



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση και Υπερευαισθησία στα
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΠΑΛΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
(Α.Μ. : 20200972)
ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής : Δρ. Μιχαήλ Μακρής
Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος»
Β' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, 18/12/2023



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση και Υπερευαισθησία στα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΠΑΛΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
(Α.Μ. : 20200972)
ΙΑΤΡΟΣ

Τριμελής Επιτροπή:

1. ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Μακρής Μιχάλης, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος», Β' Κλινική
Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
2. ΜΕΛΟΣ: Ρηγόπουλος Δημήτρης, Καθηγητής
Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ, Νοσ. Ανδρέας
Συγγρός
3. ΜΕΛΟΣ: Γρηγορίου Σταμάτης, Επίκουρος Καθηγητής
Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ, Νοσ. Ανδρέας
Συγγρός

ΑΘΗΝΑ, 18/12/2023

ΠΡΟΛΟΓΟΣ / ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και Αλλεργιολογία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η διεκπεραίωση του πονήματος πραγματοποιήθηκε κατά βάση στην Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του ΕΚΠΑ που εδρεύει στο Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», όπου και έλαβε χώρα η οργάνωση της εργασίας υπό την καθοδήγηση του επιβλέποντος, καθώς και η συγκέντρωση των στοιχείων των ασθενών που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Η βιβλιογραφική αναζήτηση και η συγγραφή της ανασκόπησης, καθώς και η λοιπή επεξεργασία των δεδομένων συντελέστηκαν μέσω υπολογιστή εντός και εκτός του Νοσοκομείου, αφιερώνοντας κάθε δυνατό ελεύθερο χρόνο.

Το χρονικό διάστημα που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση του πονήματος ήταν συνολικά δώδεκα (12) μήνες.

Η παρούσα εργασία δεν υπόκειται σε ουδεμία χρηματοδότηση ή υποτροφία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον επιβλέποντα καθηγητή μου κο Μιχάλη Μακρή για την έμπνευση, την καθοδήγηση, την ευγένεια ήθους καθώς και την οικοδόμηση μίας αγαστής συνεργασίας καθ' όλη τη διάρκεια περαιώσης της διπλωματικής. Επιπλέον, δε θα μπορούσα να παραλείψω την πολύτιμη συνεισφορά της ιατρού, αλλεργιολόγου, κας Νίκης Παπαποστόλου, η οποία, παρά τον περιορισμένο της χρόνο λόγω εξετάσεων απονομής τίτλου ειδικότητας, κατέβαλε κάθε δυνατή προσπάθεια για να με κατευθύνει στη συλλογή δεδομένων και να αποσαφηνίσει κάθε δυσνόητη προς εμένα πτυχή της στατιστικής ανάλυσης.

Τέλος, θα επιθυμούσα να γίνει ειδική μνεία στη σύζυγό μου Κωνσταντίνα Αλετρά και να την ευχαριστήσω για την πολυεπίπεδη στήριξή της σε κάθε δική μου πρωτοβουλία, την ατέρμονη υπομονή της και την ακεραιότητα του χαρακτήρα της, χαρακτηριστικά δίχως τα οποία η προσπάθειά μου σε κάθε μου εγχείρημα θα καθίστατο αδύνατη.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όν/μο: Μπαλαής Γεώργιος

Έτος γεννήσεως: 1995

Τόπος γεννήσεως: Χολαργός Αττικής

Προπτυχιακές Σπουδές: ΣΣΑΣ – Ιατρικό τμήμα (2013-2019)

Ιατρική Σχολή ΑΠΘ (2013-2019)

Μεταπτυχιακές Σπουδές: ΠΜΣ «Παγκόσμια Υγεία – Ιατρική των Καταστροφών» (Κατεύθυνση Ιατρικής των Καταστροφών), Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Εργασιακή εμπειρία:

- Στρατιωτικός Ιατρός του Πολεμικού Ναυτικού με το βαθμό του Αξιωματικού Ανθυποπλοιάρχου
- Ιατρός Πλοίου / Αξιωματικός Επιστασίας Υγειονομικού στη Φρεγάτα ΥΔΡΑ (2021 – παρόν)
- Εφημερεύων ιατρός στο Ψυχιατρείο Κρατουμένων Κορυδαλλού (2020 – παρόν)
- Ιατρός του KYT- Hotspot Λέρου (2020)
- Ιατρός του Hotspot Λαυρίου (2020)

Δημοσιεύσεις:

1. Inverse association between the total naevus count and melanoma thickness, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2020 (<https://doi.org/10.1111/jdv.16367>)
2. Dermatoscopic features of melanomas with a diameter up to 5mm (micromelanomas): a retrospective study, Journal of the American Academy of Dermatology, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.006>)
3. Granulomatous slack skin: a case report, Dermatology Practical and Conceptual, 2020 (<https://doi.org/10.5826/dpc.1002a44>)

Συνέδρια:

- 6ο Συνέδριο «Διαχείριση κρίσεων στον Τομέα Υγείας», Αθήνα, 21-23 Φεβρουαρίου 2020
- Παρουσίαση Εργασίας με θέμα: «Αντιλήψεις και στάσεις των σπουδαστών Στρατιωτικής Ιατρικής προς την επικοινωνιακή στρατηγική της Διαχείρισης Κρίσεων–Φυσικών Καταστροφών», 24ο Συνέδριο Βαλκανικής Επιτροπής Στρατιωτικής Ιατρικής – Τίρανα, 30 Απριλίου – 3 Μαΐου 2019
- Poster στο 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αθήνα, 1-4 Νοεμβρίου 2018 με θέμα: «Διαγνωστική ακρίβεια της δερματοσκόπησης για τη διάκριση μεταξύ του επιφανειακού βασικοκυτταρικού καρκινώματος και της νόσου Bowen»

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ / ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΧΑΚ: Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

ΧΕΚ: Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση

CSU: Chronic Spontaneous Urticaria

NSAIDs: Non - Steroidal Anti - inflammatory Drugs

NERD: NSAIDs – Exacerbated Respiratory Disease

NECD: NSAIDs – Exacerbated Cutaneous Disease

CBC: Complete Blood Count

HR: Hypersensitivity Reactions

COX: Cyclooxygenase

PROM: Patient – Reported Outcome Measure

UAS: Urticaria Activity Score

AAS: Angioedema Activity Score

UCT: Urticaria Control Test

CURE: Chronic Urticaria Registry

BAS: Basophils

EOS: Eosinophils

CRP: C – Reactive Protein

ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζσεως Ερυθρών

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	11	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ.....	15	
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	16	
1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΝΙΔΩΣΗ		
1.1 <u>Κνίδωση (Urticaria)</u>		
1.1.1 Ορισμός.....	16	
1.1.2 Ταξινόμηση.....	17	
1.1.3 Διαφορική Διάγνωση.....	19	
1.1.4 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	19	
1.1.5 Παθοφυσιολογία.....	20	
1.2 <u>Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (CSU – Chronic Spontaneous Urticaria)</u>		
1.2.1 Ορισμός.....	21	
1.2.2 Επιδημιολογία.....	21	
1.2.3 Παθοφυσιολογία.....	23	
1.2.4 Διάγνωση.....	30	
1.2.5 Θεραπεία.....	39	
1.2.5.1 Μη φαρμακευτικές μέθοδοι.....	39	
1.2.5.2 Αντιμετώπιση επιβαρυντικών καταστάσεων.....	40	
1.2.5.3 Επίσημοι αλγόριθμοι φαρμακευτικής αγωγής.....	41	
1.2.5.4 Αντιισταμινικά.....	43	
1.2.5.5 Ομαλιζουμάμπη.....	44	
1.2.5.6 Κυκλοσπορίνη.....	45	
1.2.5.7 Λοιπές συμπτωματικές θεραπείες.....	45	
1.2.5.8 Ειδικές κατηγορίες: παιδιά, έγκυες και θηλάζουσες.....	47	
2. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ.....		48
3. ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΑ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (NSAIDs HYPERSENSITIVITY).....		51

3.1	Επιδεινούμενη από ΜΣΑΦ Αναπνευστική Νόσος [NERD (NSAIDs - Exacerbated Respiratory Disease)].....	52
3.2	Επιδεινούμενη από ΜΣΑΦ Δερματική Νόσος [NECD (NSAIDs - Exacerbated Cutaneous Disease)].....	54
3.3	Προκαλούμενο από ΜΣΑΦ Κνίδωση / Αγγειοοίδημα [NIUA (NSAIDs - Induced Urticaria/Angioedema)].....	55
3.4	Προκαλούμενη από Μεμονωμένο ΜΣΑΦ Κνίδωση / Αγγειοοίδημα ή / και Αναφυλαξία [SNIUAA (Single NSAID - Induced Urticaria / Angioedema and Anaphylaxis)].....	56
3.5	Προκαλούμενη από Μεμονωμένο ΜΣΑΦ Επιβραδυνόμενου Τύπου Αντίδραση Υπερευαισθησίας [SNIDR (Single NSAID - Induced Delayed Hypersensitivity Reaction)].....	58
3.6	Μεικτές Αντιδράσεις.....	60
3.7	Εξαρτώμενη από Τρόφιμα, Αναφυλαξία από ΜΣΑΦ.....	61
3.8	Εξαρτώμενες από ΜΣΑΦ Πολλαπλές Εκλεκτικές Άμεσες Αντιδράσεις.....	62
4.	NDAIDs EXACERBATED CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA.....	63
4.1	Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός.....	63
4.2	Διαχείριση της παρόξυνσης της ΧΑΚ έπειτα από τη λήψη ΜΣΑΦ.....	69
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ		
1.1	Ασθενείς.....	71
1.2	Επεξεργασία δεδομένων.....	72
1.3	Στατιστική ανάλυση.....	72
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....		
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....		
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....		
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....		
		83

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή – Γενικό Μέρος: Η Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση χαρακτηρίζεται από τη διαλείπουσα ανάπτυξη πομφών, αγγειοοιδήματος ή και των δύο για περισσότερο από 6 εβδομάδες. Η νόσος προκαλείται από αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων μέσω υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που, αν και δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, αφορούν δύο είδη αντιδράσεων υπερευαισθησίας: την τύπου I (αυτοαλλεργία μεσολαβούμενη από IgE αντισώματα έναντι ενδογενών αντιγόνων), και την τύπου IIb (παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι των FcεRI ή των IgE, που επάγουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων).

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα συνιστούν μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μεγάλη οικογένεια φαρμάκων, γνωστών για την αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική τους δράση. Αποτελούν το συχνότερα αναφερόμενο αίτιο αντιδράσεων υπερευαισθησίας φαρμακευτικής αιτιολογίας με κλινικές εκδηλώσεις που αφορούν συχνότερα ως όργανα – στόχος το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα. Η έξαρση της ΧΑΚ που επάγεται από τη χρήση ΜΣΑΦ περιγράφεται ως NECD (Επιδεινούμενη από ΜΣΑΦ Δερματική Νόσος) και προκαλείται μέσω πλήθους σηματοδοτικών μονοπατιών που σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης των ΜΣΑΦ.

Μεθοδολογία: Χρησιμοποιώντας τα στοιχεία 173 περιστατικών του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» με ΧΑΚ, τα οποία έχουν καταχωρηθεί σε διεθνές μητρώο ασθενών, πραγματοποιήθηκε στατιστική αξιολόγηση 12 ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών σε σχέση με τους ασθενείς με NECD και τους λοιπούς ασθενείς του πληθυσμού με ΧΑΚ.

Αποτελέσματα: Στον υπό μελέτη πληθυσμό που αποτελούνταν από 173 ασθενείς με ΧΑΚ μέσης ηλικίας $43,8 \pm 17,8$ ετών, εκ των οποίων 70,5 % γυναικείου φύλου, βρέθηκαν 23 ασθενείς (13,3%) με NECD. Από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν διαπιστώθηκε ότι η NECD παρουσίαζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το γυναικείο φύλο, τη μέση ηλικία ($51,4 \pm 19,5$) και την ύπαρξη βασηοπενίας ($\leq 0,01 \times 10^9/L$) στη γενική αίματος.

Συμπεράσματα: Από την ύπαρξη των ως άνω στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων, διαμορφώνεται ένα συγκεκριμένο προφίλ ασθενούς με NECD που αφορά γυναίκα σε προχωρημένη μέση ηλικία και με βασηοπενία.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Spontaneous Urticaria is characterized by the intermittent development of hives, angioedema, or both, for more than 6 weeks. The disease is caused by mast cell degranulation through underlying pathophysiological mechanisms, which, although not fully elucidated, involve two types of hypersensitivity reactions: type I (autoallergy mediated by IgE antibodies against endogenous antigens), and type IIb (the presence of IgG antibodies against FcεR1 or IgE, which induce mast cell degranulation).

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs are a widely used large family of drugs, known for their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects. They are the most frequently reported cause of drug hypersensitivity reactions with clinical manifestations that most often concern the respiratory system and the skin as target organs. Exacerbation of CSU by NSAIDs is described as NECD (NSAID Exacerbated Cutaneous Disease) and is caused through many signaling pathways related to the NSAIDs' mechanism of action.

Methods: Using the data of 173 patients with CSU of the U.G.H. «ATTIKON», registered in an international patient registry, 12 qualitative and quantitative variables were correlated with the NECD patients and the other CSU patients of the population.

Results: In the study population consisting of 173 CSU patients with a mean age of $43.8 \pm 17,8$ years, of which 70.5 % were female, 23 patients (13.3%) with NECD were found. Among the evaluated parameters, it was found that NECD presented a statistically significant correlation with female gender, mean age ($51,4 \pm 19,5$), and the co-existence of basopenia ($\leq 0.01 \times 10^9/L$) in CBC.

Conclusions: Using the above statistically significant correlations, a specific profile of a patient with NECD is formed concerning a woman in advanced middle age with basopenia.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελείται από δύο μέρη: το γενικό και το ειδικό, σύμφωνα με τις οδηγίες εκπόνησης διπλωματικών εργασιών του ΠΜΣ. Το Γενικό Μέρος του πονήματος συνιστά μία βιβλιογραφική ανασκόπηση για το υπό μελέτη γνωστικό αντικείμενο. Το Ειδικό Μέρος αποτελεί μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ένα καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό.

Σκοπός της είναι να αναδείξει τις τομές ανάμεσα στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση και την Υπερευαισθησία στα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, μέσω της περιγραφής των επιμέρους εννοιών που τις απαρτίζουν, καθώς και τους τρόπους με τους οποίους συνδέονται. Επιπρόσθετο σκοπό συνιστά η στατιστική αξιολόγηση ορισμένων παραμέτρων της Επιδεινούμενης από τα ΜΣΑΦ Χρόνιας Αυθόρμητης Κνίδωσης με στατιστικές μεθόδους, προς εξαγωγή πιθανών συσχετίσεων και συμπερασμάτων.

Πιο συγκεκριμένα, λειτουργώντας επαγωγικά από το γενικό προς το ειδικό, στο Γενικό Μέρος περιγράφεται αρχικά η ΧΑΚ ως νόσος. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά των ΜΣΑΦ ως οικογένεια φαρμάκων και στην Υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ που περιλαμβάνει πλήθος υποκατηγοριών. Έχοντας θέσει το γενικότερο πλαίσιο, το κείμενο καταλήγει στην επιδεινούμενη ΧΑΚ από τη λήψη ΜΣΑΦ (NECD στη διεθνή ορολογία: NSAIDs – Exacerbated Cutaneous Disease), η οποία αποτελεί ένα ειδικό κλινικό χαρακτηριστικό στη ΧΑΚ και παράλληλα έναν κυρίαρχο φαινότυπο μεταξύ των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.

Το Ειδικό Μέρος περιλαμβάνει τη συλλογή δεδομένων από τους ασθενείς με ΧΑΚ που παρακολουθούνται στη Μονάδα Αλλεργιολογίας της Β' Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ, καθώς και την αξιολόγηση συγκεκριμένων παραμέτρων, επιδημιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών ανάλογα με την ύπαρξη, ή μη, NECD στον πληθυσμό με ΧΑΚ. Τα αποτελέσματα αυτής της διερεύνησης παρατίθενται και αντιπαραβάλλονται με συναφή δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία προς εξαγωγή συμπερασμάτων.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναζήτηση των βιβλιογραφικών πηγών πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στη βάση δεδομένων Medline μέσω χρήσης της μηχανής αναζήτησης Pubmed, καθώς και μέσω της μηχανής αναζήτησης Google Scholar. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση ήταν ‘chronic spontaneous urticaria’, ‘NSAIDs’, ‘autoimmune’, ‘chronic urticaria’, ‘NSAID hypersensitivity’, ‘mechanisms’, ‘epidemics’, ‘pathophysiology’, ‘diagnosis’ και ‘treatment’. Ανευρέθηκαν συνολικά 44 άρθρα, από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν τα 36, ως πιο συναφή με το υπό μελέτη αντικείμενο. Για την παράθεση των βιβλιογραφικών παραπομπών και των πηγών πληροφόρησης, χρησιμοποιήθηκε το σύστημα VANCOUVER.

1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

1.1 Κνίδωση (Urticaria)

1.1.1 Ορισμός

Η Κνίδωση (Urticaria) συνιστά μία νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια εμφάνιση πομφών, αγγειοοιδήματος, ή και των δύο. Είναι απαραίτητο να διαφοροποιείται από καταστάσεις που επίσης εμπλέκουν πομφούς, αγγειοοίδημα ή συνδυασμό και των δύο ως μέρος του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων άλλων παθήσεων, όπως για παράδειγμα της αναφυλαξίας, αυτοφλεγμονωδών συνδρόμων, της κνιδωτικής αγγειίτιδας ή του αγγειοοιδήματος μεσολαβούμενου από βραδυκινίνη, όπως είναι το κληρονομικό αγγειοοίδημα. (1)

Ένας **πομφός** διαθέτει τρία βασικά χαρακτηριστικά:

- σαφώς περιγεγραμμένη επιφανειακή κεντρική διόγκωση, σχεδόν πάντα περιβαλλόμενη από συνοδό ερύθημα,
- αίσθημα κνησμού και, μερικές φορές, καύσου,
- παροδικό χαρακτήρα, με το δέρμα να επιστρέφει στη φυσιολογική του κατάσταση συνήθως εντός 30 λεπτών έως 24 ωρών.

Αντίστοιχα, το **αγγειοοίδημα** χαρακτηρίζεται από:

- αιφνίδιο, ήπια ερυθριματώδες ή στο χρώμα του δέρματος βαθύ οίδημα στο κατώτερο χόριο, τον υποδόριο ιστό ή τους βλεννογόνους,
- αίσθημα αιμωδίας, καύσου, τάσης και, μερικές φορές, πόνου, παρά κνησμού,
- πιο αργή αποκατάσταση σε σύγκριση με τους πομφούς (μπορεί να διαρκέσει έως 72 ώρες). (1)

Το αγγειοοίδημα της κνίδωσης ονομάζεται **ισταμινεργικό**, σε αντιπαράθεση με το βραδυκινεργικό αγγειοοίδημα που παρουσιάζεται σε άλλες νοσολογικές οντότητες, όπως το κληρονομικό και το επίκτητο αγγειοοίδημα.

1.1.2 Ταξινόμηση

Η κνίδωση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα τύπων και υποτύπων. Συχνά δύνανται να συνυπάρχουν δύο ή περισσότεροι τύποι σε έναν ασθενή, γεγονός που συνεπάγεται μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου αλλά και συνδυαστική προσέγγιση όσον αφορά τόσο τη φαρμακευτική αγωγή όσο και το συνολικό χειρισμό του ασθενούς.

Η Κνίδωση ταξινομείται σε **οξεία** και σε **χρόνια**, αναλόγως εάν η έκθυση των βλαβών στο δέρμα διαρκεί περισσότερο από 6 εβδομάδες. Η Χρόνια Κνίδωση εμφανίζεται με καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά σημεία και συμπτώματα, ενώ ενίοτε παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις άλλοτε άλλης διάρκειας.

Η Χρόνια Κνίδωση διακρίνεται περαιτέρω σε Χρόνια **Αυθόρμητη** και Χρόνια **Επαγόμενη** Κνίδωση (τις καλούμενες και φυσικές κνιδώσεις) που υποκατηγοριοποιείται περαιτέρω ανάλογα με τους παράγοντες που επάγουν την έκθυσή της. Στη Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση, τα σημεία και τα συμπτώματα προκαλούνται από σαφείς και ειδικούς παράγοντες, όπως το ψύχος, η πίεση και η δόνηση. Στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση, τα σημεία και τα συμπτώματα προκαλούνται αυθόρμητα, χωρίς ειδικούς παράγοντες πρόκλησης, παρότι το στρες, λοιμώξεις, φάρμακα και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες μπορούν να επιδεινώσουν τη νόσο σε κάποιους ασθενείς. Η αυθόρμητη κνίδωση είναι πιο κοινή από την επαγόμενη αν και οι δύο μπορούν να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο. (2)

Η υποκατηγοριοποίηση της Χρόνιας Επαγόμενης Κνίδωσης ανάλογα με τους παράγοντες πρόκλησης, καθώς και ο επιπολασμός ανά υποκατηγορία, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση		Επιπολασμός			Παράγον πρόκλησης
		Γενικός πληθυσμός	Ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση		
			ΧΕΚ μόνο	ΧΕΚ με ΧΑΚ	
Φυσικές	Συμπτωματικός δερμογραφισμός	0.12	3 - 27	0 – 35	Τριβή ή πίεση του δέρματος
	Εκ ψύχους	~0.019	1 - 9	0 – 2	Ψύξη και επαναθέρμανση, έκθεση σε ψυχρό αέρα, υγρό ή στερεό αντικείμενο
	Επιβραδυνόμενη εκ πίεσεως	Άγνωστο	0 - 3	0.3 – 36	Παρατεταμένη πίεση
	Ηλιακή	0.0031	0.3 - 3	0.2	Ηλιακή ακτινοβολία
	Εκ θερμότητας	Άγνωστο	0.4 – 0.5	Πολύ σπάνιο	Θέρμανση του δέρματος
	Αγγειοοίδημα εκ δονήσεως	Άγνωστο	Πολύ σπάνιο	Πολύ σπάνιο	Δόνηση
Άλλες	Χολινεργική	0.023	1 - 7	0 – 7	Αύξηση θερμοκρασίας σώματος
	Εξ επαφής	Ποικίλλει	1.5	Άγνωστο	Επαφή με ποικιλία υλικών/ουσιών
	Υδατογενής	Άγνωστο	0.1 - 1	Πολύ σπάνιο	Νερό

(2)

1.1.3 Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της κνίδωσης περιλαμβάνει τις εξής παθήσεις:

- α) Κνιδωτική Αγγειίτιδα
- β) Κηλιδοβλατιδώδης Δερματική Μαστοκυττάρωση (παλαιότερα ονομαζόταν Μελαγχρωματική Κνίδωση)
- γ) Ανώδυνη Συστηματική Μαστοκυττάρωση (με δερματικές εκδηλώσεις)
- δ) Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μαστοκυττάρων
- ε) Αυτοφλεγμονώδη Σύνδρομα (π.χ. Περιοδικά Σύνδρομα σχετιζόμενα με την Κρυσταλλίνη, Σύνδρομο Schnitzler, Νόσος Still των Ενηλίκων)
- στ) Αγγειοοίδημα μεσολαβούμενο από Βραδυκινίνη
- ζ) Σύνδρομο Gleich (επεισόδια αγγειοοιδήματος με ηωσινοφιλία)
- η) Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές (στο πρόδρομο, μη πομφολυγώδες στάδιο)
- θ) Σύνδρομο Wells (κοκκιοματώδης δερματίτιδα με ηωσινοφιλία)
- ι) Αναφυλαξία προκαλούμενη από άσκηση (1)

1.1.4 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η Κνίδωση θα απασχολήσει το 15-25% του πληθυσμού έστω μία φορά στη ζωή του. Το γυναικείο φύλο δείχνει να επικρατεί του ανδρικού στην παρουσία κνιδωτικών εκδηλώσεων, εκτός από τη χολινεργική κνίδωση, όπου επικρατούν οι άνδρες, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. (2,3)

Οι περισσότερες μορφές Οξείας Κνίδωσης υποστρέφουν εντός μίας εβδομάδας, και <40% των περιστατικών χρονίζουν. Η Οξεία Κνίδωση είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αυθόρμητη. Η επίπτωσή της είναι υψηλότερη στα παιδιά < 5 ετών. (2)

Η Χρόνια Κνίδωση προσβάλλει το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού.

Συνήθως διαρκεί για περισσότερο από 1 χρόνο σε ποσοστό 25-75%.

Αναφέρεται πως το 4,4% του πληθυσμού, σε κάποια στιγμή της ζωής του, θα εμφανίσει τη νόσο (ισόβιος επιπολασμός). Ο σημειακός επιπολασμός της Χρόνιας Κνίδωσης κυμαίνεται στο 0,7% και ποικίλλει από 0,1% στη Βόρεια Αμερική και 0,5% στην Ευρώπη, έως 1,4% στη Λατινική Αμερική και 1,5% στην Ασία. Φαίνεται πως επηρεάζονται περισσότερο οι ενήλικες μέσης ηλικίας, μεταξύ τέλη 3^{ης} και 5^{ης} δεκαετίας της ζωής. (4) Πιο συγκεκριμένα, οι

ενήλικες με ΧΑΚ τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας (~30-70 ετών), από τους ασθενείς με φυσικές κνιδώσεις (~20-35 ετών).

