών	14
7.2 Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	15
7.3 Γενική ούρων	15
7.4 Έλεγχος λειτουργίας - αυτοανοσίας του θυρεοειδούς	15
7.5 Δερματική δοκιμασία αυτόλογου ορού (ΔΔΑΟ)	15
7.6 In vitro μέθοδοι ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων	16
7.7 Δερματικές δοκιμασίες νυγμού (ΔΔΝ).....	17
7.8 Εξετάσεις για παράσιτα	17
7.9 Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις	17
7.10 Προκλήσεις (σε φυσικές κνιδώσεις)	18
7.11 Έλεγχος συμπληρώματος	18
7.12 Έλεγχος για το ΕΠ (Helicobacter pylori)	18

7.13	Δίαιτες αποκλεισμού (τροφές και πρόσθετα ψευδοαλλεργιογόνα τροφών)...	18
7.14	Βιοψία δέρματος	19
7.15	Απεικονιστικός έλεγχος	19
8.	Διαφορική διάγνωση.....	19
8.1	Δερματικά νοσήματα	21
8.1.1	Κνιδωτική δερματίτιδα	22
8.1.2	Δερματίτιδα εξ επαφής (ερεθιστική ή αλλεργική)	22
8.1.3	Αντίδραση νυγμού αρθροπόδων.....	22
8.1.4	Φαρμακευτικά εξανθήματα	23
8.1.5	Δερματική μαστοκυττάρωση (μελαγχρωματική κνίδωση).....	23
8.1.6	Αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα	23
8.1.7	Κνησμώδεις κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της εγκυμοσύνης.....	24
8.1.8	Αυτοάνοση προγεστερονική/ οιστρογονική δερματίτιδα	24
8.1.9	Διάμεση κοκκιοματώδης δερματίτιδα (ΔΚΔ).....	24
8.1.10	Ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα (Σύνδρομο Wells).....	24
8.1.11	Ουδετεροφιλική εκκρινής ιδρωταδενίτιδα (OEI)	25
8.1.12	Κνιδωτικού τύπου θυλακική βλεννίωση.....	25
8.2	Συστηματικά νοσήματα (πίνακας 11)	25
8.2.1	Κνιδωτική αγγειίτιδα	26
8.2.2	Κνιδωτική αγγειίτιδα και συστηματικά νοσήματα.....	27
8.2.3	Αιματολογικά νοσήματα.....	27
8.2.4	Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα (Autoinflammatory diseases/syndromes).....	27
9.	Αντιμετώπιση – θεραπεία	30
9.1	H ₁ - Αντιισταμινικά (H ₁ -A)	31
9.2	H ₂ - Αντιισταμινικά (H ₂ -A)	33
9.3	Ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων	33
9.4	Κορτικοστεροειδή (Κ/Σ).....	34
9.5	Κυκλοσπορίνη-A (Cyclosporine-A).....	35
9.6	Αντι – IgE θεραπεία (Omalizumab)	36
9.7	Άλλα φάρμακα	39
9.8	Σχέδιο σταδιακής – κλιμακωτής αντιμετώπισης – θεραπείας 8,9,13	40
10.	Συμπεράσματα	43
	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	44
	Βιβλιογραφία.....	57

Ευχαριστίες

Σ' αυτό το σημείο και πριν την παρουσίαση της εργασίας αισθάνομαι επιτακτική την ανάγκη να εκφράσω - εγγράφως αυτή τη φορά - τις **ειλικρινείς μου ευχαριστίες** προς όλους όσοι μου συμπαραστάθηκαν, με ανέχθηκαν και βεβαίως με βοήθησαν στην υπέρβαση των δυσκολιών που συνάντησα και γενικότερα στην εκπόνηση της όλης εργασίας.

Έτσι λοιπόν, κατ' αρχήν δεν μπορώ να μην αναφερθώ στον επιβλέποντα κ. **Αναστάσιο Κριεμπάρδη**, ο οποίος εξ αρχής με τη μεγάλη εμπιστοσύνη και ελευθερία που μου παρείχε - τόσο στο σχεδιασμό όσο και στην παρουσίαση της ύλης - μπόρεσα να εκφραστώ μέσω της παρούσας εργασίας. Στην παραπάνω ηθική συμπαράσταση ήρθε να προστεθεί βέβαια και η μεγάλη του επιστημονική αρωγή.

Τεράστια επίσης ήταν η βοήθεια - ηθική κι επιστημονική - του ιατρού Dr **Φαρμάκα Νικόλαου**, ο οποίος κατέστησε εκ προϊμίου σαφέστατη την έμπρακτη διάθεσή του να με βοηθήσει σε οποιοδήποτε στάδιο της παρούσας εργασίας. Μου πρόσφερε άμεσα βιβλία, επιστημονικά περιοδικά, σημειώσεις, την ιατρική του γνώση, εμπειρία - πρακτική...

Κλείνοντας θα ήμουν αδικαιολόγητος αν λησμονούσα να μνημονεύσω τους **οικείους μου**, των οποίων την Προσφορά δεν είμαι σε θέση να περιγράψω με λόγια και το ελάχιστο που μπορώ να κάνω είναι να τους αφιερώσω την παρούσα εργασία.

Αγία Βαρβάρα, 27 Αυγούστου 2016

Κωνσταντίνος Μποζινάκης

1 Εισαγωγή

Η χρόνια κνίδωση αποτελεί ένα σχετικά συχνό νόσημα, που συνήθως διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, με συχνές εξάρσεις-υφέσεις και επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά τον εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο, σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν ανευρίσκεται ο υπεύθυνος αιτιολογικός παράγοντας με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η αντιμετώπιση της νόσου η οποία περιλαμβάνει κυρίως τη χορήγηση H_1 -Αντιισταμινικών, ακόμη και σε αυξημένες δόσεις. Όμως δεν είναι μικρός ο αριθμός των ασθενών με χρόνια κνίδωση που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην παραπάνω θεραπεία, ενώ οι άλλες θεραπευτικές επιλογές σχετίζονται συχνά με σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις^{1,2}. Πρόσφατα για την αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια κνίδωση εγκρίθηκε η χορήγηση του Omalizumab⁽¹⁾, το οποίο αποτελεί πλέον μια νέα ενδιαφέρουσα ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή.

Στη διεθνή βιβλιογραφία το ενδιαφέρον για τη χρόνια κνίδωση είναι ιδιαίτερα έντονο και κατά καιρούς έχουν δημοσιευθεί ομοφωνίες/ οδηγίες από διάφορες επιστημονικές εταιρείες/ οργανισμούς, που αφορούν τις εξελίξεις στη νόσο³⁻¹⁴. Επίσης αρκετοί συγγραφείς με ειδικό ενδιαφέρον στη χρόνια κνίδωση έχουν δημοσιευθεί διαχρονικά σημαντικά άρθρα ανασκόπησης για τη νόσο, σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά, που αφορούν τόσο στους ενήλικες¹⁵⁻³⁰ όσο και στα παιδιά³¹⁻³⁴. Η παρούσα ανασκόπηση στηρίχθηκε στην παραπάνω βιβλιογραφία και περιλαμβάνει όλα τα νέα δεδομένα, όσον αφορά κυρίως τη διαγνωστική εκτίμηση αλλά και τις θεραπευτικές επιλογές για τη χρόνια κνίδωση (αποδίδεται πλέον με τον όρο *Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση*), με σκοπό να αποβεί χρήσιμη στους ιατρούς οι οποίοι καλούνται να αντιμετωπίσουν αυτούς τους ασθενείς στην καθημερινή κλινική πράξη.

2 Κλινικά χαρακτηριστικά - Ορολογία - Ταξινόμηση

Οι δερματικές βλάβες οι οποίες εμφανίζονται στην κνίδωση περιλαμβάνουν τους τυπικούς πομφούς ή και το αγγειοοίδημα που παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά τα οποία φαίνονται στον *πίνακα 1*. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν το 33 ~

67% των ασθενών με χρόνια αυθόρμητη κνίδωση παρουσιάζει πομφούς και αγγειοίδημα, το 29 ~ 65% παρουσιάζει μόνο πομφούς, ενώ το 1 ~ 13% παρουσιάζει μόνο αγγειοίδημα^[9]

Η κνίδωση γενικά, διακρίνεται στην **οξεία** (διαρκεί λιγότερο από 6 εβδομάδες) και στη **χρόνια** (διαρκεί περισσότερο από 6 εβδομάδες). Αυτό το χρονικό διάστημα των 6 εβδομάδων θεωρείται επαρκές για να αποκλεισθούν συνήθως οι περισσότερες γνωστές αιτίες οξείας κνίδωσης π.χ. φάρμακα, τροφές αλλεργιογόνα κ.τ.λ. Η Χρόνια Κνίδωση / ΧΚ (*Chronic Urticaria*) ταξινομείται ως εξής (πίνακας 2):^[13]

1. *Χρόνια Αυθόρμητη (ή Αυτόματη) Κνίδωση / ΧΑΚ (Chronic Spontaneous Urticaria)* όταν τα συμπτώματα (πομποί ή και αγγειοίδημα) εμφανίζονται από μόνα τους αυθόρμητα ή αυτόματα (από γνωστούς ή άγνωστους παράγοντες) και
2. *Χρόνια Αναπαραγωγική Κνίδωση (Chronic Inducible Urticaria)* όταν διαπιστώνεται ότι τα παραπάνω συμπτώματα προκαλούνται από κάποιον παράγοντα – ερέθισμα που μπορεί να αποδειχθεί ότι αναπαράγει τη νόσο, όπου συμπεριλαμβάνονται οι φυσικές κνιδώσεις (physical Urticaria) και άλλες μορφές κνίδωσης.^[14]

Πίνακας 1: Κλινικά Χαρακτηριστικά των πομφών της κνίδωσης και του αγγειοιδήματος

1. Πομποί

- Χαρακτηρίζονται από κεντρικό λείο οίδημα, ερυθρού ή ροζ χρώματος, διαφόρου μεγέθους ή σχήματος που περιβάλλεται από συνοδό ερύθημα
- Εμφανίζονται αυτόματα σε οποιαδήποτε επιφάνεια του δέρματος
- Σχεδόν πάντοτε παρουσιάζουν έντονο ή λιγότερο έντονο κνησμό
- Η παρουσία τους διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες (συνήθως περίπου 12 ώρες), πλην όμως επανεμφανίζονται αυθόρμητα ή αυτόματα σε άλλα σημεία του δέρματος

2. Αγγειοίδημα

- Χαρακτηρίζονται από οίδημα που περιλαμβάνει τον υποδόριο ή υποβλεννογόνο ιστό
- Συνήθως εμφανίζεται στα χείλη, στο πρόσωπο (ιδιαίτερα στις πειροφθαλμολογικές περιοχές), στα μαλακά μέρη των άνω-κάτω άκρων (παλάμες, πατούσες, δάχτυλα), στα γεννητικά όργανα και ευκαιριακά στη γλώσσα ή τον φάρυγγα (σχεδόν ποτέ όμως στον λάρυγγα)
- Είναι μάλλον περισσότερο επώδυνο, παρά κνησμώδες
- Η υποχώρηση του οιδήματος είναι περισσότερο αργή, συγκριτικά με τους πομπούς της κνίδωσης και μπορεί να απαιτηθεί χρονικό διάστημα μέχρι 72 ώρες για την αποδρομή

Η Χ.Α.Κ. διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: **(1)** όταν οφείλεται σε γνωστούς παράγοντες ή αιτίες π.χ. η αυτοανοσία (αποδίδεται με τον όρο Χ.Α.Κ. αυτοάνοσης αιτιολογίας) όταν καθορίζεται η παρουσία αυτοαντισωμάτων που ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα και **(2)** όταν οφείλεται σε άγνωστους παράγοντες που δεν είναι δυνατό να καθοριστούν και αποτελεί κλινική οντότητα που ήταν γνωστή με τον όρο *Χρόνια Ιδιοπαθής Κνίδωση / Χ.Ι.Κ. (Chronic Idiopathic Urticaria)* (πίνακας 2) ^[11]

Πίνακας 2: Ταξινόμηση και ορολογία της Χρόνιας Κνίδωσης ¹¹

Χρόνια Κνίδωση

A. Χρόνια αυθόρμητη (αυτόματη) κνίδωση (Chronic Spontaneous Urticaria)	B. Χρόνια αναπαραγωγική κνίδωση (Chronic Inducible Urticaria)
---	--

- | | |
|---|--|
| <p>1. Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση που οφείλεται σε γνωστούς παράγοντες ή αιτίες (Γνωστοί παράγοντες για τη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση αποτελούν π.χ. η αυτοανοσία που αποδίδεται με τον όρο <i>Αυτοάνοση Χρόνια Αυθόρμητη κνίδωση</i>, όταν διαπιστώνεται η παρουσία αυτοαντισωμάτων που ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα/βασεόφιλα. Άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται ως αιτίες ή προκαλούν επιδείνωση της νόσου ή/και τα δύο μαζί αποτελούν οι λοιμώξεις, οι προσθετικές ουσίες τροφών, οι ψυχολογικοί παράγοντες έντασης/ stress κ.λπ.)</p> | <p>1. Φυσικές Κνιδώσεις</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Συμπτωματικός δερμογραφισμός ii. Κνίδωση εκ ψύχους iii. Επιβραδυνόμενη εκ πίεσεως κνίδωση iv. Ηλιακή κνίδωση v. Κνίδωση εκ θερμότητας vi. Κνίδωση/Αγγειοοίδημα εκ δονήσεως |
| <p>2. Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση που οφείλεται σε αγνώστους παράγοντες ή αιτίες και αποδίδεται με τον όρο <i>Ιδιοπαθής Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση</i></p> | <p>2. Άλλοι τύποι Κνίδωσης</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Χολινεργική κνίδωση ii. Υδατογενής κνίδωση iii. Κνίδωση εξ επαφής iv. Αναφυλαξία/κνίδωση από άσκηση |

3 Επιδημιολογία

Η κνίδωση είναι ιδιαίτερα συχνή νόσος και φαίνεται ότι ο επιπολασμός της μπορεί να έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια συγκριτικά με το παρελθόν. Υπολογίζεται ότι περίπου το ένα στα τέσσερα άτομα (25% του γενικού πληθυσμού) μπορεί να εμφανίσει τουλάχιστον μία φορά κνίδωση (οξεία και χρόνια) κατά τη διάρκεια της ζωής του. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της Χ.Α.Κ. ανέρχεται στο 0,5~1% του γενικού πληθυσμού. Στα παιδιά ο αντίστοιχος επιπολασμός υπολογίζεται ότι είναι μικρότερος.^[13]

Η Χ.Α.Κ. μπορεί να εμφανισθεί σε όλες τις ηλικίες πλην όμως η μεγαλύτερη επίπτωση διαπιστώνεται μεταξύ 20~40 ετών, ενώ φαίνεται περισσότερο συχνή (τουλάχιστον διπλάσια) στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Μελέτες από εξειδικευμένα κέντρα αποδεικνύουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με Χ.Α.Κ. παρουσιάζουν τη νόσο για περισσότερο από 1 έτος, ενώ σημαντικός αριθμός ασθενών (τουλάχιστον 20%) παραμένουν συμπτωματικοί 5~10 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου. Η συνολική διάρκεια της Χ.Α.Κ. φαίνεται ότι μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που διαθέτουν τα εξής χαρακτηριστικά: **(1)** σοβαρότερη νόσο, **(2)** αγγειοοίδημα, **(3)** θετική δερματική δοκιμασία αυτόλογου όρου (αυτοαντιδραστικότητα/αυτοανοσία) και **(4)** συνδυασμό με κάποια φυσική κνίδωση.^[13]

4 Επιπτώσεις

Η βαρύτητα της Χ.Α.Κ. διαφοροποιείται σε μεγάλο βαθμό πλην όμως δεν υπάρχει αμφιβολία ότι γενικά η νόσος επηρεάζει δυσμενώς, σε μεγάλο βαθμό, την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η παραπάνω επίδραση στην ποιότητα ζωής είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των περισσότερων άλλων δερματικών νόσων και παρόμοια με εκείνη των ασθενών με σοβαρή στεφανιαία νόσο.^[13,35]

Η ψυχολογική ένταση (stress) μπορεί να δρα ως εκλυτικός παράγοντας ή/και παράγοντας επιδείνωσης σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. Αντίστροφα, η ίδια η Χ.Α.Κ. πιθανόν να προκαλέσει stress. Η πλειοψηφία των ασθενών με Χ.Α.Κ. υποφέρει από στέρηση ύπνου με σύνοδο αποτέλεσμα δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Αρκετοί ασθενείς με Χ.Α.Κ. παρουσιάζουν εκτός των άλλων ψυχιατρική συμπτωματολογία (κυρίως άγχος και κατάθλιψη), γεγονός το οποίο πρέπει πάντοτε

να λαμβάνεται υπόψη στην αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης η Χ.Α.Κ. ευθύνεται για σημαντική ελάττωση της απόδοσης στην εργασία (ενήλικες) ή στο σχολείο (παιδιά) καθώς και στην προσωπική ζωή αυτών των ασθενών. [36]

Η κλινική εκτίμηση – μέτρηση της δραστηριότητας της Χ.Α.Κ. αποτελούσε πάντοτε ένα πρόβλημα. Πρόσφατα καθιερώθηκε μια βαθμολογία της δραστηριότητας της νόσου (Urticaria Activity Score, UAS) που αποδεικνύεται ότι μπορεί να είναι χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη (πίνακας 3). Επίσης, τα ειδικά ερωτηματολόγια τα οποία χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με Χ.Α.Κ. μπορεί να βοηθήσουν επαρκώς στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου.¹¹

Πίνακας 3: Εκτίμηση της δραστηριότητας της κνίδωσης με βαθμολόγηση των πομφών και του κνησμού (Urticaria Activity Score, UAS)

Βαθμολογία	Πομφοί	Κνησμός
0	Κανένας	Καθόλου
1	Λίγοι (<20 πομφοί/24ώρο)	Ήπιος (είναι παρόν, αλλά δεν είναι ενοχλητικός)
2	Μέτριοι(20~50πομφοί/24 ώρο)	Μέτριος (ενοχλητικός αλλά δεν επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες ή τον ύπνο)
3	Πολλοί έντονοι (>50 πομφοί /24ώρο ή μεγάλες περιοχές τους σώματος με πομφούς)	Έντονος-σοβαρός (επηρεάζει σαφώς τις καθημερινές δραστηριότητες και τον ύπνο)

5 Παθογενετικοί μηχανισμοί

Τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα θεωρείται ότι αποτελούν τα κυρίαρχα δραστικά κύτταρα τα οποία ευθύνονται για την εκδήλωση των συμπτωμάτων στη Χ.Α.Κ. Τα παραπάνω κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν μια ποικιλία μεσολαβητών όπως είναι η ισταμίνη, τα λευκοτριένια⁽²⁾, οι προσταλαγδίνες, οι κυτταροκίνες, οι χημειοκίνες καθώς και άλλους προ-φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Αυτή η διαδικασία

οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, σε εξίδρωση υγρών, σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και σε συσώρευση άλλων δευτεροπαθών κυττάρων της φλεγμονής.^[26]

Στην παθογένεια της Χ.Α.Κ. έχουν διερευνηθεί και προτείνονται δύο πιθανοί μηχανισμοί. Ο ένας περιλαμβάνει την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι είτε του υποδοχέα υψηλής συγγένειας για την IgE (FcεRI) είτε της ίδιας της IgE. Ο παραπάνω μηχανισμός αυτοανοσίας θεωρείται ότι ευθύνεται περίπου για το 40-50% των περιπτώσεων της Χ.Α.Κ. (αυτοάνοσης αιτιολογίας). Ο άλλος μηχανισμός προτείνει ότι μπορεί να διαδραματίζει κάποιον ρόλο ενός είδους λειτουργικής διαταραχής η οποία χαρακτηρίζει τα βασεόφιλα κύτταρα των ασθενών με Χ.Α.Κ. Στην περίπτωση αυτή φαίνεται ότι υφίσταται δυσλειτουργία των ενδοκυττάρων οδών που ευθύνονται για την αποκοκκίωση των βασεοφίλων και των μαστοκυττάρων.^[37, 40]

6 Αιτιολογικοί παράγοντες

Οι κυριότεροι αιτιολογικοί-εκλυτικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για τη Χ.Α.Κ. φαίνονται στον πίνακα 4.^[7] Η αναγνώριση και τεκμηρίωση αυτών των παραγόντων πολλές φορές αποτελεί μια επίπονη και δύσκολη δοκιμασία, που περιλαμβάνει ένα εκτεταμένο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και η οποία σε αρκετές περιπτώσεις αποβαίνει άκαρπη με αποτέλεσμα την απογοήτευση κυρίως των ασθενών οι οποίοι δεν είναι δυνατόν να λάβουν πειστικές-κατανοητές εξηγήσεις όσον αφορά την αιτία ή τις αιτίες της νόσου.^[15,16]

Πίνακας 4^[7]: Αιτιολογικοί - εκλυτικοί παράγοντες της Χ.Α.Κ.

