

ΕΤΑΙΡΙΑ ΣΥΝΕΚΙΣΜΕΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

# 12<sup>ο</sup> Συνέδριο Παιδιατρικής

"Κατευθυντήριες Οδηγίες (Guidelines) στην Παιδιατρική"

29-31 Μαρτίου 2019

Ξενοδοχείο Montana - Καρπενήσι

## *κνίδωση αγγειοοίδημα*

ΜΑΝΩΛΑΡΑΚΗ ΙΩΑΝΝΑ

ΕΙΔΙΚΟΣ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΣ ΠΑΙΔΩΝ & ΕΝΗΛΙΚΩΝ

# Κνίδωση

- Γνώστη ήδη από τον καιρό του Ιπποκράτη
- Urticaria (λατινικά): Τσουκνίδα (Nettle)
- Μια από τις κύριες αιτίες δερματολογικής φύσεως προσέλευσης στα επείγοντα λόγω της εντυπωσιακής κλινικής εικόνας



✓ 15%-25%



# Ορισμός

Η κνίδωση είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πομφών, αγγειοοιδήματος ή και των δύο.

# Ορισμός



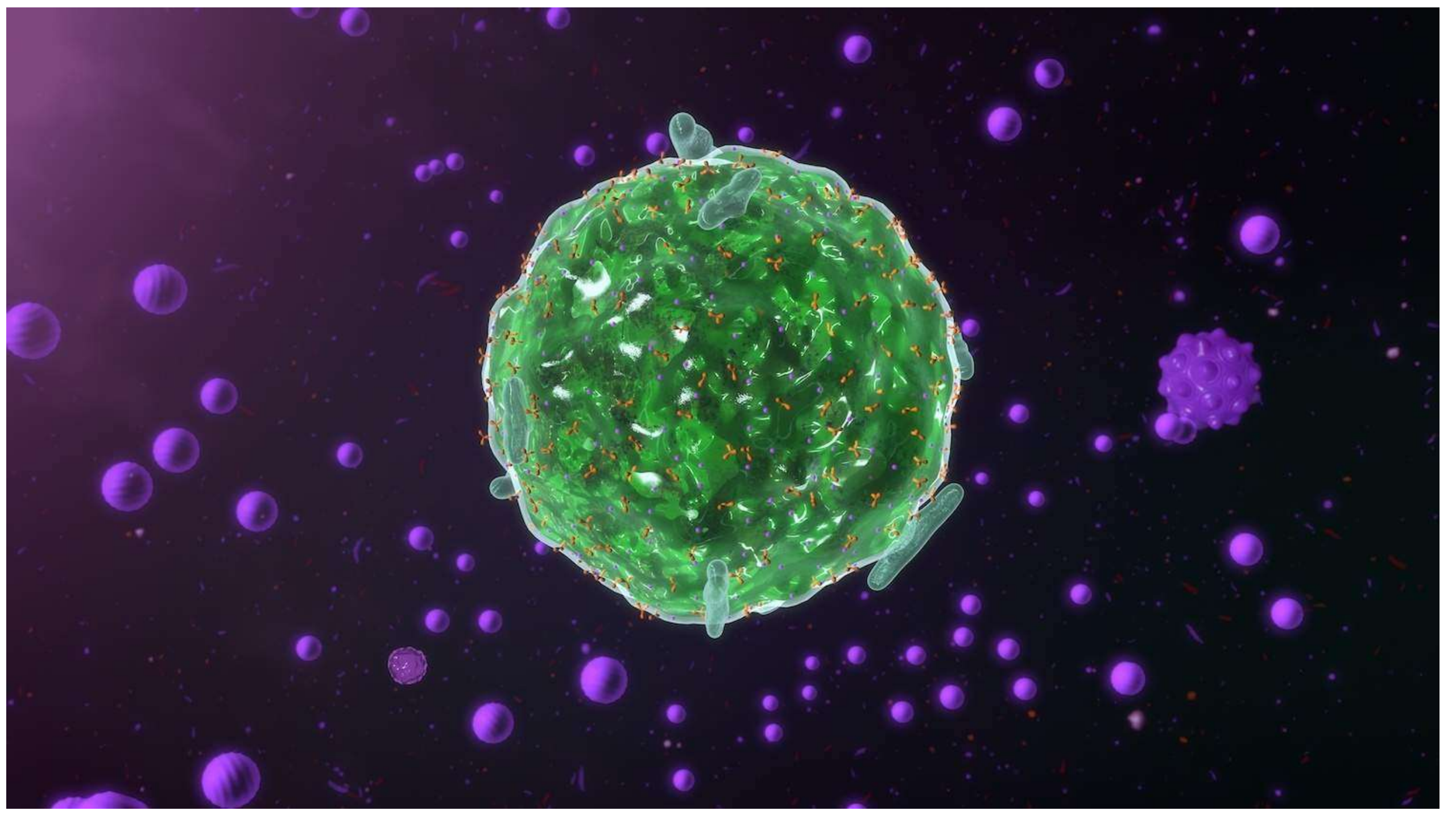
# Ορισμός

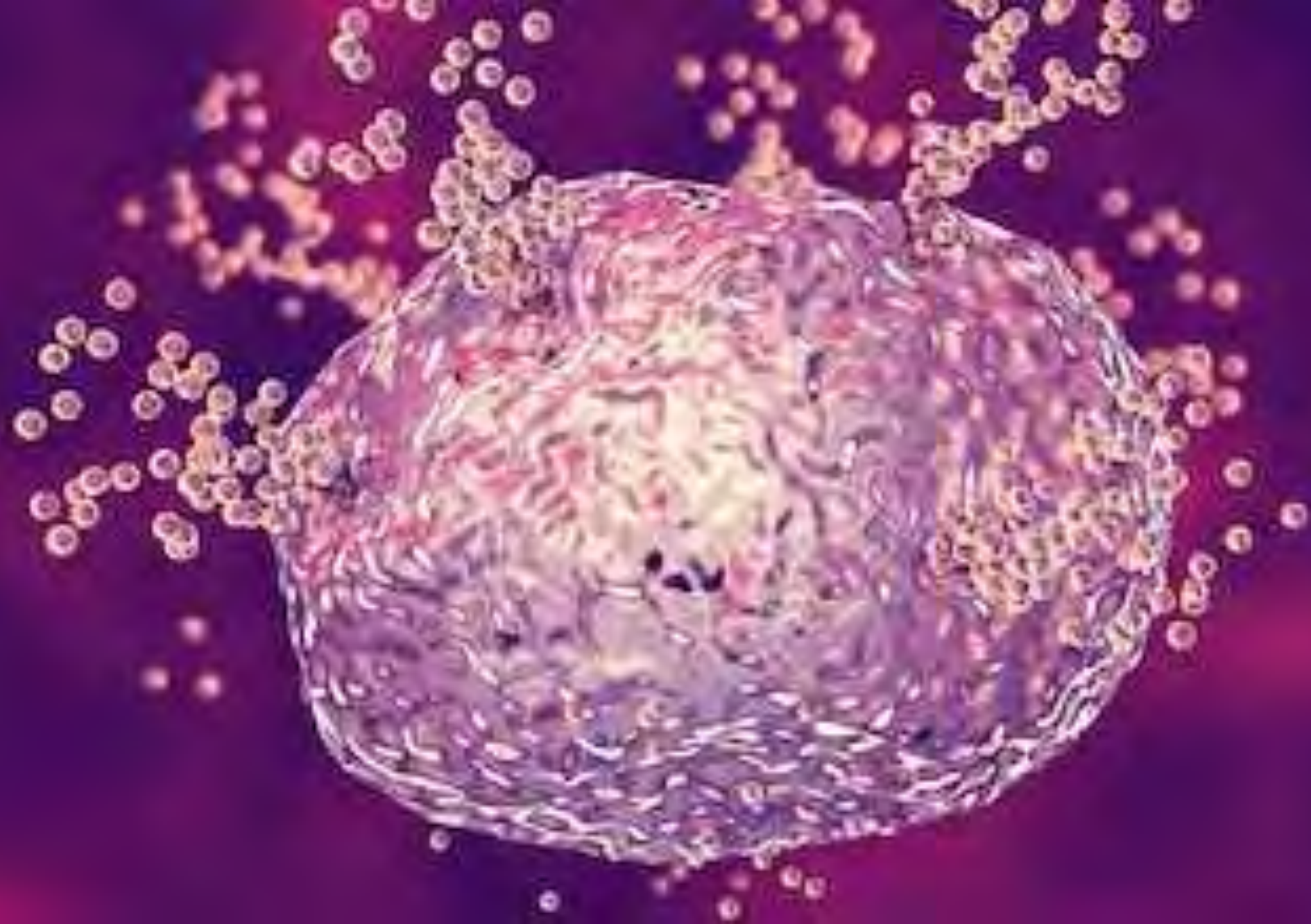


# Χαρακτηριστικά πομφού

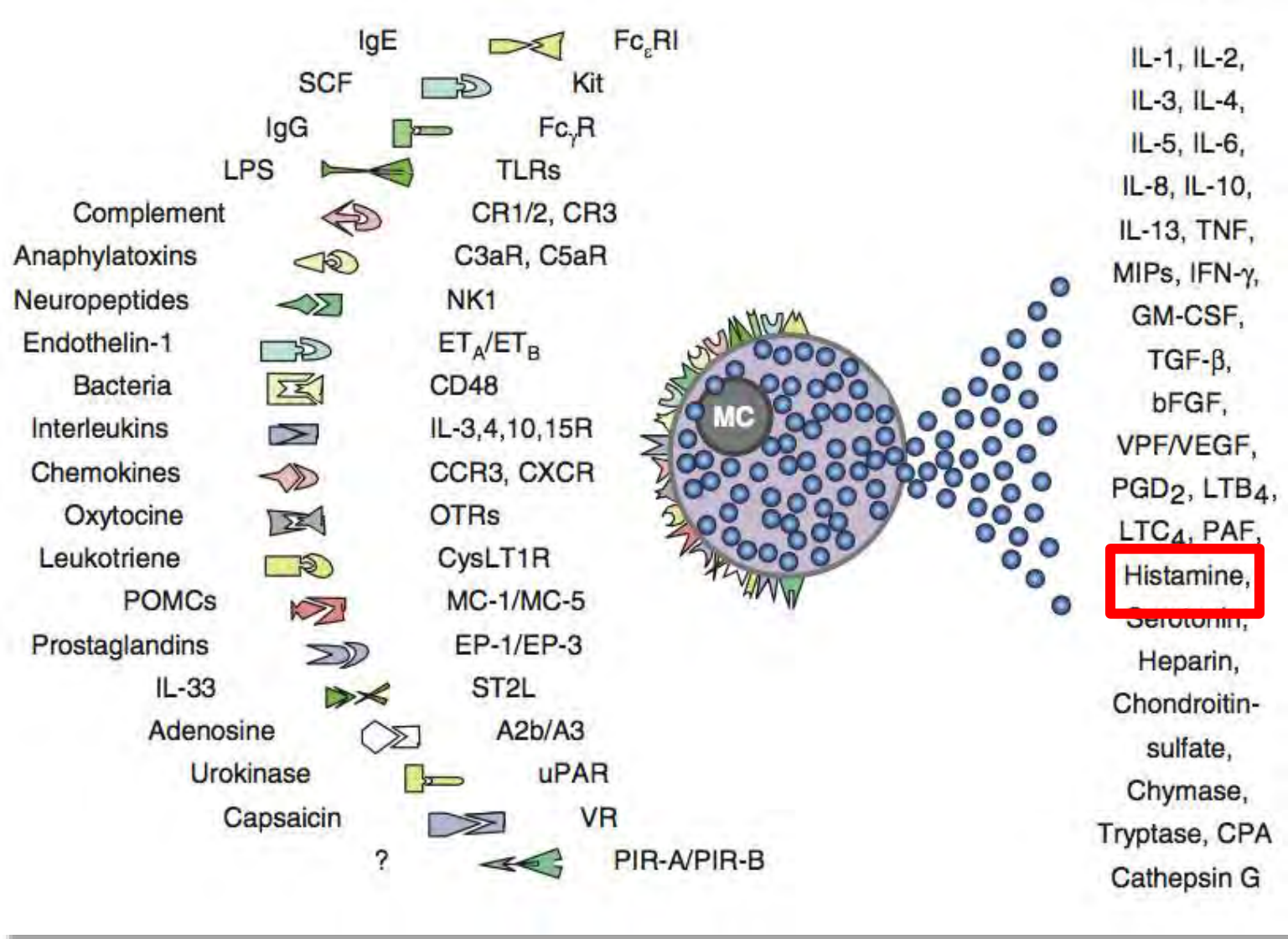
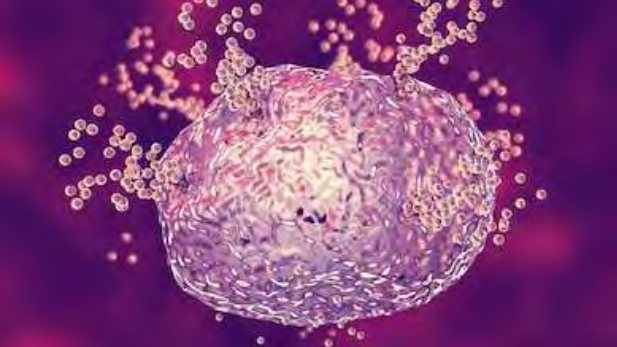
- Κεντρικό οίδημα
- Περιμετρικά ερυθρότητα
- Είναι μικρής διάρκειας (Συνήθως 1-24h)
- Οι πομποί έχουν μεταναστευτικό χαρακτήρα
- Κνησμό (ή και αίσθημα καύσου)











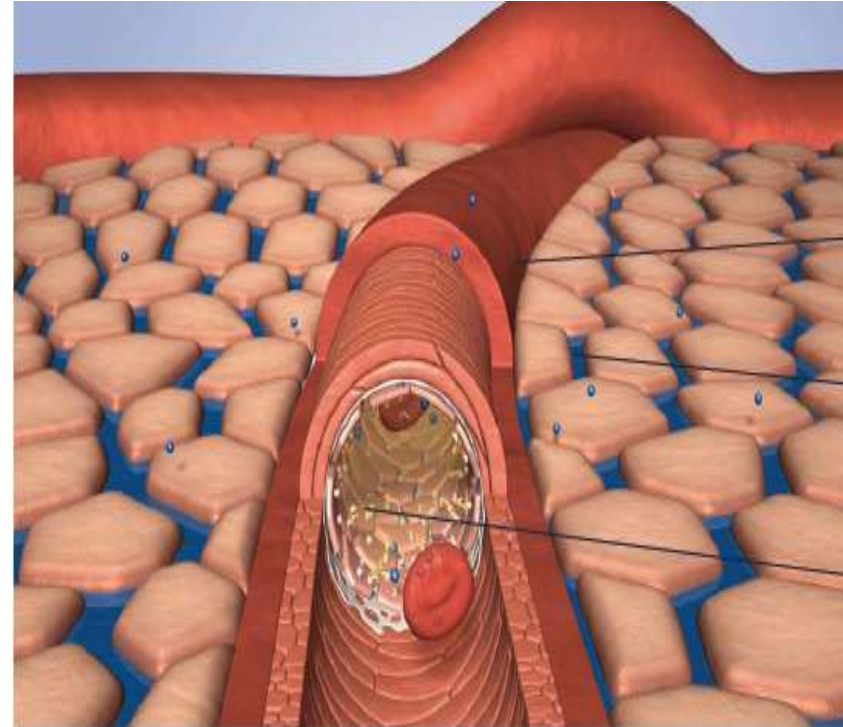
# Χαρακτηριστικά ΑΟ

- Διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων ερυθματώδης ή στο χρώμα του δέρματος
- Αιφνίδια έναρξη
- Διάρκεια έως 72 ώρες
- Αίσθημα άλγους, τάσης, καύσους, σπάνια κνησμός
- Χωρίς εντύπωμα