Ο επιπολασμός της ΧΕΚ είναι 13% επί του πληθυσμού των ασθενών με Χρόνια Κνίδωση. Από τις επιμέρους μορφές των φυσικών κνιδώσεων, το μεγαλύτερο επιπολασμό παρουσιάζουν ο συμπτωματικός δερμογραφισμός, η χολινεργική κνίδωση και η κνίδωση εκ ψύχους. Η ΧΑΚ, όπως θα περιγραφεί και στη συνέχεια, παρουσιάζει επιπολασμό που κυμαίνεται σε ποσοστό ~60-90% του πληθυσμού των ασθενών με Χρόνια Κνίδωση.

1.1.5 Παθοφυσιολογία

Η Κνίδωση παθοφυσιολογικά κυριαρχείται από τη δράση των μαστοκυττάρων. Οι πομποί και το αγγειοοίδημα σχηματίζονται έπειτα από ενεργοποίηση των νευρικών απολήξεων, αγγειοδιαστολή και εξαγγείωση πλάσματος, καθώς και μετανάστευση κυττάρων στις περιοχές των βλαβών. Οι ενέργειες αυτές καθορίζονται από τη δράση της ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών, όπως ο παράγων ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα του δέρματος. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια ενεργοποίησης των μαστικών κυττάρων είναι πολυσύνθετα και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, αυτοαντισώματα και κυτοκίνες καθοδηγούμενες από T-λεμφοκύτταρα.

Οι πομποί συνιστούν κλινική εκδήλωση μίας εντοπισμένης αγγειοδιαστολής. Ιστολογικά, παρατηρείται οίδημα στο ανώτερο και μέσο χόριο, καθώς και διαστολή και αυξημένη διαπερατότητα των μετατριχοειδικών φλεβιδίων και των αγγείων του λεμφικού δικτύου στο ανώτερο χόριο. Επιπλέον, υπάρχει περιαγγειακή διήθηση από ποικιλία κυττάρων, όπως T-λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα. Στο αγγειοοίδημα, συμβαίνουν παρόμοιες μεταβολές στο κατώτερο χόριο και τον υποδόριο ιστό. Η απουσία τοιχωματικής νέκρωσης των αγγείων συνιστά τη βασική ιστολογική διαφοροποίηση σε σχέση με την Κνιδωτική Αγγειίτιδα.

1.2 Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (CSU - Chronic Spontaneous Urticaria)

1.2.1 Ορισμός

Η Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση, σε συνέχεια των παραπάνω ορισμών και ταξινομήσεων, ορίζεται ως η διαλείπουσα παρουσία πομφών, αγγειοοιδήματος ή και των δύο για διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων, με έναν επαναλήψιμο χαρακτήρα τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα, χωρίς να υφίσταται συγκεκριμένος παράγοντας πρόκλησης. (1,2)

1.2.2 Επιδημιολογία

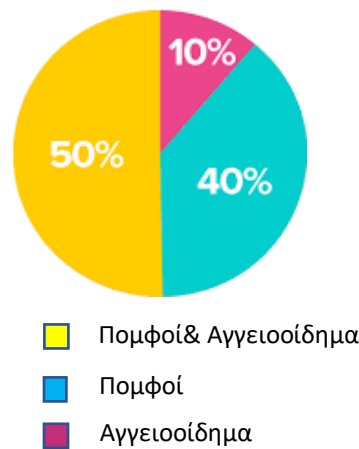
Στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (ΧΑΚ), όπως και γενικότερα στη Χρόνια Κνίδωση επηρεάζονται περισσότερο οι ενήλικες μέσης ηλικίας. Οι γυναίκες υπερτερούν σε ποσοστό που αγγίζει το 80% (70% σύμφωνα με τους Weller et al. (5)), ωστόσο η επικράτηση αυτή δεν παρατηρείται στις ακραίες ηλικίες, ήτοι σε παιδιά < 15 ετών και υπερήλικες. (4) Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου σε πρόσφατη μελέτη των Curto-Barredo et al. υπολογίστηκε στα 47,3 ±16,2 έτη. (6)

Ο επιπολασμός της ΧΑΚ στον πληθυσμό των ασθενών με Χρόνια Κνίδωση υπολογίζεται ~60-90% (περ. 80%), σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό της Χρόνιας Επαγόμενης Κνίδωσης σε όλες τις μορφές της (13%). (2)

Οι ασθενείς με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση είναι πιθανόν να παρουσιάζουν ταυτόχρονα και κάποια μορφή Χρόνιας Επαγόμενης Κνίδωσης σε ποσοστό 7 έως 30%. Αντιστοίχως, 14% των ασθενών με Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση εμφανίζουν παράλληλα και Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση. (4) Χαρακτηριστικό είναι πως το 36% των ασθενών με Χρόνια Κνίδωση παρουσιάζουν επιβραδυνόμενη κνίδωση εκ πίεσεως (DPU – Delayed Pressure Urticaria) και ΧΑΚ συνδυαστικά. (2)

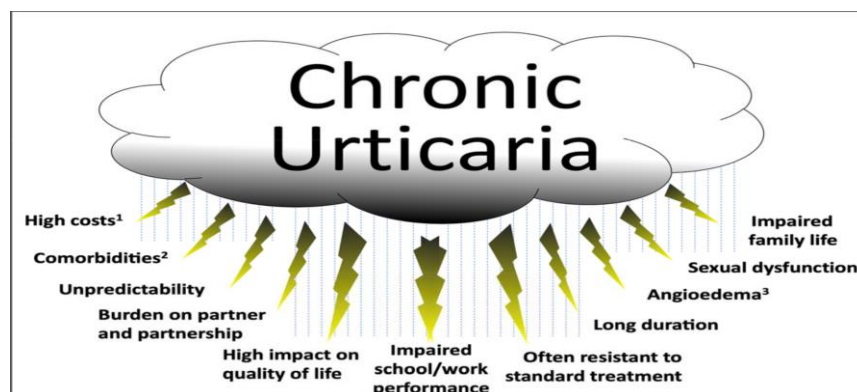
Σύμφωνα με τη δημοσίευση των Zuberbier et al., περισσότεροι από το 50% των ασθενών παρουσιάζουν και πομφούς και αγγειοοίδημα. Περίπου 1 στα 3 περιστατικά εμφανίζουν μόνο πομφούς, ενώ λιγότεροι από 10% παρουσιάζουν μόνο αγγειοοίδημα. (7) Στο πρόσφατα δημοσιευμένο άρθρο των Kolkhir et al.,

αναφέρεται πως η ανάπτυξη μόνο αγγειοιδήματος ανέρχεται σε ποσοστό έως 13% επί των συνολικών περιστατικών ΧΑΚ. (8)



Η ΧΑΚ υποτροπιάζει στο 6-31% των ασθενών. Παρουσιάζει συντομότερη διάρκεια (μέση διάρκεια νόσου ~1-4 έτη στις περισσότερες μελέτες) σε σύγκριση με τις φυσικές κνιδώσεις (2-12 έτη). (2)

Η ΧΑΚ ως νόσος επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής, την ψυχική υγεία, καθώς και την παραγωγικότητα στην καθημερινή ζωή των ασθενών. Στη σχετικά πρόσφατη έρευνα για την εκτίμηση της οικονομικής και ανθρωπιστικής επιβάρυνσης της ΧΑΚ (ASSURE – CSU), βρέθηκε πως περισσότεροι από 20% των ασθενών με ΧΑΚ χάνουν 1 ώρα εργασίας την ημέρα ή και περισσότερο, ενώ η επιβάρυνση της παραγωγικότητας ανέρχεται στο 27%. (9) Επιπλέον, αναλώνονται σημαντικοί πόροι του συστήματος υγείας με σκοπό τη θεραπεία της ΧΑΚ, καθιστώντας τη νόσο επιβαρυντική όχι μόνο για το άτομο, αλλά και για ολόκληρη την κοινωνία και την οικονομία.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Οι συνέπειες της Χρόνια Κνιδώσεως στο άτομο και την κοινωνία

(4)

1.2.3 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της ΧΑΚ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο η έκλυση των συμπτωμάτων οφείλεται κατά βάση στην απορρύθμιση της αποκοκκίωσης και της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων. Η εμφάνιση της κνίδωσης αποδίδεται στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που προκαλείται από την απελευθέρωση προσχηματισμένων μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα (π.χ. ισταμίνη, τρυπτάση, λευκοτριένια) και στην επαγόμενη παραγωγή κυτοκινών. Βάσει προηγούμενων μελετών, είναι πολύ πιθανό να εμπλέκονται CD301b+ δερματικά δενδριτικά κύτταρα, τα οποία, ως αντιγονοπαρουσιαστικά, εκθέτουν αντιγόνα στα γειτονικά μαστοκύτταρα μέσω μικροκυστιδίων. Παρόλα αυτά, στη ΧΑΚ δεν υφίσταται αναγνωρίσιμος παράγοντας που να πυροδοτεί αυτή τη διεργασία.

Παρακάτω ακολουθεί ανάλυση των μηχανισμών που οδηγούν στην κλινική εμφάνιση της ΧΑΚ. Συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά στους αυτοαντιδραστικούς μηχανισμούς οι οποίοι επιδρούν σε κυτταρικούς υποδοχείς, καθώς και στα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια.

- Αυτοαντιδραστικοί μηχανισμοί

Στα πλαίσια της επεξήγησης των παθογενετικών μηχανισμών της ΧΑΚ, παρατηρήθηκε πως σχεδόν 50% των ασθενών παρουσιάζουν θετική δοκιμασία αυτόλογου ορού (ASST – Autologous Serum Skin Test). Η δοκιμασία αυτή αφορά την ενδοδερμική χορήγηση ορού του ασθενούς, προερχόμενο από το αίμα του ίδιου. Η δοκιμασία είναι θετική, όταν εμφανίζεται κνιδωτικός πομφός στο σημείο της έγχυσης, παρόμοιος εκείνου που αντιστοιχεί στην έγχυση ισταμίνης (θετικός μάρτυρας), και μάλιστα σε μέση διάμετρο μεγαλύτερη κατά 1.5mm από την αντίστοιχη του αρνητικού μάρτυρα (ενδοδερμική έγχυση απλού φυσιολογικού ορού). (10) Τα στοιχεία αυτά του ορού του ασθενούς, τα οποία είναι ικανά να προκαλέσουν ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και κατ' επέκταση τη δημιουργία πομφού, είναι είτε ένας εκλυτικός παράγοντας ισταμίνης, είτε ένα αυτοαντίσωμα. (3) Επιπλέον έχει παρατηρηθεί πως το 25% των ασθενών έχουν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα και 30% θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA – AntiNuclear Antibodies). (11)

Κατά τη διερεύνηση αυτών των στοιχείων, η αποκοκκίωση και έκλυση της ισταμίνης αποδόθηκε αρχικά σε αυτοαντισώματα IgG, τα οποία προσδένονται ειδικά σε αντισώματα IgE που καταλαμβάνουν θέσεις υποδοχέων IgE υψηλής συγγένειας, ονόματι FcεRI, στην επιφάνεια μαστοκυττάρων και βασεοφίλων. Το συμπέρασμα αυτό εξήχθη σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1988, καθώς παρατηρήθηκε ότι η επώαση βασεοφίλων με ορό που περιείχε IgG αντισώματα anti-IgE διέγειρε την αποκοκκίωση και απελευθέρωση ισταμίνης, όπως και κατά την επώαση με ορό ασθενών με γνωστή ΧΑΚ.

Εν συνεχεία, υπήρξαν μελέτες οι οποίες έδειξαν πως σε μερικούς ασθενείς με ΧΑΚ απελευθερώνεται ισταμίνη κατά την επώαση ορού με βασεόφιλα χωρίς αυτοαντισώματα IgG anti-IgE, ακόμα και με πολύ χαμηλή συγκέντρωση IgE. (12) Το γεγονός αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα πως υπάρχουν και άλλοι παράγοντες έκλυσης ισταμίνης.

Σε έδαφος της μελέτης αυτής, επόμενη δημοσίευση των ίδιων συγγραφέων τη δεκαετία του 1990 ανέδειξε την παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι της α υποομάδας του υποδοχέα υψηλής συγγένειας FcεR1. Τα αυτοαντισώματα αυτά είχαν τη δυνατότητα απελευθέρωσης ισταμίνης χωρίς να επηρεάζονται από τα επίπεδα IgE. (13)

Τα anti-FcεRI και anti-IgE IgG αντισώματα ανευρίσκονται στην κυκλοφορία του 40% περίπου των ασθενών με ΧΑΚ. Μεταξύ των δύο, φαίνεται πως τα anti-FcεRI επικρατούν των anti-IgE, καθώς ο υποδοχέας FcεRI υπάρχει σε αφθονία στην επιφάνεια και των δερματικών μαστικών κυττάρων και των βασεοφίλων και, κατά συνέπεια, τα αυτοαντισώματα που συνδέονται με αυτόν προκαλούν χρόνια ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των κυττάρων. Παρόλα αυτά, η παρουσία και μόνο αυτών των αυτοαντισωμάτων στον ορό δεν οδηγεί οπωσδήποτε στην εμφάνιση νόσου. (3)

Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων anti-FcεRI προϋποθέτει την ύπαρξη T-λεμφοκυττάρων εξειδικευμένων σε αυτόν τον υποδοχέα. Τα κύτταρα αυτά ανήκουν στην Th1 οικογένεια με το αντίστοιχο Th1 προφίλ κυτοκινών, κυρίως εκκριτών ιντερφερόνης-γ. (3)

Οι διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν IgG (ή και IgM) αυτοαντισώματα προσδενόμενα σε καθηλωμένα αυτοαντιγόνα στην επιφάνεια κυττάρων ή στην εξωκυττάρια ουσία, αποτελούν Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας τύπου II. Ο διαχωρισμός της τύπου IIa από τη IIb έγκειται στο γεγονός πως στη IIa το

αποτέλεσμα είναι η κυτταρική λύση, ενώ στη IIb η κυτταρική διέγερση. Στην περίπτωση της αυτοάνοσης ΧΑΚ, οι παραπάνω αντιδράσεις που μεσολαβώνται από IgG αποτελούν Αντίδραση Υπερευαισθησίας τύπου IIb. (1,8)

Στην αλλαγή της χιλιετίας, σε μελέτες που ακολούθησαν, ανευρέθηκε συσχέτιση της ΧΑΚ με την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων IgE έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO – Thyroid Peroxidase). Η παραπάνω διεργασία υπάγεται στις Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας τύπου I κατά Gell και Coombs (αυτοαλλεργικού τύπου). Καταδείχτηκε λοιπόν ότι η κνίδωση δύναται να προκληθεί και από έτερη αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία εμπλέκει IgE έναντι ενδογενών αλλεργιογόνων, κι όχι IgG. (8)

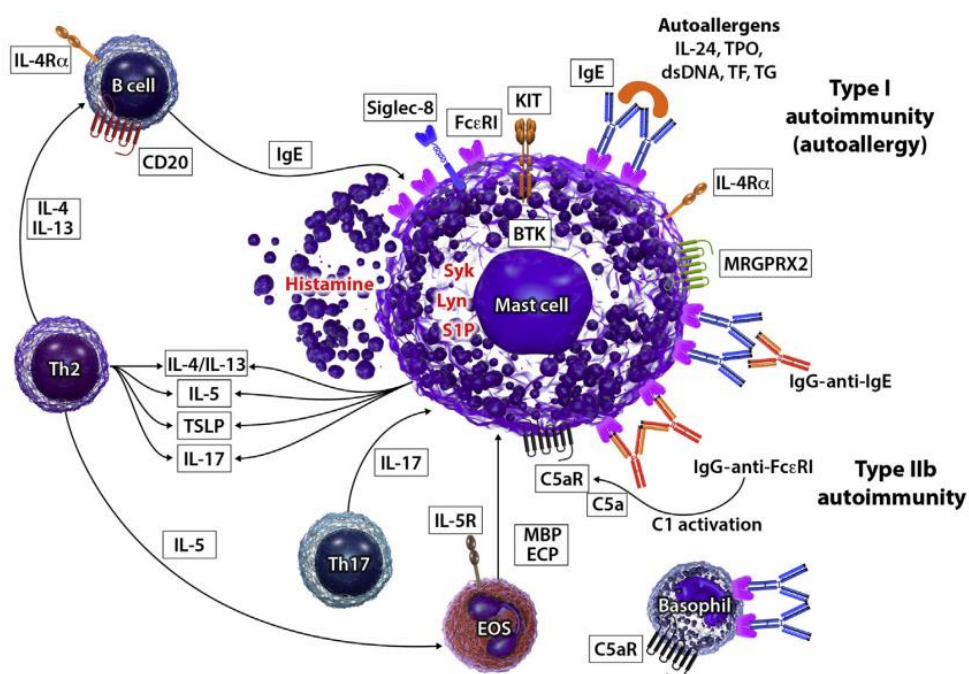
Σε ένα ποσοστό ασθενών έχει επίσης ανευρεθεί μεγάλος αριθμός αυτοαντισωμάτων έναντι του χαμηλής συγγένειας υποδοχέα αντισωμάτων IgE ονόματι FcεRII ή CD23 (anti-FcεRII). Τα αντισώματα αυτά ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα για να απελευθερώσουν μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP), η οποία με τη σειρά της πυροδοτεί την έκλυση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα. Επιπλέον, τα ηωσινόφιλα αποτελούν βασική πηγή ιστικού παράγοντα (TF). Ο ιστικός παράγων πυροδοτεί τον καταρράκτη της πήξης και την παραγωγή θρομβίνης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί υποδοχείς στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και αυξάνει την αποκοκκίωσή τους καθώς και την αγγειακή διαπερατότητα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Εξάλλου, έχει βρεθεί πως τα επίπεδα θραυσμάτων προθρομβίνης 1+2, τα οποία συνδέονται με αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΚ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (3)

Επιπλέον, πολύ πρόσφατα σε δημοσίευση των Sanchez et al. αναφέρθηκε η ύπαρξη IgE αυτοαντισωμάτων έναντι της ηωσινοφιλικής υπεροξειδάσης (EP – Eosinophil Peroxidase) και της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης. Η TPO ανέστειλε το 42% των IgE-Anti-EP, ενώ η EP ανέστειλε το 59% των IgE-Anti-TPO, γεγονός που υποδεικνύει πως υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των δύο υπεροξειδασών. Μάλιστα, επειδή η αναστολή δέσμωσης των Anti-TPO από την EP ήταν υψηλότερη, υποδηλώνεται πως η ευαισθητοποίηση των IgE στην EP προηγείται αυτής προς την TPO. Το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνεύσει την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων στη ΧΑΚ από την TPO, μία πρωτεΐνη που όμως δεν προέρχεται από το δέρμα. Φαίνεται λοιπόν πως η

TPO έρχεται να ενισχύσει την ήδη υπάρχουσα παραγωγή αυτοαντισωμάτων IgE, η οποία έχει από πριν πυροδοτηθεί μέσω απελευθέρωσης EP από τα ηωσινόφιλα κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης στις δερματικές βλάβες. (14)

Επιπλέον των παραπάνω αυτοαντισωμάτων IgE, σε ασθενείς με ΧΑΚ έχουν ανευρεθεί και IgE έναντι και άλλων αυτοαλλεργιογόνων, όπως της διπλής έλικας του DNA, IL-24, του ιστικού παράγοντα (TF) και της θυρεοσφαιρίνης (TG). Πρόσφατα, αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία πως υπάρχει αυξημένη έκφραση μορίων mRNA της IL-24 στις δερματικές βλάβες ασθενών με ΧΑΚ σε σχέση με υγιείς περιοχές του δέρματος των ασθενών, και σε σχέση με το δέρμα υγιών μαρτύρων. Το γεγονός αυτό πιθανώς διαφωτίζει τους λόγους για τους οποίους τα IgE αυτοαντισώματα αλληλεπιδρούν με τα αυτοαλλεργιογόνα και ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα κατά προτίμηση στο δέρμα και όχι σε άλλα όργανα. (8)

Η παραγωγή IgE επάγεται από κυτοκίνες Th2 προφίλ, όπως η IL-4, IL-5 και η IL-13 προκαλώντας την ενεργοποίηση μαστοκυττάρων, βασεοφίλων και ηωσινοφίλων.



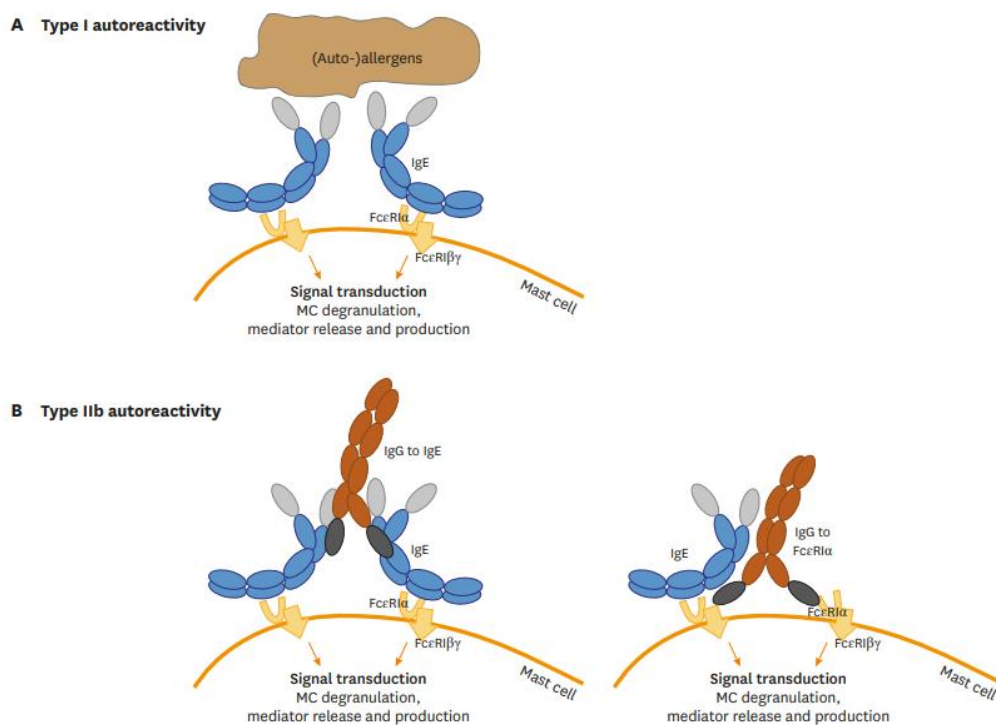
ΕΙΚΟΝΑ 2: Απεικόνιση των δύο ενδοτύπων της ΧΑΚ. Διακρίνονται, εκτός από τα προσδεδεμένα αυτοαντισώματα (IgE ή IgG), και οι μεσολαβητές που επάγουν τη συμμετοχή βασεοφίλων, λεμφοκυττάρων και ηωσινοφίλων στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων.

(8)

Από τα παραπάνω, εξάγεται το συμπέρασμα πως στη ΧΑΚ διακρίνονται δύο διαφορετικοί βασικοί **ενδότυποι**. Ως ενδότυπος ορίζεται ο κλινικός φαινότυπος και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Ο κλινικός φαινότυπος είναι η εκδήλωση της κνίδωσης και στις δύο περιπτώσεις.

Συγκεκριμένα, πρώτος ενδότυπος είναι η ΧΑΚ από Υπερευαισθησία τύπου I (αυτοαλλεργική), δηλαδή η παρουσία αυτοαντισωμάτων IgE έναντι ενδογενών αλλεργιογόνων, με κυριότερα παραδείγματα τις TPO, dsDNA, IL-24, TF, TG. Τα IgE αυτά προσδένονται στον υποδοχέα FcεRI, πυροδοτώντας την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων.

Ο δεύτερος ενδότυπος είναι η ονομαζόμενη «αυτοάνοση» ΧΑΚ, από Υπερευαισθησία τύπου IIb. Αυτοαντισώματα IgG έναντι είτε του υποδοχέα FcεRI, είτε των IgE που προσδένονται στον υποδοχέα αυτό, διεγείρουν τα μαστοκύτταρα προς αποκοκκίωση.