1. Φάρμακα
2. Τροφές
3. Πρόσθετα - ψευδοαλλεργιογόνα τροφών
4. Ψυχολογικοί παράγοντες - παράγοντες έντασης (stress)
5. Λοιμώξεις
6. Λοίμωξη από ελικοβακτήριο του πυλώρου (*Helicobacter pylori*)
7. Παρασιτικές λοιμώξεις
8. Συστηματικά νοσήματα
9. Κακοήθη νοσήματα (νεοπλάσματα)
10. Νοσήματα του θυροειδούς
11. Αυτοάνοση κνίδωση
12. Ιδιοπαθής κνίδωση

6.1 Φάρμακα

Τα φάρμακα ευθύνονται κυρίως για την οξεία κνίδωση και τις αναφυλακτικές αντιδράσεις. Θεωρητικά όλα τα φάρμακα τα οποία λαμβάνει ο ασθενής με Χ.Α.Κ., για οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα υγείας, μπορεί και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες για τη νόσο. Σε μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 3374 ασθενείς με Χ.Κ., οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν ως αιτία της νόσου μόνο σε 148 από αυτούς (4,4%). Στους παραπάνω 148 ασθενείς, το 59% (87/148) διαπιστώθηκε ότι υπεύθυνα ήταν τα παυσίπονα-αναλγητικά τύπου ασπιρίνης και *Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ)*.^[41] Έτσι, απαιτείται μεγάλη προσοχή όταν συστήνουμε τη διακοπή φαρμάκων ως πιθανή αιτία Χ.Α.Κ., ιδιαίτερα όταν αυτά χορηγούνται για συνυπάρχοντα σοβαρά νοσήματα. Επίσης στην αναζήτηση φαρμάκων τα οποία χορηγούνται στον ασθενή με Χ.Α.Κ. δεν πρέπει να αγνοούμε τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, βιταμινών και σκευασμάτων εναλλακτικής-ομοιοπαθητικής ιατρικής, παρά το γεγονός ότι δεν είναι γνωστός ο ρόλος που διαδραματίζουν ως πιθανή αιτία της νόσου.^[15,41]

Από τις διάφορες κατηγορίες φαρμάκων εκείνα που συσχετίζονται στενά με τη Χ.Α.Κ., με ή χωρίς αγγειοοίδημα και πρέπει οπωσδήποτε να αναζητείται η λήψη τους στο ιστορικό τους ασθενούς είναι : **(1)** η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ και **(2)** οι αναστολείς του *Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (α-MEA)*, οι οποίοι συνήθως μπορεί να προκαλέσουν αγγειοοίδημα.

6.2 Τροφές

Συνήθως οι τροφές προκαλούν συστηματικές αναφυλακτικές αντιδράσεις και οξεία κνίδωση, κυρίως στα παιδιά. Οι ασθενείς με Χ.Α.Κ. συχνά ενοχοποιούν διάφορες τροφές και προσπαθούν να τις συνδυάσουν με τα συμπτώματα της νόσου. Επίσης, αρκετοί ιατροί συνιστούν σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. κάποιο είδος δίαιτας ποικίλου περιεχομένου και διάρκειας στην προσπάθειά τους να ελαττώσουν την έκθεση των ασθενών στα τροφικά αλλεργιογόνα και υποτίθεται να μειώσουν τα συμπτώματα της νόσου. Πολλές φορές οι δίαιτες αυτές είναι εξαντλητικές και καθίστανται ακόμη και επικίνδυνες για την υγεία των ασθενών, χωρίς φυσικά να είναι αποτελεσματικές. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι εξαιρετικά

σπάνια οι τροφές μπορεί να ενοχοποιηθούν ως αιτιολογικός παράγοντας στη Χ.Α.Κ., ενώ ο Kaplan²⁷ χαρακτηριστικά αναφέρει ότι το θέμα αυτό αποτελεί έναν από τους μύθους που έχουν συνδεθεί με τη νόσο.

6.3 Πρόσθετα - ψευδοαλλεργιογόνα τροφών

Οι προσθετικές ουσίες των τροφών, όπως είναι τα βενζοϊκά, τα σαλικυλικά καθώς και τα ψευδοαλλεργιογόνα που περιέχονται στις τροφές, όπως είναι οι τεχνητές χρωστικές, τα συντηρητικά, τα ενισχυτικά γεύσης, τα αρωματικά συστατικά και οι φαινόλες, έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως παλαιότερα ως αιτιολογικοί παράγοντες στη Χ.Α.Κ. Το θέμα αυτό θεωρείται μάλλον αμφιλεγόμενο αφού σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς οι παραπάνω ουσίες, τουλάχιστον σε ένα σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών με Χ.Α.Κ., μπορεί να αποτελέσουν αιτία της νόσου (με αποτέλεσμα η ειδική - κατάλληλη δίαιτα να αποδώσει ευνοϊκά αποτελέσματα), ενώ σύμφωνα με άλλους τελικά ο ρόλος τους είναι ανύπαρκτος.

6.4 Ψυχολογικοί παράγοντες - παράγοντες έντασης (stress)

Ο Kaplan^[27] χαρακτηριστικά αναφέρει ότι η Χ.Α.Κ. σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να θεωρείται ψυχοσωματικό νόσημα, ως αποτέλεσμα της επίδρασης του stress. Όμως, επίσης δεν μπορεί να αγνοηθεί το γεγονός ότι η ίδια η Χ.Α.Κ. προκαλεί σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση ενώ αντίθετα ότι και το stress φαίνεται να αποτελεί παράγοντα πυροδότησης ή και επιδείνωσης της νόσου. Ο μηχανισμός μπορεί να συσχετίζεται με διαταραχή της ρύθμισης του υποδοχέα *CRH-HI* (*Corticotrophin – releasing hormone, CHR*) που προάγει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων του δέρματος διαμέσου της συγκεκριμένης ορμόνης.⁴²

6.5 Λοιμώξεις

Οι ιογενείς συνήθως λοιμώξεις, ιδιαίτερα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κυρίως στα παιδιά, μπορεί να πυροδοτήσουν επεισόδια οξείας κνίδωσης ή επιδείνωση της Χ.Α.Κ.^{43,44} Άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως ηπατίτιδα Α, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, λοίμωξη από ιό Epstein-Bar (EBV) και από ιό έρπητα

μπορεί να έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση Χ.Α.Κ., πλην όμως αυτό είναι μάλλον σπάνιο και συνήθως οι δερματικές βλάβες που προκύπτουν δεν έχουν τον τυπικό χαρακτήρα της κνίδωσης π.χ. από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C, η κλινική εικόνα που προκύπτει είναι κυρίως εκείνη της κνιδωτικής αγγειίτιδας παρά της Χ.Α.Κ.

Ο ρόλος των χρόνιων λοιμώξεων, που ενοχοποιούνται βακτηρίδια και μύκητες (π.χ. σηπτική κατάσταση οδόντων, παραρρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις, του ουροποιητικού συστήματος, μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος, αποικισμό του εντέρου από *Candida*) στην πρόκληση Χ.Α.Κ. είναι εξαιρετικά αμφιλεγόμενος. Εφόσον οι παραπάνω παθογόνοι μικροοργανισμοί διαπιστωθούν πρέπει να θεραπεύονται, πλην όμως οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Κ. δεν είναι απαραίτητο να υποβάλλονται σε εκτεταμένο - εξονυχιστικό έλεγχο προς αυτήν την κατεύθυνση.

6.6 Λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του Πυλώρου (ΕΠ)

Ο ρόλος της λοίμωξης του γαστρεντερικού συστήματος από το ΕΠ ως πιθανή αιτία Χ.Α.Κ., σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, μπορεί να είναι σημαντικός με αποτέλεσμα η εξάλειψη του εν λόγω παθογόνου μικροοργανισμού (εφόσον διαπιστωθεί) ίσως να οδηγήσει σε εξάλειψη της Χ.Α.Κ. Η άποψη αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλους ερευνητές και έτσι το θέμα αυτό χαρακτηρίζεται τουλάχιστον ως αμφιλεγόμενο. Σύμφωνα με τον Kaplan²⁷ η αναζήτηση του ΕΠ σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. δεν έχει κανένα νόημα και αποτελεί έναν από τους μύθους που συσχετίζονται με την αιτιολογία της Χ.Α.Κ.

6.7 Παρασιτικές Λοιμώξεις

Οι παρασιτικές λοιμώξεις του εντέρου σπάνια θεωρούνται ως αιτία της Χ.Α.Κ. πλην όμως θα είχε κάποιο νόημα να αναζητηθούν τουλάχιστον σε ασθενείς οι οποίοι διαβιώνουν, ή στο ιστορικό τους αναφέρεται πρόσφατο ταξίδι σε τροπικές - υποτροπικές χώρες.

6.8 Συστηματικά νοσήματα

Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με Χ.Α.Κ. δεν διαπιστώνεται κάποιο υποκείμενο συστηματικό νόσημα. Σε μια ανασκόπηση 6462 ασθενών με Χ.Α.Κ. μόνο σε 105 από αυτούς (1,6%) διαπιστώθηκε ως αίτιο κάποιο συστηματικό νόσημα. Συγκεκριμένα διαγνώστηκαν τα εξής νοσήματα ⁴¹ :

- ◆ Δερματική αγγειίτιδα (60 ασθενείς)
- ◆ Νοσήματα του θυρεοειδούς (17 ασθενείς)
- ◆ Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (7 ασθενείς)
- ◆ Άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού (16 ασθενείς)
- ◆ Κάποιο είδος παραπρωτεϊναιμίας (3 ασθενείς)

6.9 Κακόηθη νοσήματα (νεοπλάσματα)

Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να συσχετίζουν τη Χ.Α.Κ. με την παρουσία νεοπλασμάτων. Έτσι, είναι γεγονός ότι δεν απαιτείται ενδελεχής έλεγχος για να διαπιστωθεί τυχόν υποκείμενο κακόηθες νόσημα, τουλάχιστον στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με Χ.Α.Κ. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 6462 ασθενών με Χ.Α.Κ. διαπιστώθηκε συσχέτιση ανάμεσα σε νεοπλασίες και την έναρξη κνίδωσης, μόνο σε 10 ασθενείς (τα περιστατικά αφορούσαν οξεία μυελοειδή λευχαιμία, καρκίνο του μαστού, καρκίνο νεφρών και ερυθραιμία). ^[41]

6.10 Νοσήματα του θυρεοειδούς

Η Χ.Α.Κ. έχει διαπιστωθεί τόσο στον υποθυρεοειδισμό όσο και στον υπερθυρεοειδισμό καθώς και σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Εκτιμάται ότι περίπου 1/5 των ασθενών με Χ.Α.Κ. παρουσιάζουν αντιθυρεοειδικά αντισώματα, ενώ στο γενικό πληθυσμό ο αντίστοιχος αριθμός δεν ξεπερνά το 6%. ^[9,40]

Σε αυτούς τους ασθενείς συνήθως διαπιστώνονται αυτοαντισώματα τα οποία στρέφονται απευθείας κατά των πρωτεϊνών του θυρεοειδούς αδένου, ενώ ο ασθενής είναι ευθυρεοειδικός. Ορισμένοι από τους ασθενείς με θυρεοειδικά αυτοαντισώματα

παρουσιάζουν επίσης αυτοαντισώματα κατά του FcεRI, χωρίς όμως αυτό να ισχύει για όλους. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς τα παραπάνω θυρεοειδικά αυτοαντισώματα μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή του θυρεοειδούς που οδηγεί στην απελευθέρωση κυτταροκινών οι οποίες τελικά ελαττώνουν την ουδό των μαστοκυττάρων για την απελευθέρωση μεσολαβητών. Άλλοι ερευνητές ισχυρίζονται ότι τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα αποτελούν απλώς δείκτες της αυτοανοσίας.^[40]

6.11 Αυτοάνοση χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (Α.Χ.Α.Κ.)

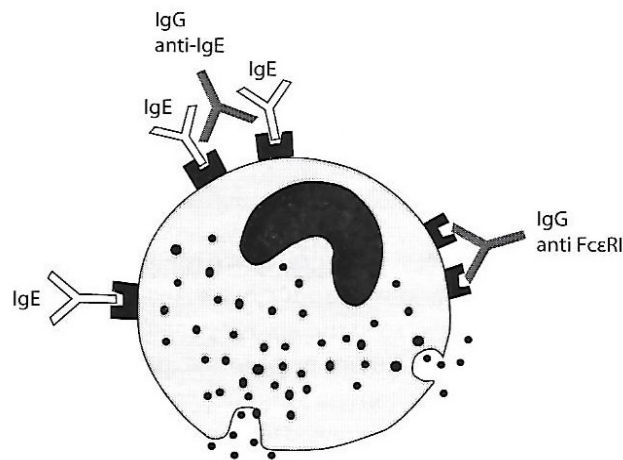
Εκτιμάται ότι περίπου στο 40-50% των ασθενών με Χ.Α.Κ., η νόσος έχει αυτοάνοση προέλευση. Τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στον ορό των ασθενών με Χ.Α.Κ. ανήκουν στην κατηγορία των IgG (κυρίως ισότυποι IgG₁ και IgG₃ που διαθέτουν τη λειτουργική ικανότητα για την απελευθέρωση ισταμίνης) είτε συνήθως (35-40%) κατά της α-αλυσίδας του FcεRI (IgG anti- FcεRI) ή λιγότερο συχνά (5-10%) κατά της IgE (IgE anti-IgE), που ευρίσκονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων με τελικό αποτέλεσμα την αποκοκκίωση των παραπάνω κυττάρων και την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (σχήμα 1).
[18,20,26]

Η αυτοάνοση προέλευση της Χ.Α.Κ. ενισχύεται από το γεγονός της παρουσίας τόσο των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων όσο και άλλης κατηγορίας αυτοαντισωμάτων στους ασθενείς που η νόσος χαρακτηρίζεται ως Α.Χ.Α.Κ. Σε μια πρόσφατη εξαιρετικά ενδιαφέρουσα μελέτη από το Ισραήλ οι ερευνητές διαπίστωσαν σε μια μεγάλη πληθυσμιακή ομάδα ασθενών με Χ.Κ. τα εξής:

- 1) Η Χ.Κ. συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για παρουσία υποθυρεοειδισμού, υπερθυρεοειδισμού και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.
- 2) Οι γυναίκες ασθενείς με Χ.Κ. παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση για εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων (ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjögren, κοιλιοκάκη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο) κατά τη διάρκεια 10 ετών, μετά από διάγνωση της Χ.Κ.
- 3) Ευρήματα όπως υψηλός μέσος όγκος αιμοπεταλίων, θετικός ρευματοειδής παράγοντας και αντιπυρηνικά αντισώματα διαπιστώθηκαν σαφώς σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με Χ.Κ., συγκριτικά με άτομα χωρίς τη νόσο.

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σχέση ανάμεσα στη Χ.Κ. και τα κύρια αυτοάνοσα νοσήματα είναι ιδιαίτερα στενή.^[45]

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με Α.Χ.Α.Κ. μπορεί να εκδηλώσουν μια περισσότερο σοβαρή (π.χ. συνοδεύεται συχνά από αγγειοίδημα) και παρατεταμένη στη διάρκεια νόσο συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους η Χ.Α.Κ. δεν συνοδεύεται από αυτοάνοσο υπόστρωμα⁴⁶. Οι βιοψίες δέρματος δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ευρύτερες κατηγορίες Χ.Α.Κ. (με ή χωρίς αυτοαντισώματα), ενώ, προς το παρόν τουλάχιστον, δεν είναι γνωστό κατά πόσον υπάρχει διαφοροποίηση σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Όμως, είναι γεγονός ότι η παρουσία αυτοανοσίας στη Χ.Α.Κ. (Α.Χ.Α.Κ.) φαίνεται ότι μπορεί να κατευθύνει τον θεράποντα ιατρό περισσότερο προς την κατεύθυνση για την επιλογή χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών παραγόντων κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή - επίμονη νόσο που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στη χορήγηση Η₁-αντιισταμινικών.
[19]



Σχήμα 1. Λειτουργικά αυτοαντισώματα στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση: IgG - antiFceRI και IgG anti-IgE Ανατύπωση από 46

6.12 Ιδιοπαθής χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (Ι.Χ.Α.Κ.)

Όταν παρά τον απαραίτητο έλεγχο στη Χ.Α.Κ. αποκλεισθεί η περίπτωση της αυτοανοσίας (Α.Χ.Α.Κ.) και η εμπλοκή άλλων πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, η νόσος χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής (Ι.Χ.Α.Κ.) στην οποία ο μηχανισμός παραμένει

επί της ουσίας άγνωστος. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους η νόσος χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής ανέρχεται σε 50~60% των ασθενών με Χ.Α.Κ. ^[9]

7 Διαγνωστικός έλεγχος

Η διάγνωση της Χ.Α.Κ. στηρίζεται στην κλινική εξέταση και στη λήψη λεπτομερούς- αναλυτικού ιστορικού. Πολλές φορές από το ιστορικό αναγνωρίζονται διάφοροι αιτιολογικοί - εκλυτικοί παράγοντες με αποτέλεσμα να αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμο για την καθοδήγηση του απαραίτητου διαγνωστικού ελέγχου. Οι ερωτήσεις οι οποίες πρέπει να περιλαμβάνονται στο ιστορικό που λαμβάνεται από ασθενείς με Χ.Α.Κ. φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 5. ^[11]

Πίνακας 5: Ερωτήσεις που πρέπει να περιλαμβάνονται στη λήψη του ιστορικού σε ασθενείς με Χ.Α.Κ.

- Χρόνος έναρξης νόσου
- Συχνότητα και διάρκεια εμφάνισης των πομφών
- Ημερήσια διακύμανση
- Συσχέτιση με τα Σαββατοκύριακα, τις διακοπές και τα ταξίδια (εσωτερικό, εξωτερικό)
- Μορφή, σχήμα, εμφάνιση και κατανομή των δερματικών βλαβών (πομποί)
- Συσχετιζόμενη παρουσία αγγειοοιδήματος
- Συνοδά συμπτώματα των δερματικών βλαβών (πομποί) π.χ. κνησμός, πόνος
- Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για ατοπική νόσο (ατοπικό έκζεμα, τροφική αλλεργία, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα) και κνίδωση
- Ιστορικό για προηγούμενη ή τρέχουσα λοιμογόνο νόσο, συστηματική νόσο και κακοήθη νόσο
- Ιστορικό για ψυχοσωματική ή ψυχιατρική νόσο
- Συσχέτιση με φυσικούς παράγοντες (μηχανική πίεση του δέρματος, κρύο, θερμότητα κ.λ.π) ή σωματική νόσο
- Χειρουργικές επεμβάσεις και συμβάματα κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της επέμβασης
- Συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα
- Χρήση φαρμάκων (ασπιρίνη, NSAIDs, αντιμικροβιακά, ορμόνες, υπατικά-καθαρτικά, ωτικές και οφθαλμικές σταγόνες, σκευάσματα ομοιοπαθητικής ή εναλλακτικής ιατρικής)
- Συσχέτιση με τροφές και τα πρόσθετα – ψευδοαλλεργιογόνα τροφών
- Συσχέτιση με την έμμηνο ρύση
- Καπνιστικές συνήθειες
- Είδος της εργασίας
- Συνήθειες ευχαρίστησης (hobbies)
- Ψυχολογικοί παράγοντες – παράγοντες έντασης (stress)
- Αντιδράσεις σε νυγμούς εντόμων και υμενόπτερων
- Ποιότητα ζωής και ψυχολογική επιβάρυνση που συσχετίζονται με την παρουσία της κνίδωσης
- Προηγούμενες εργαστηριακές εξετάσεις και έλεγχος για την κνίδωση ή άλλη νόσο
- Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή για την κνίδωση και ο βαθμός ανταπόκρισης

Οι εξετάσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνονται στον εργαστηριακό έλεγχο (in vivo in και vitro) της Χ.Α.Κ., αφορούν τόσο αυτές που κρίνονται ως απαραίτητες (εξετάσεις ρουτίνας), όσο και άλλες οι οποίες χαρακτηρίζονται ως περισσότερο ειδικές (εξετάσεις που πρέπει να κατευθύνονται σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση και το ιστορικό) παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 6 και περιγράφονται συνοπτικά στις παρακάτω υποενότητες. Το θέμα αυτό αποτελεί συχνά πεδίο αντιπαράθεσης αφού αρκετοί ιατροί αρκούνται μόνο σε έναν περιορισμένο αριθμό διαγνωστικών εξετάσεων, ενώ άλλοι υποβάλλουν τον ασθενή σε εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο. [9,15,16,19,23-25,40]

Πίνακας 6: Εξετάσεις (in vivo in και vitro) για τη Χ.Α.Κ.