# Χαρακτηριστικά ΑΟ

- Αγγειοδραστικές ουσίες
- Αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και των μετατριχοειδικών φλεβιδίων
- Εξαγγείωση πλάσματος
- Οίδημα



**Οξεία κνίδωση**  
< 6 εβδομάδες

**Χρόνια κνίδωση**  
> 6 εβδομάδες



Αιτιολογικοί  
παράγοντες



# **Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences**

George N. Konstantinou<sup>1,2,3</sup>, Nikolaos G. Papadopoulos<sup>2</sup>, Theonimfi Tavladaki<sup>4</sup>, Theofani Tsekoura<sup>4</sup>, Amalia Tsilimigaki<sup>4</sup> & Clive E. H. Grattan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Allergy and Clinical Immunology Department, 424 General Military Training Hospital, Thessaloniki, Greece; <sup>2</sup>Allergy Research Center, 2nd Pediatric Clinic, National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>3</sup>Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, and St John's Institute of Dermatology, St Thomas' Hospital, London, UK; <sup>4</sup>2nd Paediatric Clinic, Venizelio General Hospital of Crete, Heraklion, Greece





**Table 1** Descriptive characteristics of the analyzed samples

	Norwich (UK)	Heraklion (Greece)	p-value
City population (official census 2001)	121,550	115,810	
Children referred to the EDs during the study period	28,931	27,693	0.496*
Total urticaria cases	324	405	<0.001†
Age (yr) [median (interquartile range)]	3.9(6.01)	5(5.5)	<0.001‡
Gender (boys)	149 (46%)	223 (55.6%)	0.164§
Total admissions because of acute urticaria (AU)	30	11	<0.001¶
Potential AU-associated triggers			
Antibiotics (%)	8 (2.5%)	11 (2.7%)	0.839¶
Food (%)	3 (1%)	5 (1.2%)	0.694¶
Respiratory infections (%)	65 (20.1%)	47 (11.6%)	0.007¶
Hymenoptera sting (%)	4 (1.2%)	7 (1.7%)	0.592¶
No clear association (%)	244 (75.2%)	335 (82.8%)	0.404¶

# Αιτιολογικοί παράγοντες

## ➤ Ιογενείς Λοιμώξεις



Kanani et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2018

Zuberbier, T., et al. (2014). "The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update." Allergy



# Αιτιολογικοί παράγοντες

- Ιογενείς Λοιμώξεις



## Ειδικά στα παιδιά

- 57% επί του συνόλου των κνιδώσεων

# Αιτιολογικοί παράγοντες

Εποχικές διακυμάνσεις κατά την χειμερινή περίοδο φαίνεται να συμπίπτουν με τις εξάρσεις των λοιμώξεων

- Influenza Virus
- Adenovirus
- RSV
- Πιθανώς ρολό παίζουν και λοιμώξεις από Parainfluenza and Rhinoviruses

Κατά τους θερμούς μήνες:

- Coxsackie
- Corona virus
- Adenoviruses

# Αιτιολογικοί παράγοντες

- Streptococcus
- Mycoplasma pneumonia
- Parvovirus B19
- Norovirus
- Enterovirus
- Hepatitis A or B
- Plasmodium falciparum



# Αιτιολογικοί παράγοντες

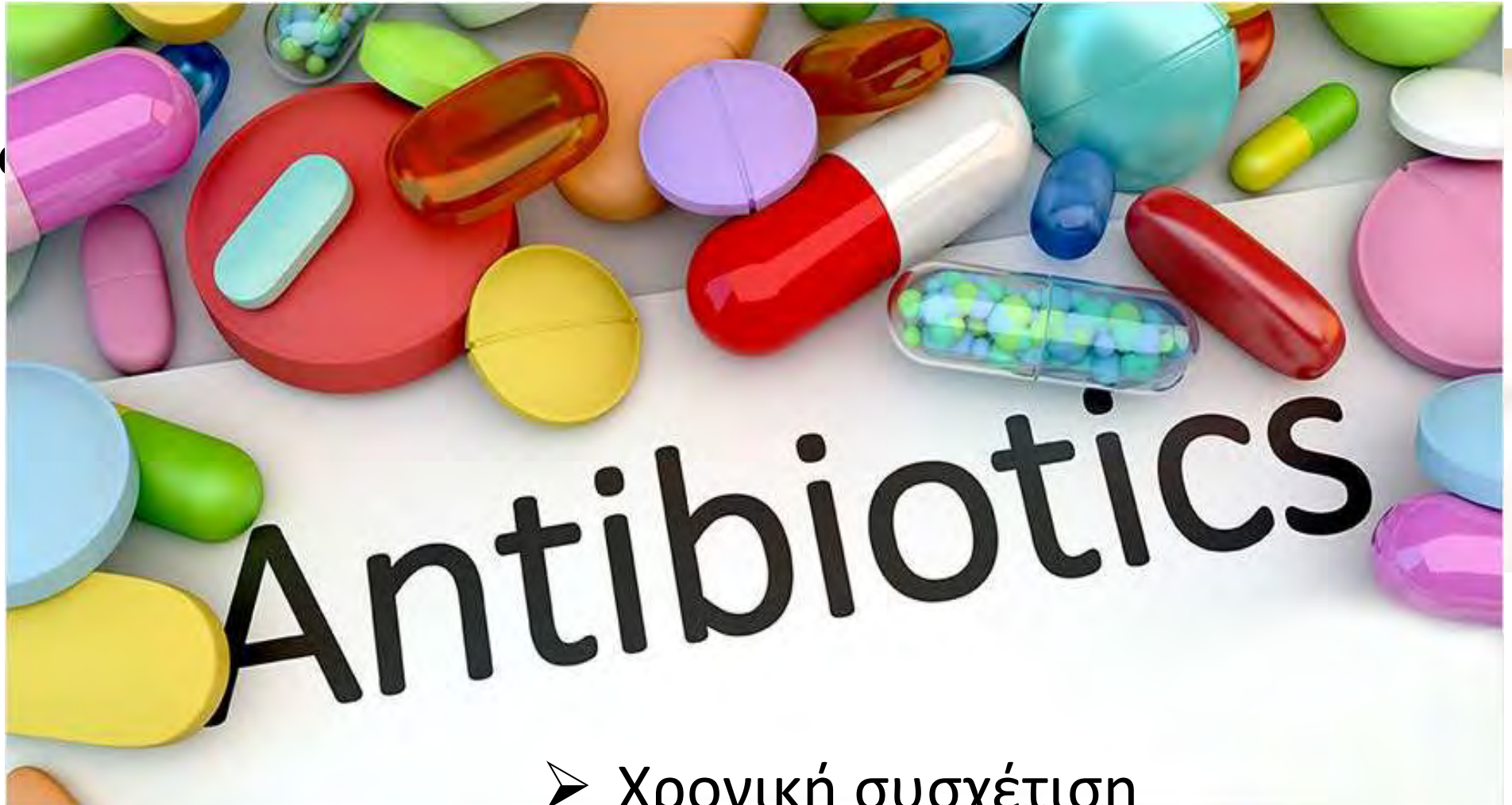
- Κατανάλωση τροφών στις οποίες ο ασθενής είναι ευαισθητοποιημένος
- Χρονική συσχέτιση με την κατανάλωση