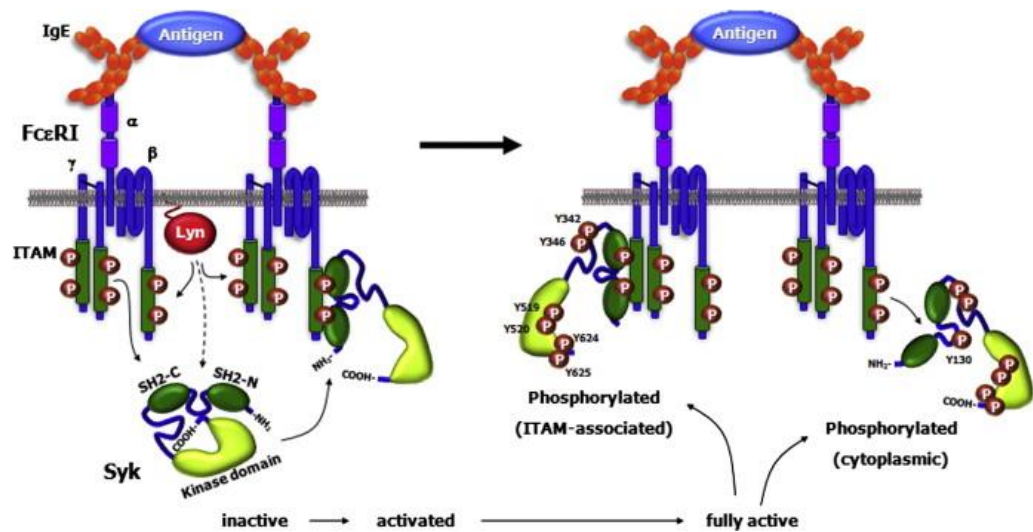


ΕΙΚΟΝΑ 3: Απεικόνιση των μηχανισμών των δύο ενδοτύπων της ΧΑΚ. (15)

- Ενδοκυττάριοι μηχανισμοί

Το μόριο του υποδοχέα FcεR1 είναι ένα τετραμερές που αποτελείται από μία α, μία β και δύο γ αλυσίδες. Η α αλυσίδα προσδένεται σταθερά στη Cε3 περιοχή του IgE αντισώματος. Οι αλυσίδες β και γ εμπεριέχουν μοτίβα

ενεργοποίησης ανοσοϋποδοχέων τυροσίνης (ITAMs – Immunoreceptor – Tyrosine-based Activation Motifs), οι οποίες φωσφορυλιώνονται κατόπιν παρουσίας IgE αντισώματος στον FcεR1. Τα φωσφορυλιωμένα ITAMs αποτελούν τόπο πρόσδεσης των σπληνικών κινασών τυροσίνης (SYK) (3), μίας ομάδας ενδοκυττάρων ενζύμων, μέσω της σταθεράς πρωτεϊνικής περιοχής τους, SH2. Η πρόσδεση του SYK στο φωσφορυλιωμένο ITAM προκαλεί δομικές αλλαγές και εκθέτει τη μοριακή «ουρά» COOH του SYK, οδηγώντας στη φωσφορυλίωση δύο τυροσινών στην τελική αυτή περιοχή (Tyr-624 και Tyr-625). Με αυτόν τον τρόπο, το μόριο SYK διατηρείται σε ανοιχτή διάταξη για περαιτέρω φωσφορυλίωση τυροσινικών ομάδων είτε από άλλες κινάσες είτε, συχνότερα, με τη διαδικασία της αυτοφωσφορυλίωσης, και εκκινούν μία σύνθετη διαδικασία ενεργοποίησης δευτερογενών κυτταρικών σηματοδοτικών διεργασιών, όπως το μονοπάτι PI3. (16) Αυτή η αλληλουχία γεγονότων οδηγεί στη γενικότερη ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων.



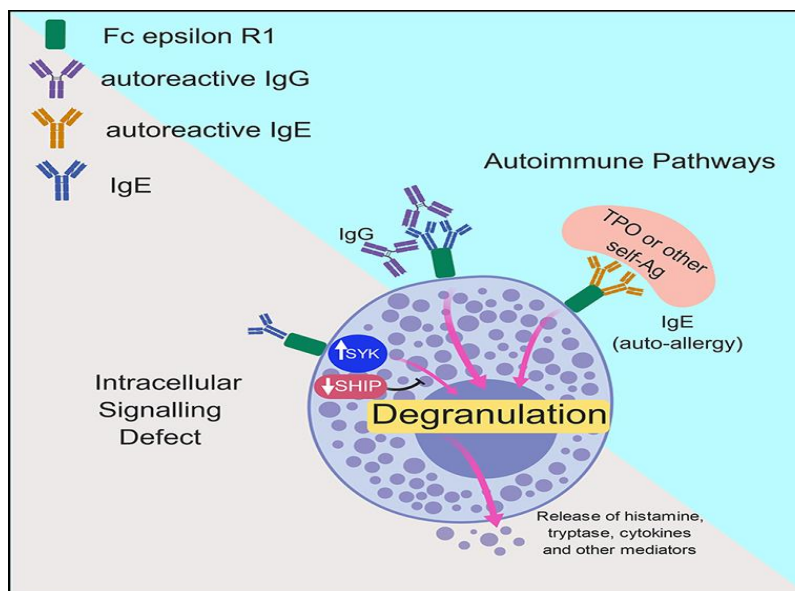
ΕΙΚΟΝΑ 4: Η ενεργοποίηση του SYK. Η μοριακή διάταξη του SYK είναι αρχικά αυτοανασταλτική, με την τελική ουρά COOH να αλληλεπιδρά με τις δομές SH2 και το μόριο να διατηρείται σε κλειστή διάταξη. Μετά την πρόσδεση των SH2 στα φωσφορυλιωμένα ITAMs, η τελική ουρά COOH απελευθερώνεται, οι δύο τυροσινικές ομάδες Tyr-624 και Tyr-625 της ουράς φωσφορυλιώνονται και το μόριο SYK παραμένει σε ανοιχτή διαμόρφωση, επιτρέποντας περαιτέρω φωσφορυλίωσεις και πυροδοτώντας σηματοδοτικά μονοπάτια για την ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. (16)

Τα βασεόφιλα, σε αντίθεση με τα μαστοκύτταρα, δε φαίνεται να ανταποκρίνονται με τον ίδιο τρόπο στην παρουσία παραγόντων ενεργοποίησης των FcεR1 της επιφάνειάς τους, παρότι περιέχουν επίσης δυνατότητα έκφρασης SYK.

Η αρνητική ρύθμιση της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, που αναστέλλει την ως άνω σηματοδότηση, απορρέει από τη δράση φωσφατασών, ιδίως των SHIP-1 και SHIP-2. Οι δομές SHIP αποτελούν μέρος της ομολογίας Src2 (SH2) και περιέχουν ινοσιτόλη-5-φωσφατάση. (3)

Ο μηχανισμός αυτός έχει βρεθεί να επηρεάζει και τα βασεόφιλα, καθώς σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε ανάμεσα σε δότες κυττάρων υψηλά αλλεργικών IgE (+) και σε υγιείς, βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα SHIP πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα την υπεραντιδραστικότητα των IgE (+) βασεοφίλων σε ερεθίσματα που τα ενεργοποιούν.

Κατά συνέπεια, στους ασθενείς με ΧΑΚ παρατηρείται μία απορρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ της θετικής ρύθμισης μέσω των SYK κινασών και της αρνητικής ρύθμισης μέσω των SHIP-1 και SHIP-2 φωσφατασών, οδηγώντας σε υπέρμετρη απελευθέρωση ισταμίνης και λοιπών μεσολαβητών ιδίως από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα. (3)



ΕΙΚΟΝΑ 5: Απεικόνιση των δύο ενδότυπων της ΧΑΚ. Τα αυτοαντισώματα IgE προσδένονται στα αυτοαλλεργιογόνα, όπως η TPO (αυτοαλλεργική ΧΑΚ), ενώ τα IgG αυτοαντισώματα στον υποδοχέα επιφάνειας FcεR1 ή στα IgE (αυτοάνοση ΧΑΚ) προκαλώντας επακόλουθα την αποκοκκίωση των μαστικών κυττάρων. Στην εικόνα διαφαίνονται και οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί.

1.2.4 Διάγνωση

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ

ΠΟΜΦΟΙ			ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ		
Υποτροπιάζων πυρετός; Οστικά άλγη / αρθραλγίες; Κακουχία;			Θεραπεία με αναστολέα Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ);		
(+) ↓		(-) ↓	(-) ↓	(+) ↓	
Αυτοφλεγμονώδες νόσημα;		Μέση διάρκεια πομφών > 24 ωρών;	Κληρονομικό Αγγειοοίδημα ή Επίκτητο Αγγειοοίδημα;	Υποτροπή μετά από διακοπή;	
(-) ↓		(-) ↓	(-) ↓	(-) ↓	
Σημεία αγγειίτιδας στη βιοψία;		Είναι τα συμπτώματα επαγόμενα;			
(-) ↓		(+) ↓	(+) ↓		
(+) ↓		(+) ↓	(-) ↓	Δοκιμασία πρόκλησης	(+) ↓
(+) ↓		(-) ↓	(-) ↓	(+) ↓	(+) ↓
<u>Επίκτητο /</u> <u>Κληρονομικό</u> <u>Αυτοφλεγμονώδες</u> <u>Νόσημα</u>	<u>Κνιδωτική</u> <u>Αγγειίτιδα</u>	<u>Χρόνια</u> <u>Αυθόρμητη</u> <u>Κνίδωση</u>	<u>Χρόνια</u> <u>Επίκτητη</u> <u>Κνίδωση</u>	<u>Κληρονομικό</u> <u>/ Επίκτητο</u> <u>Αγγειοοίδημα</u>	<u>Αγγειοοίδημα</u> <u>προκαλούμενο</u> <u>από ΑΜΕΑ</u>

(1)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAACI / GA²LEN / EuroGuiDerm / APAACI, όπως δημοσιεύτηκαν το 2021, οι στόχοι της διαγνωστικής προσέγγισης στη ΧΑΚ είναι οι εξής:

α) επιβεβαίωση της διάγνωσης και αποκλεισμός λοιπών διαγνώσεων από τη διαφορική διάγνωση,

β) ταυτοποίηση υποκείμενων αιτιών,

γ) αναγνώριση καταστάσεων που τροποποιούν τη δραστηριότητα της ασθένειας (συμπαράγοντες),

δ) έλεγχος για συννοσηρότητες,

ε) αναγνώριση των συνεπειών της ΧΑΚ,

στ) εκτίμηση προγνωστικών παραγόντων για την πορεία της ασθένειας και την ανταπόκριση στη θεραπεία, και

ζ) παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου, της επίπτωσης και του ελέγχου της. (1)

Αναλυτικότερα:

α) Σε όλους τους ασθενείς, η διαγνωστική διαδικασία ρουτίνας περιλαμβάνει τη λήψη του ιστορικού, την κλινική εξέταση, ακόμη και μέσω ανασκόπησης των κλινικών εκφάνσεων με φωτογραφίες, καθώς και βασικές εργαστηριακές εξετάσεις (για όλους τους ασθενείς: γενική αίματος, CRP ή/και ΤΚΕ, ανά περίπτωση: ολικό IgE και Anti-TPO). (1) Σύμφωνα και με τις θέσεις ομοφωνίας που έχουν οριστεί, οι πιο εξειδικευμένες εξετάσεις πέραν της γενικής αίματος, CRP και ΤΚΕ, συνίσταται να πραγματοποιούνται μόνο σε περιστατικά με εμμένουσα ή μη ελεγχόμενη νόσο, βάσει του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης. (17)

Η αυξημένη CRP έχει συσχετιστεί με ισχυρή στατιστική σημασία με αυξημένη ενεργότητα της νόσου. (18) Σε μελέτη των Kolkhir et al. το 2018, διαπιστώθηκε μάλιστα πως η αυξημένη CRP δε φάνηκε να σχετίζεται με άλλα υποκείμενα νοσήματα τα οποία συνυπήρχαν στα περιστατικά αυτά, αλλά με αυτή καθεαυτή την κνίδωση. (19)

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ

Επαγόμενη	Χρόνια Αυθόρμητη
<ul style="list-style-type: none"> • Εκ Ψύχους* (δοκιμασία με πάγο, δοκιμασία με θερμοστοιχείο**) • Δερμογραφισμός (δοκιμασία αμυχής, δερματογραφόμετρο) • Χολινεργική (δοκιμασία άσκησης)*** • Τοπικής θερμότητας (δοκιμασία τοπικής εφαρμογής θερμότητας) • Ηλιακή (έκθεση σε συγκεκριμένα μήκη κύματος φωτός) • Επιβραδυνόμενη εκ πίεσεως (δοκιμασία πίεσεως) • Υδατογενής (εφαρμογή ύδατος ανεξαρτήτως θερμοκρασίας) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Γενική αίματος ○ Επίπεδα IgE ○ CRP ○ Ταχύτητα Καθίζσεως Ερυθρών (ΤΚΕ) ○ Προαιρετικά (αντιθυρεοειδικά αντισώματα, T4, TSH, BAT υποδοχέα IgE, δερματική δοκιμασία αυτόλογου ορού, βιοψία δέρματος σε υποψία αγγειίτιδας)
	(1,11)

* Περιλαμβάνει την κοινή επίκτητη κνίδωση εκ ψύχους και σπάνιες μορφές όπως τη Συστηματική Κνίδωση εκ Ψύχους (δοκιμασία πάγου αρνητική), τη Χολινεργική Κνίδωση εκ Ψύχους (αρνητική δοκιμασία πάγου, θετική δοκιμασία άσκησης σε ψυχρό περιβάλλον) και τον Προκαλούμενο από Ψύχος Δερμογραφισμό (θετική δοκιμασία δερμογραφισμού μετά από ψύξη του δέρματος).

** Θερμοστοιχείο που μετρά την ευαισθησία στο ψύχος, δηλαδή τη θερμοκρασία-κατώφλι.

*** Εάν είναι θετική η δοκιμασία άσκησης, η παθητική (εξωγενής) θέρμανση μπορεί να διαφοροποιήσει την πάθηση από το Αναφυλακτικό Σύνδρομο Προκαλούμενο από Άσκηση. (11)

β) Για την ταυτοποίηση του υποκείμενου αιτίου, η διαδικασία που ακολουθείται στη ΧΑΚ αποσκοπεί στη διαφοροποίηση της αυτοαλλεργικής ΧΑΚ που αποτελεί Αντίδραση Υπερευαισθησίας τύπου I από την αυτοάνοση ΧΑΚ τύπου IIb. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση δεν μπορούν να προσφέρουν σαφείς ενδείξεις για το είδος της αντίδρασης, καθώς η τελική

κλινική εικόνα και στους δύο ενδοτύπους δεν παρουσιάζει κάποια διαφορά. Από τον εργαστηριακό έλεγχο δύναται να υπάρξει σχετικός προσανατολισμός προς έναν εκ των δύο βασικών ενδοτύπων.

Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί πως η αυξημένη CRP καθώς και τα μειωμένα επίπεδα βασεοφίλων και ηωσινοφίλων συνηγορούν προς τη διάγνωση αυτοάνοσης ΧΑΚ. Η αυξημένη CRP, συγκεκριμένα, έχει συσχετιστεί με θετική δοκιμασία ASST και βασηοπενία, συνηγορώντας στην παρουσία λειτουργικών IgG αυτοαντισωμάτων. (19)

Η βασηοπενία επίσης αποτελεί ένα στοιχείο που συνηγορεί υπέρ της αυτοάνοσης ΧΑΚ. Ο ακριβής λόγος της μείωσης των βασεοφίλων στο αίμα δεν έχει διαλευκανθεί, ωστόσο κυριαρχεί η υπόθεση πως είναι αποτέλεσμα της μετανάστευσης των κυττάρων αυτών από την περιφερική κυκλοφορία στις βλάβες του δέρματος. Η μεγαλύτερη βασηοπενία παρατηρείται σε ασθενείς με υψηλότερη ενεργότητα νόσου (υψηλό βαθμό UAS – Urticaria Activity Score), και θεωρείται απότοκο των υποτροπών της νόσου. (20) Ως βασηοπενία ορίζονται τα επίπεδα $BAS \leq 0,01 \times 10^9/L$. Σε μελέτη των Rauber et al. που δημοσιεύτηκε το 2017, διαπιστώθηκε πως υπάρχουν και διαφορετικοί λειτουργικοί υποπληθυσμοί βασεοφίλων με διαφορετική συμπεριφορά στην κνίδωση. Τη σοβαρότερη νόσο παρουσίασε ο υποπληθυσμός εκείνος με σχεδόν μηδενικά βασεόφιλα ($<0,1\%$ των λευκών αιμοσφαιρίων του περιφερικού αίματος), τα οποία δεν αντιδρούσαν σε διέγερση με anti-FcεR1 και fMLP. (21)

Σε μία πρόσφατη δημοσίευση, αναφέρεται πως οι ασθενείς με ΧΑΚ τείνουν να παρουσιάζουν και ηωσινοπενία. Όπως και στα βασεόφιλα, η πενία αυτή ίσως σχετίζεται με τη μετανάστευση και δραστηριοποίηση των ηωσινοφίλων στις δερματικές βλάβες. Μία άλλη πιθανή εξήγηση όμως αφορά την καταστροφή των κυττάρων αυτών από ανοσολογικούς μηχανισμούς, όπως την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα δράση των IgG αυτοαντισωμάτων. Σε πολύ πρόσφατη μελέτη των Kolkhir et al. συσχετίστηκε για πρώτη φορά η ηωσινοπενία με τους ενδοτύπους της ΧΑΚ. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πολύ καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό με ηωσινοπενία ($EOS \leq 0,05 \times 10^9/L$) και διαπιστώθηκε πως ταυτίζεται ουσιαστικά με τον πληθυσμό εκείνο με συνοδό βασηοπενία. (80,9% των ηωσινοπενικών είχαν και βασηοπενία, ενώ 22,7% των βασηοπενικών είχαν και ηωσινοπενία). Η ηωσινοπενία εμφανίζεται

συχνότερα σε γυναίκες με αυτοάνοση ΧΑΚ και με προφίλ που συνοδεύεται από βασηοπενία, αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και/ή νόσο υψηλής ενεργότητας. Σχετίζεται με πιο σοβαρή νόσο, πτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία και με αυτοάνοση κνίδωση. (22)

Όσον αφορά τις πιο εξειδικευμένες εξετάσεις, ο λόγος των αυτοαντισωμάτων IgG-Anti-TPO προς τα ολικά IgE αυτοαντισώματα, παρέχει μία πιο σαφή εικόνα για τον ενδότυπο. Στην HR I συνήθως η τιμή του ολικού IgE είναι αρκετά πιο αυξημένη, ενώ τα επίπεδα των IgG-Anti-TPO σαφώς πιο μειωμένα. Στην τύπου IIb ισχύει το αντίστροφο. (1,15) Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με ΧΑΚ από τύπου I HR, οι οποίοι παρουσίαζαν φυσιολογικές τιμές ολικού IgE, ωστόσο είχαν 100 φορές υψηλότερο το ποσοστό των αυτοαντιδρώντων IgE αντισωμάτων. Εκεί έγκειται ένας μέρος της διαγνωστικής σύγχυσης, καθώς δεν έχουν αναπτυχθεί ως τώρα συγκεκριμένες θεσμοθετημένες και με ευρεία χρήση διαγνωστικές εξετάσεις οι οποίες να παρέχουν το πλήρες φάσμα και να χαρακτηρίζουν τα είδη και τη λειτουργικότητα των IgE αντισωμάτων. (8) Παρότι λοιπόν η υψηλή ολική IgE δεν έχει κύρια διαγνωστική αξία, σχετίζεται με κάποιους δείκτες, όπως τη μεγάλης διάρκειας και υψηλής βαρύτητας νόσο, καθώς και τη μεγαλύτερη ή μικρότερη, αντίστοιχα, ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια. Το αντίθετα ισχύουν σε χαμηλά επίπεδα ολικού IgE. Αποτελεί λοιπόν σημαντικό δείκτη όσον αφορά όμως την κλινική πορεία και την επιλογή και ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες. (15)

Η Δοκιμασία Αυτόλογου Ορού (ASST) αποτελεί τη μοναδική *in vivo* δοκιμασία στη Χρόνια Κνίδωση. Στην πρόσφατη μελέτη PURIST, ορίστηκαν ως διαγνωστικά κριτήρια για την αυτοάνοση ΧΑΚ τα εξής:

- θετική δοκιμασία ASST (*in vivo*)
- θετική *in vitro* δοκιμασία αντιδραστικότητας βασεοφίλων (BASO+), όπως για παράδειγμα η Δοκιμασία Ενεργοποίησης Βασεοφίλων (BAT – Basophil Activation Test) και η Δοκιμασία Απελευθέρωσης Ισταμίνης από τα Βασεόφιλα (BHRA – Basophil Histamine Release Assay) και
- μία ανοσοδοκιμασία θετική σε IgG-Anti-FcεRI, IgG-Anti-IgE, ή και στα δύο (ανοσοαποτύπωση Western blot ή ενζυμική ανοσοπροσρόφηση ELISA) (23)

Παρόλα αυτά, στη μελέτη PURIST βρέθηκε πως μόνο 8% των ασθενών που συμμετείχαν, πληρούσαν και τα τρία παραπάνω κριτήρια, παρότι υπήρξε

μία θετική επιλογή προς ASST(+) ασθενείς στον πληθυσμό της μελέτης. Οι περισσότεροι εξ αυτών πληρούσαν τα δύο από τα τρία κριτήρια. Επίσης, από τις παραπάνω δοκιμασίες, οι BASO+ είναι πιο αξιόπιστες στη διαπίστωση της αυτοάνοσης ΧΑΚ, με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία να διακρίνεται στη BHRA (σχεδόν 90%). (23)

γ) Επόμενο βήμα στη διαγνωστική σκέψη, είναι η αναγνώριση των παραγόντων εκείνων που μπορούν να τροποποιήσουν ή να επιδεινώνουν τη νόσο. Συμπαράγοντες που ενδέχεται να εμπλέκονται στην παρουσία ΧΑΚ, είναι η ενεργός θυρεοειδοπάθεια, φλεγμονώδεις διεργασίες, λοιμώξεις, τροφικοί ή φαρμακευτικοί παράγοντες. Επιπλέον, είναι πολύ σημαντικό ο κλινικός να λαμβάνει υπόψιν τα επιδημιολογικά δεδομένα της γεωγραφικής περιοχής στην οποία διαβίει ο ασθενής, καθώς η συχνότητα επίδρασης των αιτιολογικών παραγόντων ποικίλλει στα διάφορα σημεία του πλανήτη. (1)

Η αναγνώριση αυτών των παραγόντων αποκτά ιδιαίτερη σημασία τόσο για τον ασθενή όσο και για τον θεράποντα, καθώς παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση και πιθανώς τη μεταβολή της πορείας της νόσου, μέσω της αποφυγής τυχόν επιδεινώσεων που επάγονται από τα συγκεκριμένα στοιχεία. Τον πιο συχνό παράγοντα παρόξυνσης της ΧΑΚ συνιστούν τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ). Λαμβάνοντας το ιστορικό, είναι απαραίτητο ο θεράπων να γνωρίζει εάν ο ασθενής λαμβάνει ΜΣΑΦ είτε περιστασιακά είτε σε τακτική βάση, το είδος του φαρμάκου, τη συχνότητα και την αναγκαιότητα λήψης, έτσι ώστε να προτείνει την αποφυγή αυτού ή να αντιπροτείνει εναλλακτικές δραστικές ουσίες. Οι δοκιμασίες πρόκλησης δεν είναι χρηστικές σε αυτές τις περιπτώσεις.

Κάποιες τροφές μπορούν επίσης να προκαλέσουν παροξύνσεις της ΧΑΚ. Αναλόγως των ενδείξεων με βάση το ιστορικό, ο θεράπων μπορεί να προτείνει στον ασθενή να ακολουθήσει διαιτολόγιο χαμηλής περιεκτικότητας σε ψευδοαλλεργιογόνα ή ισταμίνη, για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα, συνήθως 3-4 εβδομάδες, για διαγνωστικούς σκοπούς. Η εφαρμογή της συγκεκριμένης δίαιτας δεν πρέπει, σε καμία περίπτωση, να καθυστερήσει την ενδεικνυόμενη θεραπεία.

Ακόμη και το στρες, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να επηρεάσει και να επιδεινώσει τη ΧΑΚ, περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών. Ο κλινικός μπορεί να ερωτήσει τον ασθενή για την επίδραση του στρες στις κνιδωτικές

παροξύνσεις και να τον βοηθήσει να αντιληφθεί τη σημασία της μείωσης του στρες στην αποκλιμάκωση της νόσου.

δ) Ως προς τις συννοσηρότητες, η ΧΑΚ συνοδεύεται σε πλήθος ασθενών από Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση, καθώς και άλλα αυτοάνοσα ή αλλεργικά νοσήματα. Είναι χαρακτηριστικό πως 30-40% των ασθενών παρουσιάζουν βλάβες και αυθόρμητης και επαγωγίμων κνιδώσεων.

ε) Αναλόγως της ενεργότητας, η νόσος δύναται να επιφέρει ψυχικές διαταραχές, ήτοι κατάθλιψη ή αγχώδη διαταραχή, καθώς και λειτουργικά προβλήματα ύπνου.

