

Διαφορική διάγνωση μονήρους οζιδίου τριχωτού κεφαλής

Ράλλης Ε.

Καρανικόλα Ε.

Οικονομίδου Α.

Δερματολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Περίληψη

Με το όρο οζίδιο εννοούμε μία περιγεγραμμένη, ψηλαφητή, επηρμένη, σφαιρική, στερεάς σύστασης βλάβη του δέρματος με διάμετρο συνήθως μεγαλύτερη του ενός εκατοστού. Η παρουσία μονήρους οζιδίου στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο αριθμό παθήσεων και για να τεθεί η σωστή διάγνωση απαιτείται προσεκτική κλινική εξέταση, πλήρες ιστορικό και συχνά βιοψία ή αφαίρεση και ιστολογική εξέταση της βλάβης. Σε αυτό το άρθρο ανασκοπούνται οι παθήσεις εκείνες που μπορεί να εκδηλωθούν με μονήρες οζίδιο τριχωτού κεφαλής και παρουσιάζονται αναλυτικότερα οι κλινικές εκδηλώσεις και τα ιστολογικά ευρήματα των συχνότερων από αυτές.

Differential Diagnosis of Solitary Nodule of the Scalp

Rallis E., Karanikola E., Oikonomidou A.

Summary

A nodule is a circumscribed, palpable, spherical, solid skin lesion, usually larger than 1cm in diameter. The presence of a solitary nodule on the scalp may represent a manifestation of numerous diseases. To achieve a correct diagnosis, history, careful physical examination, biopsy and/or excision and histopathologic examination are necessary. In this article, we present the dermatoses that may with a solitary scalp nodule and we review the clinical manifestations and histopathological findings of the most common.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Οζίδιο, τριχωτό κεφαλής, διαφορική διάγνωση

KEY WORDS • Nodule, scalp, differential diagnosis

ΟΡΙΣΜΟΙ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οζίδιο αποτελεί μια πρωτογενή στοιχειώδη βλάβη του δέρματος που ορίζεται ως ψηλάφητο, σαφώς αφορισμένο, συμπαγές, στρογγύλο ή ελλειψοειδές έπαρμα.

Η διάκριση του οζιδίου από τη βλατίδα, κλινικά, δεν είναι σαφής και εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Πολλοί μελετητές πιστεύουν ότι στηρίζεται μάλλον στο βάθος της εντόπισης και τη δυνατότητα ψηλάφησης της βλάβης,¹ άλλοι στο σχήμα της βλάβης (το οζίδιο έχει σφαιρικό σχήμα) ενώ

άλλοι θεωρούν ότι η διαφορά των δύο εντοπίζεται στη διάμετρο.² Με βάση την τελευταία άποψη, το οζίδιο είναι βλάβη με διάμετρο μεγαλύτερη των 0,5 cm σε αντίθεση με τη βλατίδα που έχει διάμετρο μικρότερη των 0,5 cm.² Δεδομένου όμως ότι εξακολουθεί να μην είναι εύκολη η διάκριση των οζιδίων από τις μεγάλες βλατίδες ή τους μικρούς όγκους, το μέγεθος των βλαβών δεν φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο κριτήριο για τον ορισμό ενός οζιδίου.

Οι όροι όγκος και φύμα, αν και σε πολλά συγγράμματα διαχωρίζονται από τον όρο οζίδιο, σε άλλα αναφέρουν ότι είναι συνώνυμα αυτού.¹ Για την α-

κρίβεια, κάθε ευμέγεθες οζίδιο μπορεί να περιγραφεί σαν όγκος, ενώ το φύμα θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στα δερμο-υποδερμικά οζίδια.^{3,4} Το ίδιο ισχύει και για τον όρο κομμώμα, ο οποίος χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει τα κοκκιωματώδη οζίδια της τριτόγονου σύφιλης.¹

ΤΥΠΟΙ ΟΖΙΔΙΩΝ

Ανάλογα με τα ανατομικά στοιχεία του δέρματος που πρωτογενώς προσβάλλονται, τα οζίδια διακρίνονται σε 5 τύπους:¹

- α. Επιδερμικά (epidermal),
- β. Δερμο-επιδερμικά (epidermal-dermal),
- γ. Χοριακά (dermal),
- δ. Δερμο-υποδερμικά (dermal-subdermal) και
- ε. Υποδόρια (subcutaneous).