Πιθανές απαραίτητες εξετάσεις (ρουτίνας)	Πιθανές εξετάσεις που πρέπει να διενεργούνται ανάλογα με το ιστορικό και την κλινική εικόνα
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Γενική αίματος – λευκά αιμοσφαίρια – τύπος λευκών ◆ Γενική ούρων ◆ Λειτουργία – αυτοανοσία θυρεοειδούς (T₃, T₄, TSH, αντιθυρεοειδικά αντισώματα /anti-TPO, anti-TG) ◆ Δερματική δοκιμασία αυτόλογου ορού ◆ Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων in vitro π.χ. μέθοδος απελευθέρωσης μεσολαβητών από τα βασεόφιλα κ.λπ. (διενεργούνται μόνο από ορισμένα κέντρα) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Δερματικές δοκιμασίες νυγμού (prick) ή/και RAST σε κοινά αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα και τρόφιμα) ◆ Εξετάσεις για παράσιτα (παρασιτολογική κοπράνων, ορολογικές μέθοδοι) ◆ Πλήρης αιματολογικός έλεγχος και έλεγχος βιοχημείας (συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων του ήπατος) ◆ Εξετάσεις για ηπατίτιδα Β και C ◆ Πρωτεΐνες ορού και ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgM, IgA, IgE) ◆ Ρευματοειδής παράγοντας (Ra-test) ◆ Αντιτυρηνικά αντισώματα (ANA) και άλλα αυτοαντισώματα ◆ Έλεγχος συμπληρώματος (C₃, C₄, CH₅₀) ◆ Μέτρηση αναστολέα C₁ – εστεράσης ◆ Προκλήσεις για φυσικές κνιδώσεις ◆ Έλεγχος για Helicobacter Pylori ◆ Δίαιτες αποκλεισμού (τροφές και πρόσθετα - ψευδοαλλεργιογόνα τροφών) ◆ Κρυοσφαιρίνες ορού ◆ Απεικονιστικός έλεγχος ◆ Βιοψία δέρματος

7.1 Γενικές αίματος – λευκά αιμοσφαίρια/ τύπος λευκών

Η βασηοπενία αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά ευρήματα κυρίως της ενεργού ΧΑΚ. Ο αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων μπορεί να έχει σχέση με υποκείμενη παρασιτική λοίμωξη και σε ορισμένες περιπτώσεις με αντιδράσεις που οφείλονται στα φάρμακα. Στην κνιδωτική αγγειίτιδα δεν αποκλείεται να διαπιστωθεί

αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων κυττάρων. Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων μπορεί να είναι αυξημένος ως δείκτης φλεγμονώδους νόσου.

7.2 Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Σε ασθενείς με ΧΑΚ η σημαντική αύξηση της ΤΚΕ ή/και της CRP μπορεί να συσχετίζεται με υποκείμενο συστηματικό νόσημα όπως χρόνια λοίμωξη, αγγειίτιδα, παραπρωτεΐναιμία και κακοήθεια.

7.3 Γενική ούρων

Η ανίχνευση πυοσφαιρίων, αιματουρίας και πρωτεϊνουρίας θα βοηθήσει προς την κατεύθυνση του ελέγχου για παρουσία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ή πιθανή συμμετοχή των νεφρών σε υποκείμενο συστηματικό νόσημα π.χ αγγειίτιδα.

7.4 Έλεγχος λειτουργίας – αυτοανοσίας του θυρεοειδούς

Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς (T₃, T₄, TSH) και της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς (αντιμικροσωματικά και αντιθυρεοειδικά αντισώματα) πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις απαραίτητες ή βασικές εξετάσεις (ρουτίνας) λόγω της στενής συσχέτισης ανάμεσα στα νοσήματα του θυρεοειδούς και τη Χ.Α.Κ. Η παρουσία αυξημένων τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων είναι ενδεικτική ότι η Χ.Α.Κ. πιθανόν να έχει αυτοάνοση προέλευση.^[9] Σύμφωνα με άλλους συγγραφείς ο έλεγχος λειτουργίας – αυτοανοσίας του θυρεοειδούς μπορεί να περιορίζεται σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. οι οποίοι είτε σε κλινικό επίπεδο είναι ύποπτοι για θυρεοειδική νόσο, ιδιαίτερα σε γυναίκες, είτε παρουσιάζουν οικογενειακό ιστορικό για νοσήματα του θυρεοειδούς ή στο ιστορικό τους αναφέρεται άλλο αυτοάνοσο νόσημα.^[19]

7.5 Δερματική δοκιμασία αυτόλογου ορού (Δ.Δ.Α.Ο.)

Η διαδικασία της Δ.Δ.Α.Ο. περιλαμβάνει την ενδοδερμική δερματική δοκιμασία με τον ορό από τον ίδιο τον ασθενή με Χ.Α.Κ. Το θετικό αποτέλεσμα της Δ.Δ.Α.Ο.

(σύμφωνα με την αντίδραση του πομφού και του ερυθήματος) θεωρείται ότι είναι ενδεικτικό για την παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων (anti-FcεRI, anti-IgE).

Οι Konstantinou et al⁴⁷ μελέτησαν βιβλιογραφία για τη Δ.Δ.Α.Ο. στη Χ.Α.Κ. και κατέληξαν στα συμπεράσματα που φαίνονται στον *πίνακα 7*.

7.6 In vitro μέθοδοι ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων

Προς το παρόν η πλέον αξιόπιστη in vitro για την ανίχνευση ειδικών αυτοαντισωμάτων (anti-FcεRI, anti-IgE) σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. στηρίζεται στη δυνατότητα απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα του δότη και είναι γνωστή ως δοκιμασία απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα (Basophil Histamine Release Assay / BHRA). Επίσης χρησιμοποιείται η δοκιμασία απελευθέρωσης ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα (MCHRA) καθώς και άλλες ανοσολογικές μέθοδοι (Western Blot /WB, ELISA)

Οι Konstantinou et al^[48] που αποτέλεσαν πρόσφατα μια ομάδα εργασίας και μελέτησαν τη βιβλιογραφία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι για τον καθορισμό και τη διάγνωση της Χ.Α.Κ. ως αυτοάνοση νόσο (Α.Χ.Α.Κ.) πρέπει να διαπιστώνεται το θετικό αποτέλεσμα από συνδυασμό in vivo και in vitro μεθόδων (Δ.Δ.Α.Ο. και BHRA ή και WB, ELISA αντίστοιχα).

Πίνακας 7: Ο ρόλος της Δερματικής Δοκιμασίας Αυτόλογου Ορού (Δ.Δ.Α.Ο.) στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (Χ.Α.Κ.)

1. Η Δ.Δ.Α.Ο. αποτελεί μια in vitro μέθοδο ελέγχου για την εκτίμηση της αυτοαντιδραστικότητας (autoreactivity) παρά για την αυτοάνοση Χ.Α.Κ. (autoimmune chronic spontaneous urticaria)
2. Απαιτείται προσοχή για τον καθορισμό της θετικής Δ.Δ.Α.Ο.: πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον 1,5 mm διαφορά στη μέση διάμετρο πομφού ανάμεσα στη Δ.Δ.Α.Ο. και την αρνητική δοκιμασία ελέγχου (negative control), ενώ επιπλέον πρέπει να διαπιστωθεί ερυθρότητα περίξ του πομφού
3. Μια αρνητική Δ.Δ.Α.Ο. μπορεί αξιόπιστα να αποτελέσει τη μέθοδο αποκλεισμού της παρουσίας λειτουργικών αυτοαντισωμάτων, τα οποία ανιχνεύονται με την in vitro μέθοδο της δοκιμασίας απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα (Basophil Histamine Release Assay /BHRA)
4. Ιδανικά μια θετική Δ.Δ.Α.Ο. πρέπει να διενεργείται σε συνδυασμό με τη BHRA και in vitro ανοσολογικές μεθόδους για να αποδειχθεί η λειτουργικότητα και η ειδικότητα των αυτοαντισωμάτων
5. Κάθε επιστημονικό κέντρο που χρησιμοποιεί τη Δ.Δ.Α.Ο. θα πρέπει ιδανικά να το καθιστά έγκυρο με τη χρήση τυποποιημένης BHRA για να επιβεβαιώνεται ότι η θετική προγνωστική αξία και η αρνητική αξία είναι συγκρίσιμα με άλλα κέντρα
6. Μια θετική Δ.Δ.Α.Ο. μπορεί να εξασφαλίσει στον ιατρό μια πρόσθετη ένδειξη ότι

περισσότερο πρόιμα μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση ενός ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου (π.χ. κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη, Omalizumab). Όμως προς το παρόν τουλάχιστον δεν υπάρχουν στη διάθεσή μας ελεγχόμενες μελέτες (τυχαιοποιημένες διπλές- τυφλές, ελεγχόμενες με placebo) οι οποίες ενισχύουν αυτήν την άποψη

7.7 Δερματικές δοκιμασίες νυγμού (Δ.Δ.Ν.)

Οι Δ.Δ.Ν. (skin prick tests) μπορεί να διεξαχθούν σε μια σειρά από βασικά αεροαλλεργιογόνα του περιβάλλοντος και τροφικά αλλεργιογόνα. Ειδικότερα, όταν υπάρχει υποψία τροφικής αλλεργίας σε ασθενείς με Χ.Α.Κ., το αρνητικό αποτέλεσμα των Δ.Δ.Ν. σε τροφικά αλλεργιογόνα μπορεί να ενισχύσει σημαντικά τη διάγνωση προς την κατεύθυνση ότι αυτές οι τροφές δεν ευθύνονται για τα συμπτώματα της νόσου και να βοηθήσει στο να μην υποβληθεί ο ασθενής σε άσκοπες δίαιτες.

7.8 Εξετάσεις για παράσιτα

Σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. και ανεξήγητη ηωσινοφιλία στο περιφερειακό αίμα ή/και αρκετά υψηλή τιμή ολικής ανοσοσφαιρίνης Ε (IgE) ορού, ιδιαίτερα όταν στο ιστορικό αναφέρεται ταξίδι σε τροπικές - υποτροπικές χώρες, επιβάλλεται ο έλεγχος για παράσιτα με τη διενέργεια εξέτασης κοπράνων (αναζήτηση κύστεων, ωαρίων και παρασίτων) ενώ εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ορολογικές μέθοδοι.

7.9 Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

Σε περίπτωση υποψίας για πιθανή υποκείμενη παρουσία συστηματικού νοσήματος μπορεί να διενεργηθεί ένας πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βιοχημείας του ήπατος και τον έλεγχο για ηπατίτιδα Α, Β και C) καθώς και έλεγχος για τις πρωτεΐνες ορού και τις ανοσοσφαιρίνες (IgM, IgA και IgE). Ειδικότερα, σε περίπτωση υποψίας για πιθανή υποκείμενη παρουσία αυτοάνοσου ή/και αυτοφλεγμονώδους νοσήματος μπορεί να αναζητηθούν ο ρευματοειδής παράγοντας (Ra-test), τα αντιτυρηνικά αντισώματα (AN.A.) καθώς και άλλα αυτοαντισώματα.

7.10 Προκλήσεις (σε φυσικές κνιδώσεις)

Σε περίπτωση συνύπαρξης Χ.Α.Κ. και φυσικών κνιδώσεων η διάγνωση των τελευταίων επιβεβαιώνεται με την αντίστοιχη δοκιμασία πρόκλησης που περιγράφεται αναλυτικά στη βιβλιογραφία.^[49,50] Σε δευτεροπαθή κνίδωση εκ ψύχους επιβάλλεται η μέτρηση των επιπέδων των κρυσφαιρινών.

7.11 Έλεγχος συμπληρώματος

Η ανεπάρκεια του αναστολέα του πρώτου κλάσματος του συμπληρώματος (C₁-Inhibitor), που προκαλεί κληρονομικό ή επίκτητο αγγειοοίδημα, δεν σχετίζεται με εκδήλωση κνίδωσης, με αποτέλεσμα να μην χρειάζεται η μέτρηση αυτού. Αντίθετα, σε ασθενείς με μεμονωμένο αγγειοοίδημα (χωρίς κνίδωση) ο αρχικός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει τη μέτρηση C₄ και όταν το κλάσμα αυτό του συμπληρώματος είναι χαμηλό επιβάλλεται η μέτρηση του C₁-Inhibitor. Επίσης σε υποψία κνιδωτικής αγγειίτιδας επιβάλλεται η μέτρηση των C₃-και C₄.

7.12 Έλεγχος για το ΕΠ (Helicobacter pylori)

Παρά το γεγονός ότι το θέμα της συσχέτισης της λοίμωξης από Ε.Π. και της Χ.Α.Κ. παραμένει τουλάχιστον αμφιλεγόμενο, μπορεί σε ορισμένους ασθενείς με Χ.Α.Κ., σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική συμπτωματολογία, να διενεργηθεί κατάλληλος έλεγχος για λοίμωξη από Ε.Π.

7.13 Δίαιτες αποκλεισμού (τροφές και πρόσθετα ψευδοαλλεργιογόνα τροφών)

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι στη Χ.Α.Κ., τόσο σε διαγνωστικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο αντιμετώπισης, οι δίαιτες αποκλεισμού που περιλαμβάνουν συγκεκριμένες τροφές και πρόσθετα ψευδοαλλεργιογόνα τροφών δεν είναι αξιόπιστες και μάλλον είναι προτιμότερο να μην εφαρμόζονται.

7.14 Βιοψία δέρματος

Οπωσδήποτε η βιοψία δέρματος δεν αποτελεί μια εξέταση ρουτίνας στη Χ.Α.Κ., πλην όμως μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο διαγνωστικό βοήθημα στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στον πίνακα 8.^[9,16]

Πίνακας 8: Περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να σκεφθούμε τη διενέργεια βιοψίας δέρματος, ως πιθανό διαγνωστικό βοήθημα

1. Ατυπες μη κνιδωτικού χαρακτήρα δερματικές βλάβες
2. Δερματικές βλάβες οι οποίες παραμένουν εντοπισμένες στην ίδια θέση για περισσότερο από 24-36 ώρες
3. Δερματικές βλάβες οι οποίες συσχετίζονται με άλγος, πετέχειες ή και πορφύρα
4. Σε υποψία κνιδωτικής αγγειίτιδας
5. Παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων π.χ. πυρετός, αρθραλγία ή αρθρίτιδα κ.τ.λ.
6. Σημαντικά αυξημένη Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ) ή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)
7. Έλλειψη ανταπόκρισης στη χορήγηση H₁-Αντιισταμινικών φαρμάκων

7.15 Απεικονιστικός έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος π.χ. ακτινογραφία ή αξονική παραρρινίων κόλπων, ακτινογραφία ή αξονική θώρακα, υπερηχογράφημα ή αξονική άνω - κάτω κοιλίας κ.τ.λ., για πιθανή εστιακή λοίμωξη ή άλλη εξεργασία δεν έχει κανένα νόημα σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. παρά μόνο όταν από το ιστορικό, την κλινική εικόνα, την κλινική εξέταση και τις άλλες εξετάσεις προκύπτουν σαφείς ενδείξεις.

8 Διαφορική διάγνωση

Η συνύπαρξη Χ.Α.Κ. και φυσικών κνιδώσεων, κυρίως δερμογραφισμού και επιβραδυνόμενης εκ πίεσεως κνίδωσης, αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο που δημιουργεί πολλές φορές διαγνωστικά προβλήματα. Όλοι οι ασθενείς με Χ.Α.Κ. πρέπει να ελέγχονται για δερμογραφισμό. Σε σοβαρές περιπτώσεις δερμογραφισμού οι ασθενείς παρουσιάζουν πομφούς σχεδόν καθημερινά για μήνες ή και χρόνια. Οι πομποί έχουν συνήθως γραμμική εμφάνιση πλην όμως μπορεί να λάβουν οποιοδήποτε σχήμα και διαρκούν 1/2 ~ 2 ώρες σε αντίθεση με τους πομφούς της Χ.Α.Κ. που διαρκούν πολύ περισσότερο (μέχρι 24 ώρες). Μια άλλη περίπτωση φυσικής κνίδωσης που μπορεί να συνυπάρχει με τη Χ.Α.Κ. είναι η επιβραδυνόμενη

εκ πίεσεως κνίδωση η οποία αναγνωρίζεται από τα κλινικά χαρακτηριστικά και επιβεβαιώνεται από την αντίστοιχη δοκιμασία πρόκλησης.^[15,16]

Στον *πίνακα 9* παρουσιάζονται τα κύρια χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διάκριση της κνίδωσης από άλλα δερματικά νοσήματα τα οποία εμφανίζονται με κνιδωτικές βλάβες καθώς και από συστηματικά νοσήματα ή σύνδρομα που μπορεί να εκδηλωθούν με κνιδωτικές βλάβες. Έτσι, η διαφορική διάγνωση της Χ.Α.Κ. πρέπει να περιλαμβάνει τόσο τα δερματικά νοσήματα τα οποία παρουσιάζουν κνιδωτικές βλάβες (*πίνακας 10*) όσο και τα συστηματικά νοσήματα/ σύνδρομα που μπορεί να εμφανίσουν δερματικές βλάβες τύπου κνίδωσης (*πίνακας 11*).^[29, 51-55]

Πίνακας 9 : Κύρια χαρακτηριστικά τα οποία βοηθούν στη διάκριση των πομφών της κοινής κνίδωσης/ χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης από τις αντίστοιχες δερματικές βλάβες τύπου “ κνίδωσης” που μπορεί να εμφανίζονται σε άλλα νοσήματα (δερματικά ή συστηματικά) ^[51-54]

Κοινή Κνίδωση / Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση		Κνιδωτικού τύπου βλάβες (ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω)
Μόνο τυπικοί πομποί	Ατυπου χαρακτήρα “πομποί”	
1. Ερυθματώδεις, οιδηματώδεις βλάβες	1. Περισσότερο διηθημένες πλάκες	
2. Μεταναστευτικοί (παραμένουν στο ίδιο σημείο <24-36 ώρες και επανεμφανίζονται σε άλλη περιοχή του δέρματος)	2. Παραμένουν στο ίδιο σημείο >24-36 ώρες	
3. Ασύμμετρη κατανομή	3. Συνήθως συμμετρική κατανομή	
4. Υποχωρούν χωρίς να αφήνουν υποκείμενες βλάβες	4. Υποχωρούν και συνήθως αφήνουν υποκείμενες βλάβες (υπο/ υπερ – μελάγχρωση)	
5. Δεν διαπιστώνονται άλλες σχετικές δερματικές βλάβες (βλατίδες, φουσαλίδες, προρφύρα, crust κ.λπ.)	5. Συχνά συνυπάρχουν με άλλες σχετικές δερματικές βλάβες (βλατίδες, φουσαλίδες, προρφύρα, crust κ.λπ.)	
6. Σχεδόν πάντοτε συνοδεύονται από έντονο κνησμό	6. Συνήθως λιγότερο κνησμώδεις και περισσότερο συνοδεύονται από αίσθημα νυγμού και πόνου	
7. Πιθανόν να εμφανίζονται μαζί με αγγειοοίδημα	7. Συνήθως δεν συνοδεύονται από αγγειοοίδημα	
8. Δεν σχετίζονται με συστηματικά συμπτώματα	8. Συσχετίζονται συχνά με συστηματικά συμπτώματα (π.χ. πυρετός, κακουχία, αρθραλγία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους κ.λπ.)	

8.1 Δερματικά νοσήματα

Στον πίνακα 10 αναγράφονται συνοπτικά τα δερματικά νοσήματα ανάλογα με το πόσο συχνά εμφανίζονται και αναλύονται στις παρακάτω υποενότητες.

Πίνακας 10: Δερματικά νοσήματα τα οποία μπορεί να παρουσιάσουν κνιδωτικές βλάβες (Διαφορική διάγνωση από χρόνια αυθόρμητη κνίδωση) ^[53]

Σχετικά συχνά	Σπάνια
1. Κνιδωτική δερματίτιδα	1. Αυτοάνοση προγεστερονική/ οιστρογομική δερματίτιδα
2. Εξ επαφής δερματίτιδα (ερεθιστική ή αλλεργική)	2. Διάμεση κοκκιωματώδης δερματίτιδα
3. Αντίδραση νυγμού αρθροπόδων	3. Ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα (Σύνδρομο Wells)
4. Φαρμακευτικά εξανθήματα	4. Ουδετεροφιλική εκκρινής ιδρωταδενίτιδα
5. Δερματική μαστοκυττάρωση (μελαγχρωματική κνίδωση)	5. Κνιδωτικού τύπου θυλακική βλεννίωση
6. Αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα	
7. Κνησμώδεις κνιδωτικές βλάβες και πλάκες εγκυμοσύνης	
8. Αγγειίτιδα των μικρών αγγείων / κνιδωτική αγγειίτιδα (πίνακας 12)	

8.1.1 Κνιδωτική δερματίτιδα

Συνήθως εκδηλώνεται κυρίως σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς. Οι δερματικές βλάβες περιλαμβάνουν κηλίδες με κνιδωτική και σε ορισμένες περιοχές εκζεματοειδή εμφάνιση, με μεγάλη διάρκεια και με αμφοτερόπλευρη – συμμετρική κατανομή στον κορμό ή στα άκρα. Οι βλάβες είναι έντονα κνησμώδεις. Η βιοψία αποδεικνύει εκζεματικού χαρακτήρα αντίδραση στο χόριο, με οίδημα της θηλώδους μοίρας, επιπολής περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση με ηωσινόφιλα και μικρού βαθμού σπογγείωση της επιδερμίδας.