στ) Οι προγνωστικοί δείκτες για την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, αν και δεν είναι απόλυτοι, μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό στην καθοδήγηση του ασθενούς καθώς και στην αναγνώριση των προσδοκιών για την αντιμετώπιση της πάθησης. Η παράλληλη νόσηση από Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση, η υψηλή ενεργότητα της νόσου, τα υψηλά επίπεδα CRP, και/ή παρουσία του αγγειοοιδήματος, είναι στοιχεία που υποδεικνύουν μεγάλη διάρκεια της ΧΑΚ και χαμηλή ανταπόκριση στη θεραπεία με αντισταμινικά. (1)

ζ) Τα συμπτώματα της κνίδωσης παρουσιάζουν χαρακτήρα επεισοδιακό, απρόβλεπτο και πολυποίκιλο. Ο ιατρός σπανίως βλέπει κλινικά μία αντιπροσωπευτική εικόνα της νόσου κατά την επίσκεψη του ασθενούς. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας και της διακύμανσης στην πορεία του χρόνου, υπάρχουν για το σκοπό αυτό συγκεκριμένες κλίμακες εκτίμησης της επίδρασης της πάθησης σύμφωνα με την υποκειμενική αντίληψη του ίδιου του ασθενούς (PROM – Patient-Reported Outcome Measures). Αυτές είναι, ως προς της ενεργότητα της νόσου, ο Δείκτης Ενεργότητας Κνίδωσης (UAS – Urticaria Activity Score), ο αντίστοιχος εβδομαδιαίος δείκτης (UAS7) και ο Δείκτης Ενεργότητας Αγγειοοιδήματος (AAS – Angioedema Activity Score). Ως προς την επίπτωση της νόσου στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, χρησιμοποιούνται το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής στη Χρόνια Κνίδωση (CU-Q2oL – Chronic Urticaria-Quality of Life Questionnaire) και το αντίστοιχο στο αγγειοοίδημα (AE-QoL). Όσον αφορά τον έλεγχο της ασθένειας, συμπληρώνεται το Ερωτηματολόγιο Ελέγχου Κνίδωσης (UCT – Urticaria Control Test) καθώς και το Ερωτηματολόγιο Ελέγχου Αγγειοοιδήματος (AECT – AngioEdema Control Test). (1)

Urticaria Activity Score (UAS)		
Βαθμός	Πομποί	Κνησμός
0	Κανένας	Καθόλου
1	Ήπια (< 20 πομποί / 24ωρο)	Ήπιος (παρών αλλά όχι ενοχλητικός)
2	Μέτρια (20 -50 πομποί / 24ωρο)	Μέτριος (ενοχλητικός αλλά χωρίς να επηρεάζει την καθημερινότητα ή τον ύπνο)
3	Έντονα (> 50 πομποί / 24ωρο ή μεγάλες συρρέουσες περιοχές με πομπούς	Έντονος (σοβαρός κνησμός, που διαταράσσει την καθημερινή δραστηριότητα και τον ύπνο)

(1)

Angioedema Activity Score (AAS)		
Βαθμός	Συλλογιστική πορεία	Πιθανές απαντήσεις
-	Υπήρχε κάποιο επεισόδιο οιδήματος το τελευταίο 24ωρο;	Ναι, Όχι
0-3	Σε ποια περίοδο της ημέρας παρουσιάστηκε το επεισόδιο αυτό;	Μεσάνυχτα – 8π.μ., 8π.μ. – 4μ.μ., 4μ.μ. – μεσάνυχτα
0-3	Πόσο σοβαρή είναι / ήταν η σωματική επιβάρυνση που προκλήθηκε από το επεισόδιο αυτό; (π.χ. πόνος, καύσος, κνησμός)	Καμία επιβάρυνση, ήπια, μέτρια, σοβαρή επιβάρυνση
0-3	Είσαι ικανός να πραγματοποιήσεις τις καθημερινές σου δραστηριότητες στη διάρκεια αυτών των επεισοδίων;	Κανένας περιορισμός, ήπιοι περιορισμοί, σοβαροί περιορισμοί, αδύνατη κάθε δραστηριότητα
0-3	Νιώθεις / Ένιωθες πως η εμφάνισή σου επηρεάζεται αρνητικά από τα επεισόδια αυτά;	Καθόλου, ήπια, μέτρια, σοβαρά
0-3	Πώς θα αξιολογούσες τη γενικότερη σοβαρότητα του επεισοδίου οιδήματος;	Αμελητέα, ήπια, μέτρια, σοβαρή

Σημείωση: Για το UAS7 λαμβάνεται το άθροισμα της βαθμολογίας κάθε ημέρας της εβδομάδας και δεν μπορεί να υπερβαίνει τον αριθμό 42. Για το AAS, η καθημερινή βαθμολογία κυμαίνεται από 0 – 15, το εβδομαδιαίο AAS7 έως 105 και των 4 εβδομάδων (AAS28) έως 420. (1)

Με βάση τα παραπάνω, οι ασθενείς λαμβάνουν σύσταση να καταγράφουν καθημερινώς τη βαθμολογία αυτοαξιολόγησης της **ενεργότητας** της νόσου, χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα PROMs αναλόγως των συμπτωμάτων (UAS για τους πομφούς, AAS για το αγγειοοίδημα ή συνδυασμός και για τα δύο), για αρκετές ημέρες (π.χ. εβδομάδα). Στο UAS7, που χρησιμοποιείται ευρέως, η νόσος χαρακτηρίζεται ως «ήπιας ενεργότητας» σε τιμές από 0 έως και 6, από 7 έως και 16 θεωρείται «μέτριας ενεργότητας», ενώ από 17 έως και 42 «σοβαρής ενεργότητας». Τα ερωτηματολόγια CU-Q2oL και AE-QoL αποκτούν ιδιαίτερη χρησιμότητα στην εκτίμηση της επιβάρυνσης της **ποιότητας ζωής** των ασθενών, ενώ αντιστοίχως τα UCT και AECT αναπτύχθηκαν για το χαρακτηρισμό του επιπέδου **ελέγχου** της νόσου σε όλες τις μορφές της (είτε Χρόνια Αυθόρμητη είτε Χρόνια Επαγόμενη). Τα παραπάνω συνιστούν PROMs ανασκόπησης.

Το UCT αποτελεί ένα απλό εργαλείο 4 σταδίων για τη διάκριση των ασθενών σε εκείνους με «καλώς ελεγχόμενη νόσο» και «ανεπαρκώς ελεγχόμενη νόσο». Το σημείο – κατώφλι είναι οι 12 από τους 16 συνολικά βαθμούς που μπορεί ένας ασθενής να συγκεντρώσει κατά το μέγιστο. Αντιστοίχως, το AECT αποτελείται επίσης από 4 συνολικά ερωτήσεις, με βάση χαρακτηρισμού ως «καλώς ελεγχόμενη» νόσο τους 10 βαθμούς. Τα UCT μπορούν να επαναλαμβάνονται κάθε 4 εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα (UCT7), ενώ τα AECT είτε κάθε 4 εβδομάδες είτε κάθε 3 μήνες. (1)

Urticaria Control Test (UCT)

1. Πόσο υποφέρετε από τα συμπτώματα της κνίδωσης (κνησμό, πομφούς και/ή οίδημα) τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

ο πάρα πολύ	ο πολύ	ο μερικώς	ο λίγο	ο καθόλου
0 βαθμοί	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί	4 βαθμοί

2. Πόσο έχει επηρεαστεί η ποιότητα ζωής σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

ο πάρα πολύ	ο πολύ	ο μερικώς	ο λίγο	ο καθόλου
0 βαθμοί	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί	4 βαθμοί

3. Πόσο συχνά τις τελευταίες 4 εβδομάδες έχει η θεραπεία της κνίδωσης καταστεί ανεπαρκής να ελέγξει τα συμπτώματα;

ο πολύ συχνά	ο συχνά	ο μερικώς	ο σπάνια	ο καθόλου
0 βαθμοί	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί	4 βαθμοί

4. Συνολικά, πόσο καλά ελεγχόμενη θεωρείται την κνίδωσή σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

ο καθόλου	ο λίγο	ο μερικώς	ο πολύ	ο πάρα πολύ
0 βαθμοί	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί	4 βαθμοί

* 0-11: ανεπαρκώς ελεγχόμενη νόσος

12-16: καλά ελεγχόμενη νόσος

1.2.5 Θεραπεία

Καθώς δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία, στόχος των θεραπευτικών εφαρμογών είναι η πλήρης ανακούφιση από τα συμπτώματα ώστε το UAS7 να καταστεί μηδενικό και να αποκατασταθεί πλήρως η ποιότητα ζωής του ασθενούς. (17)

1.2.5.1 Μη φαρμακευτικές μέθοδοι

Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να προσανατολίζεται αρχικά προς την ανεύρεση, ει δυνατόν, των υποκείμενων αιτιών της νόσου. Επιπλέον, θα πρέπει να περιλαμβάνει την αποφυγή των παραγόντων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα και την εγκατάσταση ανοχής, έτσι ώστε να περιορίζεται η ενεργότητα της νόσου. Για το σκοπό αυτό, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι είτε αναστέλλουν την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστικά κύτταρα, είτε αποτρέπουν την επίδραση αυτών των εκλυμένων μεσολαβητών. (1)

Ένας άλλος παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται πολύ σοβαρά υπόψιν κατά το σχεδιασμό της θεραπείας είναι το γεγονός ότι η νόσος παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις, οπότε και η θεραπευτικές ενέργειες θα πρέπει να προσαρμόζονται αναλόγως. Με αυτόν τον τρόπο αναδεικνύεται η

σημασία της τακτικής αξιολόγησης της νόσου με εκτιμήσεις PROMs, ιδίως με το UAS7.

Προτεραιότητα στη ΧΑΚ αποτελεί η αποφυγή των παραγόντων οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν παροξύνσεις της νόσου, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τη λήψη ΜΣΑΦ.

Παράλληλα, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν πως η διαχείριση του στρες και η αποφυγή των στρεσογόνων καταστάσεων μπορούν επίσης να περιορίσουν την ενεργότητα της νόσου. Επιπροσθέτως, η ΧΑΚ έχει συσχετιστεί παθογενετικά και με IgE – μεσολαβούμενες τροφικές αλλεργίες, γεγονός που καθιστά επωφελή την απομάκρυνση του συγκεκριμένου αλλεργιογόνου, εφόσον ταυτοποιηθεί, από το διαιτολόγιο του ασθενούς. Σε ορισμένα περιστατικά ΧΑΚ, παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί ψευδο-αλλεργικές αντιδράσεις (μη IgE – μεσολαβούμενες) σε συστατικά και σε πρόσθετα των τροφών. Κατά συνέπεια, μία δίαιτα ελεύθερη ψευδοαλλεργιογόνων ή χαμηλής περιεκτικότητας σε αυτά, καθώς και δίαιτα χαμηλών επιπέδων ισταμίνης (π.χ. διαμινοξυδάσης) έχουν δοκιμαστεί σε πλήθος ασθενών, παρέχοντας ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΧΑΚ σε μερικούς από αυτούς, λόγω μείωσης του φορτίου ισταμίνης. Για να αποβούν αποτελεσματικές, ωστόσο, χρειάζεται πιστή τήρησή τους για τουλάχιστον δύο ή και τρεις εβδομάδες. Η εφαρμογή των συγκεκριμένων διατροφολογίων βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο.

Μία ακόμη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον περιορισμό της ενεργότητας της ΧΑΚ είναι η πλασμαφαίρεση, με την οποία απομακρύνονται τα ενεργά αυτοαντισώματα που αναφέρονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Ωστόσο, η συγκεκριμένη διαδικασία προτείνεται μόνο σε ασθενείς με ΧΑΚ οι οποίοι είναι θετικοί σε αυτοαντισώματα και δεν ανταποκρίνονται σε καμία άλλου είδους θεραπεία. (1)

1.2.5.2 Αντιμετώπιση επιβαρυντικών καταστάσεων

Η συσχετιζόμενη με τη ΧΑΚ παρουσία λοιμωδών ή φλεγμονωδών καταστάσεων καθιστούν ωφέλιμη τη διαχείρισή τους με σκοπό την ύφεση της νόσου. Συγκεκριμένα, λοιμώξεις του γαστρεντερικού σωλήνα όπως η φορεία *H. pylori*, βακτηριακές λοιμώξεις του ρινοφάρυγγα, καθώς και παρασιτικές

λοιμώξεις του εντέρου, μία σπάνια αιτία εμφάνισης ΧΑΚ στα αναπτυγμένα βιομηχανικά κράτη, είναι αναγκαίο να εκριζώνονται αναλόγως των ενδείξεων. Εκτός των λοιμώξεων, έχουν αναγνωρισθεί ως πιθανά αίτια πυροδότησης της ΧΑΚ και χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες. Αυτές συνήθως αφορούν καταστάσεις όπως χρόνια γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, ή ακόμη και χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα. Είναι σαφές ότι τόσο οι λοιμώξεις, όσο και οι φλεγμονώδεις καταστάσεις βρίσκονται αρκετές φορές σε άμεση συνάφεια, καθώς, για παράδειγμα, η εκρίζωση του *H. pylori* θα επιφέρει αποτελέσματα στην υποχώρηση της ΧΑΚ εφόσον θεραπευτεί η υποκείμενη γαστρίτιδα. Συχνά, είναι δύσκολο να διακρίνει ο κλινικός εάν η εκάστοτε λοίμωξη ή φλεγμονή αποτελεί όντως αιτιολογικό παράγοντα της ΧΑΚ, ωστόσο είναι ωφέλιμο να αντιμετωπίζονται όσο το δυνατόν περισσότερες από αυτές τις συννοσηρότητες, καθώς μακροπρόθεσμα είναι δυνατόν να πυροδοτήσουν και τη δημιουργία κακοηθειών. (1)

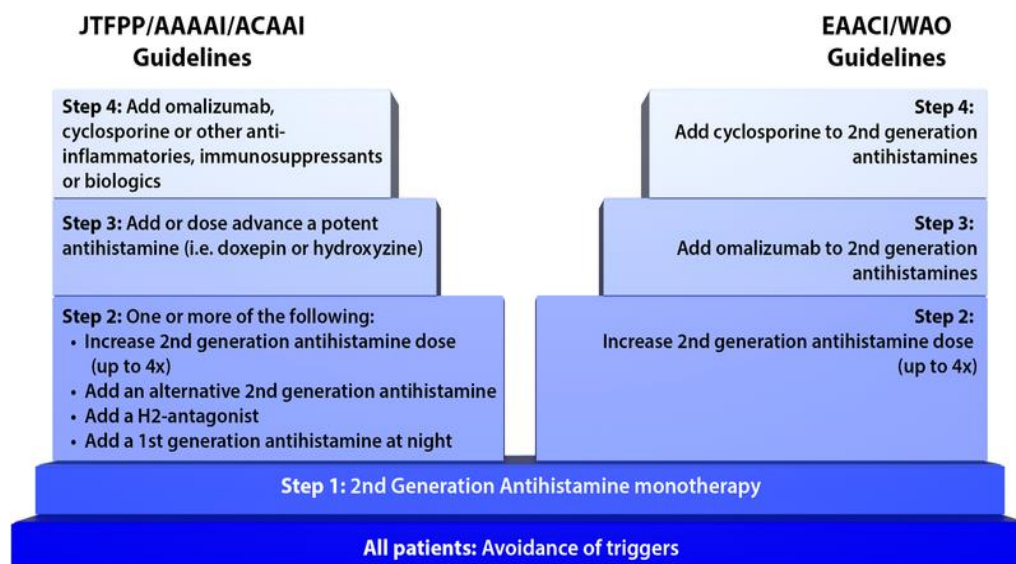
1.2.5.3 Επίσημοι αλγόριθμοι φαρμακευτικής αγωγής

Η συμπτωματική θεραπεία με φάρμακα στοχεύει σε μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα, όπως είναι η ισταμίνη, και σε παράγοντες ενεργοποίησης, όπως τα αυτοαντισώματα. Η εφαρμογή της θεραπείας αποσκοπεί στην εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων μέχρι η ΧΑΚ να παρουσιάσει σημαντική ύφεση. Για το σκοπό αυτό η θεραπεία χρειάζεται να λαμβάνεται συνεχώς, μέχρι να μην είναι πλέον απαραίτητη. Τα 2^{ης} γενιάς αντιισταμινικά, για παράδειγμα, είναι απαραίτητο να χορηγούνται καθημερινώς, για να αποτραπεί η εμφάνιση πομφών και αγγειοοιδήματος, κι όχι μόνο κατ' απαίτηση στις εξάρσεις.

Ιστορικά, ο αρχικός αλγόριθμος δημοσιεύτηκε το 2014, όταν η Κοινή Ομάδα Εργασίας για τις Πρακτικές Παραμέτρους (JTFPP – Joint Task Force on Practice Parameters) των Η.Π.Α. επικύρωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της ΧΑΚ. Οι οδηγίες ακολουθούσαν ένα πρότυπο διαχείρισης σε διαδοχικά βήματα, συνιστώντας τη μονοθεραπεία με H1 - αντιισταμινικά 2^{ης} γενιάς ως αρχική θεραπεία. Εάν τα συμπτώματα επέμεναν, ο θεράπων μπορούσε να ακολουθήσει μία πληθώρα εναλλακτικών στο επόμενο βήμα, όπως η αύξηση της δόσης των 2^{ης} γενιάς αντιισταμινικών

έως και 4 φορές, η προσθήκη ενός εναλλακτικού αντισταμινικού της ίδιας κατηγορίας, ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα λευκοτριενίων (LTRA) ή ενός αντισταμινικού 1^{ης} γενιάς κάθε βράδυ. Ως τρίτο βήμα προτεινόταν η προώθηση ενός ισχυρού αντισταμινικού (όπως η δοξεπίνη ή η υδροξυζίνη), και ως τελικό βήμα, σε εμμένουσες καταστάσεις, η προσθήκη ομαλιζουμάμπης, κυκλοσπορίνης ή άλλων αντιφλεγμονωδών, ανοσοκατασταλτικών ή βιολογικών παραγόντων. Αξίζει να σημειωθεί, αν και δε συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες, πως σε πολλές μελέτες υποστηρίζεται η περαιτέρω διερεύνηση της χρήσης μοντερλουκάστης ως παράγων δεύτερης γραμμής συμπληρωματικά της χρήσης του H1-αντισταμινικού 2^{ης} γενιάς, στους ασθενείς εκείνους στους οποίους επικρατεί το αγγειοοίδημα στη ΧΑΚ. (20)

Το 2019, ακολούθως, η EAACI, το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Παγκόσμιας Αλλεργίας και Άσθματος (GA²LEN – Global Allergy and Asthma European Network), το Ευρωπαϊκό Δερματολογικό Φόρουμ (EDF – European Dermatology Forum) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Αλλεργίας (WAO – World Allergy Organization) συνέθεσαν από κοινού νέες κατευθυντήριες οδηγίες. Σύμφωνα με αυτές, το πρώτο βήμα είναι κοινό με τις οδηγίες της JTFPP και περιλαμβάνει τη μονοθεραπεία με 2^{ης} γενιάς αντισταμινικό σε καθημερινή βάση. Σε αυτό το βήμα ανταποκρίνεται περίπου το 40% των ασθενών. Εάν κριθεί ανεπαρκής σε διάστημα δοκιμής περί των 2 – 4 εβδομάδων, τότε πολλαπλασιάζεται η δόση έως και 4 φορές (βήμα 2, στο οποίο ανταποκρίνεται το 60-65% των ασθενών). Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης, στο αντισταμινικό προστίθεται και ομαλιζουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες (βήμα 3, ανταπόκριση στο 90% των περιστατικών). Ανοσοκατασταλτικά όπως η κυκλοσπορίνη προορίζονται μόνο σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην ομαλιζουμάμπη λόγω της μεγάλης επίπτωσης σε ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συγκεκριμένη δραστική ουσία (ηπατοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, υπέρταση). Συγκριτικά με τις οδηγίες της JTFPP, τα H2-αντισταμινικά, τα LTRAs και οι δαψόνη έχουν αφαιρεθεί από τις θεραπευτικές επιλογές, λόγω ελλειπών στατιστικών στοιχείων που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους. (20)



ΕΙΚΟΝΑ 6: Σύγκριση των κατευθυντήριων οδηγιών της JTFPP και των EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (20)

1.2.5.4 Αντιισταμινικά

Καθώς τα 1^{ης} γενιάς αντιισταμινικά συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αντιχολινεργικές δράσεις, υπνηλία και λειτουργική δυσχέρεια συγκέντρωσης, καθώς και πλήθος αλληλεπιδράσεων με άλλες οικογένειες φαρμάκων, όπως αναισθητικά, αναλγητικά, υπνωτικά και σταθεροποιητές της διάθεσης, έχουν πάψει πλέον να χρησιμοποιούνται τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά. Τα σύγχρονα 2^{ης} γενιάς αντιισταμινικά προκαλούν καθόλου ή ελάχιστη υπνηλία και είναι ελεύθερα αντιχολινεργικών δράσεων. Συνίσταται, λοιπόν, η χρήση μίας τυπικής δόσης ενός 2^{ης} γενιάς αντιισταμινικού, όμως η δόση αυτή μπορεί να φτάσει έως και το τετραπλάσιο της κανονικής, εφόσον οι μικρότερες δόσεις δεν είναι αποτελεσματικές, μετά από 2 – 4 εβδομάδες, ή νωρίτερα εάν τα συμπτώματα είναι μη ανεκτά. (24) Οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ευρύτερα είναι η βιλαστίνη, η δεσλοραταδίνη, η εβαστίνη, η φεξοφenaδίνη, η δεσλοραταδίνη και η ρουπαταδίνη, αν και ακόμη δεν υπάρχει σαφές ερευνητικό αποτέλεσμα που να περιγράφει συγκριτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των διαφόρων δραστικών ουσιών αυτής της οικογένειας των αντιισταμινικών. (1)

1.2.5.5 Ομαλιζουμάμπη

Σε περίπτωση που η θεραπεία με 2^{ης} γενιάς αντισταμινικά δεν είναι επωφελής, ακόμα και στην ανώτερη επιτρεπτή δοσολογία, το επόμενο βήμα είναι η χορήγηση της ομαλιζουμάμπης. Η έναρξη της ομαλιζουμάμπης προτείνεται, όπως και στο προηγούμενο βήμα, εφόσον παρέλθουν 2 – 4 εβδομάδες χωρίς βελτίωση από τον τετραπλασιασμό της δόσης των αντισταμινικών, ή και νωρίτερα εάν τα συμπτώματα παραμένουν μη ανεκτά.

(24) Η αποτυχία της θεραπείας με αντισταμινικά ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 50%. (11) Η ομαλιζουμάμπη συνιστά ένα Anti-IgE αντίσωμα, το οποίο έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικό και ασφαλές για τη θεραπεία της ΧΑΚ, καθώς εμποδίζει την ανάπτυξη πομφών και αγγειοιδήματος, βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, είναι κατάλληλο για μακράς διάρκειας εφαρμογή, ενώ αντιμετωπίζει ακόμη και τις υποτροπές της νόσου μετά από διακοπή της θεραπείας. Η αρχική δόση που εφαρμόζεται είναι 300mg ανά 4 εβδομάδες, ενώ είναι ανεξάρτητη των επιπέδων ολικού IgE στον ορό του ασθενούς.

Υφίσταται η δυνατότητα είτε αύξησης της παραπάνω δόσης είτε μείωσης του χρονικού διαστήματος μεταξύ των δόσεων, ή και των δύο, σε περίπτωση που η αρχική χορήγηση δεν αποβεί επωφελής. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο οργανισμός μπορεί να υποστηρίξει έως και δόση 600mg ανά 2 εβδομάδες. (1)

Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να είναι άμεση, από την πρώτη χορήγηση, λόγω είτε εξάλειψης των IgE αυτοαντισωμάτων, είτε αποσύνδεσης των IgE από την επιφάνεια των μαστοκυττάρων και διακοπής της ενεργοποίησης και αποκοκκίωσής τους. Υπάρχουν, ωστόσο, ασθενείς που παρουσιάζουν αποτελέσματα μετά από 3 – 6 μηνιαίες χορηγήσεις. (11)

Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφερθεί, πως σε ανάλυση της φάσης 3 της κλινικής δοκιμής της χρήσης ομαλιζουμάμπης για τη θεραπεία ασθενών με ΧΑΚ, βρέθηκε ότι η βελτίωση της βασηοπενίας συνεπαγόταν και υποχώρηση των συμπτωμάτων, σε μία δοσοεξαρτώμενη σχέση με το φάρμακο. Ως εκ τούτου, διαφαίνεται πως τα επίπεδα των βασηοφίλων μπορούν να χρησιμεύσουν και ως ένας δείκτης όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία αυτή. (20)

1.2.5.6 Κυκλοσπορίνη

Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην ομαλιζουμάμπη για περισσότερους από 6 μήνες από την έναρξη της εφαρμογής της, ή και νωρίτερα εφόσον τα συμπτώματα παραμένουν επιβαρυντικά για τον ασθενή, προτείνεται να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. (24) Η δόση της κυμαίνεται από 3,5 έως 5mg/kg καθημερινώς. Η κυκλοσπορίνη αποτελεί ανοσοτροποποιητικό παράγοντα με μέτρια επίδραση στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, την απελευθέρωση μεσολαβητών και τη μείωση των ενεργοποιημένων T - λεμφοκυττάρων και των αυτοαντισωμάτων. Στη ΧΑΚ χρησιμοποιείται και σε συνδυασμό με σύγχρονο 2^{ης} γενιάς αντισταμινικό. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης συνοδεύεται από ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες και συνίσταται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υποτροπή της νόσου σε όλες τις θεραπείες των προηγούμενων σταδίων. (1) Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, ο βιοχημικός έλεγχος που να περιλαμβάνει ουρία και κρεατινίνη, καθώς και οι πρωτεΐνες ούρων, κάθε 6 εβδομάδες.

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν κάποιοι δείκτες οι οποίοι μπορούν να προβλέψουν τη θεραπευτική ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη και το ενδεχόμενο πρόταξης της χρησιμότητας της κυκλοσπορίνης. Η χαμηλή ολική IgE σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη ή/και εμφάνισης υποτροπών σε περίπτωση διακοπής της ομαλιζουμάμπης. Αντίθετα, σχετίζεται με πρότυπο καλύτερης ανταπόκρισης στην κυκλοσπορίνη. (15)

Είναι ασυνήθιστο ένας ασθενής να μην ανταποκριθεί σε κανένα από τα βήματα του αλγορίθμου (αντισταμινικά, ομαλιζουμάμπη, κυκλοσπορίνη). Σε αυτήν την περίπτωση, όμως, προτείνεται η συνδυαστική χορήγηση ομαλιζουμάμπης και χαμηλής δόσης κυκλοσπορίνης. (11)

1.2.5.7 Λοιπές συμπτωματικές θεραπείες

Καθώς η σοβαρότητα της κνίδωσης υφίσταται συχνές μεταβολές και δύναται να παρουσιάζει παροξύνσεις ποικίλης συχνότητας, προτείνεται η επαναξιολόγηση της θεραπείας κάθε 3 - 6 μήνες, με βάση την οποία να αποφαινεται είτε η συνέχεια χορήγησης της συγκεκριμένης θεραπευτικής επιλογής είτε η τροποποίησή της.