Kanani et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2018

# Αιτιολογικοί παράγοντες

➤ Χρήση



➤ Χρονική συσχέτιση



Μελέτη 62 παιδιών με εξάνθημα στα πλαίσια  
λοίμωξης και υπό αγωγή με αντιβιοτικό

Ειδικέ



80% παιδιών εμφάνιζαν δερμογραφισμό

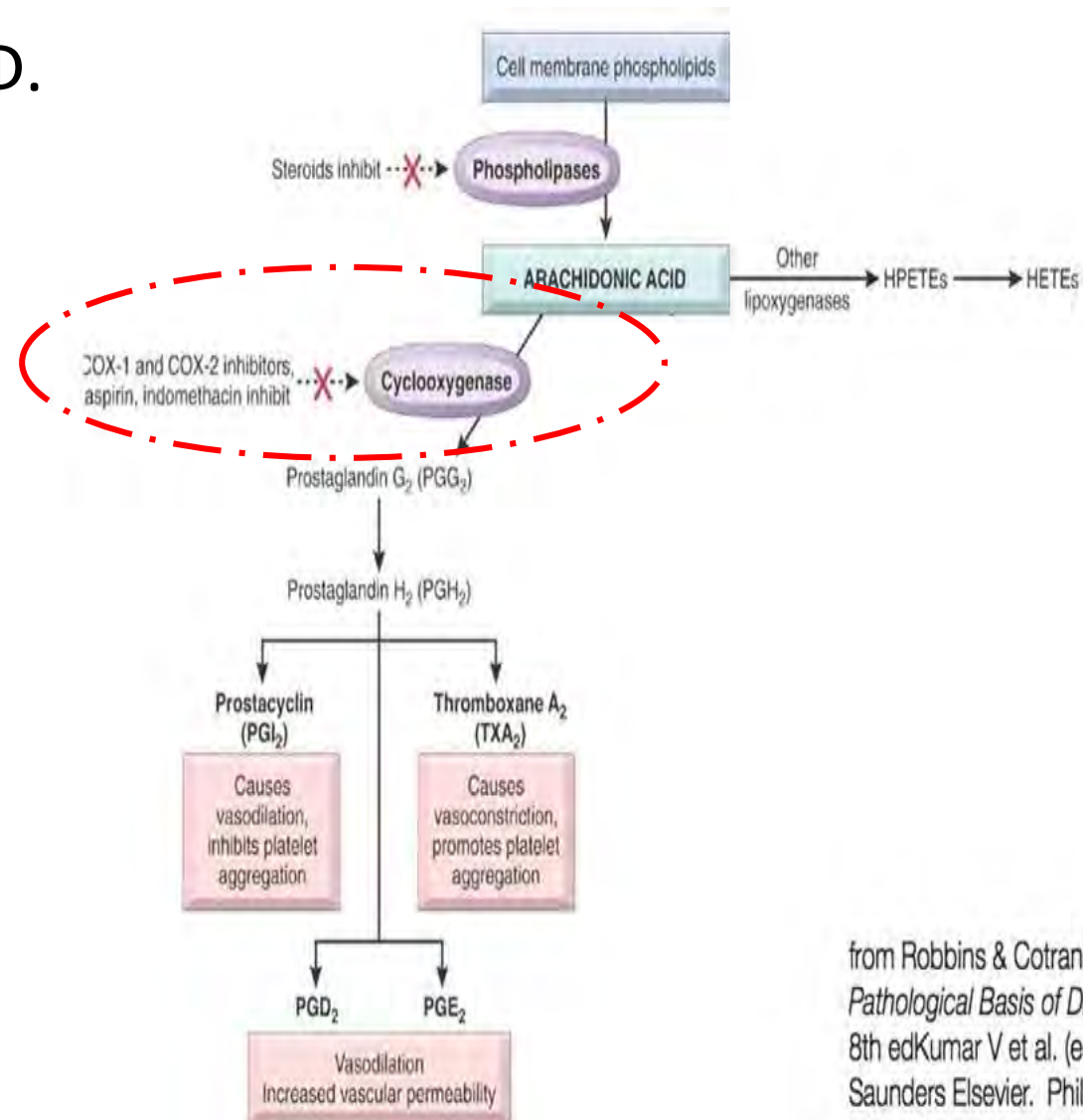
# Αιτιολογικοί παράγοντες

➤ Κνιδωση Επαγόμενη από Μ.Σ.Α.Φ.

➤ Μέσω της αναστολής COX-1

➤ Αναστολή σύνθεσης  
προσταγλαδινών

➤ Αύξηση Λευκοτριενίων



from Robbins & Cotran's  
*Pathological Basis of Disease*  
8th ed Kumar V et al. (eds).  
Saunders Elsevier. Philadelphia (2010)

# Αιτιολογικοί παράγοντες

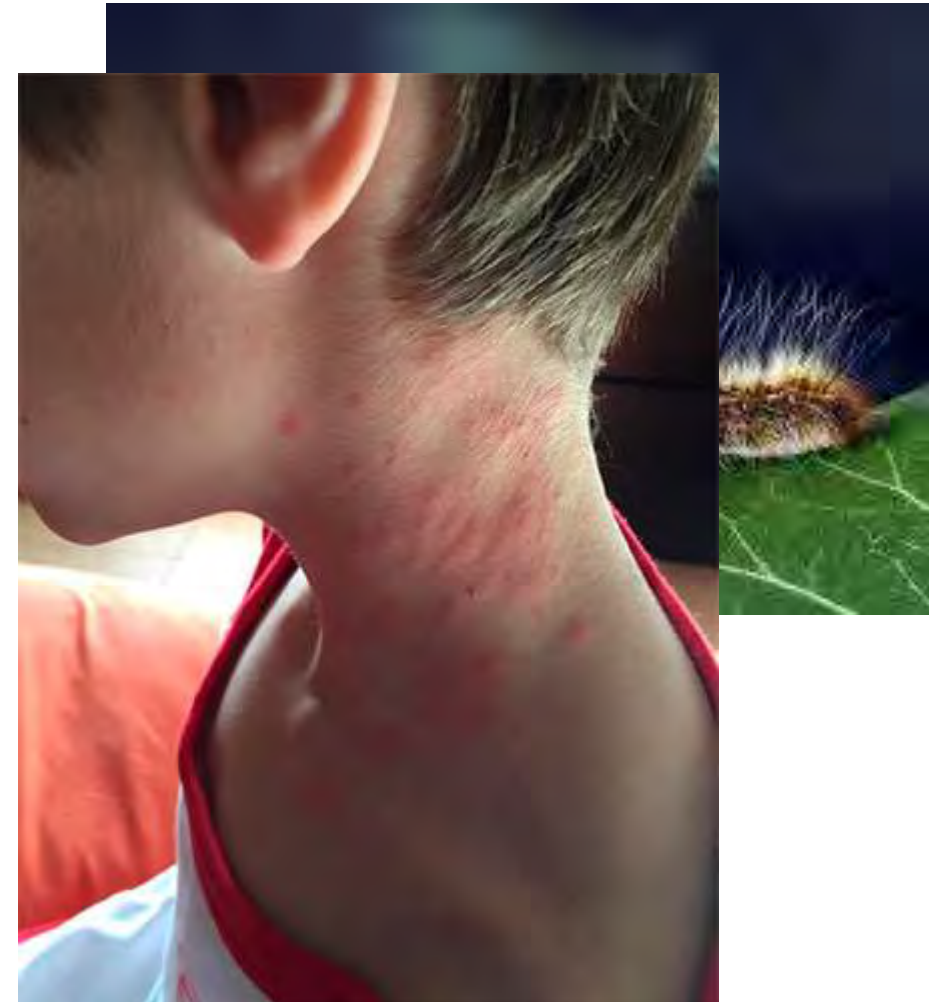
## ➤ Νυγμοί Εντομών





# Αιτιολογικοί παράγοντες

➤ Εξ επαφής



Φυσικές κνιδώσεις

***Δερμογραφισμός***



# Δερμογραφισμός



Χαρακτηρίζεται από την άμεση εμφάνιση πομφού περιβάλλουσας ερυθρότητας και συνοδού κνησμού κάθε φορά που θα ασκηθεί μηχανική πίεση στο δέρμα (π.χ. ξεσμός με τα νύχια).