8.1.2 Δερματίτιδα εξ επαφής (ερεθιστική ή αλλεργική)

Στην κλινική εικόνα επικρατούν οι ερυθματώδεις και οιδηματώδεις βλάβες. Εμφανίζεται κυρίως σε σημεία επαφής του δέρματος με διάφορες ουσίες ερεθιστικές και αλλεργικές. Το λεπτομερές ιστορικό σε συνδυασμό με τη διενέργεια επιδερμικών δοκιμασιών (patch testing) ή και μεθόδους ανίχνευσης ειδικών IgE αντισωμάτων (ΔΔΝ, Rast) συνήθως επιβεβαιώνουν τον αλλεργικό χαρακτήρα της αντίδρασης. Σπάνια απαιτείται βιοψία δέρματος η οποία αποκαλύπτει μικτή φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ποικίλο αριθμό ηωσινοφίλων, ενώ επιδερμική σπογγείωση εμφανίζεται μόνο στις βλάβες με εκζεματική μορφή.

8.1.3 Αντίδραση νυγμού αρθροπόδων

Εμφανίζεται με τη μορφή σταθερών βλατίδων με έντονο κνησμό, κυρίως (αλλά όχι αποκλειστικά) σε εκτιθέμενες περιοχές του σώματος συνήθως κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, που μπορεί να επιμένουν για ημέρες ή και μήνες. Η βλατιδώδης κνίδωση (papular urticaria) εμφανίζεται με τη μορφή πολλαπλών, σταθερών, μικρών ερυθματωδών πομφών, οι οποίοι εξελίσσονται σε κνησμώδεις καφεοειδές βλατίδες, μερικές φορές καλυμμένες από φουσαλίδα και καταλήγουν σε διάβρωση. Στην ιστολογική εικόνα διαπιστώνεται μικτή περιαγγειακή διήθηση, ποικίλου βαθμού οίδημα και διάσπαρτα ηωσινόφιλα στον διάμεσο χώρο. Η υπερκείμενη επιδερμίδα εμφανίζει σπογγίωση με ποικίλου βαθμού εξοκυττάρωση, δημιουργία φουσαλίδων και διάβρωση.

8.1.4 Φαρμακευτικά εξανθήματα

Παρουσιάζονται ως ερυθματώδεις σταθερές κηλίδες, βλατίδες ή δίκην πομφού βλάβες, κυρίως στον κορμό και αμφοτερόπλευρη συμμετρική κατανομή. Έχουν την τάση να συρρέουν. Οι βλάβες κατά την αποδρομή εμφανίζουν απολέπιση ή ήπια υπερμελάγχρωση. Η λήψη φαρμάκων από το ιστορικό αποτελεί τη βάση της διάγνωσης. Μπορεί να συνυπάρχει χαμηλή πυρετική κίνηση. Η βιοψία δέρματος αποκαλύπτει μονοκυρηνική κυτταρική διήθηση των επιπολής αγγείων με λίγα ηωσινόφιλα. Στην επιδερμίδα εμφανίζονται διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και αποπτωτικά κερατινοκύτταρα.

8.1.5 Δερματική μαστοκυττάρωση (μελαγχρωματική κνίδωση)

Η μελαγχρωματική κνίδωση (urticaria pigmentosa) συνήθως εμφανίζεται με καφετί κηλιδοβλατιδώδεις βλάβες. Στα παιδιά οι κνιδωτικές βλάβες μπορεί να είναι αυθόρμητες ή να προκαλούνται με τριβή, θερμότητα και έκθεση στον ήλιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις μετά από τριβή του δέρματος εμφανίζεται θετικό σημείο Darier⁽³⁾. Στους ενήλικες πρέπει πάντοτε να αποκλεισθεί η συστηματική προσβολή. Μετά την επούλωση πιθανόν να παραμείνει υπολειμματική υπερμελάγχρωση. Συστήνεται βιοψία δέρματος παρά το γεγονός ότι ορισμένες τουλάχιστον φορές οι ιστολογικές μεταβολές μπορεί να μην είναι χαρακτηριστικές.

(3) Σημείο Darier: όταν υπάρχει μια κνιδωτική βλάβη στο δέρμα και την ξύνουμε με αποτέλεσμα το δέρμα να κάνει πομφό. Αυτό είναι το θετικό σημείο Darier που είναι δείκτης, μελαγχρωματικής κνίδωσης (URTICARIA pigmentosa)

8.1.6 Αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα.

Αποτελούν υποεπιδερμικά φουσαλιδώδη νοσήματα πλην όμως μπορεί μεμονωμένα να εμφανισθούν με κνιδωτικές βλάβες στα πρώιμα στάδια. Οι δερματικές βλάβες συχνά έχουν συμμετρική κατανομή με επικρατέστερη αρχική εντόπιση τον κορμό και τις καμπτικές επιφάνειες των άκρων. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτείται ιστολογική εξέταση δέρματος και έλεγχος αντισωμάτων στον ορό ή και στο δέρμα.

8.1.7 Κνησμώδεις κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της εγκυμοσύνης

Η νόσος (*Pruritic Urticaria Papules and Plaques of Pregnancy, PUPPP*) έχει ως χρόνο έναρξης το 3ο τρίμηνο της κύησης ή αμέσως μετά τον τοκετό. Αρχικά εμφανίζονται μικρές, σταθερές, βλατιδώδεις κνιδωτικές αλλοιώσεις που συνενώνονται κατά την πορεία της νόσου για να σχηματίσουν πλάκες. Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά μπορεί να αποτελούν οι εκζεματικές μεταβολές, οι φυσαλίδες ή οι βλάβες “στόχος”. Συνήθως εντοπίζεται στον κορμό (κοιλιά) και στις κεντρικές επιφάνειες των άκρων. Η PUPPP υποστρέφεται αυθόρμητα εντός εβδομάδων.

8.1.8 Αυτοάνοση προγεστερονική / οιστρογονική δερματίτιδα

Είναι σπάνια υποτροπιάζουσα διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται μόνο ή κυρίως κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου και μπορεί να είναι είτε πραγματικοί πομποί, είτε εκζεματοειδείς, φυσαλιδοφυκταινώδεις ή δίκην πολύμορφου ερυθήματος αλλοιώσεις. Χαρακτηριστικά στοιχεία για τη διάγνωση αποτελούν η προεμμηνορρυσιακή έξαρση, η μη εκδήλωση των δερματικών βλαβών με την αναστολή (ορμονική) της ωορρηξίας και η θετική δερματική αντίδραση μετά την ενδοδερμική έγχυση προγεστερόνης. Δεν διαπιστώνουμε ειδικά ιστολογικά χαρακτηριστικά.

8.1.9 Διάμεση κοκκιωματώδης δερματίτιδα (Δ.Κ.Δ.)

Η Δ.Κ.Δ. είναι σπάνια νόσος των ενηλίκων με ποικιλία δερματικών βλαβών (βλατίδες, όζοι, πλάκες και κνιδωτικό εξάνθημα). Μπορεί να συμμετέχουν οι αρθρώσεις καθώς και αυτοάνοσα νοσήματα. Η δερματική βιοψία αποκαλύπτει διάμεση και δοκιδώδη κοκκιωματώδη δερματίτιδα σχετιζόμενη με κατά τόπους διάσπαση των κολλαγόνων και ελαστικών ινών. Αποτελεί περισσότερο έναν περιγραφικό ιστολογικό όρο παρά μια συγκεκριμένη νόσο.

8.1.10 Ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα (Σύνδρομο Wells).

Το σύνδρομο Wells εμφανίζεται κλινικά σε εντοπισμένες ή διάχυτες κνησμώδεις, ερυθρηματώδεις και οίδηματώδεις βλάβες, που μετατρέπονται ενός ολίγων ημερών σε πλάκες και υποχωρούν πλήρως αφήνοντας κάποια υπερμε-λάγχρωση. Σε ορισμένες

υπάρχουν και πομφολυγώδεις βλάβες. Μπορεί να υπάρχει περιφερική ηωσινοφιλία στην οξεία φάση ενώ στην ιστολογική εξέταση διαπιστώνεται εκσημασμένη ηωσινοφιλική διήθηση. Οι βλάβες μπορεί να υποτροπιάσουν.

8.1.11 Ουδετεροφιλική εκκρινής ιδρωταδενίτιδα (Ο.Ε.Ι.)

Η Ο.Ε.Ι. (*neutrophilic eccrine hidradenitis*) είναι σπάνια φλεγμονώδης δερματίτιδα που εμφανίζεται ως μεμονωμένες ή κατά ομάδες σταθερές ερυθματώδεις, οιδηματώδεις βλατίδες και πλάκες. Η Ο.Ε.Ι. είναι αυτοπεριοριζόμενη με πλήρη υποστροφή μετά από ημέρες ή εβδομάδες χωρίς ουλή. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος εκδηλώνεται σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, κυρίως οξεία μυελογενής λευχαιμία μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας. Η Ο.Ε.Ι. εμφανίζεται συχνά με πυρετό. Στην ιστολογική εξέταση κύριο χαρακτηριστικό είναι η πυκνή ουδετεροφιλική διήθηση.

8.1.12 Κνιδωτικού τύπου θυλακική βλεννίνωση

Είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από σταθερές κνιδωτικές βλατίδες ή πλάκες στο πρόσωπο και στον τράχηλο σε έδαφος ερυθματώδους σμηγματορροϊκής προδιάθεσης. Προσβάλλει κυρίως άνδρες μέσης ηλικίας. Δεν υπάρχει συσχέτιση με συστηματικά νοσήματα και η πρόγνωση είναι ευνοϊκή. Στη βιοψία δέρματος διαπιστώνονται κυστικά διαστήματα γεμάτα βλέννη στο εξωτερικό περίβλημα του τριχικού θυλάκου μαζί με ήπιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του χορίου.

8.2 Συστηματικά νοσήματα (πίνακας 11)

Τα συστηματικά νοσήματα απεικονίζονται συνοπτικά στον πίνακα 11 και αναλύονται στις παρακάτω υποενότητες.

Πίνακας 11: Κοριότερα συστηματικά νοσήματα ή σύνδρομα τα οποία μπορεί να εμφανίσουν δερματικές βλάβες τύπου κνίδωσης (Διαφορική διάγνωση από τη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση) ^[54]

1. Αγγειίτιδες και ανοσολογικά νοσήματα
 - Κνιδωτική αγγειίτιδα (πίνακας 12)
 - Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
 - Σύνδρομο Sjögren

- Δερματομυοσίτιδα
 - Μικτά νοσήματα του συνδετικού ιστού
 - Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Σύνδρομο Churg – Strauss
 - Κοκκιωμάτωση Wegener
 - Οζώδης πολυαρθρίτιδα
 - Κνιδωτική ουδετεροφιλική δερματίτιδα
- 2. Αιματολογικά νοσήματα**
- Μη Hodgkin λέμφωμα (Β-κύτταρα)
 - Μακροσφαιριναιμία Waldenström
 - Σύνδρομο Schnitzler
 - Μονοκλινικές γαμμαπάθειες]
 - Κρυοσφαιριναιμία
 - Επεισοδικό αγγειοίδημα με ηωσινόφιλα (Σύνδρομο Gleich)
 - Πολυερυθραιμία
- 3. Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα (πίνακας 13)**

8.2.1 Κνιδωτική αγγειίτιδα

Η κνιδωτική αγγειίτιδα (urticaria vasculitis) αποτελεί μια αγγειίτιδα των μικρών αγγείων με επικράτηση της προβολής του δέρματος. Παρά το γεγονός ότι η νόσος ανευρίσκεται σε λιγότερο από το 1% όλων των περιπτώσεων Χ.Α.Κ., πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση. Στον *πίνακα 12* φαίνονται τα κύρια κλινικά, εργαστηριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά τα οποία διακρίνουν τη Χ.Α.Κ. από τη κνιδωτική αγγειίτιδα.^[15,16]

Πίνακας 12: Διαφορική διάγνωση της Χρόνιας Αυθόρμητης Κνίδωσης από την κνιδωτική αγγειίτιδα.¹⁵

Ευρήματα	Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση	Κνιδωτική Αγγειίτιδα
1. Χαρακτηριστικά των δερματικών βλαβών		
i. Διάρκεια	<24 ώρες	>24 ώρες
ii. Πορφύρα*	OXI	NAI
iii. Πόνος	OXI	NAI
iv. Κνησμός	NAI	ΙΣΩΣ
v. Μελάγχρωση	OXI	NAI
2. Συστηματικά ευρήματα		
i. Αρθραλγία	ΙΣΩΣ	NAI
ii. Πυρετός*	OXI	NAI
iii. Κοιλιακό άλγος*	ΙΣΩΣ	NAI
iv. Νεφρίτιδα*	OXI	NAI
v. Αποφρακτική νόσος των αεραγωγών (πνευμόνων)	OXI	NAI
3. Εργαστηριακά ευρήματα		
i. Υψηλή ΤΚΕ	ΙΣΩΣ	NAI
ii. Αύξηση πρωτεϊνών οξείας φάσης	ΙΣΩΣ	NAI
iii. Ελάττωση C ₃ ορού	OXI	ΙΣΩΣ
iv. Ανοσοσυμπλέγματα ορού*	OXI	ΙΣΩΣ
4. Ιστολογικά χαρακτηριστικά του δέρματος (βιοψία)		
i. Οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων των φλεβιδίων	ΙΣΩΣ	NAI
ii. Διήθηση του ενδοθηλίου των φλεβιδίων από λευκοκύτταρα	ΙΣΩΣ	NAI
iii. Εξαγγείωση ερυθρών κυττάρων		
iv. Διάσπαση του πυρήνα των ουδετερόφιλων	OXI	NAI

πολυμορφοπυρήνων κυττάρων	OXI	NAI
v. Εναπόθεση ινικής		
5. Ευρήματα του άμεσου ανοσοφθορισμού	ΙΣΩΣ	NAI
i. C ₃		
ii. Ανοσοσφαιρίνη	OXI	NAI
iii. Ινική	ΙΣΩΣ	NAI
6. Ανταπόκριση στη θεραπεία αντιισταμινικά	ΙΣΩΣ	NAI
	NAI	ΙΣΩΣ

* Τα ευρήματα αυτά αποτελούν κύρια διαγνωστικά κριτήρια της κνιδωτικής αγγειίτιδας

8.2.2 Κνιδωτική αγγειίτιδα και συστηματικά νοσήματα.

Η κνιδωτική αγγειίτιδα μπορεί να συσχετίζεται με συστηματικά νοσήματα, κυρίως νόσους του συνδετικού ιστού, με αποτέλεσμα συνήθως να υπάρχουν και συστηματικές κλινικές εκδηλώσεις. Σπάνια το σύνδρομο Churg – Strauss και η οζώδης πολυαρτηρίτιδα μπορεί να συσχετίζονται με κνιδωτικές βλάβες τύπου αγγειίτιδας. Σε όλες τις περιπτώσεις κνιδωτικής αγγειίτιδας η δερματική βιοψία είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η κνιδωτική ουδετεροφιλική δερματίτιδα είναι η κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από παροδικό κνιδωτικό εξάνθημα με πλούσια ουδετεροφιλική διήθηση χορίου, τόσο περιαγγειακά όσο και στον διάμεσο χώρο. Θεωρείται ένα είδος αντίδρασης που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού, αυτοάνοσα νοσήματα και αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα.

8.2.3 Αιματολογικά νοσήματα

Οι κνιδωτικές βλάβες μπορεί να αποτελέσουν τον προάγγελο εκδήλωσης μιας ποικιλίας αιματολογικών νοσημάτων. Το σύνδρομο Schnitzler εμφανίζεται σε χρόνιες κνιδωτικές βλάβες, γαμμαπάθεια ανοσοσφαιρίνης Μ (IgM), πυρετό και αρθραλγίες. Η μακροσφαιριναιμία του Waldenström και η κρυσσοσφαιριναιμία μπορεί να συσχετίζονται με κνιδωτικές βλάβες και κνιδωτική αγγειίτιδα. Το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, ιδιαίτερα η λεμφοκυτταρική μορφή, σχετικά συχνά παρουσιάζει δερματικές εκδηλώσεις μαζί με την προβολή άλλων οργάνων. Τα ευρήματα από το δέρμα περιλαμβάνουν είτε αγγειοιδηματικές και κνιδωτικές βλάβες ή ερυθρηματώδεις, κνησμώδεις βλάβες και οζίδια. Το σύνδρομο Gleich χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια αγγειοιδήματος κνίδωσης και ηωσινοφιλίας, αυξημένα επίπεδα IgM ορού, πυρετό και αυξημένο σωματικό βάρος πλην όμως δεν συσχετίζεται με προσβολή εσωτερικών οργάνων.

8.2.4 Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα (Autoinflammatory diseases/ syndromes)

Αποτελούν μια ομάδα ετερογενών μονογονιδιακών νοσημάτων/συνδρόμων, που έχουν αναγνωρισθεί καλύτερα τα τελευταία χρόνια, χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πολυσυστηματικής και φαινομενικά μη προκλητής φλεγμονής, με συνηθέστερη αιτία την υπερβολική ενεργοποίηση της οδού της IL-1β. Οι Krause et al^[55] σε ένα πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης, ταξινομούν και περιγράφουν τα σπάνια νοσήματα/σύνδρομα (πίνακας 13) και τονίζουν ότι εκτός των άλλων συστηματικών εκδηλώσεων μπορεί να παρουσιάσουν και κνιδωτικού τύπου βλάβες από το δέρμα. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η διάγνωση των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων συνήθως καθυστερεί για αρκετά χρόνια, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται μακροπρόθεσμες επιπλοκές (π.χ. αμυλοείδωση). Έτσι, είναι σημαντικό στη διαφορική διάγνωση της Χ.Α.Κ. να συμπεριλαμβάνεται και αυτή η κατηγορία νοσημάτων / συνδρόμων. Στον πίνακα 14 παρουσιάζονται τα κριτήρια διάκρισης ανάμεσα στη Χ.Α.Κ. και τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα / σύνδρομα.