Αν και η εφαρμογή τοπικών κορτικοστεροειδών δεν ενδείκνυται στην κνίδωση, είναι δυνατή η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 20-50mg πρεδνιζόνης σε ενήλικες. Λόγω της ευρείας ποικιλίας ανεπιθύμητων ενεργειών που συνεπάγεται η μακροχρόνια λήψη τους, προτείνεται η θεραπεία με κορτικοειδή να είναι σύντομης διάρκειας και, ως προς τη ΧΑΚ, να εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις παροξύνσεων, εφόσον ο κλινικός ιατρός το κρίνει απαραίτητο. (1) Η διάρκεια περιορίζεται στις 5 – 10 ημέρες, εφόσον πρόκειται για σοβαρή έξαρση και στις 2 – 3 ημέρες για αγγειοοίδημα προσώπου. (11)

Άλλες φαρμακευτικές επιλογές, όπως οι H₂ – ανταγωνιστές και η δαψόνη, παρότι συμπεριλαμβάνονταν σε παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες, πλέον δεν προτείνονται, παρά μόνο κατ' εξαίρεση σε συστήματα υγείας με περιορισμένες δυνατότητες, όταν δεν μπορούν να υποστηρίξουν τις επιλογές του επίσημου θεραπευτικού αλγορίθμου.

Ανταγωνιστές του Παράγοντα Νέκρωσης των Όγκων - α (TNF-α – Tumor Necrosis Factor - alpha), καθώς και ενδοφλέβια γ - σφαιρίνη, παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε αναφορές περιστατικών, μπορούν να χορηγηθούν σε εξειδικευμένα κέντρα και μόνο ως τελευταία επιλογή.

Στη ΧΑΚ υπάρχει επίσης δυνατότητα εφαρμογής υπεριώδους ακτινοβολίας στις δερματικές βλάβες (UV-B, UV-A, PUVA) συμπληρωματικά με την αντιισταμινική θεραπεία και πάντα λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη την καρκινογόνο δράση της. (1)

Υφίστανται ακόμη βιολογικοί παράγοντες ευρισκόμενοι σε ερευνητικό στάδιο για να διερευνηθεί η χρήση τους στη θεραπεία της ΧΑΚ, όπως είναι το Ligelizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 συνδεδεόμενο με την περιοχή Cε3 του IgE, πιο ισχυρά από το Omalizumab), ανταγωνιστές των χημειοτακτικών υποδοχέων των Th2 κυττάρων (CRTH2), Anti – Siglec-8 [αντισώματα έναντι των Siglec – 8 (λεκτινών τύπου ανοσοσφαιρίνης που δεσμεύουν το σιαλικό οξύ)], το Fenebrutinib (αναστολές της τυροσινικής κινάσης Bruton), τοπικοί αναστολείς SYK, το Benralizumab [υποδοχέας του αντισώματος έναντι της IL-5 (Anti-IL-5)], το Mepolizumab (Anti-IL-5), και το Dupilumab (Anti-IL-4/13). (20)

1.2.5.8 Ειδικές κατηγορίες: Παιδιά, έγκυοι και θηλάζουσες

Ορισμένοι κλινικοί επιμένουν στη χρήση H1 – αντισταμινικών 1^{ης} γενιάς στα παιδιά, λόγω μακροχρόνιας εμπειρίας, μεγαλύτερης διαθεσιμότητας σε παιδικό σιρόπι και ευρύτερου επιτρεπτού ορίου ηλικίας. Παρόλα αυτά, προτείνεται η χορήγηση 2^{ης} γενιάς αντισταμινικών, λόγω ασφαλέστερου προφίλ δράσης. Η επιλογή της κατάλληλης δραστικής ουσίας θα πρέπει να βασίζεται στην ηλικία του παιδιού, στα κατώτερα ηλικιακά όρια χορήγησης που καθορίζονται στην εκάστοτε χώρα και στη διαθεσιμότητα της εκάστοτε ουσίας σε παιδικά σκευάσματα. Η αύξηση της δόσης των αντισταμινικών χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και να πραγματοποιείται εξατομικευμένα, καθώς δεν υπάρχει επαρκής έρευνα για υψηλές δόσεις στα παιδιά. Τέλος η χρήση κορτικοστεροειδών στα παιδιά πρέπει να περιορίζεται σε απόλυτα αναγκαίες περιπτώσεις.

Ως προς τις εγκύους ασθενείς, η συστηματική λήψη κάθε είδους θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται, ιδίως στο πρώτο τρίμηνο. Οι υπάρχουσες έρευνες, τόσο για τη χρήση αντισταμινικών στην κύηση, αλλά, αντιστρόφως, όσο και για την επίδραση της αυξημένης ισταμίνης στην κύηση, είναι ελάχιστες. Με βάση αυτές, όταν είναι αναγκαία η λήψη αντισταμινικού, προτείνεται η χρήση λοραταδίνης ή δεσλοραταδίνης, και σετιριζίνης ή λεβοσετιριζίνης. Η αύξηση της δόσης του 2^{ης} γενιάς αντισταμινικού προτείνεται να γίνεται με πολύ μεγάλη προσοχή και μόνο με την ουσία λοραταδίνη. Τα 1^{ης} γενιάς αντισταμινικά πρέπει να αποφεύγονται. Η χρήση της ομαλιζουμάμπης στην κύηση, με τα μέχρι στιγμής στοιχεία, φαίνεται να είναι ασφαλής και χωρίς να συνδέεται με τερατογενέσεις.

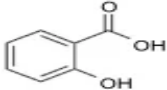
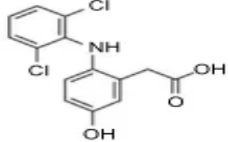
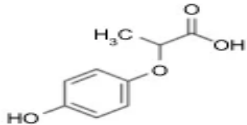
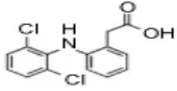
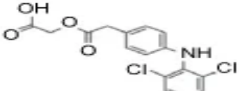
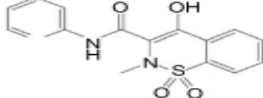
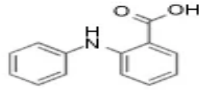
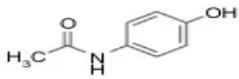
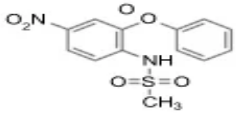
Όλα τα αντισταμινικά εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Ως εκ τούτου προτείνεται η χρήση 2^{ης} κι όχι 1^{ης} γενιάς H1 - αντισταμινικών, καθώς τα 1^{ης} γενιάς μπορεί να προκαλέσουν υπνηλία στο βρέφος που εκτίθεται μέσω της κατανάλωσης του γάλακτος. (1)

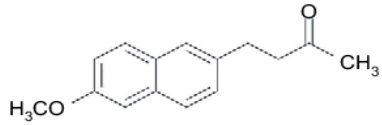
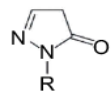
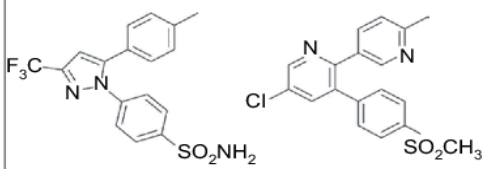
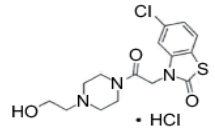
2. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) συγκαταλέγονται στα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα παγκοσμίως. Αποτελεί μία μεγάλη οικογένεια ποικίλων δραστικών ουσιών που κατατάσσονται σε μια σειρά κατηγοριών, χημικά μη συσχετιζόμενων, που όμως έχουν παρόμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ είναι η αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX). Η κυκλοοξυγενάση απαιτείται για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνες, προσταγλανδίνες και προστακυκλίνες. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ΜΣΑΦ αποδίδονται στην έλλειψη αυτών των εικοσανοειδών. Συγκεκριμένα, οι θρομβοξάνες παίζουν ρόλο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ οι προσταγλανδίνες προκαλούν αγγειοδιαστολή, αυξάνουν το σημείο ρύθμισης της θερμοκρασίας στον υποθάλαμο και παίζουν ρόλο στην καταπολέμηση του πόνου.

Υπάρχουν δύο ισοένζυμα κυκλοοξυγενάσης, το COX - 1 και το COX - 2. Η COX - 1 παίζει ρόλο στη διατήρηση της επένδυσης του γαστρεντερικού βλεννογόνου, της λειτουργίας των νεφρών και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η COX - 2 δεν εκφράζεται εγγενώς αλλά επαγώγιμα κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης. Τα περισσότερα από τα ΜΣΑΦ είναι μη εκλεκτικά και αναστέλλουν τόσο την COX - 1 όσο και την COX - 2. Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν εκλεκτικά την COX - 2 (π.χ. σελεκοξίμπη) έχουν διαφορετικό προφίλ δράσης. Είναι σημαντικό, επειδή η COX - 1 είναι ο κύριος μεσολαβητής για τη διασφάλιση της ακεραιότητας του γαστρικού βλεννογόνου και η COX - 2 εμπλέκεται κυρίως στη φλεγμονή, οπότε οι εκλεκτικοί αναστολείς COX - 2 παρέχουν αντιφλεγμονώδη ανακούφιση χωρίς να επηρεάζουν τον γαστρικό βλεννογόνο. Παρόλα αυτά, η αλόγιστη λήψη αυτών έχει συσχετιστεί με σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες και συνεπώς προτείνεται η προσεκτική χρήση τους από ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοπαθειών. (25)

<p style="text-align: center;">Salicylic acids</p> 	<p style="text-align: center;">Acetyl salicylic acid (ASA), Salicylic acid, Diflunisal, Salsalates</p>
<p style="text-align: center;">Carbo and heterocyclic acetic acids</p> 	<p style="text-align: center;">Indomethacin, Sulindac, Ketorolac, Etodolac, Tolmetin</p>
<p style="text-align: center;">Propionic acids</p> 	<p style="text-align: center;">Ibuprofen, Loxoprofen, Naproxen, Ketoprofen, Dexketoprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Indoprofen, Tiaprofenic acid, Oxaprozin</p>
<p style="text-align: center;">Phenylacetic acids</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="435 958 611 1048">  <p style="text-align: center;">Diclofenac</p> </div> <div data-bbox="691 958 930 1048">  <p style="text-align: center;">Aceclofenac</p> </div> </div>	<p style="text-align: center;">Diclofenac, Aceclofenac</p>
<p style="text-align: center;">Enolic acids</p> 	<p style="text-align: center;">Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam</p>
<p style="text-align: center;">Fenamic acids</p> 	<p style="text-align: center;">Mefenamic acid, Flufenamic acid, Meclofenamate</p>
<p style="text-align: center;">Para-aminophenol derivative</p> 	<p style="text-align: center;">Acetaminophen</p>
<p style="text-align: center;">Pyridinic sulfonamide</p> 	<p style="text-align: center;">Nimesulide</p>

<p>Naphthyl alkanone</p> 	Nabumetone
<p>Pyrazolone derivatives</p> 	Dipyron, Propifenazone, Phenylbutazone, Oxyphenylbutazone, Azapropazone
<p>Diaryl heterocyclic acids</p>  <p>Celecoxib Etoricoxib</p>	Celecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Paracoxib, Lumiracoxib
<p>Benzothiazoline</p>  <p>• HCl</p>	Tiamide*

ΕΙΚΟΝΑ 7: Τα είδη των ΜΣΑΦ

Οι κατηγορίες των ΜΣΑΦ, καθώς και αντιπροσωπευτικές δραστικές ουσίες ανά ομάδα, περιγράφονται στην παρακάτω εικόνα και κατανέμονται ως εξής:

- 1) Παράγωγα Σαλικυλικού Οξέος
ασπιρίνη, σουλφασαλαζίνη, σαλικυλικό μεθύλιο
- 2) Παράγωγα Προπιονικού Οξέος
ιβουπροφαίνη, φαινοπροφαίνη, ναπροξένη, φλουβιπροφαίνη, κετοπροφαίνη
- 3) Παράγωγα Οξικού Οξέος
δικλοφενάκη, κετορολάκη, τολμετίνη (παράγωγα ετερο-αρυλο-οξικού οξέος)
ινδομεθακίνη, ετοδολάκη, σουλινδάκη (παράγωγα ινδολο-οξικού και ινδενο-οξικού οξέος) (26)

- 4) Παράγωγα Ενολικού Οξέος
μελοξικάμη, πιροξικάμη, λορνοξικάμη, τενοξικάμη
- 5) Ανθρανιλικά Οξέα (Φαιναμάτες)
μεφαιναμικό οξύ, μεκλοφαιναμικό οξύ
- 6) Εκλεκτικοί COX - 2 Αναστολείς (διαρύλ-ετεροκυκλικές ενώσεις)
ετερικοξίμπη, παρεκοξίμπη, σελεκοξίμπη, ροφεκοξίμπη
- 7) Αλκανόνες
ναβουμετόνη
- 8) Παράγωγα Σουλφονανιλίδης
νιμεσουλίδη
- 9) Παράγωγα Παρα-αμινοφαινόλης
ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη)
- 10) Παράγωγα Πυραζολόνης
αντιπυρίνη, διπυρόνη, προπυφенаζόνη, μεταμιζόλη
- 11) Βενζοθειαζολίνη (η μοναδική κατηγορία η οποία δρα δίχως να αναστέλλει COX)
τιαραμίδη

3. ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (NSAID HYPERSENSITIVITY)

Η Υπερευαισθησία στα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα αποτελεί τον πιο συχνό τύπο φαρμακευτικής αντίδρασης, σε ποσοστό που αγγίζει το 25% του συνόλου. (27) Παλαιότερα, ως συχνότερη φαρμακολογικά επαγόμενη αντίδραση θεωρούνταν η υπερευαισθησία στα αντιβιοτικά. (28)

Ο Hirschberg το 1902 περιέγραψε για πρώτη φορά την υπερευαισθησία στην ασπιρίνη. Οι Samster και Beers συσχέτισαν την Υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ με το άσθμα και τη ρινική πολυποδίαση (Τρίαδα του Samster). Για πολλά χρόνια είχε δοθεί ιδιαίτερη σημασία σε μελέτες για την Επαγόμενη από Ακετυλο-Σαλικυλικό Οξύ (ASA) Αναπνευστική Νόσο, παραγκωνίζοντας λοιπά συμβάματα στο δέρμα προκαλούμενα επίσης από ASA ή λοιπά ΜΣΑΦ. (29)

α) Είδη αντίδρασης

Οι αντιδράσεις ταξινομούνται σε δύο ευρείες κατηγορίες: τις διασταυρούμενες (CI - cross intolerant) και τις εκλεκτικές (SR – selective responders). Η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology) ταξινόμησε την Υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ ως εξής:

Κατηγορία	Ομάδα	Μηχανισμός	Κλινική εμφάνιση
CI	NERD	Αναστολή PG - LEK μονοπατιών	Ρινίτιδα, άσθμα, ρινοκολπίτιδα, ρινικοί πολύποδες
CI	NECD	Άγνωστη	Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση
CI	NIUA	Άγνωστη	Κνίδωση και/ή αγγειοίδημα, αναφυλαξία, μεικτές αντιδράσεις
SR	SNIUAA	IgE	Αναφυλαξία, κνίδωση ή/και αγγειοίδημα, ρινίτιδα, άσθμα
SR	SNIDHR	T κύτταρα	Δερματίτιδα εξ επαφής, DRESS, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας κ. ά.
SR	Οργανοειδικά	T κύτταρα / τοξικολογικός μηχανισμός / και τα δύο	Ηπατίτιδα, μηνιγγίτιδα, Σύνδρομο Εξαφανιζόμενων Χολαγγείων
SR	Δερματοειδικά	Άγνωστη	Αγγειίτιδα

1. Επιδεινούμενη από ΜΣΑΦ Αναπνευστική Νόσος [NERD (NSAIDs - Exacerbated Respiratory Disease)]

Η NERD αποτελεί μία ηωσινοφιλική φλεγμονώδη νόσο, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα ανωτέρου ή και κατωτέρου αναπνευστικού, συνηθέστερα ρινική συμφόρηση ή καταρροή, ακολουθούμενη

από δύσπνοια και ραγδαίως εξελισσόμενη βρογχική απόφραξη. Συχνά συνυπάρχει ιστορικό χρονίου άσθματος, ρινίτιδας-ρινοκολπίτιδας και ρινικών πολυπόδων. (30) Στα περιστατικά αυτά, η παρουσία υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου.

Τυπικά η νόσος εμφανίζεται στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής, αν και υφίσταται η δυνατότητα ανάπτυξης και νωρίτερα, στην εφηβεία και την πρόωμη ενηλικίωση. Το θήλυ γένος φαίνεται να επικρατεί του άρρενος μεταξύ των ασθενών, και μάλιστα στις γυναίκες τα συμπτώματα τείνουν να είναι πιο σοβαρά και να εμφανίζονται νωρίτερα.

Η φαρμακευτική αντίδραση τυπικά εμφανίζεται περίπου 30 - 180 λεπτά έπειτα από την πρόσληψη του φαρμάκου. Κάποιοι ασθενείς πιθανώς αναπτύσσουν και συμπτώματα από άλλα συστήματα πέραν του αναπνευστικού, π.χ. στο δέρμα και το γαστρεντερικό σύστημα. Αυτές οι αλληλοεπικαλυπτόμενες περιπτώσεις αναφέρονται ως μεικτοί τύποι, αλλά μπορεί και να υπάγονται στη SNIUAA. (27) Η Τριάδα του Samster εμφανίζεται κυρίως στα παιδιά, ενώ έχουν αναφερθεί και επεισόδια βρογχόσπασμου. (28)

Οι εξάρσεις σχετίζονται με τη δοσολογία και την ισχύ της ουσίας ως προς την αναστολή της COX - 1. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αναστολείς της COX - 1 καθώς και οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX - 2 προκαλούν σπανίως και ηπιότερα συμπτώματα στο αναπνευστικό σύστημα. (26)

Ο παθογενετικός μηχανισμός, αν και δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, αναφέρεται σε μη αλλεργικό, μη ανοσολογικά μεσολαβούμενο, τύπο αντίδρασης. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι σχετίζεται με την αναστολή της COX σε πληθώρα κυττάρων και με τη συνεπακόλουθη στρέψη του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος προς την οδό της λιπο-οξυγενάσης. Ως εκ τούτου, παράγεται 12-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ από τα αιμοπετάλια, το οποίο επηρεάζει την παραγωγή λευκοτριενίων από τα λευκά αιμοσφαίρια. (28) Η χρόνια ηωσινοφιλική φλεγμονή στο βλεννογόνο των αεραγωγών καθώς και στους ρινικούς πολύποδες δεν αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης σε ΜΣΑΦ, όμως πιθανώς συσχετίζεται με την υποκείμενη παθολογία στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος. Επιπλέον, έχει προταθεί και η εμπλοκή χρόνιας λοίμωξης από ιούς ή και η επίδραση της εντεροτοξίνης του *Staphylococcus aureus*. (31) Η χρόνια λοίμωξη επάγει τη δράση

συγκεκριμένων κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, η οποία περιορίζεται από την προσταγλανδίνη PGE₂, σε φυσιολογικές συνθήκες. Η αναστολή της σύνθεσης της PGE₂ από τα ΜΣΑΦ, διευκολύνει και ενισχύει τη δράση αυτή, με αποτέλεσμα το θάνατο των κυττάρων της αναπνευστικής οδού από την έκκριση μεσολαβητών και λυσοσωματικών ενζύμων, οδηγώντας σε συμπτώματα άσθματος. (26)

Η συγκεκριμένη οντότητα αποτελεί την πρώτη πάθηση εξ υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ που περιεγράφηκε στη βιβλιογραφία. (28) Παλαιότερα είχαν χρησιμοποιηθεί και άλλες διαφορετικές ονομασίες για τη νόσο, όπως για παράδειγμα: Σύνδρομο Samster, Σύνδρομο Widal, Άσθμα Εκλυόμενο από Ασπιρίνη, Σύνδρομο Άσθματος/Ρινοκολπίτιδας Ευαίσθητο στην Ασπιρίνη, καθώς και Επαγόμενη από Ασπιρίνη Αναπνευστική Νόσος [Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD)] (30), ωστόσο επικράτησε ο όρος NERD καθώς η ασπιρίνη δεν αποτελούσε τη μοναδική ουσία που εμπλεκόταν στην έκλυση της νόσου. (29)

Η νόσος επιδεινώνεται κλινικά με την πάροδο του χρόνου. Υπολογίζεται πως το ένα τρίτο των ασθενών με άσθμα και ρινικούς πολύποδες παρουσιάζουν NERD, ενώ τα δύο τρίτα των περιστατικών έχουν ιστορικό ατοπίας. (26) Μάλιστα, οι ρινοκοιλικοί πολύποδες τείνουν να υποτροπιάζουν άμεσα ακόμα και μετά από χειρουργεία αφαίρεσης. (27)

Η διαγνωστική υπόνοια για την ύπαρξη NERD τίθεται κλινικά, ωστόσο το gold standard της διάγνωσης είναι η φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης με την από του στόματος χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [oral ASA DPT (Drug Provocation Test)]. (26)

2. Επιδεινούμενη από ΜΣΑΦ Δερματική Νόσος [NECD (NSAIDs - Exacerbated Cutaneous Disease)]

Είναι η μοναδική χρόνια μορφή υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ (29) και αναφέρεται σε περιστατικά με Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση (CSU), τα οποία παρουσιάζουν κλινικές εξάρσεις πομφών ή/και αγγειοοιδήματος 30 λεπτά έως 6 ώρες μετά τη λήψη ΜΣΑΦ, ιδίως αναστολείς της COX-1. Τα συμπτώματα υποχωρούν συνήθως μετά από λίγες ώρες, μπορούν όμως να επανεμφανίζονται και να επιμένουν για μήνες. Η ένταση των εξάρσεων είναι δόσοεξαρτώμενη και επηρεάζεται από την ενεργότητα της ΧΑΚ. (30) Επιπλέον, η

υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ μπορεί να προηγείται για έτη πριν την εμφάνιση της ΧΑΚ.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 είναι γενικώς ανεκτοί. Μοναδική μέθοδος διάγνωσης αποτελεί η από του στόματος DPT.

Όσον αφορά το θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, η επιδεινούμενη ΧΑΚ από τη λήψη ΜΣΑΦ, υπάγεται σε αυτήν την κατηγορία συμφώνως της ταξινόμησης της EAACI / ENDA. Ως εκ τούτου, θα αναφερθούμε εκτενώς στη συνέχεια.

3. Προκαλούμενο από ΜΣΑΦ Κνίδωση / Αγγειοοίδημα [NIUA (NSAIDs - Induced Urticaria/Angioedema)]

Αποτελεί την πιο κοινή μορφή υπερευαισθησίας και μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση όταν ο ειδικός βασίζεται μόνο στην κλινική περιγραφή. Η οντότητα αυτή έχει αμφισβητηθεί ή απορριφθεί από βιβλιογραφικές πηγές ή κλασικά εγχειρίδια, όμως αναδείχθηκε μετά την ταξινόμηση της ENDA. Παρότι δεν περιλαμβάνεται η αναφυλαξία στην ονοματολογία, έχει προστεθεί σε πολλές δημοσιεύσεις, μορφοποιώντας το ακρωνύμιο από NIUA σε NIUAA (NSAIDs - Induced Urticaria / Angioedema or Anaphylaxis).