# ***Χολινεργική κνίδωση***



# Χολινεργική κνίδωση

- Πρόκειται για τη δεύτερη πιο συχνή αιτία κνίδωσης από την επίδραση φυσικού αιτίου
- Οφείλεται στην αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος μετά από άσκηση, θερμό λουτρό, άγχος, κατανάλωση αλκοόλ ή καυτερών φαγητών
- Εμφάνιση μικρών βλατίδων, χωρίς ερυθρότητα που μπορεί να συνενώνονται κατά τόπους δημιουργώντας πομφούς που συρρέουν, ξεκινώντας από το λαιμό και το άνω τμήμα του κορμού και στη συνέχεια επεκτείνονται στα άκρα



# *Κνίδωση εκ ψύχους*



# Κνίδωση εκ ψύχους



- Είναι η τρίτη πιο συχνή μορφή κνίδωσης από φυσικά αίτια
- Έκθεση σε κρύο ερέθισμα
- Κρύος αέρας, το μπάνιο σε κρύα θάλασσα και η επαφή με ψυχρά αντικείμενα (μπουκάλι με κρύο νερό)

# Κνίδωση εκ ψύχου

- Κνίδωση μικρής διάρκειας σε περιοχή του δέρματος που εκτέθηκε στο κρύο
- Οίδημα (πρήξιμο) των χεριών σε πλύσιμο με κρύο νερό ή σε κράτημα ψυχρών αντικειμένων (π.χ. ποτήρι με πάγο)
- Οίδημα στα χείλη σε κατανάλωση παγωμένων υγρών, παγωτού κ.α







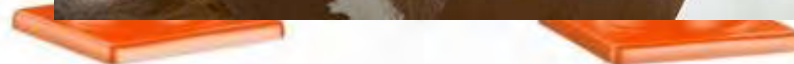
# Υδατογενής κνίδωση



Πρόκειται για πολύ σπάνια μορφή κνίδωσης κατά την οποία η επαφή με το νερό, **ανεξαρτήτως θερμοκρασίας**, προκαλεί την εμφάνιση μικρών βλατίδων και πομφών που διαρκούν για περίπου 1 ώρα και εξαφανίζονται.

# Κνίδωση εκ δονήσεως

Έκθεση σε μηχανικό ερέθισμα δόνησης



# Κνίδωση εκ δονήσεως

- Σπάνια μορφή φυσικής κνίδωσης
- Εμφανίζεται λίγα λεπτά μετά την εφαρμογή του ερεθίσματος με κνησμό, ερύθημα και οίδημα που κορυφώνονται εντός 4-6 ωρών και διαρκούν περίπου 24 ώρες



# *Ηλιακή κνίδωση*

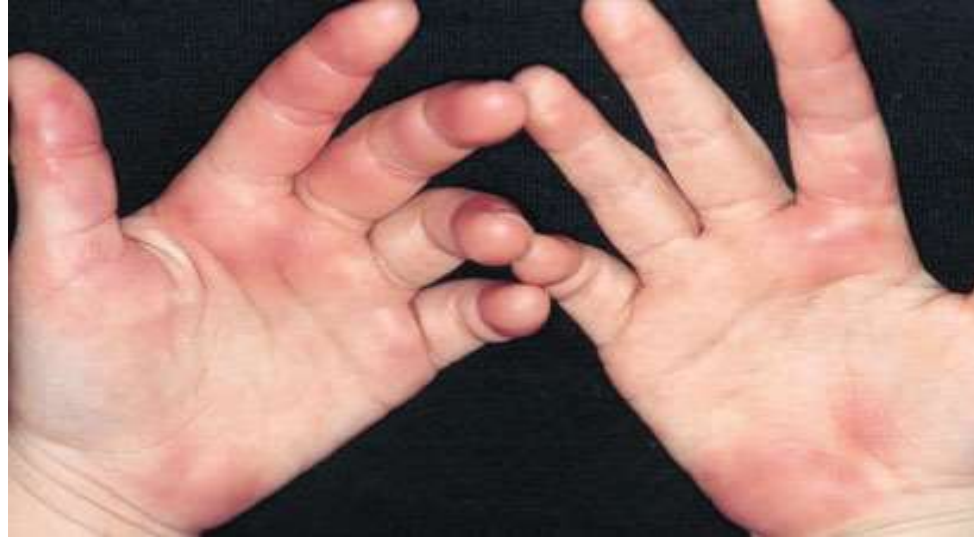


# Ηλιακή κνίδωση

- Σπάνια μορφή φυσικής κνίδωσης
- Σε λίγα λεπτά μετά από την έκθεση στον ήλιο, εμφανίζεται στα **ακάλυπτα σημεία** του σώματος ερύθημα, πομποί και οίδημα
- Συνήθως προσβάλλεται το πρόσωπο, το «V» του λαιμού και τα άνω άκρα.
- Είναι χαρακτηριστικό ότι το εξάνθημα σταματά απότομα εκεί που αρχίζει η προστασία από τα ρούχα.



# *Κνίδωση εκ πιέσεως*



# Κνίδωση εκ πίεσης



- Προκαλείται από ερέθισμα πίεσης και εκδηλώνεται 4-8 ώρες μετά από αυτό
- Εμφανίζεται οίδημα που ακολουθεί αδρά το σχήμα του αντικειμένου της πίεσης, είναι σκληρό σε σύσταση, επώδυνο και έχει συνοδό ερύθημα
- Το οίδημα παραμένει για χρόνο ως και 48 ώρες





**50%**

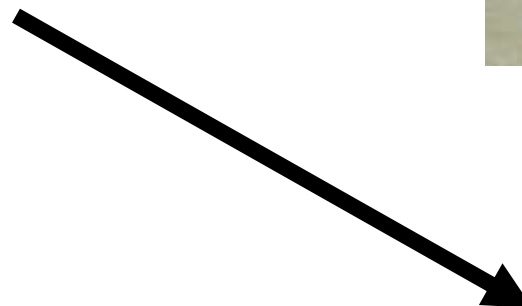
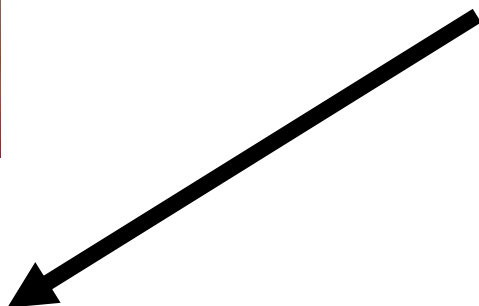
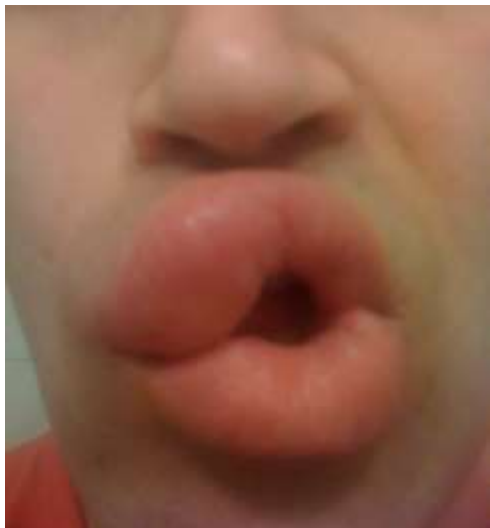