Πίνακας 13: Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα τα οποία μπορεί να παρουσιάσουν κνιδωτικό εξάνθημα (διαφορική διάγνωση από τη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση)^[55]

- Περιοδικά σύνδρομα που συσχετίζονται με τη κρυοπυρίνη (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, CAPS)
 - Οικογενειακές εκ ψύχους αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS)
 - Σύνδρομο Muckle-Wells (Muckle-Wells Syndrome, MWS): Χαρακτηρίζεται από νευροαισθητήρια απώλεια ακοής η οποία εξελίσσεται σε κώφωση
 - Νεογνική πολυσυστηματική αυτοφλεγμονώδη νόσος (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)
- Σύνδρομο Schnitzler's
- NLRP 12-συσχετιζόμενο εκ ψύχους αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο (NLRP 12-associated Familial Cold-induced Autoinflammatory Syndrome, FCAS2)
- Συστηματικής έναρξης νεανικής ιδιοπαθής αρθρίτιδας (systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis, soJIA)
- Νόσος του Still με έναρξη στους ενήλικες (Adult-Onset Still's Disease, AOSD)
- Ανεπάρκεια της Μεβαλονικής κινάσης (Mevalonate Kinase Deficiency, MKD)
 - (Hyper-IgD and periodic fever Syndrome, HIDS)
 - Μεβαλονική οξυουρία
- Συσχετιζόμενο με τον υποδοχέα του TNF περιοδικό σύνδρομο (TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS)

Πίνακας 14: Διαφορική διάγνωση-κριτήρια διάκρισης ανάμεσα στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα/σύνδρομα⁵⁵

Χαρακτηριστικά του κνιδωτικού εξανθήματος	Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση	Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα/ σύνδρομα
1. Εμφάνιση	Ερυθματώδεις,οιδηματώδεις πομφοί (αντίδραση πομφού-ερυθήματος)	Περισσότερο επίπεδοι πομφοί, ερυθματώδεις πλάκες, περισσότερο μονήρεις και σταθερές βλάβες, απουσία πομφού με συνοδό ερύθημα
2. Κατανομή	Συνήθως ασύμμετρη κατανομή	Περισσότερο συμμετρική κατανομή
3. Διάρκεια δερματικών βλαβών	Ευκαιριακή (μέχρι 24 ώρες)	Περισσότερο μόνιμη (άνω των 24 ωρών)
4. Κνησμός	Έντονος – σοβαρός	Συνήθως απουσιάζει (περισσότερα αίσθημα νυγμού και καύσος)
5. Αγγειοοίδημα	Συχνά συσχετίζεται	Σπάνιο
6.Ιστοπαθολογία δέρματος	Οίδημα επιδερμίδας, μερική φλεγμονώδης διήθηση περι-αγγειακά από ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα	Όχι σημαντικό οίδημα της επιδερμίδας, έντονη περιαγγειακή και διάμεση διήθηση από ουδετερόφιλα. Σε αρκετές περιπτώσεις μη ειδική
7.Έναρξη συμπτωμάτων	Όλες οι ηλικίες	Παιδική(οικογενή σύνδρομα πυρετού) Ενήλικες (επικίτητα συστηματικά νοσήματα)
8.Διάρκεια νόσου	Από μήνες έως λίγα χρόνια	Συνήθως σε όλη τη διάρκεια της ζωής
9.Ανταπόκριση στα Η1-Αντιισταμινικά	Συνήθως μέτρια έως ικανοποιητική. Πολλές φορές δοσοεξαρτώμενη	Απουσία ανταπόκρισης
10.Δείκτες φλεγμονής	Εντός των φυσιολογικών ορίων	Σταθερά υψηλές τιμές
11.Οικογενειακό ιστορικό	Αρνητικό	Συχνά θετικό
12.Συστηματικά συμπτώματα	Συνήθως απουσιάζουν	Συχνά συνυπάρχουν (πυρετός, μυαλγίες, αρθραλγία/αρθρίτιδα, λεμφοδενοπάθεια, πρωτεϊνουρία, κοιλιακό άλγος, διάρροιες, ορογονίτιδα, στοματίτιδα, άφθες, περιοφθαλμικό οίδημα, ερυθρότητα-πόνος οφθαλμών, πονοκέφαλος και άλλα συμπτώματα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα)

9 Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή στους ασθενείς με Χ.Α.Κ. πρέπει να συστήνονται ορισμένα γενικά μέτρα με σκοπό την ελάττωση της επίδρασης διαφόρων παραγόντων, οι οποίοι ενοχοποιούνται στην επιδείνωση της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί συνήθως προκαλούν αγγειοδιαστολή (π.χ. αλκοολούχα ποτά κ.τ.λ.) και πρέπει να αποφεύγονται (πίνακας 15)⁵⁶. Επίσης εκτιμάται ότι περίπου το 15% των ασθενών με Χ.Α.Κ. παρουσιάζουν επιδείνωση της νόσου με τη λήψη ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ, που είναι αναστολείς της cyclooxygenase-1 (COX-1) π.χ. δικλοφενάκη, παράγωγα προπιονικού οξέος, ινδομεθακίνη, οξικάμες κ.λπ.. Αντίθετα σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. μπορεί να χορηγηθεί με σχετική ασφάλεια ΜΣΑΦ με μικρή ή καθόλου δράση στην COX-1 π.χ. νιμεζουλίδη, παρακεταμόλη, ετορικοξίμπη, τραμαντόλη κ.τ.λ. Ακόμη σε περίπτωση εκδήλωσης αγγειοιδήματος, με ή χωρίς κνίδωση, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται, ως αντιυπερτασική αγωγή, η χορήγηση α-MEA^[56].

Οι φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συμπτωματική αντιμετώπιση των ασθενών με Χ.Α.Κ. διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: **(1)** H₁- Αντιισταμινικά, **(2)** H₂- Αντιισταμινικά, **(3)** ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων, **(4)** κορτικοστεροειδή, **(5)** Αντι-Ige θεραπεία **(6)** Κυκλοσπορίνη και **(7)** φάρμακα που δεν διαθέτουν επαρκή βιβλιογραφική τεκμηρίωση, δεν χρησιμοποιούνται συχνά και η αποτελεσματικότητά τους είναι τουλάχιστον αμφιλεγόμενη.^[57]

Πίνακας 15: Παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την επιδείνωση της Χρόνιας Αυθόρμητης Κνίδωσης και πρέπει να αποφεύγονται⁵⁶

1. Υπερβολική κατανάλωση αλκοολούχων ποτών (προκαλεί αγγειοδιαστολή)
2. Υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος (προκαλεί αγγειοδιαστολή)
3. Βαριά-υπερβολική ενδυμασία (προκαλεί αγγειοδιαστολή)
4. Μπάνιο ή ντους με πολύ ζεστό νερό (προκαλεί αγγειοδιαστολή)
5. Καυτερά φαγητά (προκαλούν αγγειοδιαστολή)
6. Υπερκόπωση – καταβολή
7. Λήψη ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων που είναι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1)
8. Ψυχολογικοί παράγοντες – παράγοντες έντασης (stress)

9.1 H₁- Αντιισταμινικά (H₁- A)

Οι ανταγωνιστές των H₁ υποδοχέων της ισταμίνης (H₁- A) θεωρούνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής για τη συμπτωματική αντιμετώπιση των ασθενών με Χ.Α.Κ.^[56] Η ανταπόκριση στη χορήγηση H₁- A φαίνεται ότι αποδίδει μέτρια-ικανοποιητικά αποτελέσματα σε περισσότερο από το 50% των ασθενών με Χ.Α.Κ.^[57] Ειδικότερα στο σύμπτωμα του κνησμού, που αποτελεί ένα χαρακτηριστικό και βασανιστικό σύμπτωμα των ασθενών με Χ.Α.Κ., η αποτελεσματικότητα των H₁- A ανέρχεται σε υψηλό ποσοστό που φθάνει το 94%. Τα H₁- A διακρίνονται στα παλαιότερα ή πρώτης γενεάς και στα νεότερα ή δεύτερης γενεάς (πίνακας 16).^[58]

Τα παλαιότερα ή πρώτης γενεάς H₁- A έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στην ελάττωση των συμπτωμάτων (κνησμός) και του αριθμού των δερματικών βλαβών σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. Όμως η χορήγησή τους στις συνιστώμενες δόσεις, π.χ. υδροξυζίνη 10-50 mg κάθε 6-8 ώρες, προκαλεί σαφώς σε μεγαλύτερο βαθμό, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), καταστολή (υπνηλία, ελάττωση της προσοχής και της εγρήγορσης, ελάττωση της πνευματικής και της κινητικής απόδοσης), ελάττωση της ψυχοκινητικής λειτουργίας και ελάττωση της λειτουργίας αντίληψης.^[59] Όταν τα παλαιότερα H₁- A χορηγηθούν σε δόσεις υψηλότερες από αυτές που συνιστώνται, συνήθως είναι περισσότερο αποτελεσματικά πλην όμως προκαλούν σε μεγαλύτερο βαθμό ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αυτές οι οποίες αναφέρθηκαν από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα / Κ.Ν.Σ. (υπνηλία κ.λπ.) ξηροστομία και κατακράτηση ούρων. Λόγω των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών η χρήση παλαιότερων H₁- A μάλλον είναι προτιμότερο να αποφεύγεται.^[60]

Αντίθετα, τα νεότερα ή δεύτερης γενεάς H₁- A δεν διέρχονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με αποτέλεσμα η χορήγησή τους, τουλάχιστον στις συνιστώμενες δόσεις, να μην προκαλεί σε μεγαλύτερο βαθμό, συγκριτικά με το placebo, ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το Κ.Ν.Σ. (καταστολή, υπνηλία, κ.λπ.). Τα νεότερα H₁- A στις συνιστώμενες δόσεις χορηγούνται μία φορά την ημέρα (συνήθως βράδυ) με αποτέλεσμα να ευνοείται η συμμόρφωση των ασθενών, ιδιαίτερα όταν απαιτείται μακροπρόθεσμη θεραπευτική αγωγή. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των νεότερων H₁- A επιτρέπουν σε αυτά να επιτυγχάνουν τα κατάλληλα επίπεδα στο

αίμα με αποτέλεσμα την ταχεία δράση και ανακούφιση από τα συμπτώματα (περίπου εντός 1 ώρας). Στον πίνακα 16 φαίνονται τα νεότερα H₁- A τα οποία έχουν αποτελέσματα στη Χ.Α.Κ.^[61-62]

Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει για τη δοξεπίνη (Sinequan®) ένα τρικυκλικό αντικαταθληπτικό φάρμακο με ισχυρή ανταγωνιστική δράση έναντι τόσο των H₁ όσο και των H₂ υποδοχέων ισταμίνης. Συνήθως στη Χ.Α.Κ. χορηγείται σε σχετικά μικρή δόση (10-50 mg) το βράδυ προ του ύπνου διότι συχνά προκαλεί σημαντικού βαθμού υπνηλία. Ένας συγγραφέας διατυπώνει την ενδιαφέρουσα άποψη ότι η δοξεπίνη μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο φάρμακο ιδιαίτερα σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. και συνυπάρχουσα κατάθλιψη.^[19]

Εκτός από τους ενήλικες και στα παιδιά με Χ.Α.Κ. προτιμάται σαφώς η χορήγηση των νεότερων H₁- A και αποφεύγεται η χρήση των παλαιότερων H₁- A που ενοχοποιούνται για αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εφόσον απαιτηθεί η χορήγηση H₁- A κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στη θηλάζουσα μητέρα τα περισσότερα ασφαλή θεωρούνται ορισμένα νεότερα όπως η λοραταδίνη, η σετιριζίνη και η λεβοσετιριζίνη.^[56,59]

Σε περίπτωση που οι ασθενείς με Χ.Α.Κ. δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην εγκεκριμένη δόση ενός νεότερου H₁- A τότε συνιστάται η αύξηση της δοσολογίας του H₁- A (ακόμη και μέχρι 4 φορές υψηλότερη δόση, x4). Με την προσέγγιση αυτή έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. επιτυγχάνεται σαφώς καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα χωρίς απαραίτητα να συνοδεύεται από αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (υπνηλία κ.λπ.). Όμως, επισημαίνεται ότι η ασφάλεια της χορήγησης των νεότερων H₁- A σε αυξημένη δόση έχει αποδειχθεί σε βραχυπρόθεσμες μελέτες και όχι σε μακροχρόνια χορήγηση. Επιπλέον αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι δεν είναι μικρός ο αριθμός των ασθενών με Χ.Α.Κ. στους οποίους, παρά τη χορήγηση νεότερων H₁- A σε αυξημένη δόση, το κλινικό αποτέλεσμα δεν είναι το επιθυμητό.

Πίνακας 16: H₁- Αντιισταμινικά (H₁- A) φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση

Παλαιότερα ή πρώτης γενεάς ή κατασταλτικά H ₁ - A	Νεότερα ή δεύτερης γενεάς μη κατασταλτικά H ₁ - A
1. Διφαινυδραμίνη HCL (Benadryl®)	1. Λοραταδίνη (Clarityne®)
2. Βρωμοφαινυραμίνη (Dimetapp®)	2. Σετιριζίνη (Zirtek®)
3. Δεξτροχλωροφαινυραμίνη (Polaramine®)	3. Μιζολαστίνη (Mizollen®, Oriens®)

Πίνακας 16: H₁- Αντιισταμινικά (H₁- A) φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση

4. Διμεθινδένη (Fenistil [®])	4. Εμπαστίνη (Kestine [®])
5. Χλωροφαινιραμίνη (Istamex [®])	5. Ακριβαστίνη
6. Υδροξυλίνη (Atarax [®])	6. Φεξοφεναδίνη
7. Προμεθαζίνη (Phenergan [®] , Titanox [®])	7. Ρουπαταδίνη (Rupafin [®])
8. Οξατομίδη (Tinset [®])	8. Δεσλοραταδίνη (Aerius [®])
9. Κετοτιφαίνιο (Zaditen [®])	9. Λεβοσετιριζίνη (Xozal [®])
10. Δοξεπίνη (Sinequan [®])	10. Μπιλαστίνη (Bilaz [®] , Bilagren [®])

9.2 H₂- Αντιισταμινικά (H₂- A)

Η χορήγηση των ανταγωνιστών των H₂- υποδοχέων της ισταμίνης (H₂- A) σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. δεν συνιστάται σε καμία περίπτωση ως μονοθεραπεία αλλά μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη, σε ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις, σε συνδυασμό με νεότερο H₁- A. Παρά το γεγονός ότι ο συνδυασμός αυτός έχει αποδώσει μάλλον αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, παραμένει μια επιλογή σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. Η προσθήκη των H₂-A μπορεί να αποδειχθεί περισσότερο ωφέλιμη σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. στους οποίους χορηγούνται ή χορηγήθηκαν πρόσφατα κορτικοστεροειδή από το στόμα και σε ασθενείς με αυξημένη έκκριση γαστρικού υδροχλωρικού οξέος. Από τα H₂- A χρησιμοποιείται συνήθως η Ραντιδίνη (Zantac[®]) σε δόση 150 mg, δύο φορές την ημέρα.^[62-63]

9.3 Ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων

Η χορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα των λευκοτριενίων, όπως είναι η Μοντελουκάστη (Singulair[®], Pneumocast[®], Miralust[®]), μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη πάντοτε σε συνδυασμό με τα H₁-A (ποτέ ως μονοθεραπεία), ιδιαίτερα σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με Χ.Α.Κ. π.χ. με Χ.Α.Κ. αυτοάνοσης προέλευσης (θετική Δ.Δ.Α.Ο.), με αντίδραση (θετική πρόκληση) στην ασπιρίνη και στις προσθετικές ουσίες των τροφών, με επιβραδυνόμενη εκπίεσως Χ.Α.Κ. Η χρήση της εν λόγω κατηγορίας φαρμάκων ενισχύεται από την εξαιρετική εικόνα ασφάλειας την οποία διαθέτουν.^[64,65]

9.4 Κορτικοστεροειδή (Κ/Σ)

Η αποτελεσματικότητα των Κ/Σ από το στόμα σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. είναι γνωστή και ευρέως αποδεκτή. Χορηγούνται κυρίως όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη χορήγηση των Η₁-Α. Οι περιπτώσεις Χ.Α.Κ. που συνήθως απαιτείται και η χορήγηση Κ/Σ για λίγες ή περισσότερες ημέρες φαίνονται στον πίνακα 17. Συνήθως χρησιμοποιούνται η Πρεδνιζόνη (Prezonal[®]) και η Μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol[®]) με δόση έναρξης 0,3~0,5 mg/kg και 0,25~0,4 mg/kg αντίστοιχα. Τα σχήματα χορήγησης στην οξεία φάση (επιδείνωση) της Χ.Α.Κ. μπορεί να είναι τα εξής:

- (1) Πρεδνιζόνη με δόση έναρξης 30 mg/ημέρα ή μεθυλπρεδνιζολόνη 24 mg/ημέρα, που σταδιακά μειώνεται μέχρι να μηδενιστεί, για μια περίοδο 10 ημερών και
- (2) Ένα σχήμα περισσότερων ημερών με πρεδνιζόνη σε δόση έναρξης 40 mg/ημέρα ή μεθυλπρεδνιζολόνη 32 mg/ημέρα που σταδιακά μειώνεται κατά 5 ή 4 mg αντίστοιχα, κάθε 5 ημέρες, μέχρι να μηδενιστεί.

Επισημαίνεται ότι στην περίπτωση χορήγησης Κ/Σ από το στόμα, δεν διακόπτεται η αγωγή με Η₁-Α, αλλά επιβάλλεται να συνεχίζεται και μετά τη διακοπή των Κ/Σ για την αποφυγή υποτροπής της νόσου. Τα τοπικά Κ/Σ, όπως και τα τοπικά αντιισταμινικά, δεν έχουν καμία θέση στην αντιμετώπιση ασθενών με Χ.Α.Κ.

Η παρατεταμένη χορήγηση Κ/Σ από το στόμα είναι λογικό να δημιουργεί προβληματισμό λόγω του ότι είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (πίνακας 18). Η άποψη του Kaplan^{16,27} είναι ότι σε περιπτώσεις Χ.Α.Κ. στις οποίες αποτυγχάνουν τα Η₁-Α (παλαιότερα ή νεότερα, στις συνήθειες ή αυξημένες δόσεις, με ή χωρίς την προσθήκη Η₂-Α/ μοντελουκάστης) ανάμεσα στις άλλες επιλογές π.χ. κυκλοσπορίνη και πρόσφατα Omalizumab, μπορεί να περιλαμβάνεται η χορήγηση μιας σχετικά μικρής δόσης Κ/Σ από το στόμα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και η οποία αναμένεται ότι δεν θα προκαλέσει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έτσι, σύμφωνα με τον Kaplan^{16,27} η δόση αυτή των Κ/Σ δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 10 mg πρεδνιζόνης ή τα 8 mg μεθυλπρεδνιζολόνης κάθε ημέρα. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σχήμα ημέρα παρά ημέρα με 20 mg πρεδνιζόνης ή 16 mg μεθυλπρεδνιζολόνης. Το σχήμα ημέρα παρά ημέρα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στη συνέχεια η δόση αυτή των Κ/Σ ελαττώνεται σταδιακά αργά π.χ. 2,5-5 mg πρεδνιζόνης ή 4 mg

μεθυλπρεδνιζολόνης περίπου κάθε 3 εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, με προοπτική τα Κ/Σ να διακοπούν τελείως μετά από 4-5 μήνες. Η παραπάνω θεραπευτική επιλογή φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική σε αρκετούς ασθενείς με Χ.Α.Κ., η νόσος σταδιακά βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου και στη συνέχεια μπορεί να ελεγχθεί χωρίς τη χρήση Κ/Σ, αλλά μόνο των Η₁-Α^{16,27}.

Πίνακας 17: Περιπτώσεις Χρόνιας Αυθόρμητης Κνίδωσης (Χ.Α.Κ.) όπου μπορεί να χρειασθεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών για λίγες ή περισσότερες ημέρες.

1. Σοβαροί παροξυσμοί -εξάρσεις της ΧΑΚ όπου τα συμπτώματα του ασθενούς επιμένουν παρά τη χορήγηση Η₁-Α (ακόμη και σε αυξημένη δόση)
2. Παροξυσμός – έξαρση της ΧΑΚ με συνοδό αγγειοοίδημα
3. Ταχεία ανακούφιση από τα οξέα συμπτώματα ΧΑΚ, με ή χωρίς αγγειοοίδημα, για την κάλυψη ενός σοβαρού κοινωνικού ή επαγγελματικού γεγονότος του ασθενούς
4. ΧΑΚ με σοβαρή επιβραδυνόμενη εκπίεσεως κνίδωση/αγγειοοίδημα
5. Κνιδωτική αγγειίτιδα

Πίνακας 18: Ανεπιθύμητες ενέργειες-αντιδράσεις από τη χορήγηση Κορτικοστεροειδών

Ταχείας έναρξης-εμφάνισης από τη χορήγηση Κ/Σ

1. Μεταβολή της ψυχικής διάθεσης-άγχος, κατάθλιψη, παράνοια
2. Αϋπνία
3. Κατακράτηση υγρών
4. Θλάσεις μυών
5. Μυκητιασική στοματίτιδα
6. Αναζωπύρωση γαστρίτιδας, γαστρικού έλκους

Επιβραδυνόμενης έναρξης-εμφάνισης από τη χορήγηση Κ/Σ

1. Καταρράκτης
2. Γλαύκωμα
3. Οστεοπενία, οστεοπόρωση
4. Αναστολή αύξησης ύψους (στα παιδιά)
5. Καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίτιδα

9.5 Κυκλοσπορίνη-Α (Cyclosporine-A)

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί ένα ανοσοτροποποιητικό φάρμακο το οποίο δρα διαμέσου των Τ-κυττάρων καθώς και της αναστολής αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων/βασεοφίλων.^[66]

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε αυξημένες δόσεις Η₁-Α. Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική κυρίως σε ασθενείς στους οποίους η νόσος έχει αυτοάνοσο χαρακτήρα και λιγότερο σε εκείνους που χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής (Ι.Χ.Α.Κ.).^[67]

Ο Greaves^[18] σε ένα άρθρο ανασκόπησης περιγράφει την εμπειρία του από τη χρήση της κυκλοσπορίνης σε δόση 3~4,5 mg/kg σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. για χρονικό διάστημα μέχρι 3 μήνες. Ο συγγραφέας αναφέρει ότι περίπου το 75% των ασθενών ανταποκρίθηκε σε μεγάλο βαθμό πλην όμως μετά τη διακοπή της θεραπείας στο 1/3 από αυτούς η νόσος παρέμεινε σε ύφεση, στο 1/3 υποτροπίασε (όμως σε ηπιότερη μορφή) και στο υπόλοιπο 1/3 επανήλθε στα προ της θεραπείας επίπεδα¹⁸. Η κυκλοσπορίνη έχει χορηγηθεί τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, ενώ η δοσολογία τουλάχιστον στην έναρξη της θεραπείας φθάνει τα 4~5 mg/kg/ημέρα, πλην όμως στα παιδιά η δόση είναι μικρότερη 3 mg/kg/ημέρα. Σε περίπτωση μακροχρόνιας ασθένειας είναι προτιμότερο να χορηγείται σε μικρότερες δόσεις όπως 2 mg/kg/ημέρα ή και 1 mg/kg/ημέρα. Κατά τη διάρκεια θεραπείας επιβάλλεται να ελέγχεται τακτικά η αρτηριακή πίεση, η νεφρική λειτουργία (ουρία, κρεατινίνη) και η ηπατική λειτουργία του ασθενούς.^[70] Οι προβληματισμοί που σχετίζονται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. είναι αρκετοί και παρουσιάζονται στον πίνακα 19.^[70]

Πίνακας 19: Προβληματισμοί από τη χορήγηση κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (Χ.Α.Κ.).