Αναφέρεται σε περιστατικά χωρίς ΧΑΚ, τα οποία αναπτύσσουν οξεία συμπτώματα μετά τη χορήγηση μη σχετικών μεταξύ τους ΜΣΑΦ. Η εκδήλωση της νόσου παρατηρείται συνήθως εντός της πρώτης ώρας, παρόλο που έχουν αναφερθεί και άμεσες (εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση) και όψιμες (αρκετές ώρες μετά) αντιδράσεις. Συνήθως παρουσιάζονται τόσο κνίδωση όσο και αγγειοοίδημα συνδυαστικά, με την κνίδωση να εμφανίζεται συχνότερα στους ενήλικες και το αγγειοοίδημα χειλέων και προσώπου συχνότερα στα παιδιά. Οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν προηγούμενο ιστορικό κνιδωτικών εξάρσεων. (30) Η νόσος δεν μπορεί να εξελιχθεί σε NERD, παρότι στο παρελθόν υπήρχε αυτή η πεποίθηση. (29)

Σε αντίθεση με τη NECD, οι ασθενείς με NIUA δεν αναφέρουν χρόνια συμπτώματα όταν δεν εκτίθενται στα ΜΣΑΦ. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ανάλογος με αυτόν της NERD. Η εμφάνιση των εξάρσεων συνδέεται κατά βάση με τους ισχυρούς αναστολείς της COX - 1. Παρότι όλοι οι ισχυροί αναστολείς COX - 1 μπορούν να παράγουν αντιδράσεις, η κλινική παρατήρηση επιδεικνύει πως υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων

ΜΣΑΦ, ως προς την αλληλεπίδραση με τα ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης. Για παράδειγμα, η ασπιρίνη προκαλεί μη αντιστρεπτή αναστολή των COX - 1 και COX - 2, παρόλα αυτά υπάρχουν ασθενείς που, ενώ αντιδρούν στη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος, παρουσιάζουν αντοχή σε άλλους αναστολείς COX - 1 και COX - 2, όπως η ιβουπροφαίνη κι η δικλοφενάκη, ακόμα και σε υψηλές δόσεις. (29) Οι ασθενείς αναστολείς δύναται να προκαλέσουν συμπτώματα στο 25% των ασθενών, εφόσον χορηγούνται σε υψηλές δόσεις, ενώ οι αναστολείς της COX - 2 είναι συνήθως καλά ανεκτοί. (30)

Διαγνωστικά, η παρουσία επαναλαμβανόμενων επεισοδίων κατά τη λήψη περισσότερων από δύο διαφορετικών ΜΣΑΦ είναι ενδεικτική για τη ΝΙUA, παρόλο που η αξία του ιστορικού ως ικανή συνθήκη για τη διάγνωση αμφισβητείται. Βασική διαγνωστική μέθοδος αποτελεί η από του στόματος δοκιμασία πρόκλησης [Oral Provocative Test (OPT)]. Εάν το ενοχοποιούμενο φάρμακο είναι η ασπιρίνη, παρόλα αυτά, απαιτείται και η συγχορήγηση ενός άλλου ισχυρού αναστολέα της COX - 1 (π.χ. η ινδομεθακίνη) για να επιβεβαιωθούν ή να αποκλειστούν διασταυρούμενες αντιδράσεις. (30)

4. Προκαλούμενη από Μεμονωμένο ΜΣΑΦ Κνίδωση / Αγγειοοίδημα ή / και Αναφυλαξία [SNIUAA (Single NSAID - Induced Urticaria / Angioedema and Anaphylaxis)]

Αποτελεί την εμφάνιση αναφυλαξίας, κνίδωσης / αγγειοοιδήματος ή και μόνο αγγειοοιδήματος μετά τη λήψη ενός αναλγητικού - αντιφλεγμονώδους ανεξαρτήτως της ικανότητας αναστολής ή όχι των ενζύμων COX - 1. Τα συμπτώματα παρουσιάζουν ευρύ κλινικό φάσμα, από ήπια κνίδωση και περιορισμένο αγγειοοίδημα έως οίδημα λάρυγγος και αναφυλαξία. (30)

Μονήρες αγγειοοίδημα χωρίς εμπλοκή του δέρματος δύναται να εμφανιστεί, όμως προκαλείται από διαφορετικό μηχανισμό, άγνωστο ακόμα. (29) Η εκδήλωση της νόσου συνήθως εμφανίζεται συντομότερα χρονικά σε σχέση με τη ΝΙUA και μπορεί να αναπτυχθεί σε δευτερόλεπτα (κατά την ενδοφλέβια έγχυση) ή λεπτά (σε από του στόματος χορήγηση), με τους περισσότερους ασθενείς να αναπτύσσουν συμπτωματολογία εντός της πρώτης ώρας. (30)

Η κλινική εικόνα είναι συχνά σοβαρή, η βαρύτητά της γίνεται ηπιότερη με την πάροδο του χρόνου, ενώ η εμφάνιση της πάθησης ποικίλλει ανά περιοχή αναλόγως με το πρότυπο συνταγογράφησης των διαφόρων δραστικών ουσιών

των ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς παρουσιάζονται συνήθως ανεκτικοί σε άλλα ΜΣΑΦ χωρίς χημική συγγένεια με το ενοχοποιούμενο, συμπεριλαμβανομένης και της ασπιρίνης. Δεν υπάρχει ιστορικό Χρόνιας Κνίδωσης, παρότι μπορεί να αναφέρεται ιστορικό υπερευαισθησίας σε τρόφιμο ή άλλα φάρμακα. (30)

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της νόσου αφορά ειδικά IgE αντισώματα έναντι συγκεκριμένων επιτόπων, συνεπώς αποτελεί Αντίδραση Υπερευαισθησίας τύπου I (αλλεργικού τύπου).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΜΕΣΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΜΣΑΦ (30) (31)

	Άμεση αντίδραση σε ΜΣΑΦ (<24h, συνήθως σε 1-2h)			
	←		↓	
1.Κλινικό μοτίβο της αντίδρασης	Βρογχόσπασμος Δύσπνοια Συμφόρηση/Καταρροή	Κνίδωση Αγγειοοίδημα Αναφυλακτική αντίδραση		
	↓	↙ ↘		
2.Υποκείμενα Νοσήματα	Βρογχικό Άσθμα Ρινοκολπίτιδα Ρινικοί Πολύποδες	Κνίδωση Αγγειοοίδημα	Χωρίς ιστορικό Χρόνιας Κνίδωσης / Αγγειοοιδήματος	
3.Ιστορικό αντιδράσεων σε άλλα χημικώς μη συσχετιζόμενα ΜΣΑΦ	↓ Ναι ↓	↓ Ναι ↓	↓ Ναι ↓	↘ Όχι ↓
	NERD	NECD	NIUA	SNIUA
	↙ ↘ ↙ ↘			↓
Δερματική δοκιμασία	Δεν προτείνεται δερματική δοκιμασία			prick test, IDT (Intra Dermal Test)

In vitro δοκιμασίες (περιορισμένης εγκυρότητας και μόνο για συγκεκριμένα ΜΣΑΦ)	BAT – Basophil Activation Test ASPI Test – Aspirin-Sensitive Patient Identification Test	Specific IgE test BAT
Επιβεβαίωση με πρόκληση	Από του στόματος/εισπνεόμενη/ενδορρινική	Από του στόματος – πιθανώς εάν αρνητική δερματική δοκιμασία
Πρόκληση με εναλλακτικό φάρμακο	Ναι	Ναι – με προσοχή

Η διάγνωση τίθεται από το ιστορικό, ήτοι την ύπαρξη άμεσων οξέων συμπτωμάτων εκλυόμενων από μονήρες ΜΣΑΦ σε ασθενή που δεν παρουσιάζει υποκείμενη Χρόνια Κνίδωση. Η διάγνωση ενισχύεται όταν ο ασθενής έχει ιστορικό ανοχής σε άλλα ΜΣΑΦ διαφορετικής χημικής οικογένειας που λαμβάνονται μετά το επεισόδιο. Έχει προταθεί η διενέργεια OPT με έναν άλλον ισχυρό αναστολέα COX - 1, ιδίως με την ασπιρίνη, προς αποκλεισμό διασταυρούμενων αντιδράσεων. Δερματικές δοκιμασίες με το ενοχοποιούμενο φάρμακο προτιμώνται ως προς τις πυραζολόνες, καθώς στις υπόλοιπες οικογένειες φαρμάκων η μέθοδος δεν έχει αποδειχθεί ωφέλιμη. Παρόλα αυτά καλό είναι να διενεργούνται όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά το συμβάν, καθώς με την πάροδο του χρόνου η παρουσία της θετικής δοκιμασίας μετά την έγχυση εξασθενεί. Η δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων (BAT - Basophil activation test) έχει διαγνωστική αξία μόνο για την ουσία μεταμιζόλη κι όχι για τα άλλα ΜΣΑΦ. (30)

5. Προκαλούμενη από Μεμονωμένο ΜΣΑΦ Επιβραδυνόμενου Τύπου Αντίδραση Υπερευαισθησίας [SNIDR (Single NSAID - Induced Delayed Hypersensitivity Reaction)]

Οι όψιμες αντιδράσεις στα ΜΣΑΦ αναπτύσσονται σε περισσότερες από 24-48 ώρες μετά την έκθεση και εμφανίζονται με ποικιλία συμπτωμάτων.

Περιλαμβάνει αρκετές και διαφορετικές κλινικές οντότητες, οι οποίες θεωρούνται Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας τύπου IV, κυτταρικός μεσολαβούμενες από T κύτταρα. Παραδείγματα αποτελούν το απλό

κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, η όψιμη κνίδωση, οι αντιδράσεις τύπου ορονοσίας [SSLR (Serum Sickness Like Reactions)], η Εξ Επαφής Δερματίτιδα, το Σταθερό Φαρμακευτικό Εξάνθημα [FDE (Fixed Drug Eruption)], αντιδράσεις φωτοευαισθησίας και, σπανιότερα, το σύνδρομο DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση [TEN (Toxic Epidermal Necrolysis)], το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση [AGEP (Acute Generalized Exanthematous Puppulosis)]. (30)

Παραδείγματα ανά κατηγορία της Τύπου IV Αντίδρασης Υπερευαισθησίας:

IVa: Εξ Επαφής Δερματίτιδα και Φωτοδερματίτιδα (απόκριση Th1 κυττάρων και παραγωγή IFN - γ , IL - 12 και άλλων κυτοκινών και χημειοκινών).

IVb: Κηλιδοβλατιδώδες Εξάνθημα (παράγοντες ενεργοποίησης και η παραγωγή IL - 4 και IL - 5 επηρεάζουν CD4+ και CD8+ T - λεμφοκύτταρα, τα οποία εδράζουν στο δέρμα συνοδευόμενα από ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα).

IVc: SJS - TEN (ενεργοποιημένα T - κύτταρα απελευθερώνουν περφορίνη και γράνζυμο B, προκαλώντας μαζική απόπτωση κερατινοκυττάρων). Παρόμοια οντότητα συνιστά και το FDE, αν και συνήθως περιορίζεται σε καλά εντοπιζόμενες περιοχές. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται και η επιθετικής μορφής Εξ Επαφής Δερματίτιδα και το Κηλιδοβλατιδώδες Εξάνθημα, το οποίο ακολουθείται και από εκτεταμένη απολέπιση.

IVd: AGEP (T - κύτταρα και ουδετερόφιλα διηθούν το δέρμα και δημιουργούν την τυπική βλάβη από μικρές συρρέουσες φλύκταινες με στείρο υγρό).

IVe: DRESS (ξεκινά ως ήπιο εξάνθημα, όμως μπορεί να εξελιχθεί σε γενικευμένο έντονο ερύθημα, συχνά συνοδευόμενο από αγγειοοίδημα, αρθραλγίες, πυρετό, κακουχία και ηπατική δυσλειτουργία, συχνά με ουδετεροφιλία και ηωσινοφιλία)

Στην ορολογία, προτιμάται πλέον η λέξη εκλεκτικός (selective) παρά μεμονωμένος (single), καθώς η αντίδραση δύναται να προκληθεί και από δύο ή περισσότερα χημικώς μη συσχετιζόμενα ΜΣΑΦ, το καθένα αντιστοιχούμενο σε διαφορετική κλινική εμφάνιση. (29)

Η εμφάνιση της νόσου ποικίλλει αναλόγως και των εμπλεκόμενων φαρμάκων. Για παράδειγμα, η παρακεταμόλη, η μεταμιζόλη και το

μεφαιναμικό οξύ είναι οι κύριοι προκλητές του επαγόμενου από ΜΣΑΦ Σταθερού Φαρμακευτικού Εξανθήματος. Η ιβουπροφαίνη και η ναπροξένη συνδέονται με κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα, ενώ η κετοπροφαίνη και η δικλοφενάκη με την Εξ Επαφής Δερματίτιδα. Η τοπική εφαρμογή ΜΣΑΦ, όπως η κετοπροφαίνη, εκτός από την από του στόματος χορήγηση, μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργική φωτοδερματίτιδα εξ επαφής.

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει: δερματική δοκιμασία επικόλλησης (patch test), η οποία έχει χαμηλή ευαισθησία αλλά υψηλή ειδικότητα, ενδοδερμική δοκιμασία (IDT) με υψηλότερη ευαισθησία, καθώς και η DPT που αντενδείκνυται σε επικίνδυνες αντιδράσεις όπως η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, το Stevens-Johnson, η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση και οργανοειδικές αντιδράσεις π.χ. νεφρίτιδα. (30) Η IDT και τα patch tests αναγιγνώσκονται σε 48 ώρες. (31) Η δοκιμασία ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων [LAT (Lymphocyte Activation Test)] χρησιμοποιείται in vitro αλλά με περιορισμένη εγκυρότητα και για συγκεκριμένα ΜΣΑΦ.

Η κατηγοριοποίηση της ENDA έχει δεχθεί κριτική από ποικίλες μελέτες λόγω κάποιων παραλήψεων. Για παράδειγμα, αναφυλακτική αντίδραση μπορεί να προκύψει και στο NIUA, ενώ δεν περιλαμβάνεται στην ονοματολογία και τον ορισμό. Επιπλέον, δεν έχει προβλεφθεί το ενδεχόμενο συνύπαρξης συμπτωμάτων και στο αναπνευστικό και το δέρμα, καθώς επίσης και κάποια συμπτώματα που παρατηρούνται σε παιδιατρικά περιστατικά. (28)

Εκτός της ταξινόμησης της ENDA, έχουν αναγνωριστεί και τρεις επιπλέον οντότητες: (26)

6. Μεικτές Αντιδράσεις

Ως μεικτές ορίζονται οι αντιδράσεις ασθενών με γνωστό ιστορικό συμπτωμάτων αναπνευστικού, όταν επίσης αναπτύσσουν εξωπνευμονικές εκδηλώσεις όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, επιγαστραλγία και, σε κάποιες περιπτώσεις, αναφυλαξία. Επιπλέον, 10% των ασθενών με NECD έχει βρεθεί πως μπορούν να εμφανίσουν εκδηλώσεις στο αναπνευστικό. (31) Σε μία ισπανική μελέτη, οι ασθενείς που παρουσίασαν συμπτώματα που εμπλέκουν και το δέρμα και το αναπνευστικό ανέρχονταν στο 18% των ασθενών με μη

αλλεργικού τύπου υπερευαισθησία σε ΜΣΑΦ, καθιστώντας τις Μεικτές Αντιδράσεις τη δεύτερη συχνότερη οντότητα μετά τη ΝΙΥΑ. (32)

Η εμπλοκή και άλλων συστημάτων μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση μεταξύ των Μεικτών Αντιδράσεων και της SNIUAA. Η έναρξη των συμπτωμάτων, που είναι ταχύτερη στη SNIUAA, υποδεικνύει εάν η αντίδραση είναι IgE - μεσολαβούμενη. Επιπλέον σύγχυση μπορεί να προκληθεί σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν εκδηλώσεις και στο αναπνευστικό και στο δέρμα, αλλά μόνο οι δερματικές εκλύονται μετά τη χορήγηση ΜΣΑΦ. Αυτό μπορεί να συμβαίνει σε ασθματικούς ή σε ασθενείς με ρινίτιδα, οι οποίοι μπορούν να αναπτύξουν κνιδωτικές εκδηλώσεις μετά τη λήψη ΜΣΑΦ χωρίς παράλληλα να επιδεινώνονται τα ήδη υπάρχοντα συμπτώματα από το αναπνευστικό. (31)

7. Εξαρτώμενη από Τρόφιμα, Αναφυλαξία από ΜΣΑΦ

Είναι γεγονός πως σε ορισμένες περιπτώσεις, ασθενείς με ιστορικό τροφικής αλλεργίας μπορούν να παρουσιάσουν αναφυλαξία μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Το επεισόδιο αυτό προκαλείται και από εισπνεόμενα και από τροφικά αλλεργιογόνα. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία συστηματικές αντιδράσεις σε ασθενείς που καταναλώνουν τροφή επιμολυσμένη με ακάρεα όταν λάβουν παράλληλα ΜΣΑΦ. Ο μηχανισμός είναι ακόμα υπό συζήτηση, ωστόσο έχει προταθεί πως τα *Dermatophagoides pteronyssinus* και τα *Dermatophagoides farinae* μπορούν να αναστείλουν τη δραστηριότητα της COX - 1, ευνοώντας την απελευθέρωση λευκοτριενίων.

Η λήψη τροφής καθώς και η άσκηση έχει κατά άλλους συσχετιστεί με την ενεργοποίηση μαστοκυττάρων μετά τη χορήγηση ΜΣΑΦ. Πιθανολογείται πως το ASA και άλλα ΜΣΑΦ μπορούν δυναμικά να αυξήσουν την ένταση της αλλεργικής αντίδρασης σε τροφικά αλλεργιογόνα. Άλλη πιθανή εξήγηση αφορά την αύξηση της απορρόφησης των τροφικών συστατικών από το γαστρεντερικό σύστημα έπειτα από λήψη ΜΣΑΦ, γεγονός που εντείνει την κυκλοφορία αλλεργιογόνων και την επακόλουθη συστηματική αναφυλακτική απάντηση.

8. Εξαρτώμενες από ΜΣΑΦ Πολλαπλές Εκλεκτικές Άμεσες Αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις ΜΣΑΦ και άλλων παραγόντων, όπως για παράδειγμα ορμονικών. Η προ-εμμηνορρυσιακή κνίδωση ή αναφυλαξία μετά τη λήψη ΜΣΑΦ σε ασθενείς με κατά τα άλλα καλή ανοχή στο συγκεκριμένο φάρμακο συνιστά μία τέτοια αντίδραση. Ο μηχανισμός αυτής της συσχέτισης είναι ακόμη υπό μελέτη. (31)

	NIUA	NECD	Μεικτές αντιδράσεις	SNIUA	SNIDHR
Κατηγορία	CI	CI	CI	SR	SR
Κνίδωση	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Αγγειοοίδημα	Πιθανώς	Πιθανώς	Πιθανώς	Πιθανώς	Πιθανώς
Αναφυλαξία	+	+	++	+++	-
Χρόνος εμφάνισης	1-6 ώρες	ποικίλλει	2-24 ώρες	</= 1ώρα	6-24 ώρες
Συστηματικές εκδηλώσεις	Όχι	Όχι	Πιθανώς	Πιθανώς	Όχι
Δερματικές δοκιμασίες	Χωρίς αξία	Χωρίς αξία	Χωρίς αξία	Προαιρετικά	Προαιρετικά
Βιοψία δέρματος	Προαιρετικά	Προαιρετικά	Προαιρετικά	Προαιρετικά	Ναι
Φυσική εξέλιξη	Πιθανή εξαφάνιση	Ποικίλλει	Ποικίλλει	Πιθανή εξαφάνιση	Άγνωστη
Κορτικοειδή	Καλή ανταπόκριση	Ποικίλλει	Ποικίλλει	Καλή ανταπόκριση	Καλή ανταπόκριση

(29)

4. NSAIDs EXACERBATED CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Η Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση, όταν επιδεινώνεται από τη χορήγηση ΜΣΑΦ, ορίζεται ως NECD και αποτελεί ειδικό κλινικό χαρακτηριστικό της ΧΑΚ. Στο 40% των περιπτώσεων παρατηρείται και αγγειοοίδημα, δερμογραφισμός ή/και επιβραδυνόμενη πίεση από ψύχος. Συνιστά κυρίαρχο φαινότυπο μεταξύ των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με την αυτοανοσία. (11)

Σε ποσοστό 10 - 30% τα περιστατικά με ΧΑΚ εμφανίζουν έξαρση εμφάνισης συμπτωμάτων έπειτα από κατανάλωση ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ. (30) Αυτή η επιδείνωση της νόσου προκύπτει από φάρμακα που αναστέλλουν την COX - 1, ενώ φαίνεται πως οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX - 2 γίνονται γενικότερα ανεκτοί. Είναι πιθανόν πως οι ασθενείς αυτοί έχουν συγκεκριμένο γενετικό προφίλ, αν και η υπόθεση αυτή βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο.

4.1 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της εμφάνισης παρόξυνσης της ΧΑΚ μετά τη λήψη ΜΣΑΦ, αποτελεί αντικείμενο ευρείας μελέτης. Οι πρώτες παρατηρήσεις της νόσου αφορούσαν την κατανάλωση ασπιρίνης. Είχαν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες ανεύρεσης συγκεκριμένου αντισώματος έναντι του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή των παραγώγων του, χωρίς επιτυχία. Με τον καιρό όμως έγινε σαφές ότι η έξαρση της ΧΑΚ δεν προκαλούνταν αποκλειστικά και μόνο από την ασπιρίνη, αλλά και από πληθώρα άλλων αντιφλεγμονωδών δραστικών ουσιών.

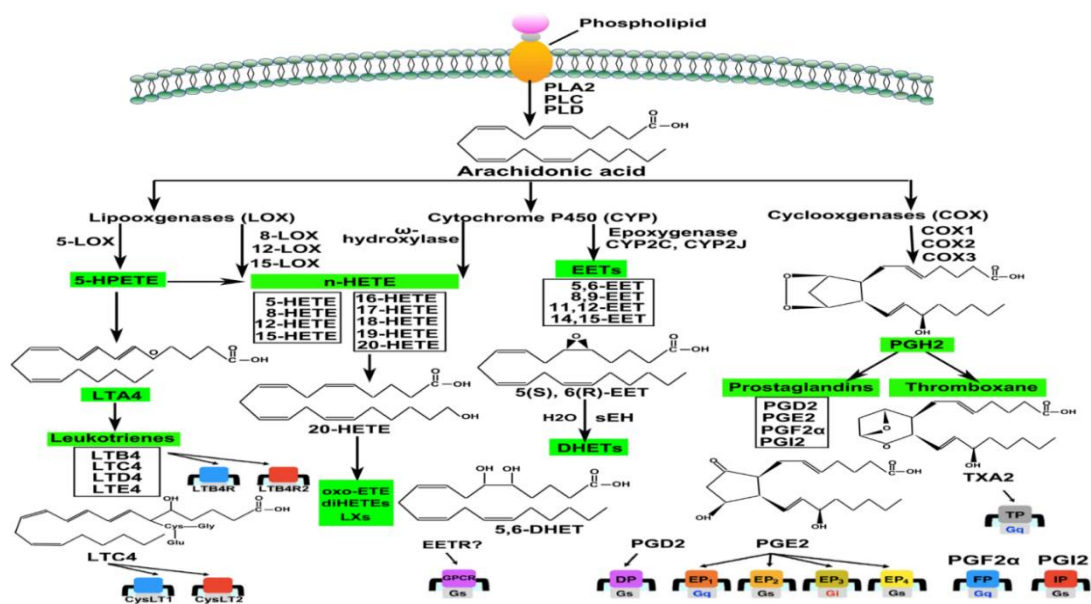
- Το Μονοπάτι της Κυκλοοξυγενάσης

Η θεωρία της κυκλοοξυγενάσης (COX) δεν πραγματεύεται ουσιαστική ανοσολογική συσχέτιση με αντίδραση αντιγόνου - αντισώματος, αλλά βασίζεται στη φαρμακολογική δράση της χορηγούμενης ουσίας.

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν πως η αναστολή της COX - 1 (και όχι της COX - 2) επάγουν τις δερματικές εξάρσεις της ΧΑΚ.

Η προσταγλανδίνη D2 (PGD2) αποτελεί τον κυρίαρχο μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος (AA - Arachidonic Acid) από τη δράση της COX στα μαστοκύτταρα, αλλά όχι στα βασεόφιλα. Εξαιτίας του γρήγορου μεταβολισμού των προσταγλανδινών κατά την αιμοληψία και την απομόνωση του πλάσματος, προτιμάται ο υπολογισμός μεταβολιτών τους στο αίμα, ως αντικειμενική μέθοδος εκτίμησης της ενδογενούς παραγωγής 9^α11βPGF2, ενός σταθερού μεταβολίτη της PGD2, ο οποίος προάγει την κύρια βιολογική δραστηριότητα. Με βάση τη μέθοδο αυτή, βρέθηκε πως οι ασθενείς που εμφανίζουν έξαρση της ΧΑΚ μετά τη λήψη ασπιρίνης, παρουσίαζαν επισπευσμένη απελευθέρωση μεταβολιτών της PGD2, ιδίως από τα μαστοκύτταρα.

Στο στάδιο αυτό εμφανίζεται η επίδραση της αυτοανοσίας, καθώς θεωρείται πως η ως άνω ευαισθητοποίηση των μαστοκυττάρων επάγεται από αυτοαντισώματα IgG που στοχεύουν τον FcεR1 ή το IgE, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1 για τον ενδότυπο της αυτοάνοσης ΧΑΚ. Τα αυτοαντισώματα αυτά μπορεί να είναι λειτουργικά (εκλυτικά της ισταμίνης) ή και μη λειτουργικά (μόνο ανοσοδραστικά). Έχει βρεθεί ότι στους περισσότερους ασθενείς με ΧΑΚ, η ενδοδερμική έγχυση αυτόλογου ορού προκαλεί άμεση αντίδραση και δημιουργία πομφού, και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. (33)



ΕΙΚΟΝΑ 8: Τα πολυσύνθετα μονοπάτια μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος. (34)

- Το Μονοπάτι της Λιποοξυγενάσης

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια (Cys - LTs) συντίθενται επίσης από το μεταβολισμό του AA αλλά μέσω της δράσης της 5-λιποοξυγενάσης. Πολλά είδη κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων, μακροφάγων, ουδετεροφίλων και επιθηλιακών κυττάρων μπορούν να παράγουν λευκοτριένια μέσω της συγκεκριμένης οδού. Ένα εναλλακτικό μονοπάτι παραγωγής λευκοτριενίων περιλαμβάνει τη συνθάση της LTC₄ ή την τρανσφεράση GSTMII, οι οποίες δρουν πραγματοποιώντας σύζευξη LTA₄ που απελευθερώνεται από τα ουδετερόφιλα με τη γλουταθειόνη, σε μία διασταυρούμενη αντίδραση στην οποία εμπλέκονται αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Τα Cys - LTs έχουν αναχθεί σε βασικούς μεσολαβητές παρόξυνσης ΧΑΚ από τα ΜΣΑΦ. Έχει βρεθεί πως μετά τη λήψη ασπιρίνης, τα επίπεδά τους αυξάνονται στα ούρα περιστατικών με ΧΑΚ. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις στο δέρμα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα LTE₄ στα ούρα. (33)

Αλλά και *in vitro* έχει βρεθεί πως οι κυτταρικές σειρές βασεοφίλων - μαστοκυττάρων απελευθερώνουν cys - LTs μετά την έκθεσή τους σε ασπιρίνη. Ο αποκλεισμός της παραγωγής PGE₂ από την ασπιρίνη και τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ, προάγει πιθανώς μία ανεξέλεγκτη σύνθεση cys - LTs και απελευθέρωση μεσολαβητών όπως η PGD₂ από τα μαστοκύτταρα.

Τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα συνιστούν βασική πηγή εικοσανοειδών και μάλιστα LTE₄, του τελικού μεταβολίτη στο ουροποιητικό. Σε αυτά τα κύτταρα των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΚ έπειτα από λήψη ΜΣΑΦ είναι που εντοπίζεται και η μεγαλύτερη αύξηση βιοσύνθεσης cys - LTs.

Θεμελιώδες ένζυμο που καταλύει τη δημιουργία cys - LTs είναι η συνθετάση LTC₄, το γονίδιο του οποίου εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q. Μία απλή μεταστροφή ενός νουκλεοτιδίου A σε C μπορεί να προκαλέσει «εκτίναξη» της μετάφρασής του κατά 444 φορές. Συνεπώς, παρατηρούνται δύο αλληλία του συγκεκριμένου γονιδίου, το A και το

C. Το C αλληλόμορφο είναι δείκτης σοβαρού, εξαρτώμενου από στεροειδή, επιδεινούμενο άσθματος από ασπιρίνη, που ανήκει στην οικογένεια NERD. Έχει αντίστοιχα βρεθεί ότι η συχνότητα του συγκεκριμένου αλληλόμορφου είναι σημαντικά αυξημένη και στους ασθενείς με ΧΑΚ έπειτα από δοκιμασία πρόκλησης με ασπιρίνη. (33,35)

- Λοιπά στοιχεία

Από εργαστηριακές μελέτες, φαίνεται πως η ενεργοποίηση της 5 - λιπooξυγενάσης πυροδοτείται από τη μείωση της PGE2 λόγω της COX - 1 αναστολής από το φάρμακο. Η PGE2 φυσιολογικά εμποδίζει την παραγωγή λευκοτριενίων, καθώς επίσης αποτρέπει τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα να απελευθερώσουν ισταμίνη. Η ισταμίνη θεωρείται καθοριστικός μεσολαβητής της κνίδωσης και συνεπώς ο παραπάνω μηχανισμός οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της. Επιπλέον, τα επίπεδα τρυπτάσης ορού από τα μαστοκύτταρα είναι σημαντικά υψηλότερα σε περιστατικά που παρουσιάζουν ευαισθησία στην ασπιρίνη σε σύγκριση με το φυσιολογικό.

Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί πως σε μία παλαιά δημοσιευμένη μελέτη φάνηκε ότι τα cys - LTs προκαλούν αγγειοδιαστολή στο δέρμα προς σχηματισμό οιδήματος καθώς και διήθηση από ουδετερόφιλα. Η απόκριση αυτή ενισχύεται από την PGD2. Σε μία άλλη μελέτη, έπειτα από δοκιμασία πρόκλησης με ασπιρίνη, βρέθηκε πως αυξήθηκε η χημειοτακτική δραστηριότητα των ουδετεροφίλων (NCA – Neutrophil Chemotactic Activity), με βάση την οποία απελευθερώνονται μεσολαβητές που οδηγούν στη δημιουργία πομφών και λοιπών συμπτωμάτων. (33)

- Ο ρόλος των αντιγόνων HLA

Τα γονίδια των HLA (Human Leucocyte Antigen - Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας) παίζουν σημαντικότατο ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης του οργανισμού. Τα HLA αποτελούν γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης που συνδέονται με αντιγονικά πεπτίδια, τα οποία εκθέτουν στα T κύτταρα μέσω

υποδοχέων. Κωδικοποιούνται από την πολυμορφικότερη γονιδιακή οικογένεια στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Ταξινομούνται σε δύο τάξεις, κλάσης I και κλάσης II. Τα μόρια HLA - I είναι παρόντα σε όλα τα εμπύρηννα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος, καθώς και στα αιμοπετάλια και παρουσιάζουν πεπτίδια ενδογενούς προέλευσης στα κυτταροτοξικά CD-8 T - λεμφοκύτταρα, με σκοπό την αναγνώριση του «ιδίου» από το «ξένο». Εν αντιθέσει, τα μόρια HLA - II εκφράζονται σε πιο περιορισμένα είδη κυττάρων, όπως τα B - λεμφοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα T - λεμφοκύτταρα και τη σειρά μονοκυττάρων / μακροφάγων, και παρουσιάζουν πεπτίδια εξωγενούς προέλευσης στα βοηθητικά CD-4 T - λεμφοκύτταρα.

Τα μόρια HLA παίζουν σημαντικότατο ρόλο στην προδιάθεση πολλαπλών ασθενειών, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η κοιλιοκάκη, ο ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης, η πολλαπλή σκλήρυνση, η ατοπία, και διάφορες τροφικές αλλεργίες. Για παράδειγμα, συγκεκριμένο αλληλόμορφο της HLA - I, ο HLA - B27 συνδέεται με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2006 έδειξε συσχέτιση τριών HLA - I αντιγόνων, HLA - Cw4, HLA - Cw7 και HLA - B44 με την επιδεινούμενη ΧΑΚ από ΜΣΑΦ. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς παρουσίαζαν σπανιότερα τα δύο αλληλόμορφα της HLA - Cw συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ περιείχαν συχνότερα το αντιγόνο HLA-B44. Συνεπώς, βλέπουμε ότι τα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας και η ποικιλομορφία τους φαίνεται να επηρεάζουν, πέρα από πληθώρα άλλων νοσημάτων, και την παθοφυσιολογία της NECD. (36)

- Ο ρόλος της ατοπίας

Έχει παρατηρηθεί πως οι ασθενείς με ΧΑΚ που επιδεινώνεται μετά τη λήψη ΜΣΑΦ, έχουν υψηλότερη συσχέτιση με το φάσμα της ατοπίας, σε σύγκριση με τους ανεκτικούς στα ΜΣΑΦ ασθενείς με ΧΑΚ. Η συσχέτιση αφορά όλες τις ατοπικές εκφάνσεις, (ατοπική δερματίτιδα, ρινίτιδα, άσθμα, επιπεφυκίτιδα) και τα άτομα που εμφανίζουν δερμογραφισμό. Ο λόγος παραμένει άγνωστος. Το μονοπάτι της ατοπίας φαίνεται πως συνδέεται με αυτόν της

υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ με πολλαπλούς πιθανούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, στα τροπικά κλίματα έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ειδικών IgE έναντι ακαρέων, αλλά και γενικότερα αυξημένα IgE αντισώματα, σε ασθενείς με ΧΑΚ και αγγειοοίδημα επαγόμενα από τη χορήγηση ασπιρίνης. (37) Ένα πιθανό «σημείο συνάντησης» των δύο οδών είναι η σύνθεση των λευκοτριενίων. Υπάρχει ήδη, εξάλλου, αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ των λευκοτριενίων και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα, όπως είναι η NERD, και έχει βρεθεί πως τα γονίδια που κωδικοποιούν τα αντισώματα IgE είναι τοπογραφικά στο γονιδίωμα αρκετά κοντά με τα γονίδια των λευκοτριενίων. (38) Επιπλέον, τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη μεσολαβούμενη από IgE αλλεργική φλεγμονή, όπως αυτά που ρυθμίζουν την παραγωγή των IL - 4, IL - 5 και IL - 13, βρίσκονται στην περιοχή 5q22 - q35 του χρωμοσώματος 5, κοντά στην περιοχή του γονιδίου της συνθάσης του λευκοτριενίου C4 (LTC4S). Παρόλα αυτά, η υπόθεση για αυτή τη σχέση δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί πλήρως, καθώς δεν εξηγεί την επιπλέον συσχέτιση που έχει βρεθεί ανάμεσα στην ατοπία και την υπερευαισθησία σε άλλα φάρμακα, όπως τα β-λακταμικά. (38)

- Γενετικοί πολυμορφισμοί διαφόρων γονιδίων

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον στη διερεύνηση του γενετικού υποβάθρου της νόσου ως προς το γονίδιο του υποδοχέα της IgE (FcεR1). Μία έρευνα σε κορεατικό πληθυσμό είχε αναγνωρίσει δύο μονονουκλεϊνικούς πολυμορφισμούς (SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms), στα σημεία -344C>T και -95T>C, οι οποίοι εμφανίζονταν αυξημένοι σε περιστατικά με ΧΑΚ από λήψη ασπιρίνης. (39) (40) Μία νεότερη μελέτη, παρόλα αυτά, έδειξε πως δεν υπήρχε επικράτηση αυτών των δύο SNPs έναντι των υγιών μαρτύρων, όμως το -344C>T υπερτερούσε μεταξύ αυτών των ασθενών σε σύγκριση με τους ασθενείς με αλλεργικές εκδηλώσεις στο αναπνευστικό. Ένα από τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής είναι πως πιθανώς το -344C>T θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της νόσου, αναλόγως το φυλετικό/εθνικό προφίλ του ασθενούς.

Επιπλέον, υπάρχει συσχέτιση της νόσου με τον πολυμορφισμό 939 A<C του γονιδίου της N – μεθυλοτρανσφεράσης της ισταμίνης (HNMT). Το ένζυμο αυτό ρυθμίζει την ενζυματική δραστηριότητα και την απελευθέρωση ισταμίνης από τα περιφερικά βασεόφιλα. (40)

Δύο ακόμη πολυμορφισμοί στο γονίδιο του TNF-a (-1031T>C και -863C>A), έχει προταθεί πως συνδέονται με την εμφάνιση κνίδωσης μετά τη λήψη ασπιρίνης. (41)

- Ρύθμιση ενεργοποίησης βασεοφίλων

Η ενεργοποίηση των βασεοφίλων στη ΧΑΚ, προκαλεί επακόλουθη αύξηση του μορίου CD203c στην επιφάνεια των κυττάρων. Ο συγκεκριμένος δείκτης έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη διάγνωση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης. Στην παραπάνω ίδια μελέτη, φάνηκε πως η χρήση Anti-IgE αντισωμάτων (Omalizumab) μείωσε μεν την απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα, αλλά όχι την έκφραση των CD203c στην επιφάνειά τους. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει η υπόθεση πως οι παράγοντες του ορού που επηρεάζουν την εμφάνιση ΧΑΚ που σχετίζεται με την κατανάλωση της ασπιρίνης, δεν εξαρτώνται από τη μεσολάβηση των IgE αντισωμάτων. Τα IgE φαίνεται πως παίζουν μικρό μόνο ρόλο στην ενεργοποίηση των βασεοφίλων από μεσολαβητές. Έτσι, προτάθηκε πως η αυξημένη έκφραση CD203c από τα βασεόφιλα του ασθενούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης και να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. (42)

4.2 Διαχείριση της επιδείνωσης της ΧΑΚ έπειτα από τη λήψη ΜΣΑΦ

Η διαχείριση της ΝΕCD ακολουθεί πρωτίστως την κατευθυντήρια οδηγία της αποφυγής του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Υπήρξε μία μελέτη κοόρτης που διερεύνησε την καταλληλότητα χορήγησης ΜΣΑΦ σε ασθενείς που ρυθμίζουν σχετικά καλά τη ΧΑΚ με αντιισταμινικά, σε περιπτώσεις που η λήψη ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη. Άλλωστε τα ΜΣΑΦ είναι φάρμακα πρώτης γραμμής, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν, πέρα από απλή συμπτωματική θεραπεία, και σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, ρευματοπάθειες κλπ, με τις εναλλακτικές θεραπευτικές ουσίες να είναι είτε ακριβές είτε λιγότερο

αποτελεσματικές. Παρατηρήθηκε πως περίπου 75% των περιστατικών όντως παρουσίαζαν μεγαλύτερη ανοχή στη χορήγηση θεραπευτικής δόσης ΜΣΑΦ μετά τη λήψη αντισταμινικών, σε αντίθεση με την έξαρση που είχαν παρουσιάσει στη διαγνωστική δοκιμασία πρόκλησης. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα είδη των αντισταμινικών ή τις δόσεις αναφορικά με τα αποτελέσματα. Επίσης εξήχθη το συμπέρασμα πως η χρήση ασθενών COX - 1 αναστολέων, όπως η μελοξικάμη, έχει λιγότερες πιθανότητες να προκαλέσει έξαρση, ακόμα και χωρίς την προηγούμενη λήψη αντισταμινικών. (43) Ανάλογα συμπεράσματα υπήρξαν και σε αντίστοιχη μελέτη με λήψη μοντερλουκάστης για τη ρύθμιση της ΧΑΚ πριν τη θεραπεία με ΜΣΑΦ. (44) Αναμένεται να διερευνηθεί εάν η ρύθμιση της ΧΑΚ και με άλλες φαρμακευτικές ουσίες πέραν των αντισταμινικών, όπως η ομαλιζουμάμπη ή/και η κυκλοσπορίνη, μπορούν αντίστοιχα να επηρεάσουν τις δερματικές κνιδωτικές εξάρσεις σε ενδεχόμενη αναγκαία λήψη ΜΣΑΦ. (43)

Ασφαλής θεωρείται επιπροσθέτως η χρήση της ετορικοξίμπης ως εκλεκτικός αναστολέας της COX - 2, σύμφωνα με μελέτη που τη συνέκρινε με τη νιμεσουλίδη. Για το λόγο αυτό η ετορικοξίμπη, και η οικογένεια των κοξίμπων γενικότερα, θεωρούνται σημαντική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με NECD. (45)

Πέραν των κοξίμπων, αποτελεσματικές εναλλακτικές φαρμακευτικές ουσίες για αυτούς τους ασθενείς αποτελούν επίσης και η παρακεταμόλη και η τραμαδόλη. Παρόλα αυτά, έχουν παρατηρηθεί σπανιότερες αντιδράσεις και σε αυτά τα φάρμακα. Μεταξύ αυτών, φαίνεται να επικρατεί η παρακεταμόλη ως προς την αντιδραστικότητά της, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί, καθώς, σε μεγάλες δόσεις, η ουσία ασκεί υπολειμματική αναστολή στην COX - 1. (46)

Ως προς την αντιμετώπιση των εξάρσεων χρησιμοποιώντας φαρμακευτική αγωγή, ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες έχουν θεσμοθετηθεί για τη ΧΑΚ σε ευρύτερο πλαίσιο, όπως αναφέρονται και στην παράγραφο 1.2.5.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1.1 Ασθενείς

Για τη διεξαγωγή της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης εφαρμόστηκε μία λεπτομερής καταγραφή των στοιχείων που έχουν καταχωρηθεί στο Μητρώο Χρόνιας Κνίδωσης (CURE – Chronic Urticaria REgistry), ένα διεθνές μητρώο για την ομαδοποίηση και αξιολόγηση των χαρακτηριστικών των περιστατικών Χρόνιας Κνίδωσης, το οποίο οργανώθηκε από το μη κερδοσκοπικό οργανισμό UNEV (Urticaria Network E.V.) και τελεί υπό την αιγίδα των GA²LEN, EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) και WAO. Στο μητρώο αυτό τα περιστατικά καταχωρούνται ανώνυμα, αντιπροσωπεύονται από μία κωδική ονομασία αποτελούμενη από τρία μικρά γράμματα της λατινικής αλφαβήτου και τρεις αριθμούς, και περιλαμβάνονται δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία του Ερωτηματολογίου Χρόνιας Κνίδωσης, το οποίο εμπεριέχει δεδομένα του ιστορικού, ατομικού και οικογενειακού αναμνηστικού καθώς και τα UCT, AECT, UAS7, AAS7 και CU - Q2oL, εργαστηριακά ευρήματα, η θεραπεία και η παρακολούθηση (follow - up) του κάθε ασθενούς.

Κατά την αναζήτηση στο CURE ανευρέθησαν 187 συνολικά περιστατικά του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ, εκ των οποίων απομονώθηκαν τα 173, καθώς τα υπόλοιπα 14 αφορούσαν κάποια Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση κι όχι αυθόρμητη, οπότε και απορρίφθηκαν από το δείγμα. Τα περιστατικά αυτά αποτελούν τον υπό μελέτη πληθυσμό.

Πρόκειται επομένως για έναν πολύ καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό ασθενών με ΧΑΚ, οι οποίοι, έπειτα από συγκατάθεσή τους, έχουν καταγραφεί σε ένα διεθνώς αναγνωρισμένο μητρώο που αφορά τη Χρόνια Κνίδωση. Τα στοιχεία εκείνα των ασθενών, που αφορούν τη νόσο, είναι σαφώς καταχωρημένα και κατηγοριοποιημένα.

1.2 Επεξεργασία δεδομένων

Έχοντας συγκεντρώσει το δείγμα ασθενών δημιουργήθηκε στη συνέχεια ένας αναλυτικός πίνακας δεδομένων, όπου εισήχθησαν τα στοιχεία που συνελέχθησαν από το CURE. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές τα εξής 13 δεδομένα: το φύλο, η ηλικία, το επεισοδιακό μοτίβο (δηλαδή η ύπαρξη χρονικών περιόδων ελεύθερων συμπτωμάτων μεγαλύτερων από 6 εβδομάδες), τα συμπτώματα (πομποί, αγγεοοίδημα ή και τα δύο), ποιοτικώς τα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, των δεικτών φλεγμονής CRP και ΤΚΕ, καθώς και των αντιθυροειδικών αντισωμάτων, ποσοτικώς τα επίπεδα των βασεοφίλων, των ηωσινοφίλων και των ολικών αντισωμάτων IgE, η εφαρμογή ή μη της θεραπείας με ομαλιζουμάμπη, καθώς και το βασικό στοιχείο της επιδείνωσης της ΧΑΚ μετά από χορήγηση ΜΣΑΦ.

Ακολούθησε η ομαδοποίηση κάποιων ποσοτικών μεταβλητών ώστε να μετατραπούν σε ποιοτικές. Συγκεκριμένα τα επίπεδα βασεοφίλων ομαδοποιήθηκαν σε φυσιολογικά και βασηοπενικά επίπεδα με τιμή αναφοράς την $0,01 \times 10^9/L$. Αντιστοίχως, τα επίπεδα ηωσινοφίλων διχοτομήθηκαν με βάση τον ορισμό της ηωσινοπενίας, δηλαδή όταν EOS (eosinophils) $\leq 0,05 \times 10^9/L$. Οι τιμές του ολικού IgE διαχωρίστηκαν σε φυσιολογικά ($< 100 IU/mL$) και υψηλά ($\geq 100 IU/mL$).

1.3 Στατιστική ανάλυση

Αρχικά υπολογίστηκαν κάποια επιδημιολογικά στοιχεία που προκύπτουν στον υπό μελέτη πληθυσμό. Συγκεκριμένα εκτιμήθηκε ο επιπολασμός της επιδείνωσης της ΧΑΚ από τα ΜΣΑΦ στον πληθυσμό με ΧΑΚ, καθώς και τα ποσοστά εμφάνισης των επιμέρους συμπτωμάτων (μόνο πομποί, μόνο αγγεοοίδημα, πομποί και αγγεοοίδημα), και η κατανομή των δύο φύλων τόσο γενικά στον πληθυσμό με ΧΑΚ όσο και ειδικά στους ασθενείς του πληθυσμού αυτού, που εμφάνισαν NECD.

Στη συνέχεια τα δεδομένα αξιολογήθηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε να γίνει συσχέτιση της μεταβλητής «Επιδείνωση της ΧΑΚ από ΜΣΑΦ (NSAID exacerbation)» με όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές. Σκοπός των συσχετίσεων αυτών είναι να διερευνηθεί εάν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική σχέση,

και αντιστοίχως να εξαχθεί πιθανώς κάποιο συμπέρασμα ως προς τους ασθενείς με NECD.

Ξεκινώντας με τις ποιοτικές μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε τετράπτυχος πίνακας συνάφειας 2x2 για να πραγματοποιηθεί δοκιμασία ανεξαρτησίας χ^2 . Στον πίνακα αυτόν ορίστηκε πως η μία ποιοτική μεταβλητή θα είναι πάντα η «NSAID exacerbation». Συνεπώς σε κάθε δοκιμασία υπολογίστηκε το κριτήριο χ^2 από τις τιμές κάθε μίας από τις 11 υπόλοιπες ποιοτικές μεταβλητές σε σχέση με την τιμή της «NSAID exacerbation». Με τον τρόπο αυτό η κάθε μεταβλητή συσχετίστηκε με τα άτομα εκείνα του πληθυσμού με ΧΑΚ τα οποία παρουσίασαν επιδείνωση μετά τη λήψη ΜΣΑΦ (περιστατικά με NECD) και, αντίστοιχα, με τους υπόλοιπους ασθενείς του υπό μελέτη πληθυσμού, στους οποίους δεν αναφέρεται αντίστοιχη έξαρση της ΧΑΚ μετά τη χορήγηση ΜΣΑΦ.

Το κριτήριο χ^2 συγκρίνεται πάντα με την κριτική τιμή από τους στατιστικούς πίνακες για $\alpha = 0,05$ και Βαθμό Ελευθερίας (BE) = 1, που είναι $\chi^2 = 3,841$. Ο Βαθμός Ελευθερίας ισούται με τη μονάδα σε κάθε τετράπτυχο πίνακα δύο ποιοτικών μεταβλητών με δύο κατηγορίες η κάθε μία. Συνεπώς, κάθε κριτήριο χ^2 που είναι μεγαλύτερο από την κριτική τιμή, θα υποδεικνύει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (με επίπεδο σημαντικότητας που να αντιστοιχεί σε τιμή P – value < 0,05) και άρα θα υποδηλώνει πως τα περιστατικά με NECD σχετίζονται με την εκάστοτε ποιοτική μεταβλητή με στατιστική σημασία.

Από τις μεταβλητές, μόνο η ηλικία προτιμήθηκε να μην ομαδοποιηθεί, συνιστώντας επομένως τη μοναδική ποσοτική μεταβλητή. Διερευνήθηκε λοιπόν με την εφαρμογή της δοκιμασίας t για ανεξάρτητα δείγματα. Με τον τρόπο αυτό μελετάται η διαφορά των μέσων τιμών της ηλικίας ανάμεσα στις δύο ομάδες του πληθυσμού, ήτοι των ασθενών με γνωστή NECD και των υπόλοιπων ασθενών του πληθυσμού.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιδημιολογικά δεδομένα

Πριν αναλυθούν τα αποτελέσματα των στατιστικών συσχετίσεων, παρουσιάζει ενδιαφέρον να εκτιμηθεί το ποσοστό εμφάνισης NECD μέσα στον

πληθυσμό με ΧΑΚ (επιπολασμός), το ποσοστό που αντιστοιχεί στην εμφάνιση του κάθε συμπτώματος (πομφών / αγγειοοιδήματος) ή και των δύο, καθώς και η κατανομή των δύο φύλων εντός του πληθυσμού με ΧΑΚ. Τα ποσοστά αυτά θα ήταν αξιοσημείωτο στη συνέχεια να συγκριθούν με τα αντίστοιχα των επιδημιολογικών δεδομένων που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία και αναφέρονται στο γενικό μέρος του πονήματος.

Παρατηρείται λοιπόν πως περίπου 13,3% των περιστατικών ΧΑΚ παρατήρησαν εξάρσεις της νόσου μετά τη λήψη ΜΣΑΦ (NECD). Επιπρόσθετα, στο σύνολο των ασθενών με ΧΑΚ, 42,4% εκδηλώνουν μόνο πομφούς, 3,5% μόνο αγγειοοίδημα, ενώ το υπόλοιπο 54,1% εμφανίζει και τα δύο συμπτώματα. Τέλος, το γυναικείο φύλο αντιπροσωπεύεται σε ποσοστό 70,5% του συνόλου των ασθενών με ΧΑΚ, και υπερτερεί κατά πολύ των ανδρών (29,5%).

Τα αντίστοιχα ποσοστά στα περιστατικά NECD είναι 31,8% για την εμφάνιση μόνο πομφών, ενώ οι υπόλοιποι 68,2% εμφανίζουν και πομφούς και αγγειοοίδημα. Παρατηρείται πως σε κανένα εκ των περιστατικών με NECD δεν υπάρχει αποκλειστική εμφάνιση αγγειοοιδήματος. Οι γυναίκες αποτελούν το 91,3% των περιστατικών με ΧΑΚ.

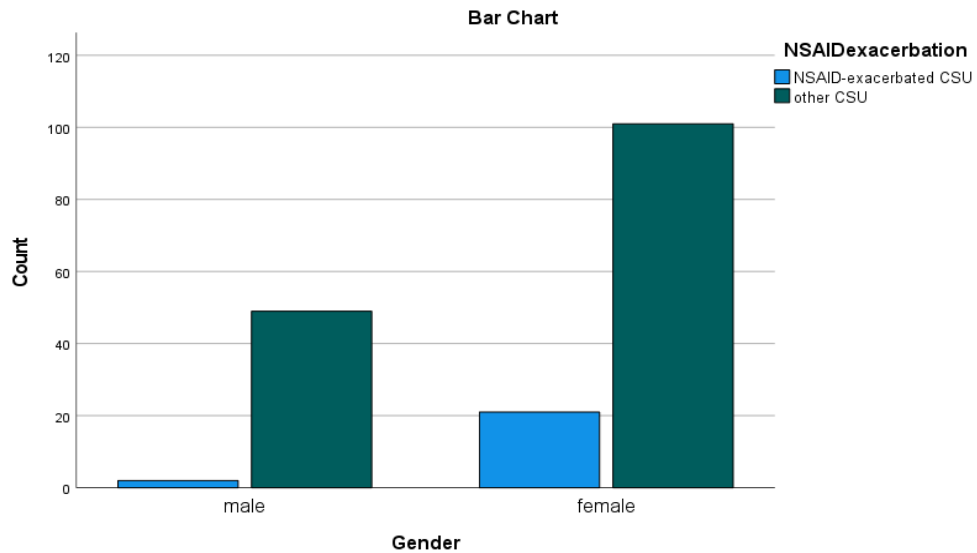
Συσχετίσεις

Από τις στατιστικές δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν, στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε πως υπάρχει με τρεις μεταβλητές: το φύλο, την ηλικία, και τα βασεόφιλα.