**36% CSU**

***ΑΟ χωρίς κνίδωση?***



# Αγγειοδραστικές ουσίες



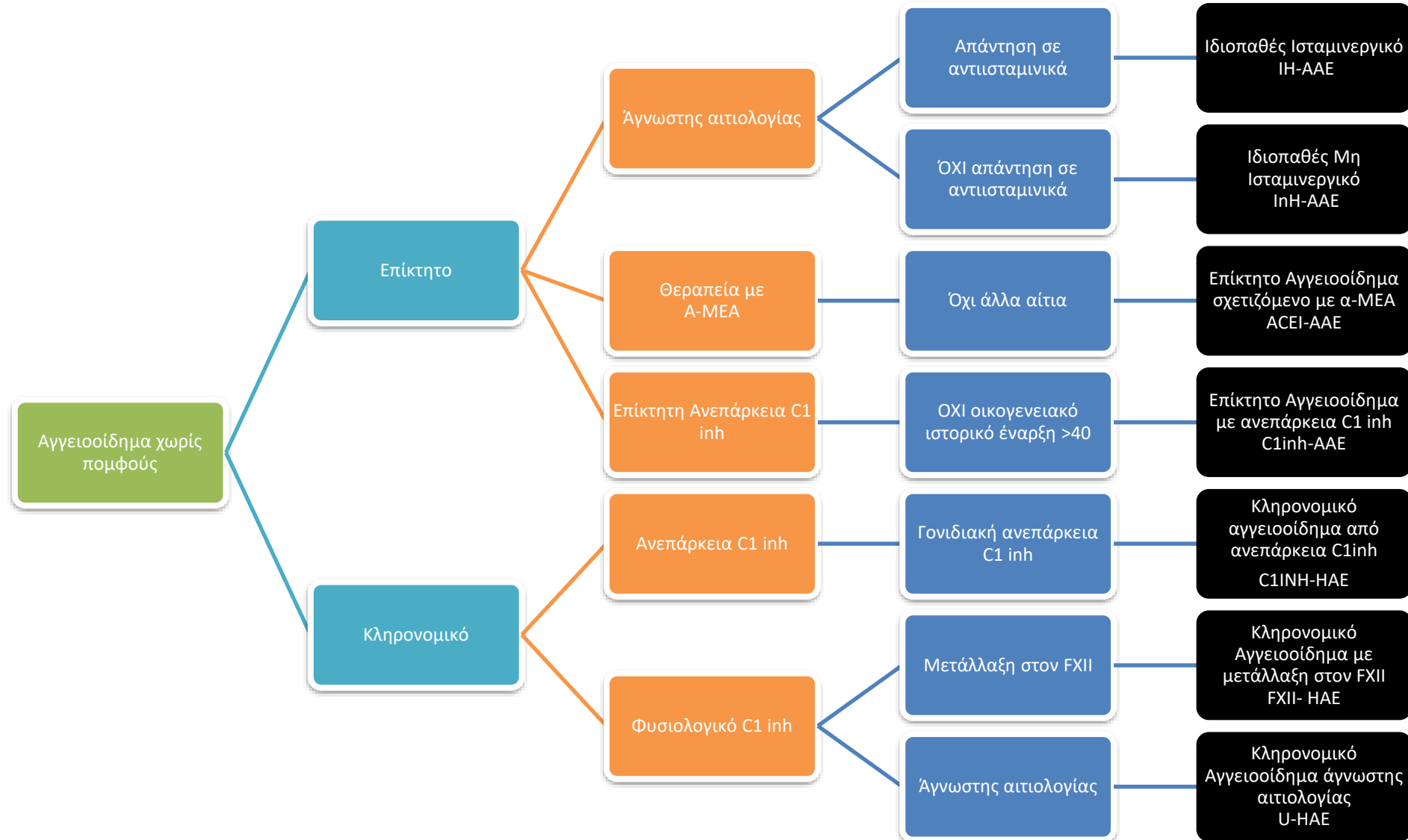
Ισταμίνη

Βραδυκινίνη

# Βραδυκινίνη Vs Ισταμίνη

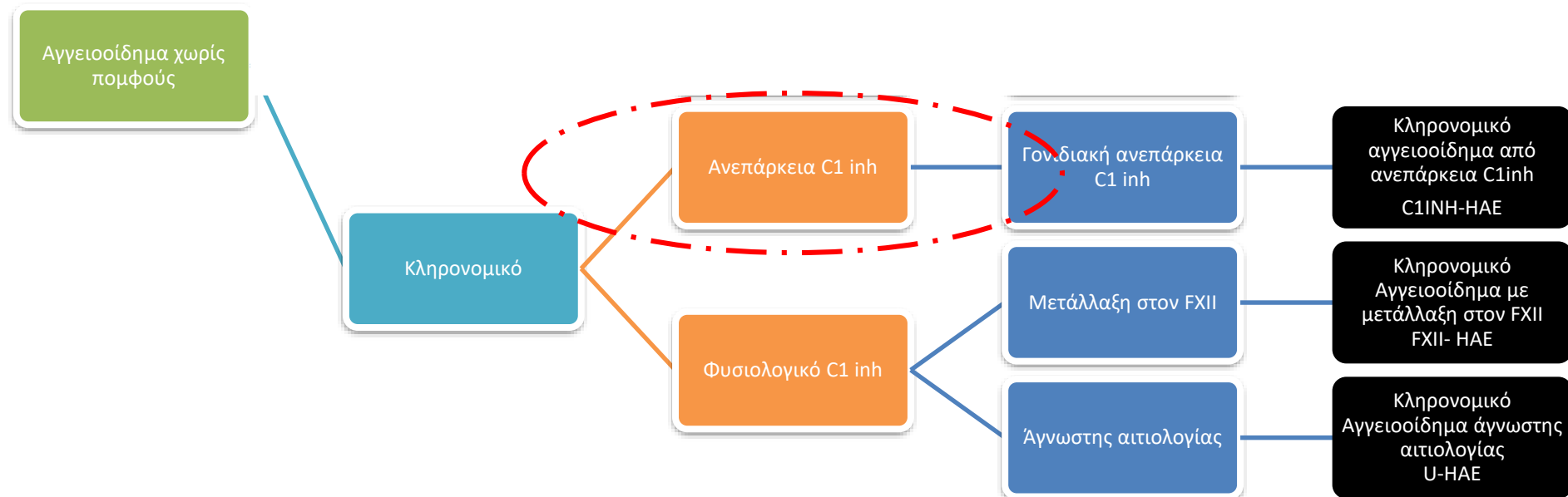
	Βραδυκινίνη	Ισταμίνη
Μέγεθος οιδήματος	Μεγαλύτερη	Μικρότερη
Διάρκεια	Μεγαλύτερη	Μικρότερη
Κοιλιακά Άλγη	Συχνά	Σπάνια
Ανταπόκριση σε αντιισταμινικά στεροειδή	Φτωχή	Εξαιρετική