1. Επιλογή ασθενών (ποιοι είναι οι ασθενείς με Χ.Α.Κ. οι οποίοι αναμένεται να ανταποκριθούν ευνοϊκά στη χορήγηση κυκλοσπορίνης;)
2. Καθορισμός της κατάλληλης δοσολογίας
3. Διάρκεια θεραπείας
4. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τις οποίες απαιτείται συχνή παρακολούθηση
5. Αποτυχία της κυκλοσπορίνης σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με Χ.Α.Κ.
6. Υποτροπή της Χ.Α.Κ., σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, όταν διακοπεί η χορήγηση της κυκλοσπορίνης
7. Απουσία κλινικών μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών οι οποίοι να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες (διπλές τυφλές ελεγχόμενες με placebo) για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κυκλοσπορίνης στη Χ.Α.Κ.

9.6 Αντι – IgE θεραπεία (Omalizumab)

Η αντι-IgE θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση του Omalizumab (Xolair[®]) το οποίο είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το Fc τμήμα της IgE με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας IgE. Εκτός από την ελάττωση της IgE, η χορήγηση του Omalizumab σχετίζεται με την ελάττωση της έκφρασης των FcεRI στα κύτταρα της αλλεργικής φλεγμονής (μαστοκύτταρα, βασεόφιλα κ.τ.λ.) και τη μείωση της απελευθέρωσης μεσολαβητών από αυτά. Το Omalizumab έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα

αποτελεσματικό αλλά και ασφαλές για χορήγηση (έχει εγκριθεί η χρήση του) ως θεραπεία προσθήκης σε ασθενείς >6 ετών με σοβαρό - επίπονο αλλεργικό άσθμα που παραμένει ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. [71-73]

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα χορήγησης του Omalizumab για την αντιμετώπιση και άλλων, κυρίως IgE διαμεσολαβούμενων αλλεργικών νοσημάτων, ανάμεσα στα οποία συμπεριλαμβάνεται και η Χ.Α.Κ. [74-76]. Έτσι, σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας αρκετές μελέτες οι οποίες σαφώς αποδεικνύουν ότι το Omalizumab αποτελεί πλέον μια αποτελεσματική αλλά και ασφαλή, θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των ασθενών με Χ.Α.Κ. οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην αγωγή με H₁-A (στις συνιστώμενες ή/και σε αυξημένες δόσεις). Οι μελέτες αυτές διακρίνονται σε μελέτες που περιγράφουν περιστατικό ή περιστατικά, μελέτες παρατήρησης και ελεγχόμενες μελέτες (διπλές τυφλές ελεγχόμενες με placebo)^[77-81]. Πρόσφατα εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές της χώρας μας η ένδειξη για χορήγηση του Omalizumab σε ασθενείς με Χ.Α.Κ., ανεξάρτητα αν έχει αυτοάνοσο χαρακτήρα (Α.Χ.Α.Κ.) ή χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής (Ι.Χ.Α.Κ.), στους οποίους η νόσος επιμένει παρά τη χορήγηση H₁-A. Η έγκριση αφορά ασθενείς >12 ετών και η δόση χορήγησης, με υποδόρια ένεση, ανέρχεται στα 300 mg/μήνα.

Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες το Omalizumab είναι απόλυτα ανεκτό και διαθέτει μια εξαιρετική εικόνα ασφαλείας σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. Στο θέμα αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η σημαντική εμπειρία που ήδη διαθέτουμε από τη χορήγηση του Omalizumab σε μεγάλο αριθμό ασθενών με σοβαρό – επίπονο αλλεργικό άσθμα. Έτσι η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων είναι ήπιας βαρύτητας και μικρής διάρκειας (τοπικές αντιδράσεις στην περιοχή της ένεσης, πονοκέφαλος, εικόνα “γριπώδους συνδρομής”, ναυτία, εμετός). Η πιθανότητα πρόκλησης αναφυλαξίας από το Omalizumab είναι εξαιρετικά σπάνια, αναγνωρίζεται εύκολα και αντιμετωπίζεται επαρκώς με τη χρήση αδρεναλίνης. Επίσης, η χορήγηση του Omalizumab δεν συσχετίζεται με την πρόκληση κακοήθων νεοπλασιών (καρκίνος) ή άλλων σοβαρών νοσημάτων. [82-84]

Ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου το Omalizumab επιδρά και βελτιώνει τη Χ.Α.Κ. δεν είναι πλήρως γνωστός. Η ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων της Χ.Α.Κ. (ελάττωση πομφών και κνησμού κ.τ.λ.) που διαπιστώθηκε με τη χορήγηση του Omalizumab υποδηλώνει ότι η IgE τελικά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο.

Όμως είναι πολύ πιθανό να εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί, όπως εκσεσημασμένη μείωση της έκφρασης των FcεRI υποδοχέων, προαγωγή της απόπτωσης των ηωσινοφίλων, ελάττωση της ρύθμισης των κυτταροκινών της φλεγμονής (IL-2, IL-4, IL-13 TNF-α), αύξηση της δραστηριότητας των CD4+ κυττάρων και ελάττωση της δυνατότητας των βασεοφίλων κυττάρων να απελευθερώσουν μεσολαβητές. Οι παραπάνω μεταβολές μπορεί να ερμηνεύσουν τα επιτυχημένα αποτελέσματα από τη χορήγηση του Omalizumab ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ολικής IgE ορού. [2,85-87]

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι θα ήταν χρήσιμο να έχουμε στη διάθεσή μας περισσότερες γνώσεις όσον αφορά τη χορήγηση του Omalizumab σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. (πίνακας 20). Όμως πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι ο θεράπων ιατρός έχει πλέον στα χέρια του μια νέα ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή η οποία μπορεί να προσφέρει στους ασθενείς με Χ.Α.Κ. άμεση και θεαματική ύφεση των συμπτωμάτων καθώς και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. είναι σχετικά περιορισμένες και ουσιαστικά περιλαμβάνουν τη χορήγηση H₁-A (σε εγκεκριμένη ή αυξημένη δόση), διότι οι άλλες είναι μάλλον αναποτελεσματικές (H₂-A μοντελουκάστη) ενώ άλλες σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Κ/Σ, κυκλοσπορίνη), προκύπτει ότι η δυνατότητα χρήσης Omalizumab σε αυτούς τους ασθενείς ανοίγει μια νέα ελπιδοφόρα προοπτική στη θεραπεία της νόσου.

Πίνακας 20: Προοπτικές για τη χορήγηση Omalizumab σε ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (Χ.Α.Κ.)

1. Καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης του Omalizumab σε ασθενείς με Χ.Α.Κ.
2. Ερμηνεία του γεγονότος ότι το Omalizumab αποδεικνύεται ιδιαίτερα αποτελεσματικό σε ορισμένους ασθενείς με Χ.Α.Κ. και λιγότερο αποτελεσματικό σε άλλους ασθενείς
3. Χρονικό διάστημα που πρέπει να χορηγείται το Omalizumab για να αποφύγουμε υποτροπή της Χ.Α.Κ. με τη διακοπή του
4. Αποτελεσματικότητα – ασφάλεια από τη χορήγηση του Omalizumab και σε άλλες κατηγορίες χρόνιας κνίδωσης π.χ. φυσικές και άλλες κνιδώσεις
5. Αποτελεσματικότητα – ασφάλεια από τη χορήγηση του Omalizumab σε παιδιά με Χ.Α.Κ.
6. Μελέτες για τη σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας από τη χορήγηση Omalizumab σε ασθενείς με Χ.Α.Κ.

9.7 Άλλα φάρμακα

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιούνται σπάνια στην αντιμετώπιση των ασθενών με Χ.Α.Κ. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. καθώς η βιβλιογραφική τεκμηρίωση που τα υποστηρίζει δεν είναι ισχυρή (μικρός αριθμός μελετών με περιορισμένο αριθμό ασθενών και ανεπαρκή μεθοδολογία). Επίσης αρκετά από αυτά τα φάρμακα σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα φάρμακα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία παρουσιάζονται στον πίνακα 21.

Από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που αναγράφονται στον πίνακα 21, ίσως το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν η μεθοτρεξάτη, η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, η σουλφασαλαζίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και ο αναστολέας της καλσινευρίνης (Tacrolimus). Η υδροξυχλωροκίνη, η δαψόνη και η κολχικίνη μπορεί να αποβούν χρήσιμες σε περιπτώσεις κνιδωτικής αγγειίτιδας. Ο ρόλος της θυροξίνης στη θεραπεία της Χ.Α.Κ. είναι σαφώς αμφιλεγόμενος ενώ σύμφωνα με τον Kaplan η χορήγησή της αποτελεί έναν από τους μύθους που συνοδεύουν τη νόσο.

Πίνακας 21: Άλλα φάρμακα που μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (Χ.Α.Κ.), τα οποία όμως δεν χρησιμοποιούνται συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση όσον αφορά, τόσο την αποτελεσματικότητα, όσο και την ασφάλειά τους.

1. Μεθοτρεξάτη (Methotrexate)
2. γ-σφαιρίνη (ενδοφλέβια, IVIG)
3. Υδροχλωροκίνη (Hydrochloroquine)
4. Δαψόνη (Dapsone)
5. Κολχικίνη (Colchicine)
6. Σουλφασαλαζίνη (Sulphasalazine)
7. Τακρόλιμους (από το στόμα, Tacrolimus)
8. Τρανεξαμικό οξύ (Tranexamic acid)
9. Νιφεδιπίνη (Nifedipine)
10. Βαρφαρίνη (Warfarin)
11. Στανοζολόλη (Stanozolol) Νταναζόλη (Danazol)
12. Θυροξίνη (Thyroxine)
13. Αζαθειοπρίνη (Azathioprine)
- Μυκοφενολάτη (Mycophenolate)
14. Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide)
15. Ινδομεθακίνη (Indomethacin)
16. Πλάσμαφαίρεση (Plasmapheresis)
17. Φωτοθεραπεία (PUVA και UVB)
18. Σκοπολαμίνη (Scopolamine)
19. Θεοφυλλίνη (Theophylline)
20. Εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς (Rofecoxib, Celecoxib)
21. Ιντερφερόνη (Interferone)

- 22. Αναστολέας των λευκοτριενίων (Zafirlukast)
 - 23. Αναστολέας της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (Cinnarizine)
 - 24. Αντι-TNF-α παράγοντες (Etanercept, Infliximab)
 - 25. Ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1, IL-1
 - 26. Αντι-CD20 (Rituximab)
-

9.8 Σχέδιο σταδιακής – κλιμακωτής αντιμετώπισης – θεραπείας

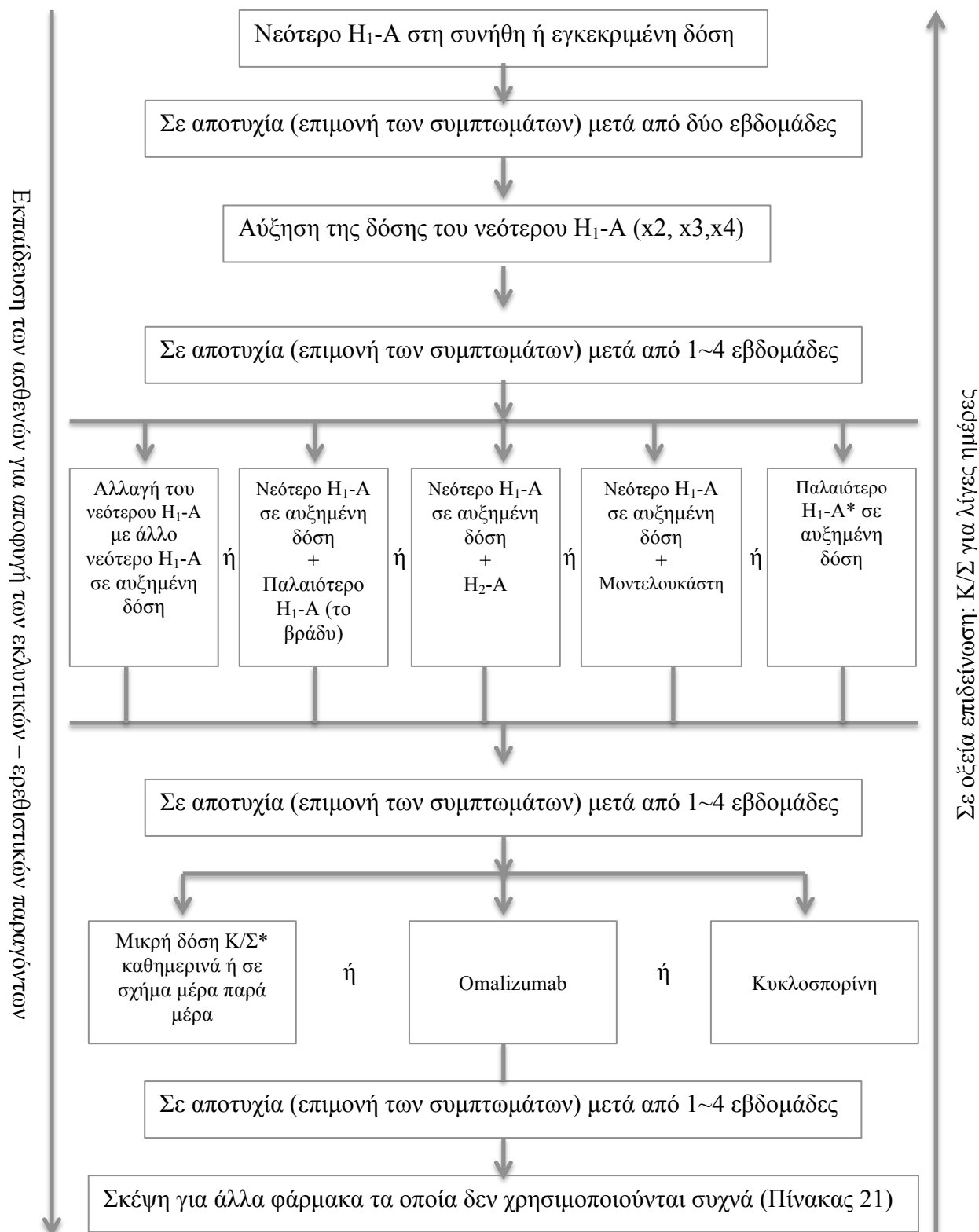
Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται η δυνατότητα επιλογής όλων των φαρμακευτικών παραγόντων που έχουμε στη διάθεσή μας μέσα από μια διαδικασία σταδιακής – κλιμακωτής θεραπείας σε ασθενείς με Χ.Α.Κ.^[8] Το προτεινόμενο αυτό σχέδιο περιλαμβάνει κλιμακωτή προσέγγιση είτε για ενίσχυση της θεραπείας προς τα άνω (step-up), είτε για ελάττωση προς τα κάτω (step-down). Επισημαίνεται ότι σε όλες τις βαθμίδες του σχεδίου θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αναγνώριση όλων των εκλυτικών - ερεθιστικών παραγόντων που επιδεινώνουν τη Χ.Α.Κ. (πίνακας 15) και να καταβάλλονται προσπάθειες για την εκπαίδευση του ασθενούς με σκοπό να ελαττωθεί η επιρροή που ακούν στην πορεία της νόσου.

Η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. (σχήμα 2), περιλαμβάνει πάντοτε τη χορήγηση ενός νεότερου ή μη κατασταλτικού H₁-A στη συνήθη ή κανονική/εγκεκριμένη δόση. Σε περίπτωση αποτυχίας το επόμενο βήμα είναι η αύξηση αυτής της δόσης του νεότερου H₁-A (σε 2~4 φορές μεγαλύτερη δόση).^[9] Σε περίπτωση αποτυχίας οι επιλογές μπορεί να περιλαμβάνουν τα εξής:

- 1) Αλλαγή του νεότερου H₁-A σε ένα άλλο νεότερο H₁-A που χορηγείται και αυτό σε αυξημένη δόση
- 2) Χορήγηση του νεότερου H₁-A σε αυξημένη δόση μαζί με H₂-A (ρανιτιδίνη)
- 3) Χορήγηση του νεότερου H₁-A μαζί με αναστολέα του υποδοχέα των λευκοτριενίων (Μοντελουκάστη)
- 4) Χορήγηση του νεότερου H₁-A σε αυξημένη δόση κατά τη διάρκεια της ημέρας μαζί με μια δόση από ένα παλαιότερο ή κατασταλτικό H₁-A που χορηγείται το βράδυ πριν από τον ύπνο και
- 5) Χορήγηση ενός παλαιότερου H₁-A σε αυξημένες δόσεις π.χ. υδροξυζίνη σε δόση 25~50 mg, 3~4 φορές/ημέρα

Ο Karlan είναι ο μόνος συγγραφέας που υποστηρίζει τη χορήγηση των παλαιότερων ή κατασταλτικών H₁-A σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. όταν τα νεότερα H₁-A σε αυξημένες δόσεις αποτυγχάνουν να ελέγξουν επαρκώς τη νόσο.^[13] Η άποψη του εν λόγω συγγραφέα είναι ότι η αποτελεσματικότητα των παλαιότερων H₁-A είναι εμφανής κυρίως όταν χορηγηθούν σε αυξημένη δόση ενώ αναφέρει τελικά η καταστολή – υπνηλία δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα σε αυτούς τους ασθενείς. Σε όλα τα στάδια της κλιμακωτής θεραπείας στην οξεία φάση (επιδείνωση) της Χ.Α.Κ. για τον επαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου μπορεί να χορηγηθούν Κ/Σ για λίγες ή περισσότερες ημέρες, όπως αναφέρεται στην ενότητα 9.4.

Σε περίπτωση αποτυχίας των H₁-A σε αυξημένη δόση (νεότερα ή παλαιότερα, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα όπως H₂-A ή Μοντελουκάστη) η επόμενη επιλογή μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής: **(1)** Μικρή δόση Κ/Σ καθημερινά ή σε σχήμα ημέρα παρά ημέρα, ή **(2)** Omalizumab, ή **(3)** κυκλοσπορίνη. Η χορήγηση Κ/Σ, όπως αυτή περιγράφεται στη ενότητα 9.4, υποστηρίζεται μόνο από τον Karlan και όχι από άλλους συγγραφείς καθώς όλοι προβληματίζονται για το θέμα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η περίπτωση επιλογής της κυκλοσπορίνης προβληματίζει και αυτή καθώς δεν μπορεί να αγνοηθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Ίσως τελικά σε αυτό το στάδιο η επιλογή του Omalizumab να αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη λύση με μοναδικό προβληματισμό το σχετικά υψηλό κόστος του φαρμάκου. Τέλος, εφόσον οι παραπάνω επιλογές αποτύχουν να ελέγξουν ικανοποιητικά τα συμπτώματα της Χ.Α.Κ. μπορεί να σκεφθούμε για χορήγηση κάποιων από τα φάρμακα που περιλαμβάνονται στον *πίνακα 21* πλην όμως, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 9.7, η δράση τους δεν έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά ενώ αρκετά από αυτά συσχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.



* Αποψη που υποστηρίζεται μόνο από τον Karlan και όχι από άλλους συγγραφείς

Σχήμα 2. Σχέδιο σταδιακής - κλιμακωτής αντιμετώπισης της Χρόνιας Αυτόματης Κνίδωσης με φάρμακα H₁-A:H₁-Αντιισταμινικά, H₂-A:H₂-Αντιισταμινικά, Κ/Σ: Κορτικοστεροειδή

10 Συμπεράσματα.