Συσχέτιση με το γυναικείο φύλο

		NSAID exacerbation		
		NECD	Υπόλοιποι ασθενείς με ΧΑΚ	Σύνολο
Φύλο	Ανδρες	2	49	51
	Γυναίκες	21	101	122
Σύνολο		23	150	173

Με βάση τον παραπάνω τετράπτυχο πίνακα, προκύπτει κριτήριο $\chi^2 \sim 5,512 > 3,841$. Συνεπώς παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($P < 0,05$) μεταξύ του γυναικείου φύλου και της ύπαρξης NECD.



ΕΙΚΟΝΑ 9: Ιστόγραμμα που απεικονίζει την κατανομή των δύο φύλων στις δύο ομάδες του υπό μελέτη πληθυσμού.

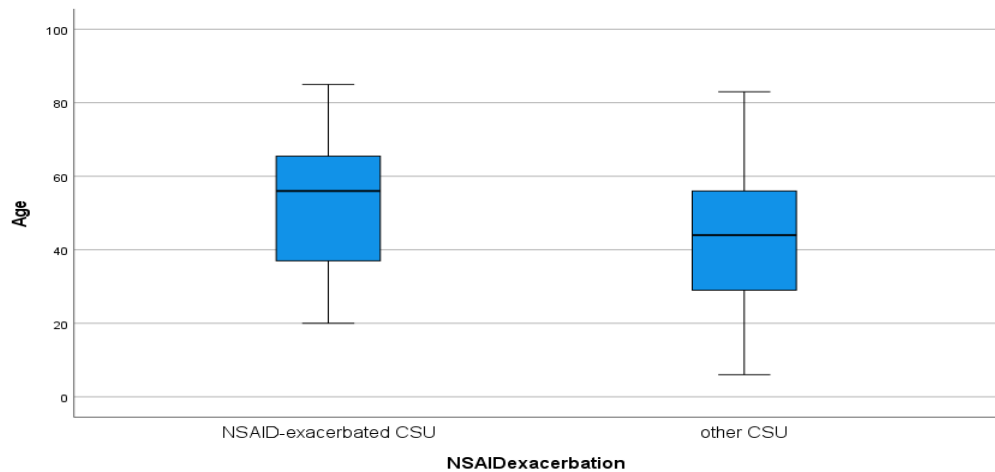
Συσχέτιση με την ηλικία

Αρχικά υπολογίστηκε η μέση ηλικία του συνόλου του πληθυσμού με ΧΑΚ, η οποία ανευρέθηκε στα $43,8 \pm 17,8$ έτη. Έπειτα εφαρμόστηκε η δοκιμασία t για ανεξάρτητα δείγματα, ώστε να γίνει σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των με γνωστή NECD και των υπόλοιπων ασθενών του πληθυσμού με ΧΑΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με NECD εκτιμήθηκε στα $51,4 \pm 19,5$ έτη.

Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, το κριτήριο t που υπολογίζεται είναι μεγαλύτερο από την κριτική τιμή για Βαθμό Ελευθερίας = 171, αφήνοντας την τιμή 0 εκτός του Διαστήματος Εμπιστοσύνης 95% για τη διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών. Η τιμή P – value είναι $< 0,05$, οδηγώντας στην επαλήθευση της εναλλακτικής υπόθεσης, ότι δηλαδή οι ασθενείς με NECD είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σχέση με τα υπόλοιπα περιστατικά του υπό μελέτη πληθυσμού με ΧΑΚ.

	NSAID exacerbation	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ηλικία	NECD	23	51,35	19,504
	Άλλες μορφές ΧΑΚ	150	42,61	17,248

T	Βαθμός Ελευθερίας	Αμφίπλευρη τιμή P - value	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
			Κατώτερο	Ανώτερο
2,224	171	0,027	0,982	16,501

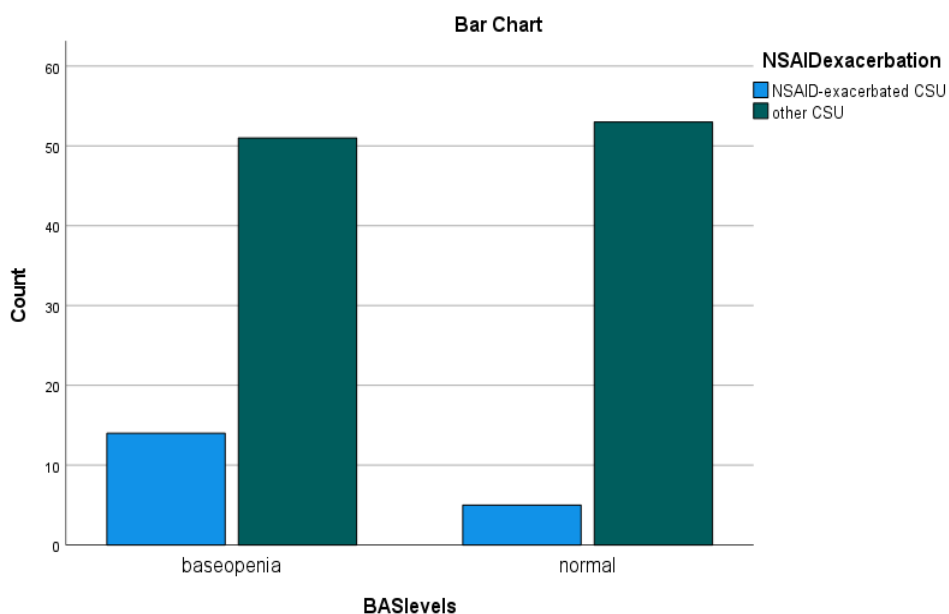


ΕΙΚΟΝΑ 10: Θηκόγραμμα των ηλικιών των ασθενών με NECD και των υπόλοιπων ασθενών με ΧΑΚ. Παρατηρείται πως η κατανομή των ηλικιών των ασθενών με NECD και τα αντίστοιχα τεταρτημόρια είναι τοποθετημένα σε τιμές μεγαλύτερων ηλικιών σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς του υπό μελέτη πληθυσμού.

Συσχέτιση με τη βασηοπενία

		NSAID exacerbation		
		NECD	Υπόλοιποι ασθενείς με ΧΑΚ	Σύνολο
Επίπεδα	βασηοπενία	14	51	65
βασηοφίλων	φυσιολογικά	5	53	58
Σύνολο		19	104	123

Με βάση τον τετράπτυχο πίνακα, η δοκιμασία ανεξαρτησίας καταλήγει σε κριτήριο χ^2 μεγαλύτερο από την κριτική τιμή ($\chi^2 = 3,916$) και τιμή $P = 0,048$ ($< 0,05$). Επομένως οι δύο μεταβλητές είναι εξαρτημένες και υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους. Επαληθεύεται λοιπόν η εναλλακτική υπόθεση, ότι δηλαδή η βασηοπενία εμφανίζεται στα περιστατικά με NECD συχνότερα από τα υπόλοιπα περιστατικά ΧΑΚ του υπό μελέτη πληθυσμού.



ΕΙΚΟΝΑ 11: Ιστόγραμμα με τις κατανομές των βασηοπενικών και μη βασηοπενικών περιστατικών στους ασθενείς με NECD και στους υπόλοιπους ασθενείς του πληθυσμού με ΧΑΚ.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία επιχειρήθηκε αρχικά να γίνει μία βιβλιογραφική ανασκόπηση. Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες από έγκριτα δημοσιευμένα επιστημονικά άρθρα σχετικά με τη ΧΑΚ γενικότερα, την κατηγορία φαρμάκων των ΜΣΑΦ και την οντότητα της Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, ενώ ακολούθως καταλήξαμε συγκεκριμένα σε βιβλιογραφικά στοιχεία για την NECD, ως απόρροια των προηγούμενων τριών εννοιών.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε και μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης μέσω μίας στατιστικής αξιολόγησης δεδομένων, χρησιμοποιώντας πλήθος

στοιχείων που μπόρεσαν να συγκεντρωθούν από τους καταχωρημένους ασθενείς της Αλλεργιολογικής Μονάδας του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ. Η αξιολόγηση αυτή αξιοποίησε το πλαίσιο που είχε θέσει η βιβλιογραφική ανασκόπηση ώστε να διερευνηθούν τα δεδομένα που συνελέχθησαν από τον πληθυσμό με ΧΑΚ, καθώς κι από όσους εκ του πληθυσμού είχαν κάποια ιστορική καταγραφή ύπαρξης ΝΕCD, και να ελεγχθεί εάν εφαρμόζεται κάποια συσχέτιση από αυτές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

Η Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ στο ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ αποτελεί τη μεγαλύτερη του είδους της πανελληνίως και συνιστά Κέντρο Αναφοράς και Αριστείας για περιστατικά κνίδωσης στη χώρα μας, μέσω του ευρωπαϊκού δικτύου GA²LEN UCARE. Χρησιμοποιήθηκε συνεπώς το μεγαλύτερο και πιο οργανωμένο μητρώο ασθενών που εδύνατο να διερευνηθεί, και μάλιστα μέσω μίας διεθνούς καταγραφής, του μητρώου CURE, όπου τα στοιχεία καταχωρούνται με θεσμοθετημένο, ομαδοποιημένο και πολύ συγκεκριμένο τρόπο, ώστε να αποφεύγονται τυχόν παρερμηνείες ή δυσχέρειες σε κάθε τυχόν σύγκριση ή συσχέτιση. Από τα παραπάνω προκύπτει πως ο πληθυσμός που μελετήθηκε είναι αναμφισβήτητα πολύ καλά χαρακτηρισμένος, γεγονός που αποτελεί το βασικότερο θετικό του στοιχείο.

Ως αρνητικό στοιχείο θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε το γεγονός πως η νόσος παρουσιάζει δυναμικό και πολυποίκιλο χαρακτήρα, καθώς η φύση της είναι σαφώς απρόβλεπτη, με εξάρσεις και υφέσεις. Στον πληθυσμό που μελετήθηκε, έγινε διάκριση αυτών για τους οποίους διαπιστώθηκε από το ιστορικό επιδείνωση της ΧΑΚ έπειτα από χορήγηση ΜΣΑΦ, δηλαδή όσων παρουσίασαν υπερευαισθησία ΝΕCD, έτσι ώστε να διενεργηθούν οι κατάλληλες συσχετίσεις. Παρόλα αυτά, είναι δυνατό κάποιοι από τους υπόλοιπους ασθενείς με ΧΑΚ να υπάγονται επίσης στα περιστατικά με ΝΕCD, ωστόσο να έχει διαφύγει από τους ίδιους καθώς κατά τη λήψη του ιστορικού δεν αναφέρθηκε κάποια πιθανή συσχέτιση με τα φάρμακα αυτά.

Η συγκέντρωση των δεδομένων, έχοντας το μητρώο CURE στη φαρέτρα του γράφοντος, διευκολύνθηκε σε μεγάλο βαθμό, καθώς δεν απαιτήθηκαν χρονοβόρες διαδικασίες, όπως η αναζήτηση στοιχείων σε χαοτικούς φακέλους και εκ νέου συγκαταθέσεις ασθενών, επειδή για την καταχώρηση στο μητρώο αυτό είχαν ήδη απαιτηθεί οι εν λόγω διεργασίες.

Το δείγμα των 173 περιστατικών ΧΑΚ, εκ των οποίων 23 με NECD, αποτελεί ικανοποιητικό δείγμα δεδομένου του επιπολασμού της ΧΑΚ στο γενικό πληθυσμό, και λαμβάνοντας υπόψιν πως η εν λόγω Μονάδα Αλλεργιολογίας διαχειρίζεται το μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού των συγκεκριμένων περιστατικών στη χώρα. Επιπλέον, είναι πιθανό πως ένα σημαντικό μέρος των ασθενών αυτών δε γνωρίζει σαφώς ότι πάσχει από ΧΑΚ, είτε επισκέπτεται ειδικό σε ιδιωτική βάση και μόνο σε περιόδους εξάρσεων λαμβάνοντας προσωρινές συμπτωματικές θεραπείες χωρίς να καταγράφονται σε μητρώα ασθενών, να πραγματοποιείται περαιτέρω έλεγχος ή να υπάρχει μία συστηματική παρακολούθηση (follow – up). Συνεπώς το ποσοστό εκείνο των ασθενών με ΧΑΚ που απευθύνονται στους κατάλληλους ειδικούς, πειθαρχούν και κατανοούν την αναγκαιότητα τήρησης σωστής καταγραφής ιστορικού και τήρησης των PROMs, είναι επιμελείς στις επισκέψεις τους και συμμορφώνονται στις συστάσεις των ιατρών, είναι αρκετά μικρό σε έναν ήδη περιορισμένο αριθμό περιστατικών.

Κατά την έναρξη της στατιστικής αξιολόγησης, υπολογίστηκαν αρχικά κάποια επιδημιολογικά δεδομένα. Ξεκινώντας από τα συμπτώματα στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού με ΧΑΚ, το 42,4 % εμφάνισε μόνο πομφούς, 3,5% μόνο αγγειοίδημα και το υπόλοιπο 54,1% παρουσίασε και πομφούς και αγγειοίδημα. Τα στοιχεία αυτά βρίσκονται αρκετά κοντά στην επίσημη βιβλιογραφία, που ορίζει πως κατά προσέγγιση 40% παρουσιάζουν μόνο πομφούς, ~ 10% μόνο αγγειοίδημα και ~ 50% και τα δύο. (7,8) Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο το χαμηλότερο ποσοστό του 3,5% της εμφάνισης μόνο αγγειοιδήματος, λαμβάνοντας υπόψιν πως οι Kolkhir et al. αναφέρουν ποσοστό ως και 13% των ασθενών.

Επιπρόσθετα, οι γυναίκες αποτελούν το 70,5% του συνόλου των ασθενών με ΧΑΚ που μελετήθηκαν. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί επίσης με τη βιβλιογραφία, όπου οι Weller et al. αναφέρουν ποσοστό 70%, ενώ οι Golcalo et al. ποσοστό έως 80%. (4,5)

Η μέση ηλικία του πληθυσμού υπολογίστηκε στα $43,8 \pm 17,8$ έτη, με ακραίες τιμές ηλικίας ασθενών από 6 έως 85 ετών. Η ηλικία αυτή είναι αρκετά κοντά στην αντίστοιχη που παρατηρείται στη βιβλιογραφία για τη ΧΑΚ ($47,3 \pm 16,2$ έτη) (6), κι αντίστοιχα εντάσσεται εντός των ευρύτερων ορίων μεταξύ

3^{ης} και 5^{ης} δεκαετίας της ζωής, που αναφέρουν οι Goncalo et al. για τη Χρόνια Κνίδωση. (4)

Συνεχίζοντας με τους ασθενείς με NECD, υπολογίστηκε πως ο επιπολασμός της κυμαίνεται στο 13,3% επί του υπό μελέτη πληθυσμού με ΧΑΚ. Το αποτέλεσμα που ανευρέθηκε βρίσκεται εντός του ορίου που τίθεται στη βιβλιογραφία (10 - 30% στη δημοσίευση των Dona et al.). (30).

Από τις στατιστικές δοκιμασίες που διενεργήθηκαν, το πρώτο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα εξήχθη από τη συσχέτιση ανάμεσα στο φύλο και την ύπαρξη NECD. Βρέθηκε πως οι δύο μεταβλητές δεν είναι ανεξάρτητες, αλλά πως τα περιστατικά με NECD είναι κατά βάση θηλυκού γένους με στατιστικά σημαντική σχέση. Η επικράτηση του γυναικείου φύλου στα περιστατικά με ΧΑΚ είναι ήδη γνωστή στη βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά, το παραπάνω αποτέλεσμα υποδηλώνει πως από έναν πληθυσμό ασθενών με ΧΑΚ (όπου στατιστικά το θηλυκό γένος θα υπερτερεί έναντι του ανδρικού), οι γυναίκες ασθενείς θα είναι αυτές που θα έχουν την τάση, με στατιστικά σημαντική συσχέτιση, να παρουσιάζουν επιδείνωση της νόσου μετά τη λήψη ΜΣΑΦ σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΧΑΚ.

Ως προς την ηλικία, εφαρμόστηκε η παραμετρική δοκιμασία t για τη σύγκριση μεταξύ των δύο δειγμάτων. Στην κατανομή των τιμών, η οποία οπτικά γίνεται πιο κατανοητή στο θηκόγραμμα, παρατηρούμε πως οι ασθενείς με NECD έχουν την τάση να είναι μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς του πληθυσμού με ΧΑΚ, όπου αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι βρίσκονται κατά βάση μεταξύ 3^{ης} και 5^{ης} δεκαετίας της ζωής. Στα αποτελέσματά μας υπολογίζεται μέση ηλικία των ασθενών με NECD τα $51,4 \pm 19,5$ έτη, μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του συνόλου των περιστατικών του πληθυσμού ($43,8 \pm 17,8$), καθώς και από αυτή που θέτει η βιβλιογραφία για τη ΧΑΚ ($47,3 \pm 16,2$). Αντιθέτως, στα περιστατικά ΧΑΚ χωρίς σαφή NECD η μέση ηλικία ανέρχεται στα $42,6 \pm 17,2$ έτη και βρίσκεται πολύ κοντά στην αντίστοιχη του συνόλου των περιστατικών του πληθυσμού. Οι ηλικίες αφορούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Ένα στοιχείο το οποίο θα μπορούσε να επηρεάζει το ως άνω στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα είναι το γεγονός πως οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς καταναλώνουν τα φάρμακα αυτά για παθήσεις όπως μυοσκελετικά νοσήματα, φλεγμονώδεις

παθήσεις αυτοάνοσης αρχής όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καρδιαγγειακές παθήσεις που απαιτούν χορήγηση ASA λόγω της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης, και γενικότερα συμβάματα και νοσήματα που κατά βάση θα απασχολήσουν ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα που μελετήθηκαν, αξίζει να σταθεί κανείς στα επίπεδα των βασεοφίλων. Αποτελεί το μοναδικό εργαστηριακό δεδομένο το οποίο συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη νόσο NECD. Το συμπέρασμα που εξήχθη από τη δοκιμασία ανεξαρτησίας υποδεικνύει πως οι ασθενείς με ΧΑΚ, όταν αυτή επιδεινώνεται από τα ΜΣΑΦ, παρουσιάζουν συχνότερα βασεοπενία ($BAS \leq 0,01 \times 10^9/L$) σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΧΑΚ. Η τιμή P – value που βρέθηκε ανέρχεται στο 0,048, η οποία, παρότι βρίσκεται πολύ κοντά στο όριο, είναι όντως κατώτερη του ορίου που τίθεται στο 0,05 και εμπίπτει στον ορισμό του στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος.

Όπως επισημαίνεται στο γενικό μέρος, η βασεοπενία στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως ένα κοινό εύρημα στη ΧΑΚ που σχετίζεται με την αυτοάνοση κνίδωση (αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IIb). (21) Το παραπάνω στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα είναι ιδιαίτερα άξιο λόγου, καθώς υποδηλώνει την αναγκαιότητα διερεύνησης σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, εάν η παρόξυνση της ΧΑΚ από τα ΜΣΑΦ ενδεχομένως σχετίζεται με τον ενδότυπο της αυτοάνοσης ΧΑΚ. Παρότι οι Kolkhir et al. συσχέτισαν τους ηωσινοπενικούς με τους βασεοπενικούς ασθενείς με ΧΑΚ μεταξύ τους (22) , δεν ανευρέθηκε αντίστοιχη στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ηωσινοπενίας με τα περιστατικά NECD, σε αντίθεση με τη βασεοπενία.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η στατιστική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σε έναν πολύ καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό, ο οποίος αφορά ασθενείς με ΧΑΚ προερχόμενους από το διεθνές μητρώο δεδομένων CURE, όπως καταχωρήθηκαν από την Μονάδα Αλλεργιολογίας του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ, που συνιστά το Κέντρο Αναφοράς και Αριστείας για την Κνίδωση πανελληνίως. Από τις 12 μεταβλητές που μελετήθηκαν ως προς τους ασθενείς που εμφάνισαν NECD και τους υπόλοιπους ασθενείς του πληθυσμού με ΧΑΚ, στατιστικά σημαντική

συσχέτιση ανέδειξαν 3 από αυτές: το φύλο, η ηλικία και η βασηοπενία. Στηριζόμενοι στις συσχετίσεις αυτές, θα μπορούσαμε να σχηματίσουμε ένα προφίλ με βάση το οποίο ένας ασθενής με NECD έχει την τάση να είναι γυναικείου φύλου, σε πιο προχωρημένη ηλικία από τους υπόλοιπους (όψιμη μέση ηλικία) και με βασηοπενία στη γενική αίματος. Τα αποτελέσματα αυτά δίνουν περιθώρια για περαιτέρω διερεύνηση και μελέτη, κυρίως βάσει της τελευταίας στατιστικά σημαντικής συσχέτισης με τη βασηοπενία, ως προς το ενδεχόμενο η NECD να σχετίζεται με τον ενδότυπο της αυτοάνοσης κνίδωσης από αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IIb κατά Gell και Coombs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734–66.
2. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 15;8(1):61.
3. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019 Mar 29;10:627.
4. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Ensina L, Fomina D, et al. Running title: The global burden of chronic urticaria. :26.
5. Weller K, Maurer M, Bauer A, Wedi B, Wagner N, Schliemann S, et al. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. *Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jan;36(1):91–9.
6. Curto-Barredo L, Archilla L, Vives G, Pujol R, Giménez-Arnau A. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–7.
7. Zuberbier T, Grattan CEH, Maurer M, editors. Urticaria and Angioedema [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2023 Sep 24]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-79048-8>
8. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jun;149(6):1819–31.
9. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):2005–16.
10. Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous urticaria. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(4):226.
11. Kaplan AP. Diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1830–2.
12. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991 Nov;21(6):695–704.

13. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria | NEJM [Internet]. [cited 2022 Sep 17]. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199306033282204>
14. Sánchez J, Sánchez A, Munera M, Garcia E, Lopez JF, Velásquez-Lopera M, et al. Presence of IgE Autoantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(5):746.
15. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(2):206.
16. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: The role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Letters.* 2010 Dec 15;584(24):4933–40.
17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393–414.
18. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017 Jan;47(1):19–36.
19. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):940–8.
20. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2020 Oct;125(4):380–7.
21. Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, Möbs C, Pfützner W. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2017 Dec;72(12):1904–11.
22. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020 Jan;8(1):318-325.e5.
23. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E. H. Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2427–36.

24. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *IAD*. 2019 Aug 5;13(1):27–37.
25. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. *Pharmaceuticals*. 2010 Jan 5;3(1):10–8.
26. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):561–75.
27. Lee Y, Shin YS, Park HS. New phenotypes in hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2019 Aug;19(4):302–7.
28. Blanca-Lopez N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, Amo G, Canto G, Blanca M. NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2018 Aug;18(4):291–301.
29. Blanca-López N, Soriano V, Garcia Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *JAA*. 2019 Aug;Volume 12:217–33.
30. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219–32.
31. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014 Aug;34(3):507–24.
32. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response: Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to NSAIDs. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011 Jan;41(1):86–95.
33. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Jul;5(4):277–83.
34. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther*. 2021 Feb 26;6(1):94.
35. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, Jiménez S, Zabner-Oziel P, Monzón A, et al. The A-444C Polymorphism in the Leukotriene C4 Synthase Gene Is Associated With Aspirin-Induced Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19.

36. Pacor ML, Di Lorenzo G, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Pradella P, et al. Relationship Between Human Leucocyte Antigen Class I and Class II and Chronic Idiopathic Urticaria Associated With Aspirin and/or NSAIDs Hypersensitivity. *Mediators of Inflammation*. 2006;2006:1–5.
37. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):698–701.
38. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of Drugs as Triggers of Exacerbations in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 Apr 23;29(2):112–7.
39. Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, Nahm DH, et al. Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Feb;119(2):449–56.
40. Kim SH, Ye YM, Palikhe NS, Kim JE, Park HS. Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2010 Aug;10(4):280–90.
41. Choi JH, Kim SH, Cho BY, Lee SK, Kim SH, Suh CH, et al. Association of TNF-α promoter polymorphisms with aspirin-induced urticaria. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2009 Apr;34(2):231–8.
42. Hsieh CW, Lee JW, Liao EC, Tsai JJ. A Disease Marker for Aspirin-Induced Chronic Urticaria. *IJMS*. 2014 Jul 15;15(7):12591–603.
43. Sánchez J, Diez S, Cardona R. Clinical Control of CSU with Antihistamines Allows for Tolerance of NSAID-Exacerbated Cutaneous Disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Nov;8(10):3577-3583.e1.
44. Pérez C, Sánchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Dec;108(6):1060–1.
45. Asero R. Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Nov;32(6):661–3.
46. Asero R. Multiple Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Cutaneous Disease: What Differentiates Patients with and without Underlying Chronic Spontaneous Urticaria? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(2):114–8.