# ΑΟ χωρίς κνίδωση?



# ΑΟ χωρίς κνίδωση?

## Κληρονομικές μορφές Αγγειοοιδήματος



# ***Κληρονομικό ΑΟ***

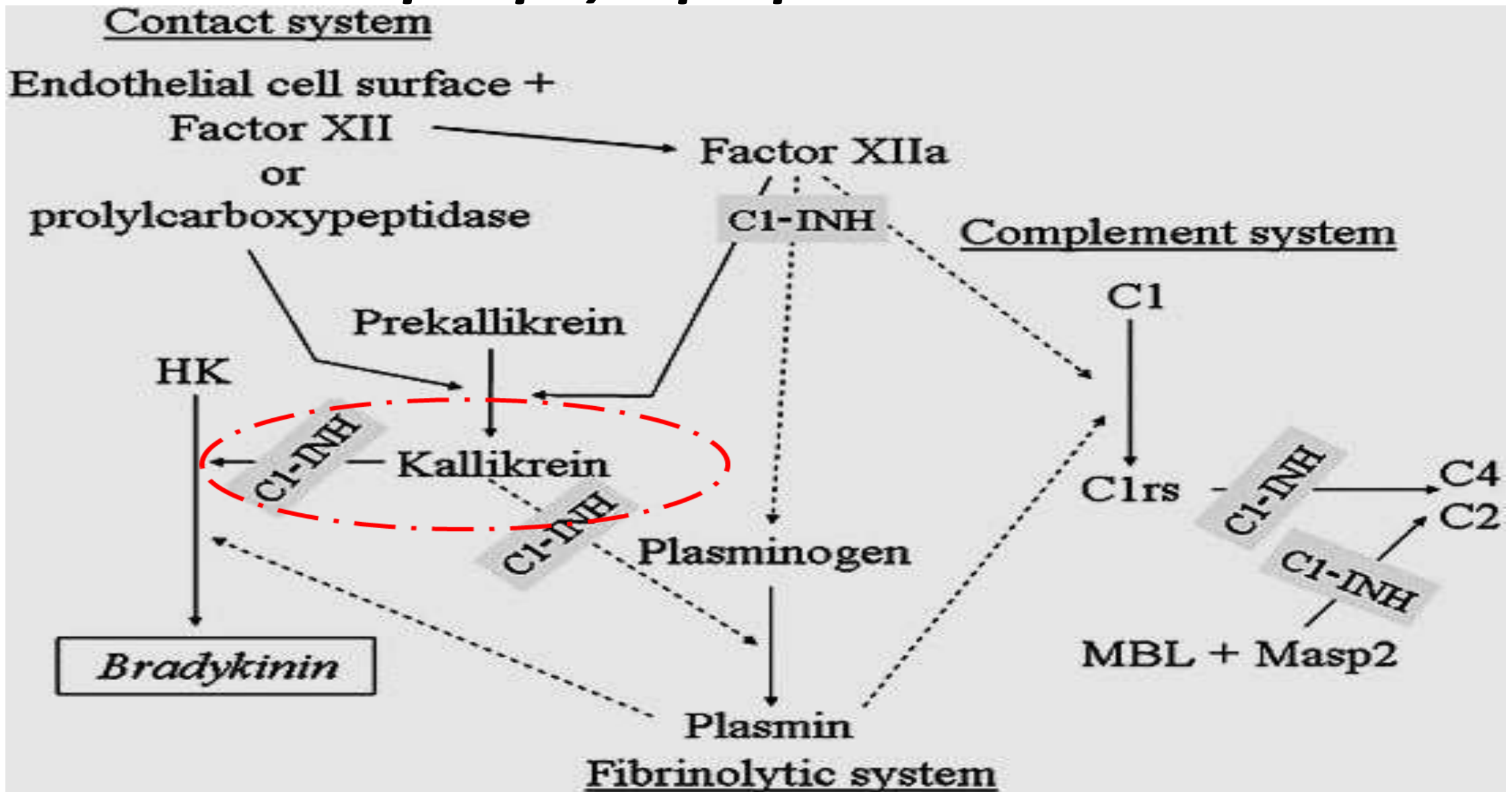
***Hereditary angioedema***

***C1-inh HAE I & II***





# Τι γνωρίζουμε για το C1-inh?



# Κληρονομικό ΑΟ

## C1-inh HAE I & II



- Συχνότητα εμφάνισης υπολογίζεται σε 1/10.000 – 1/50.000 άτομα
- **Τύπος I** (85%) υπάρχει ποσοτική μείωση του C1-inh
- **Τύπος II** λειτουργική διαταραχής του αναστολέα
- Κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα
- Οι de novo μεταλλάξεις παρατηρούνται στο 20-25% των ασθενών

# C1-inh-ΗΑΕ-Πρόδρομα συμπτώματα



**To cite:** Martinez-Saguer I and Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152411

# ***C1-inh-HAE συμπτώματα***

- Δεν υπάρχει συγκεκριμένη ηλικία 1<sup>ης</sup> εμφάνισης, (ασυμπτωματικοί μέχρι την εφηβεία)
- Το ΑΟ διαρκεί 2-5 ημέρες και είναι ασύμμετρο ανεξάρτητα από τη συμβατική θεραπεία
- Τα άκρα είναι η συνηθέστερη εντόπιση ΑΟ σε άτομα με τύπο I και II (μπορεί να είναι ιδιαίτερα επώδυνο και να προκληθεί διαταραχή της αιματικής κυκλοφορίας)

# ***C1-*inh*-HAE συμπτώματα***

- 90% των ασθενών έχουν υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος λόγω οιδήματος και παροδικής απόφραξης εντέρου ή οιδήματος στομάχου
- Μπορεί να ποικίλλει από ήπια ενοχλήματα έως έντονο άλγος, ναυτία, εμέτους, δυσκοιλιότητα (**μιμείται εικόνα οξείας κοιλίας**)

# C1-*inh*-ΗΑΕ: Εκλυτικοί παράγοντες

Παιδιά

triggering factors. The exploration of the study population identified menstrual cycle as the most common provoking factor (56.6%), followed by mental stress (39.4%), infection (36.8%), and menses (26.8%). In contrast, physical exertion (60.4%), pregnancy (56.6%), mechanical trauma (53.8%), pregnancy (39.4%), and menses (26.8%) are the most common triggering factors in adults. A proportion of

**50% ΤΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ**

# Διάγνωση



**Ποια βήματα  
ακολουθούμε?**

# ***Κλινικό Ιστορικό***





# Κλινικό Ιστορικό

- Συχνότητα
- Χρόνος
- Διάρκεια
- Πιθανά εκλυτικά αίτια
- Απαντούν στα αντισταμικά?



# Κλινικό Ιστορικό



- Χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων
- Διάρκεια των συμπτωμάτων
- Ημερήσια διακύμανση
- Εβδομαδιαία διακύμανση και σε σχέση με Σαββατοκύριακα, αργίες, διακοπές και ταξίδια
- Σχήμα, μέγεθος και κατανομή των εξανθημάτων

# Κλινικό Ιστορικό



- Συνύπαρξη αγγειοιδήματος
- Κνησμός ή άλγος
- Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό κνίδωσης ή ΑΟ
- Συνυπάρχουσα λοίμωξη και η φύση
- Ρόλος φυσικών παραγόντων
- Χρήση φαρμάκων

# ***Κλινικό Ιστορικό***



- Συσχέτιση με τροφές
- Άλλες ενασχολήσεις
- Προηγούμενες θεραπείες και ο βαθμός ανταπόκρισης σ' αυτές
- Προηγούμενος εργαστηριακός έλεγχος

# ***Κλινική εξέταση***





# Κνιδωτική αγγειίτιδα

- Μεγαλύτερη διάρκεια βλαβών >48 ωρες
- Συστημικά συμπτώματα
- Αυξημένη ΤΚΕ
- Μικροαιματοουρία
- Πιθανώς χαμηλές τιμές συμπληρώματος (C2, C3, C4)
- Αποχρωματισμός του δέρματος
- Διαγνωστική βιοψία



# Δερματική Μαστοκυτταρωση

- Βλάβες αυθόρμητες ή επαγόμενες από τριβή, θερμότητα, έκθεση στον ήλιο
- Θετικό σημείο Darier





# Τοξικο Ερυθημα

- Πιθανώς να εμφανίζει κνιδωτικά χαρακτηριστικά
- Μεγαλύτερη διάρκεια βλαβών



# Αντίδραση τύπου ορονοσίας

➤ X

➤ Λ

➤ C



Ο

➤ Υ





ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Types

Spontaneous urticaria

Extended diagnostic programme<sup>a</sup> (based on history)

Routine diagnostic tests (rec-

For identification of underlying causes or eliciting factors and for

What routine diagnostic measures should be performed in chronic spontaneous urticaria?