Η Χ.Α.Κ. αποτελεί μια σχετικά συχνή και βασανιστική για τον ασθενή νόσο η οποία επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής. Διάφοροι πιθανοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιολογία της Χ.Α.Κ. πλην όμως, παρά τον εκτεταμένο έλεγχο, η νόσος στην πλειοψηφία των ασθενών παραμένει ιδιοπαθής (Ι.Χ.Α.Κ.). Σήμερα γνωρίζουμε ότι το 30~50% των περιπτώσεων Χ.Α.Κ. η νόσος μπορεί να έχει αυτοάνοσο χαρακτήρα (Α.Χ.Α.Κ.). Η διάγνωση της Χ.Α.Κ. στηρίζεται κυρίως στο ιστορικό του ασθενούς και στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Ο εργαστηριακός έλεγχος της Χ.Α.Κ. περιλαμβάνει τις βασικές ή απαραίτητες εξετάσεις και άλλες περισσότερο ειδικές οι οποίες όμως πρέπει να διενεργούνται μόνο εφόσον από το ιστορικό και την κλινική εικόνα προκύπτουν οι κατάλληλες ενδείξεις. Στη διαφορική διάγνωση της Χ.Α.Κ. απαιτείται προσοχή για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων τα οποία μιμούνται στη Χ.Α.Κ. ή μπορεί να συνυπάρχουν με αυτή π.χ. κνιδωτική αγγειίτιδα. Θα πρέπει πάντοτε να έχουμε στη σκέψη μας ότι η παρουσία δερματικών βλαβών οι οποίες είναι κνησμώδεις δεν σημαίνει απαραίτητα ότι πρόκειται για κνίδωση. Η αντιμετώπιση των ασθενών με Χ.Α.Κ. περιλαμβάνει πάντοτε την αναγνώριση και αποφυγή τυχών εκλυτικών παραγόντων. Η χορήγηση ενός νεότερου H₁-A καταρχήν σε κανονική και επί αποτυχίας αυξημένη δόση (x2~x4) αποτελεί τις πρώτες επιλογές για τη θεραπεία της Χ.Α.Κ. Δυστυχώς ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με Χ.Α.Κ. δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη χορήγηση H₁-A (νεότερα ή παλαιότερα, σε κανονική ή αυξημένη δόση, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα όπως H₂-A και Μοντελουκάστη), με αποτέλεσμα να αναζητούνται άλλες επιλογές όπως χορήγηση μικρών δόσεων Κ/Σ ή Omalizumab ή κυκλοσπορίνης. Από αυτές τις επιλογές το μεγαλύτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab), η οποία πρόσφατα έλαβε την έγκριση για χορήγηση στη Χ.Α.Κ., διότι συνδυάζει την εξαιρετική αποτελεσματικότητα και ικανοποιητική ασφάλεια. Στο δεύτερο μέρος παραθέτουμε τα στοιχεία της μελέτης μας, που αφορά την χορήγηση anti-IgE θεραπείας σε 50 ασθενείς με Χ.Α.Κ. και την κλινική τους παρακολούθηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.

Πριν 2 έτη ξεκίνησε στο Αλλεργιολογικό τμήμα του Γενικού Κρατικού της Νίκαιας μία προοπτική μελέτη που αφορούσε την χρήση της Ομαλιζουμάμπης στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση.

Κριτήρια είσοδου ασθενών στη μελέτη:

1. Ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (Χ.Α.Κ.).
2. Χ.Α.Κ. που δεν έχει υποχωρήσει παρά την λήψη τετραπλάσιας ημερήσιας ποσότητας αντισταμινικών νεότερης γενιάς (H1-A) και μοντελουκάστης για τουλάχιστον 3 μήνες.
3. Χ.Α.Κ. που παρά τον εργαστηριακό έλεγχο που προτείνει η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας (EAACI) δεν έχει βρεθεί ότι πάσχουν από άλλο υποκείμενο νόσημα.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη:

1. Ασθενείς με Χ.Α.Κ. που υφέθησαν ή θεραπεύθησαν με τη θεραπεία οποιουδήποτε των τεσσάρων πρώτων βημάτων των οδηγιών του EAACI¹³
2. Ασθενείς με Χ.Α.Κ. που έχουν οποιαδήποτε απόλυτη αντένδειξη χορήγησης XOLAIR.

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς στους οποίους προγραμματίστηκε να παρακολουθηθούν για τουλάχιστον 2 έτη σε μηνιαία βάση.

1^η επίσκεψη :

Λήψη εκτενούς ιατρικού ιστορικού με δημογραφικά στοιχεία (βλέπε πίνακα 5 θεωρητικού μέρους (σελ.13) καθώς και αιμοληψία για τον εργαστηριακό έλεγχο που προτείνει το EAACI και ο παγκόσμιος οργανισμός Αλλεργιολογίας, World Allergy Organisation (WAO).

Ο διαγνωστικός έλεγχος περιελάμβανε τις εξετάσεις που αναφέρονται στον πίνακα 6 του θεωρητικού μέρους (σελ.14)

Επίσης καταγραφή του SCORAD (βλέπε παρακάτω πίνακα) που είναι ο αλγόριθμος του EAACI για την παρακολούθηση ασθενών με ΧΑΚ (όσο

μειώνεται ο συντελεστής του αυτό σημαίνει ότι τόσο βελτιώνεται η κλινική εικόνα της Χ.Α.Κ.).

Claim 8		
Scoring		
Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (< 20 wheals / 24h)	Mild
2	Moderate (21- 50 wheals / 24h)	Moderate
3	Intense (> 50 wheals / 24h or large confluent areas of wheals)	Intense

Ανατύπωση από Allergy 2006, 61:316-320

CHARITÉ Department of Dermatology and Allergy

2^η επίσκεψη:

Αξιολόγηση του διαγνωστικού ελέγχου και συνταγογράφηση της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη (εμπορικό σκεύασμα στην Ελλάδα με την ονομασία XOLAIR, ετ.NOVARTIS) .

Σημειώνεται ότι η δόση που χορηγήθηκε στους ασθενείς είναι 300 2PFS ανά μήνα και είναι αυθαίρετη βασίζεται όμως στη Συμφωνία-Ομοφωνία του EAACI/GA2LEN/EDF/WAO¹¹ για την Χ.Α.Κ.

Επίσης τα φαρμακευτικά σκευάσματα της Ομαλιζουμάμπης χορηγούνται στους ασθενείς από τα φαρμακεία του ΕΟΟΠΥ δωρεάν χωρίς οικονομικό κόστος, με μηδενική συμμετοχή στους ασθενείς με Χ.Α.Κ.

3^η επίσκεψη:

Έναρξη της θεραπείας με XOLAIR. Καταγραφή παρενεργειών. Καταγραφή του SCORAD.

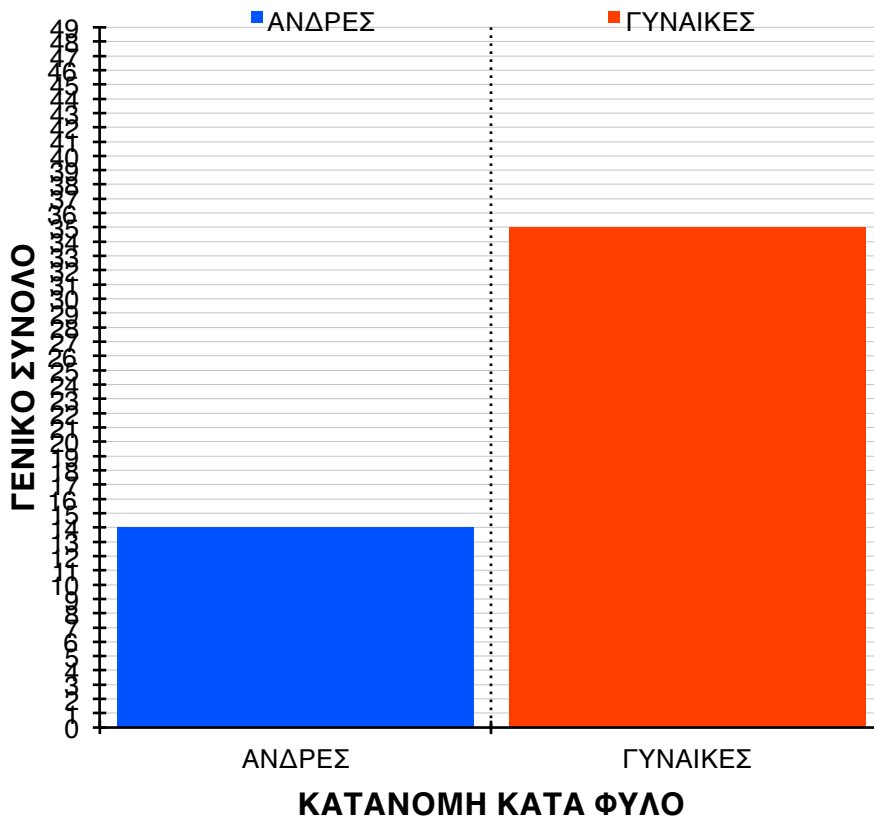
Πρωτόκολλο πρώτης χορήγησης : 1 PFS με διαφορά μίας ώρας από το

επόμενο και παρακολούθηση ασθενών 2 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση. (σύμφωνα με τις οδηγίες του WAO).

Σημείωση : στις επόμενες επισκέψεις η χορήγηση της θεραπείας γινόταν 2 PFS εφάπαξ και αναμονή στο αλλεργιολογικό τμήμα για παρακολούθηση 1 ώρα καθώς και σε κάθε επόμενη επίσκεψη ελάμβανε χώρα καταγραφή του SCORAD.

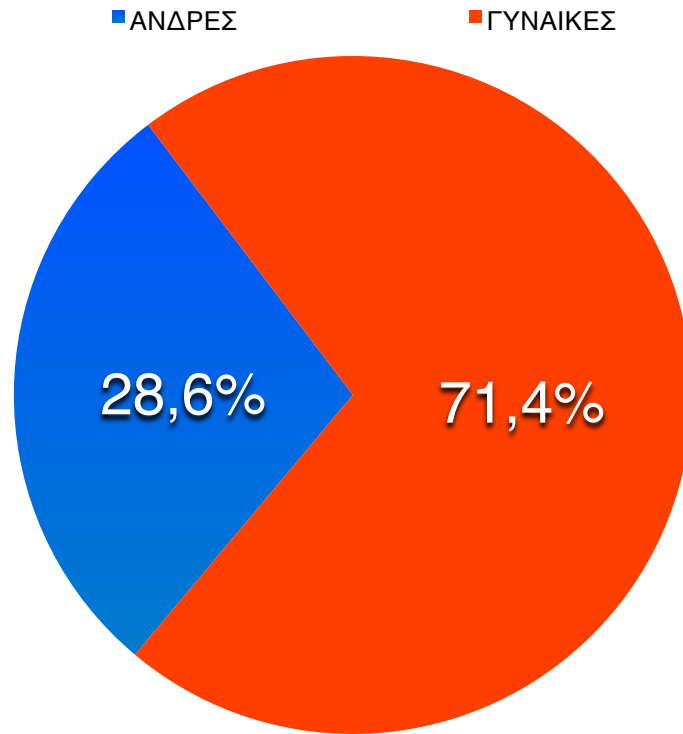
Στατιστική Ανάλυση-επεξεργασία αποτελεσμάτων

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 50 άτομα με Χ.Α.Κ. (14 εκ των οποίων ήσαν άνδρες και 35 γυναίκες ενώ μία γυναίκα διέκοψε για προσωπικούς λόγους-μετανάστευση στο εξωτερικό) (Γράφημα 1.)



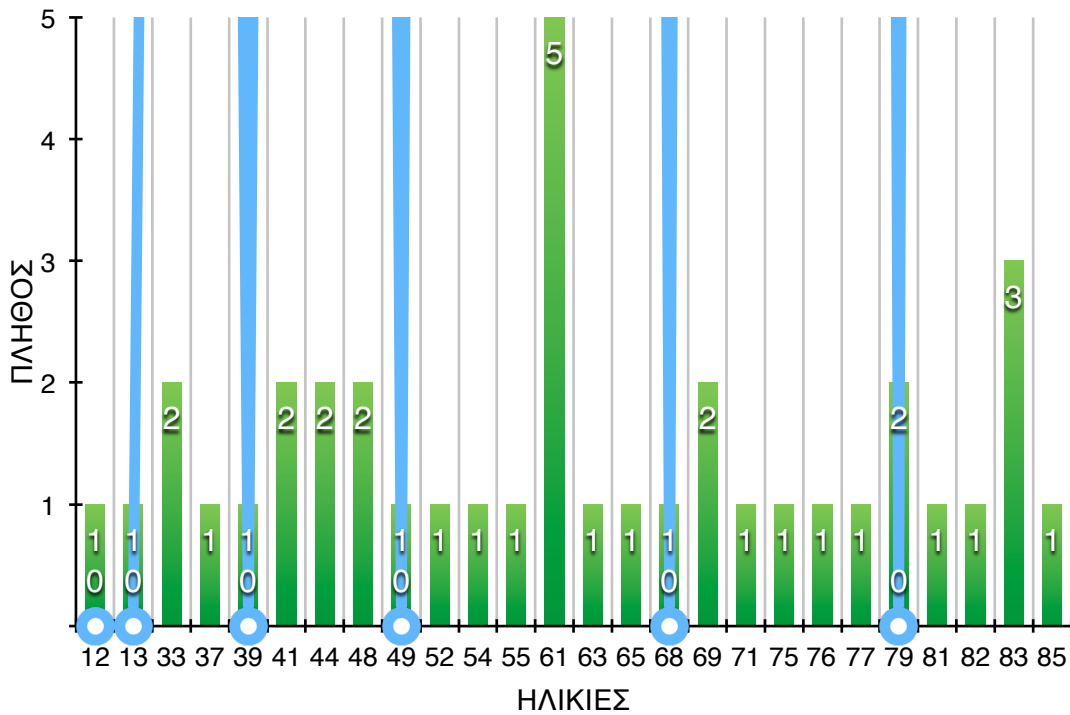
Γράφημα 1.

Το 28,6% ήταν άνδρες ενώ το 71,4% ήταν γυναίκες (Γράφημα 2.).



Γράφημα 2.

Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 52 έτη (Γράφημα 3.).



Γράφημα 3.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ XOLAIR

Η δοσολογία ήταν για όλους ίδια δηλαδή 2 PFS X150 XOLAIR εκτός από μία υπέρβαρη κυρία που η δοσολογία ορίστηκε στα 4 PFS XOLAIRX150.

ΑΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

Τα αλλεργιογόνα της ατμόσφαιρας που μελετήθηκαν (είναι οι 30 κατηγορίες αεροαλλεργιογόνων που υπάρχουν στην Μεσόγειο κι επηρεάζουν τους αλλεργικούς ασθενείς) ήταν τα εξής:

1. Histamine	17. Alternaria
2. Control	18. Penicillium
3. D.pter	19. Secale
4. D.farinae	20. Barley
5. D.mix	21. Bermuda
6. Dog	22. Timothy
7. Dog	23. Orchard grass
8. Olive	24. Johnson grass
9. Ligustrum	25. Grass Mix 5
10. Parietaria Officinallis	26. Cypress
11. Parietaria Judaica	27. Pine
12. Parietaria Unix	28. Cereals 7
13. Cladosporium	29. Cypress arizonica
14. Trichophyton	30. Grass Mix 7
15. Aspergillus	31. Plane
16. Candida	32. Ash-Fraxus

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής:

D.pter θετικά σε 22% των ασθενών.

D.farinae θετικά σε 20% των ασθενών.

D.mix θετικά σε 22% των ασθενών.

Dog θετικά σε 5% των ασθενών.

Cat θετικά σε 3% των ασθενών.

Olive θετικά σε 14% των ασθενών.

- Ligustrum** θετικά σε 14% των ασθενών.
Parietaria Officinalis θετικά σε 26% των ασθενών.
Parietaria Judaica θετικά σε 25% των ασθενών.
Parietaria Unix θετικά σε 26% των ασθενών.
Cladosporium θετικά σε 2% των ασθενών.
Trichophyton θετικά σε 1% των ασθενών.
Aspergillus θετικά σε 1% των ασθενών.
Candida θετικά σε 2% των ασθενών.
Alternaria θετικά σε 5% των ασθενών.
Penicillium θετικά σε 1% των ασθενών.
Secale θετικά σε 12% των ασθενών.
Barley θετικά σε 11% των ασθενών.
Bermuda θετικά σε 23% των ασθενών.
Timothy θετικά σε 27% των ασθενών.
Orhard grass θετικά σε 12% των ασθενών.
Johnson grass θετικά σε 15% των ασθενών.
Grass Mix 5 θετικά σε 24% των ασθενών.
Cypress θετικά σε 12% των ασθενών.
Pine θετικά σε 8% των ασθενών.
Cereals 7 θετικά σε 14% των ασθενών.
Cypress arizonica θετικά σε 11% των ασθενών.
Grass Mix 7 θετικά σε 18% των ασθενών.
Plane θετικά σε 7% των ασθενών.
Ash-Fraxus θετικά σε 13% των ασθενών.

Ο αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

Ο μέσος όρος (ΜΟ) της ανοσοσφαιρίνης «IgEολ» είναι:

στις γυναίκες: 220,283 IU/ml

στους άνδρες: 326,045 IU/ml

με φυσιολογική τιμή (Φ.Τ.): -100 IU/ml. Συνεπώς παρατηρήσαμε αυξημένες τιμές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Αντιτυρηνικά αντισώματα «ANA».

Τα “ANA” είναι αντισώματα που δημιουργεί ο ανθρώπινος οργανισμός έναντι στοιχείων του πυρήνα διαφόρων κυττάρων. Τα “ANA” δεν είναι ειδικά αντισώματα για καμία νόσο του συνδετικού ιστού. Αναφέρονται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με “Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο”. Περίπου το 1/3 υγιών ανθρώπων άνω των 65 ετών εμφανίζουν χαμηλούς τίτλους θετικών αντιτυρηνικών αντισωμάτων, ιδιαίτερα οι γυναίκες.

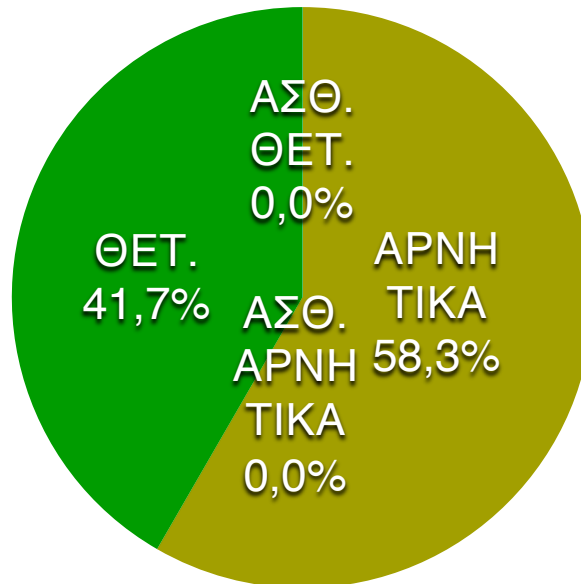
Τα αντιτυρηνικά αντισώματα (ANA) έχουν ως εξής (Γράφημα 4):

Θετικά “ANA”: 41,7% των ασθενών.

Ασθενώς Θετικά “ANA”: 0% των ασθενών.

Αρνητικά “ANA”: 58,3% των ασθενών.

Ασθενώς Αρνητικά “ANA”: 0% των ασθενών.

ΠΛΗΘΟΣ “ANA”

Γράφημα 4.

Μετρήθηκαν με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού.

Αυτοαντισώματα «c-ANCA» και «p -ANCA».

Τα αντισώματα “ANCA” (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody), τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων, κατευθύνονται έναντι κυτταροπλασματικών συστατικών των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων. Μας Βοηθούν στη διάγνωση κοκκιωματώδων αγγειακών νόσων, όπως η κοκκιωμάτωση Wegener.

Τα **κυτταροπλασματικά** αντισώματα **ANCA “c-ANCA”** έχουν ως εξής:
Θετικά “c-ANCA”: 3% των ασθενών.
Αρνητικά “c-ANCA”: 97% των ασθενών.

Τα **περιπυρηνικά** αντισώματα **ANCA “p-ANCA”** έχουν ως εξής:
Θετικά “p-ANCA”: 4% των ασθενών.
Αρνητικά “p-ANCA”: 96% των ασθενών.
Μετρήθηκαν με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού.

Στοιχεία του συμπληρώματος «C3 – C4» και «C1 Inhibidor».

Τα στοιχεία του συμπληρώματος “C3 – C4” δείχνουν εάν υπάρχει μακροχρόνια ενεργοποίηση - εξάντληση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία συμβαίνει κατά κύριο λόγο κατά την παρουσία αυτοάνοσων νοσημάτων.

Ο αναστολέας C1 “C1 Inhibidor” σε μειωμένη τιμή δηλώνει κληρονομικό αγγειοοίδημα.

