

Χρόνια Κνίδωση και Θυρεοειδική αυτοάνοσος. Τι νεότερο?

Σταμάτιος Βαρθολομαίος ¹
Μαρία Κούρκουλου ²

¹ Αλλεργιολόγος

² Ενδοκρινολόγος

Περίληψη: Η Χρόνια Κνίδωση είναι ένα σχετικά συχνό νόσημα, στις περισσότερες περιπτώσεις αυτοπεριοριζόμενο. Η επίμονη Χρόνια Κνίδωση χρήζει κλινικής και εργαστηριακής διερεύνησης για υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα. Το συχνότερο υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα στην επίμονη Χρόνια Κνίδωση είναι οι αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες.

Εισαγωγή

Η Κνίδωση είναι μια συχνή δερματοπάθεια η οποία χαρακτηρίζεται από πομφούς, κνησμό και ερύθημα που διαρκούν συνήθως λίγες ώρες. Η οξεία μορφή της αφορά το 20% του πληθυσμού στη διάρκεια της ζωής του¹ και η χρόνια μορφή της το 1% του πληθυσμού³.

Ταξινόμηση

Η Κνίδωση μπορεί να ταξινομηθεί ως προς τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων της και ως προς την υποκείμενη αιτιολογία της.

Ανάλογα με τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων της χαρακτηρίζεται ως Οξεία Κνίδωση, αν η παρουσία των πομφών διαρκεί λιγότερο από έξι εβδομάδες, ή Χρόνια Κνίδωση, αν η παρουσία των πομφών είναι καθημερινή ή σχεδόν καθημερινή και διαρκεί πάνω από έξι εβδομάδες.

Η Χρόνια κνίδωση μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω, χρησιμοποιώντας πρόσθετα κριτήρια, ως Φυσική Κνίδωση, της οποίας τα αίτια είναι σαφή φυσικά ερεθίσματα, όπως το κρύο, η πίεση, η τριβή, η έκθεση στον ήλιο και αφορά περίπου το 20% των πασχόντων από Χρόνια κνίδωση και ως Χρόνια Ιδιοπαθής Κνίδωση².

Η Χρόνια Ιδιοπαθής Κνίδωση ταξινομείται περαιτέρω, ως προς την υποκείμενη αιτιολογία της, σε Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση, χωρίς υποκείμενη αιτιολογία και σε Χρόνια Αυτοάνοση Κνίδωση, με αιτιολογία υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα^{3,4}.

Λέξεις κλειδιά :

Χρόνια Κνίδωση, Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα

Πρόγνωση

Η Χρόνια Κνίδωση είναι, στις περισσότερες των περιπτώσεων, ένα νόσημα με μέση διάρκεια 2 έως 5 έτη συνήθως αυτοπεριοριζόμενο. Αυτόματη ύφεση παρατηρείται σε 1 έτος από την εμφάνιση της στο 30% -50% των ασθενών, στους οποίους δεν ανευρίσκεται εκλυτικό αίτιο. Παράγοντες που προδιαθέτουν για μεγαλύτερη διάρκεια και επιμονή της νόσου είναι η παρουσία αγγειοοιδήματος, η θετική δοκιμασία αυτόλογου ορού, καθώς και οι αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες^{3,5}.

Χρόνια κνίδωση και αυτοάνοσα νοσήματα

Αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων έχει παρατηρηθεί στο 30% έως 40% των ασθενών με Χρόνια Κνίδωση^{7,13,14}. Η αυξημένη αυτή συχνότητα επιβεβαιώθηκε πρόσφατα σε μελέτη του 2012 από το Ισραήλ, των Confino-Cohen et al. Η μελέτη αφορούσε 13.00 ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση στους οποίους παρατηρήθηκε, σε σχέση με ομάδα ελέγχου 10.00 ασθενών, αυξημένος επιπολασμός νοσημάτων, όπως Αυτοάνοσες Θυρεοειδοπάθειες, με συχνότερη τη Θυρεοειδίτιδα Hashimoto, Κοιλιοκάκη, Σύνδρομο Sjogren, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1⁶.

Χρόνια κνίδωση και διαταραχές του θυρεοειδούς

Η συσχέτιση της Αυτοάνοσης Θυρεοειδίτιδας σε ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση παρατηρήθηκε από τους Leznoff et al ήδη από τη δεκαετία του 1980, όπου 12 από τους 182 ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν θετικά αντιμικροσωμιακά (έναντι υπεροξειδάσης) αντισώματα, οι συγγραφείς τότε υπέθεσαν την ύπαρξη ενός νέου συνδρόμου, του συνδρόμου Αυτοάνοσης Θυρεοειδίτιδας και Χρόνιας Κνίδωσης⁷.

Η παρουσία αντιθυρεοσφαιρικών αντισωμάτων (anti TG) και αντιμικροσωμιακών αντισωμάτων (anti TPO), ακόμη και σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς, συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επίμονης Χρόνιας Κνίδωσης, η οποία ανταποκρίνεται λιγότερο στη θεραπεία με αντιισταμινικά, όπως δείχνουν παλιότερες αλλά και νεότερες μελέτες^{3,7,8,9}.

Η συχνότερα εμφανιζόμενη Αυτοάνοση Θυρεοειδοπάθεια σε ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, υπάρχουν όμως και αναφορές περιστατικών με νόσο του Graves^{6,10,11}.

Υπάρχει επίσης αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού (9,8%) και υπερθυρεοειδισμού (2,6%) στους ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση, η οποία είναι τουλάχιστον διπλάσια από αυτήν του γενικού πληθυσμού, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη των Confino-Cohen et al από το Ισραήλ 2012⁶.