We recommend limited investigations. Basic tests include differential blood count and CRP and/or ESR. (consensus-based)

↑↑ >90% consensus

In CSU, we recommend performing further diagnostic measures based on the patient history and examination, especially in patients with long-standing and/or uncontrolled disease. (consensus-based)

gnostic  
licobacter  
m test);  
dies); (iv)  
e diet);

(v) concomitant CINDU, see below ; (vi) severe systemic diseases (eg, tryptase); (vii) other (eg, lesional skin biopsy)

Inducible urticaria	Cold urticaria	Cold provocation and threshold test <sup>c,d</sup>	Differential blood count and ESR or CRP, rule out other diseases, especially infections <sup>168</sup>
	Delayed pressure urticaria	Pressure test and threshold test <sup>c,d</sup>	None
	Heat urticaria	Heat provocation and threshold test <sup>c,d</sup>	None
	Solar urticaria	UV and visible light of different wavelengths and threshold test <sup>c</sup>	Rule out other light-induced dermatoses
	Symptomatic dermographism	Elicit dermographism and threshold test <sup>c,d</sup>	Differential blood count, ESR or CRP
	Vibratory angioedema	Test with vibration, for example Vortex or mixer <sup>d</sup>	None
	Aquagenic urticaria	Provocation testing <sup>d</sup>	None
	Cholinergic urticaria	Provocation and threshold testing <sup>d</sup>	None
	Contact urticaria	Provocation testing <sup>d</sup>	None

# Οι Ειδικές δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού και οι sIgE



Επιβεβαίωση της διάγνωσης της οξείας κνίδωσης που προκύπτει από αλλεργικές αντιδράσεις (τύπου I)

# ***Αντιμετώπιση***



# Στόχος της θεραπείας

➤ Αναγνώριση



...ΥΠΙΚΟΙ

...γής





Costs	Side Effects	Therapy	Treatment Duration
		↓ First Line	
Very low (<1 €/d)	Very low	New generation H <sub>1</sub> -antihistamine (where available)	2 weeks
		↓ Second Line	
Low (<5 €/d)	Very low	Increased dosage up to fourfold	1-4 weeks
		↓ Third Line	
Low	Very low	Possible alternative nonsedating antihistamine	1-4 weeks
Low	Very low	Add on: leukotriene receptor antagonist	1-4 weeks
Medium (<10 €/d)	Medium	Systemic corticosteroid (only 3-7 days short course!)	3-7 days
		↓ Fourth Line	
Very low	Very low	H <sub>2</sub> -antihistamine	
Medium	Medium	Cyclosporin A	
Very low	Medium	Dapsone	
High (>10 €/d)	Very low	Omalizumab	

Table 1. Absorption pharmacokinetics of some antihistamines.

Generation	Drug	Tmax*(hours)	Time to action (hours)**
First	Chlorpheniramine	2.8±0.8	3
	Diphenhydramine	1.7±1.0	2
	Doxepin	2	na <sup>#</sup>
	Hydroxyzine	2.1±0.4	2
Second	bilastine		
	Acrivastine	1.4±0.4	1
	Ketotifen	3.6±1.6	na
	Cetirizine	1.0±0.5	1
	Loratadine/	1.2±0.3	2
	Decarboethoxyloratadine***	1.5±0.7	2
	Ebastine/Carebastine***	2.6±5.7	2
	Fexofenadine	2.6	2
	Mizolastine	1.5	1
	Levocetirizine	0.8±0.5	1
	Desloratadine	1-3	2
Rupatadine	0.75	2	

\* Time elapsed from administration via the oral route to maximum plasma concentration; \*\* Based on papule and erythema testing; \*\*\* Principal active metabolite. # na, not available. Modified from reference 1.

Should different 2<sup>nd</sup>-generation H<sub>1</sub>-antihistamines be used at the same time?

We recommend  
antihistamines

If there is no improvement, should higher than fourfold doses of 2<sup>nd</sup>-generation H<sub>1</sub>-antihistamines be used?

We recommend against using higher than fourfold

We recommend against the long-term use of systemic glucocorticosteroids in CU. (consensus-based)	↓↓	>90% consensus
--	----	----------------

We suggest considering a short course of systemic glucocorticosteroids in patients with an acute exacerbation of CU. (consensus-based)	↑	>90% consensus
--	---	----------------

Table 1. Routes of excretion of the principal second generation antihistamines and their use in kidney failure (RI)

Drug	Faecal excretion	Renal excretion	Comments
Bilastine	67%	33%	Not necessary. Avoid the concomitant administration of bilastine and P-gp inhibitors in patients with moderate or serious kidney failure.
Desloratadine	47%	45%	Use with precaution in serious kidney failure
Ebastine		66%	No need to adjust the dose
Fexofenadine	80%	11%	No need to adjust the dose
Levocetirizine	13%	85%	Adjust the dose according to the creatinine clearance function. Contraindicated if <10 ml/min
Mizolastine	84-95%	8-15%	Not specified
Rupatadine	61%	35%	Not recommended through lack of experience

Table 2. Liver metabolism of the principal second generation antihistamines and possible interactions through this mechanism

Drug	Liver metabolism	Pharmacological interactions	Adjustment of dose in H1
Bilastine	No	No	Not necessary
Desloratadine	Very extensive to 3 -hydroxydesloratadine	Improbable	Not necessary
Ebastine	Yes, carebastine CYP3A4, CYP2J and CYP4F	Yes	Not necessary in mild and moderate HI In serious HI do not administer more than 10 mg
Fexofenadine	5%	No	Not necessary
Levocetirizine	14 %	Improbable	Not necessary
Mizolastine	More than 65% Principally UGT, CYP3A4	Yes	Contraindicated in serious HI
Rupatadine	Extensive liver metabolism (desloratadine) CYP3A4, biliary elimination	Yes	Not recommended through lack of experience

Abbreviation: UGT: glucuronosyltransferases. HI: Hepatic insufficiency. CYP: cytochrome P.

# Συμπερασματικά





- Η κνίδωση χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες, κνησμώδεις βλάβες που συνήθως υποχωρούν μέσα σε 24ώρες
- ΑΟ 40%
- $\frac{1}{4}$  θα έχει ένα επεισόδιο
- Παιδιά 57% ιογενείς λοιμώξεις
- Οξεία/χρόνια κνίδωση



- Διάγνωση οφείλεται κυρίως στο λεπτομερές ιστορικό
- Τα αντιισταμινικά 2<sup>ης</sup> γενιάς
- Μπορούμε και να τετραπλασιάσουμε
- Όχι παράλληλα 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γενιάς
- Κορτιζόνη 3-5 ημέρες εφόσον δεν ανταποκρίνεται