Τα στοιχεία του συμπληρώματος “C3” είχαν ως εξής:
M.O. C3: 96,416 mg/dl (Φ.Τ.: 90~180mg/dl)

Τα στοιχεία του συμπληρώματος “C4” είχαν ως εξής:
M.O. C4: 11,418 mg/dl (Φ.Τ.: 10~40mg/dl)

Ο αναστολέας C1 “C1 Inhibidor” είχε ως εξής:
M.O. C1 Inhibidor: 22,72 mg/dl (Φ.Τ.: 21~39mg/dl)

Δεν ανευρέθη ουδείς ασθενής με κληρονομικό αγγειοοίδημα.

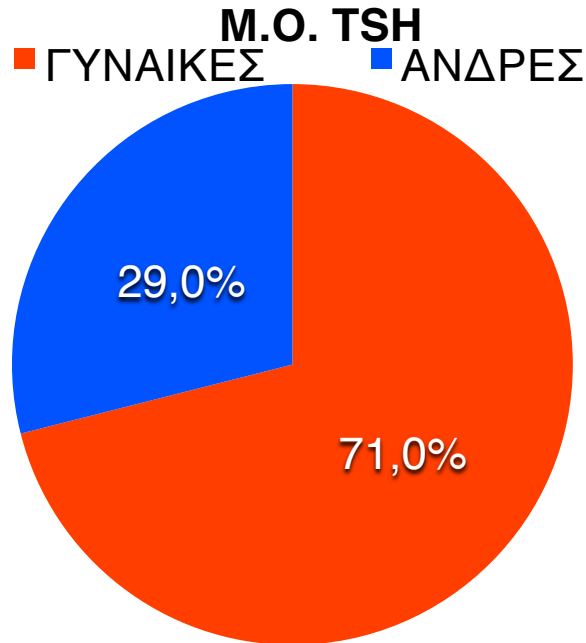
Γενικές εξετάσεις αίματος «TKE - CRP».

Με αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχουμε εάν υπάρχει ένδειξη φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία δύναται να προέλθει από συστηματικό αντιάνοσο νόσημα, καθώς και την ισορροπία του αιμοδυναμικού συστήματος.

M.O. TKE: 9,449 mm/1^h (Φ.Τ.: 0~15 mm/1^h)
M.O. CRP: 2,331 mg/L (Φ.Τ.: <3 mg/L)

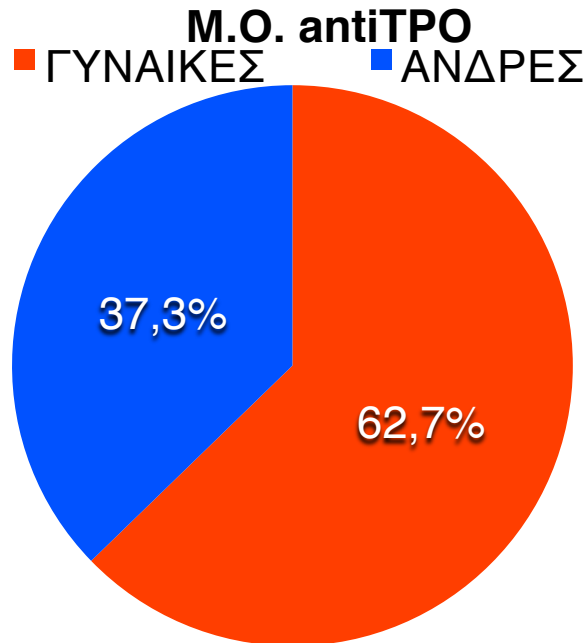
Δεν υπήρξαν δείκτες φλεγμονής αυξημένοι στους ασθενείς μας με X.A.K.

Έλεγχος Θυροειδούς αδένος, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη «TSH» .
Μ.Ο. TSH: 1,923 MIU/ml (Φ.Τ.: 0,4~4,5 MIU/ml)



Γράφημα 5.

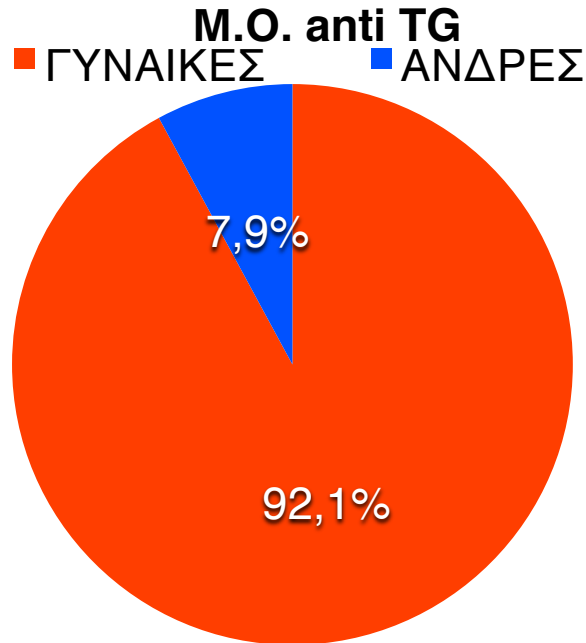
Έλεγχος Θυροειδούς αδένος, αντισώματα «Anti-TPO» .
Μ.Ο. Anti-TPO: 8.366 IU/ml (ΦΤ<115 IU/ml)



Γράφημα 6.

Δεν ανευρέθησαν αυξημένα antiTPO σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Έλεγχος Θυροειδούς αδένος, Θυρεογλουβίνη «Anti-TG» .
Μ.Ο. Anti-TG: 63.278 ng/mL (ΦΤ<11 ng/mL)

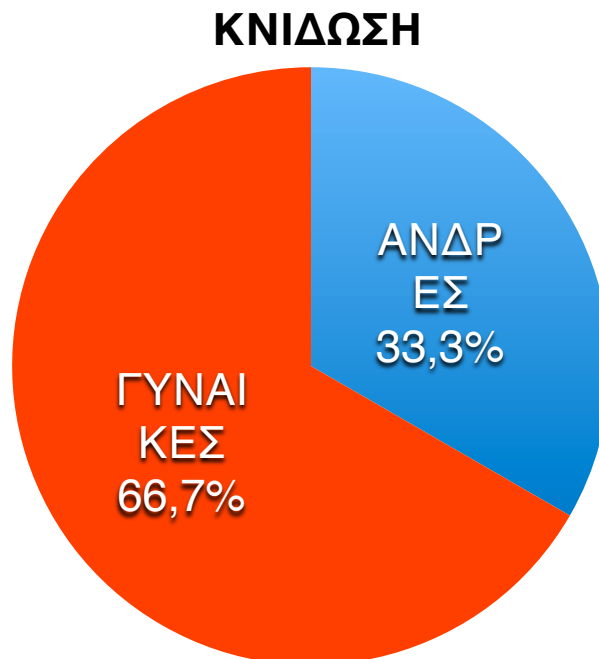


Γράφημα 7.

Δεν ανευρέθησαν αυξημένα antiTG σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Έλεγχος Κνίδωσης.

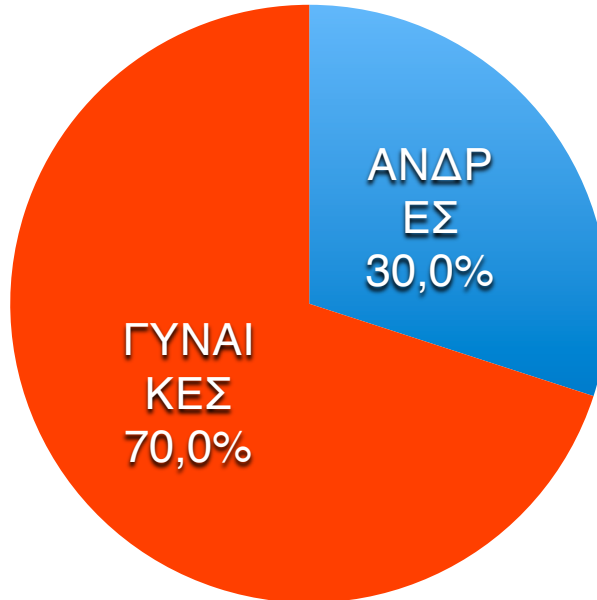
Οι άνδρες ασθενείς εμφανίστηκαν με κνίδωση σε ποσοστό 33,3%, ενώ οι γυναίκες σε ποσοστό 66,7% (Γράφημα 8).



Γράφημα 8.

Έλεγχος Κνίδωσης και Αγγειοοιδήματος.

Οι άνδρες ασθενείς εμφανίστηκαν με κνίδωση και αγγειοοίδημα σε ποσοστό 30%, ενώ οι γυναίκες σε ποσοστό 70% (Γράφημα 9).

ΚΝΙΔΩΣΗ + ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ

Γράφημα 9.

Χορήγηση XOLAIR σε ασθενείς με Χ.Α.Κ. – Αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα όσον αφορά την ίαση των ασθενών είναι πολύ ενθαρρυντικά. Σημειώνεται ότι όταν ανσφύρεται η ίαση γηλώνεται η μείωση του SCORAD σε μηδενικά επίπεδα δηλαδή μη έκλυση πομφών ή και αγγειοοιδήματος.

Ο Μ.Ο. ΙΑΣΗΣ = 3.064 ΜΗΝΕΣ δηλαδή σε λιγότερο από 4 μήνες οι ασθενείς αυτοί σταμάτησαν να ταλαιπωρούνται από την Χ.Α.Κ.

Έξι μήνες μετά την ίαση σταματήσαμε τη χορήγηση XOLAIR. Μόνο δύο ασθενείς υποτροπίασαν και δύο έτη μετά συνέχιζαν τη χορήγηση XOLAIR.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Η χορήγηση της ΟΜΑΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗΣ (XOLAIR) είναι πολύ ασφαλής θεραπεία. Παρά τις αναφερόμενες παρενέργειες στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια ή οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση εκτός από ελάχιστες τοπικές παρενέργειες όπως ερεθισμός και ήπιο οίδημα του δέρματος στην περιοχή της έγχυσης που υποχώρησαν χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση.
2. Η θεραπεία με XOLAIR παρουσιάζει πολύ μεγάλη συμμόρφωση των ασθενών. Ξεκίνησαν την μελέτη 50 ασθενείς και η μοναδική αποχώρηση ήταν αναπόφευκτη εξαιτίας μετανάστευσης του ασθενή.
Θεωρητικά στο πολύ μεγάλο ποσοστό συμμόρφωσης συντελεί το μηδενικό κόστος της θεραπείας στους ασθενείς καθώς και τα εξαιρετικά αποτελέσματα που είναι και πολύ γρήγορα για ένα νόσημα που μπορεί να ταλαιπωρεί από 6 εβδομάδες έως και πολλά έτη τους ασθενείς.
3. Ο ΜΟ ίασης των ασθενών ήταν 3.064 μήνες. Δηλαδή η ανταπόκριση στην θεραπεία ήταν πάρα πολύ σύντομη γεγονός που έδινε στους ασθενείς ανακούφιση από τα συμπτώματα.
4. Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν έδειξε στατιστική σημαντική συσχέτιση ικανή με άλλα νοσήματα. Ακόμη και τα antiTG αντισώματα του θερεοειδούς δεν διαφέρουν από αυτά του γενικού πληθυσμού. Το ίδιο συμβαίνει και με τα θετικά ποσοστά των ANA.
5. Όσον αφορά στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και σε αυτά δεν διαφέρουν τα ποσοστά από αυτά του γενικού πληθυσμού.
6. Παρά τις αναφορές που δεν επιβεβαιώνονται για την συσχέτιση της τροφικής αλλεργίας με τη Χ.Α.Κ. και στην δική μας μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε.
7. Η ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζεται βαθιά από τη Χ.Α.Κ. Αναφέρεται ότι επηρεάζει περισσότερο την ζωή των ασθενών αυτών συγκριτικά με τη ποιότητα της ζωής των ασθενών με στεφανιαία νόσο.\
8. Η αυθαίρετη δοσολογία των 2PFS X 150 φαίνεται ότι είναι μία καλά ανεκτή αλλά και αποτελεσματική δοσολογία για την πλειονότητα των ασθενών. Σημειώνεται ότι μόνο σε μία υπέρβαρη γυναίκα χρειάστηκε να αυξηθεί η δοσολογία στα 4PFS X 150 για να έχει αποτελέσματα.

9. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έχουν σταλεί και έχουν γίνει αποδεκτά στα ακόλουθα 3 διεθνή συνέδρια όπου και θα παρουσιαστούν με την μορφή των poster.

1^ο: WISC 2016, JERUSALEM 6-9 DECEMBER 2016, ISRAEL

Τίτλος: ANTI-IGE THERAPY IN CHRONIC URTICARIA.

Παρουσίαση: Dr Φαρμάκας Νικόλαος.

Συγγραφική Ομάδα: Φαρμάκας Νικόλαος, Μποζινάκης Κωνσταντίνος, Στυλιάρια Σοφία, Καραστάθη Αικατερίνη.

2^ο: AAAI 2017, ATLANTA 3-6 MARCH 2017, USA

Τίτλος: ANTI-IGE THERAPY IN CHRONIC URTICARIA IN GENERAL HOSPITAL OF NIKEA-PIRAEUS.

Παρουσίαση: Dr Φαρμάκας Νικόλαος.

Συγγραφική Ομάδα: Φαρμάκας Νικόλαος, Μποζινάκης Κωνσταντίνος, Στυλιάρια Σοφία, Καραστάθη Αικατερίνη.

3^ο: EAACI 2017, HELSINKI 17-21 JUNE 2017, FINLAND

Τίτλος: QoL in PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA WHO TREATED WITH ANTI-IGE THERAPY.

Παρουσίαση: Dr Φαρμάκας Νικόλαος.

Συγγραφική Ομάδα: Φαρμάκας Νικόλαος, Μποζινάκης Κωνσταντίνος, Στυλιάρια Σοφία, Καραστάθη Αικατερίνη.

Βιβλιογραφία

1. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF Jr et al (eds) Allergy. Principles and Practice. 7th ed. St. Louis. Mosby, 2009:1063-1081
2. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Immunol Res 2012,4:326-331
3. Wandener AA, Bernstein IL, Goodman DL et al. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2000,85:521-544
4. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnosis guidelines for urticaria and angioedema. Br J Dermatol 2001, 144:708-714
5. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin et al. Definition, classification and routine diagnosis of urticaria – a consensus report. J Invest Dermatol Symp Proc 2001, 6:123-127
6. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin et al. Management of urticaria – a consensus report. J Invest Dermatol Symp Proc 2001, 6:128-131
7. Zuberbier T, Bindslev – Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006, 61:316-320
8. Zuberbier T, Bindslev – Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006,61:321-331
9. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N et al. British society for allergy and clinical immunology (BSACI) guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy 2007,37:631-650
10. Grattan CEH, Humphreys F on behalf of British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Br J Dermatol 2007, 157:1116-1123
11. Zuberbier T, Asero R, Bindslev – Jensen C et al EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009, 64:1417-1426
12. Zuberbier T, Asero R, Bindslev – Jensen C et al EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009, 64:1427-1443
13. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy 2011, 66:317-330
14. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ et al. Diagnosis and treatment of Urticaria and angioedema: A worldwide perspective. WAO Journal 2012, 5:125-147
15. Greaves M. Chronic urticaria. N Engl J Med 1995, 332:1767-1772
16. Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002, 346:175-179
17. Mathews KP. Urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 1983, 72:1-14
18. Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000, 105:664-672
19. Lozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria. Drugs 2004, 64:2515-2536
20. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004, 114:465-474
21. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol 2006, 154:813-819

22. Dibbern DA. Urticaria: Selected highlights and recent advances. *Med Clin North Am* 2006, 90:187-209
23. Schocket AL. Chronic urticaria: Pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006, 27:90-95
24. Ozdemir O. Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2006, 27:431-434
25. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current opinions and etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007, 87: 196-205
26. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009, 33:777-787
27. Kaplan AP. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me. A personal Journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:713-717
28. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: Recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007, 33:134-143
29. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol* 2008, 153:151-161
30. Guldbakke KK, Khachmoune A. Etiology, classification and treatment of urticaria. *Cutis* 2007, 79:41-49
31. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008, 20:425-430
32. Novebre E, Cianferoni A, Mori F et al. Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008, 40:5-13
33. Thomas P, Perkin MR, Rayner N et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy* 2008, 38:1061-1062
34. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22:1-8
35. O' Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997, 136:197-201
36. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factor and chronic spontaneous urticaria: a systemic review. *Allergy* 2013, 68:131-141
37. Saini SS. Basophil Responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009, 9:286-290
38. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S et al. Chronic spontaneous urticaria: An autoimmune disease? A revision of the literature. *Clin Exp Med* 2012, 37:812-821
39. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013, 45:47-62
40. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009, 30:1-10
41. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR et al. Laboratory tests and identified diagnosis in patients with physical and chronic urticaria and angioedema. A systemic review. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48:409-416
42. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Stavrianeas NG et al. Corticotropin – releasing hormone receptor-1 and histidine doxycarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005, 125:952-955
43. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992, 69:61-65

44. Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T et al. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe show a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22:36-42
45. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V et al. Chronic urticaria and autoimmunity: Association found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:1307-1313
46. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM et al. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40:433-450
47. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M et al. EAACI/GA²LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009, 64:1256-1268
48. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M et al. EAACI task-force position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013, 68:27-36
49. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997, 52:504-513
50. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012, 12:281-287
51. Lindsey A, Brodell BA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *An Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:181-188
52. Maurer M, Mageri M, Metz M et al. Practical algorithm for diagnostic patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013, 68:816-819
53. Peroni A, Colato C, Schena D. Urticaria lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62:541-555
54. Peroni A, Colato C, Schena D. Urticaria lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62:557-570
55. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C et al. How not to miss autoinflammatory disease masquerading as urticaria. *Allergy* 2012, 67:1465-1474
56. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014, 34:105-116
57. Ortonne JP. Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:2683-2693
58. Simon FER. Advances in H₁-Antihistamines. *N Engl J Med* 2004, 351:2203-2217
59. De Benedicts FM, De Benedicts D, Canonica GW. New oral H₁-Antihistamines in children: Facts and unmet needs. *Allergy* 2013, 63:1395-1404
60. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H₁-Antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:1139-1150
61. Zuberbier J. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher than standard dose. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012, 29:9-18
62. Weller K, Ziege C, Staubach P et al. H₁-Antihistamines up-dosing in chronic spontaneous urticaria: Patient's perspective of effectiveness and side-effects – a retrospective survey study. *PLoS ONE* 2011, 6:e23931-e23936

63. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002, 17: 249-266
64. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT et al. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, a placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004, 34: 1401-1407
65. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E et al. Efficacy of montelukast in combination with loratadine in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 12:212-213
66. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double-blind study of cyclosporine. A therapy in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol* 2000, 143:365-372
67. Baskan EB, Tunali S, Turker T et al. Comparison of short-and long-term cyclosporine. A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Treat* 2004, 15:164-168
68. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: Clinical and immunological evaluation. *Allergy Astma Proc* 2003, 24:285-290
69. Vena GA, Cassano N, Colombo D et al. Neo-I-30 study group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55:705-709
70. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: The option of long-term therapy. *Allergy* 2010, 65:1478-1482
71. Stokes JR, Casale TB. Anti-IgE therapy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds) *Allergy. Principles and practice*. St. Louis, Mosby, 2009:1679-1689
72. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insight Circulat Respirat Pulmon Med* 2012, 6:27-40
73. Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Respir Med* 2011, 5:747-756
74. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE emerging opportunities for Omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013, 13:765-777
75. Γρηγορέας Χρ, Βούρδας Δ, Πεταλάς Κ. Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab): Για το άσθμα και όχι μόνο... *Ελλην Ελλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2009, 2:38-48
76. Γρηγορέας Χρ, Βούρδας Δ, Πεταλάς Κ. Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab): Μπορεί να αποτελέσει τη λύση στο πρόβλημα της αντιμετώπισης των ασθενών με χρόνια κνίδωση; *Ελλην Ελλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2013, 6:18-32
77. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of anti-IgE (Omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) Patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121(Suppl):147 (abstract)
78. Maurer M, Altrichter S, Bieber T et al. Efficacy and safety of Omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:202-209
79. Saini SS, Rosen KE, Hsien HJ et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-Antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:567-573
80. Maurer M, Rosen K, Hsien HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013, 368:924-935
81. Kaplan AP, Ledford D, Ashby M et al. Omalizumab in patients with

- symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:101-109
- 82.** Corren J, Casale TB, Lanier B et al. Safety and tolerability of Omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:788-797
- 83.** Tan RA, Corren J. Safety of Omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2011, 10:463-471
- 84.** Busse WW, Buhl R, Fernandez Vidaurre C et al. Omalizumab and the risk of malignancy: Results from pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:983-989
- 85.** Ivyanskiy I, Sand C, Francis Thomsen S. Omalizumab for chronic urticaria: A case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012, 4:19-26
- 86.** Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:406-411
- 87.** Kaplan AP. Biologic agents in the treatment of urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012, 12:288-291