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός

Όπως αποδείχθηκε από τις μελέτες των Kaplan, Greaves και συνεργατών^{12,13,14} ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με Χρόνια Κνίδωση, που κυμαίνεται από 30% έως 60%, έχουν λειτουργικά αυτοαντισώματα τύπου IgG έναντι της IgE ή έναντι του υποδοχέα υψηλής συγγένειας της IgE (FcεR1a). Ως γνωστόν ο υποδοχέας υψηλής συγγένειας της IgE (FcεR1a) εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των μαστοκυττάρων του δέρματος και των βασεοφίλων και η ενεργοποίηση του προκαλεί την αποκοκκίωσή τους.

Στη μελέτη του ο Kaplan το 2009 κατέδειξε ότι 30%-40% των ασθενών έχουν αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα υψηλής συγγένειας της IgE (FcεR1a) και 10% έναντι της IgE¹⁴.

Τα αυτοαντισώματα anti-FcεR1a, συνδεδεμένα απευθείας με τους υποδοχείς υψηλής συγγένειας της IgE (FcεR1a) ή τα μόρια της IgE, που είναι συνδεδεμένα στους υποδοχείς, "γεφυρώνουν" δύο γειτονικά μόρια υποδοχέων και προκαλούν την ενεργοποίηση του μαστοκυττάρου και του βασεόφιλου. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί στην αποκοκκίωση και την απελευθέρωση της ισταμίνης, κυτταροκινών, χημειοκινών και των λοιπών μεσολαβητών της κνίδωσης. Μεσολαβητές που με τη σειρά τους επάγουν την κλινική εικόνα της κνίδωσης, δηλαδή την εμφάνιση των πομφών, του ερυθήματος, του κνησμού και του αγγειοοιδήματος.

Το υψηλό ποσοστό των IgG anti-FcεR1a αντισωμάτων και των θυρεοειδικών αντιμικροσωμιακών αντισωμάτων (anti TPO) που ανιχνεύονται σε ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση, δεν μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία ενός κοινού επιτόπου του υποδοχέα ο οποίος αναγνωρίζεται και από τα δύο αυτά είδη αυτοαντισωμάτων, είναι πιθανότερο όμως να οφείλεται σε μια γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου, την οποία μοιράζονται οι ασθενείς με αυτές τις δύο νόσους (Χρόνια Κνίδωση και Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα).

Υπέρ της ερμηνείας αυτής είναι οι μελέτες των O'Donnell et al και Calamita et al^{15,16} που καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς με χρόνια κνίδωση εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα έκφρασης HLA-DR και HLA-DQ αλληλίων που χαρακτηριστικά σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα.

Συμπέρασμα

Τα τελευταία χρόνια, αν και απορρίφθηκε το προτεινόμενο από τον Leznoff σύνδρομο Αυτοάνοσης Θυρεοειδίτιδας και Χρόνιας Κνίδωσης, όλο και περισσότερες μελέτες συσχετίζουν τη Θυρεοειδική Αυτοανοσία με την Χρόνια Κνίδωση. Πρόκειται για τη Χρόνια Αυτοάνοση Κνίδωση με κλινική εικόνα ιδιαίτερα επίμονη ως προς τα συμπτώματα, βασανιστική για τον ασθενή και δύσκολα ανταποκρινόμενη στην αντιισταμινική αγωγή στην συνήθη δοσολογία. Παρότι χρειάζονται ακόμη μεγαλύτερες και καλύτερες μελέτες, καθώς και καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, θα πρέπει οπωσδήποτε να ελέγχεται η πιθανότητα ύπαρξης υποκείμενης Αυτοάνοσης Θυρεοειδίτιδας στους ασθενείς με Χρόνια Κνίδωση, ώστε να γίνει τυχόν πρώιμη διάγνωση και να λάβουν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, όπως προτείνεται και από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την κνίδωση¹⁷.

Summary

Chronic Urticaria and Thyroid Autoimmunity.

What new?

Stamatios Vartholomaios Allergist

Maria Kourkoulou Endocrinologist

Chronic Urticaria is a relatively common disease in most cases self-limiting. Persistent Chronic Urticaria requires clinical and laboratory investigation for underlying autoimmune disease. The most frequent underlying autoimmune disease in Chronic Autoimmune Urticaria is Autoimmune Thyroiditis.

Key words: Chronic Urticaria, Autoimmune Thyroiditis

Βιβλιογραφία

- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332(26):1767–72.
- Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias –EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64(12):1715–21
- A. S. Saini, Chronic Spontaneous Urticaria: Etiology and Pathogenesis, *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Volume 34, Issue 1, February 2014, Pages 33-52
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAA-CI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64(10):1417–26
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59(8):869–73
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1307–13
- Leznoff A, Josse RG, Denberg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636–40.
- Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(5):408–12.
- Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):218.
- Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity: Experience of a single center. *Dermatoendocrinology* 2011;3(4):255-258. doi:10.4161/derm.3.4.17066.
- Bansal AS, Hayman GR. Graves disease associated with chronic idiopathic urticaria: 2 case reports. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):54-6
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465–74.
- Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:134–43.
- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):777–87
- O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen type 11 associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853–8.
- Calamita Z, Calamita AB. HLA in patients with chronic spontaneous urticaria who are positive for anti-thyroid antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:661–2
- The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update Bernstein, Jonathan A. Craig, Timothy Bernstein, David I. et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 133, Issue 5, 1270 - 1277.e66