Έτσι, για παράδειγμα, επιδερμικά οζίδια είναι τα κερατοακανθώματα ή οι ακροχόρδονες, δερμο-επιδερμικό είναι το κακόηθες μελάνωμα και ορισμένοι μικτοί σπίλοι, χοριακά θεωρούνται τα δερματοϊνώματα και τα δακτυλιοειδή κοκκιώματα. Το οζώδες ερύθημα αποτελεί δερμο-υποδερμικό οζίδιο, ενώ τα λιπώματα είναι υποδόρια οζίδια.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η εμφάνιση οζιδίων στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα αφού στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται συνήθεις και ασυνήθεις δερματοπάθειες και συστηματικά νοσήματα. Και ενώ η παρουσία πολυάριθμων βλαβών μπορεί να είναι περισσότερο χρήσιμη στην κλινική διάγνωση, η ύπαρξη ενός μόνο οζιδίου στο τριχωτό της κεφαλής αποτελεί ένα σημαντικό και συχνά δυσεπίλυτο πρόβλημα.

Οι παθήσεις που εκδηλώνονται με μονήρες οζίδιο του τριχωτού της κεφαλής αναγράφονται στον Πίνακα 1. Για λόγους ευκολίας και καλύτερης κατανόησης, διακρίνονται σε:

- α. Κακόηθες νεοπλάσματα,
- β. Σπίλους,
- γ. Κύστεις,
- δ. Καλοήθες νεοπλάσματα και,
- ε. Διάφορες.

Ορισμένες από αυτές τις παθήσεις εκδηλώνονται κατά κύριο λόγο με μονήρες οζίδιο τριχωτού κεφα-

Πίνακας 1

Δερματοπάθειες με κλινική εικόνα μονήρους οζιδίου τριχωτού κεφαλής

Κακόηθες Νεοπλάσματα

- Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα
- Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα
- Κακόηθες μελάνωμα (οζώδες)
- Μετάσταση από Ca εσωτερικού οργάνου
- Σάρκωμα Kaposi
- Σμηγματογόνο επιθηλίωμα
- Β-κυτταρικό λέμφωμα
- Τ-κυτταρικό λέμφωμα
- Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel
- Αγγειοσάρκωμα
- Βλενώδες πλεξοειδές ινοϊστικοκυτταρικό νεόπλασμα*
- Καρκίνωμα των ιδρωτοποιών αδένων (σπειραδενοκαρκίνωμα) του τριχωτού της κεφαλής*
- Εκκρινές πόρωμα*
- Εππρημένο δερματοϊνοσάρκωμα*
- Εξωμιαστική νόσος του Paget*

Σπίλοι

- Κυανούς σπίλος
- Νεανικό ξανθοκοκκίωμα
- Αποκρινής σπίλος

Κύστεις

- Τριχική
- Επιδερμοειδής
- Δερμοειδής

Καλοήθες Νεοπλάσματα

- Κερατοακάνθωμα
- Κυλίνδρωμα
- Αποκρινές υδροκύστωμα
- Νευρίνωμα
- Λίπωμα
- Σμηγματογόνο αδένωμα
- Τριχοθυλακίωμα
- Χονδρώδες συρίγγωμα
- Θηλώδες συριγγοκυσταδένωμα
- Ενδοαγγειακή θηλώδης ενδοθηλιακή υπερπλασία (όγκος του Masson)
- Δερματικό μπιγγίωμα*

Διάφορα

- Πυογόνο κοκκίωμα
- Σαρκοείδωση
- Υποδόριο δακτυλιοειδές κοκκίωμα
- Νεανική ρευματοειδής αρθρίτις (ρευματικά οζίδια)*
- Ιστικοκυττάρωση X (N. Letterer-Siwe)
- Δερματική λείσημανιαση
- Αγγειολεμφοειδής υπερπλασία με πωσινοφιλία
- Δερματική κοκκιδιοειδομύκωση*
- Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος της παιδικής ηλικίας*
- Εγκεφαλική ετεροτοπία*

Σχόλιο: Οι παθήσεις με αστερίσκο αποτελούν μεμονωμένες αναφορές

λής, όπως π.χ. το κυλίνδρωμα, άλλες εμφανίζουν σπανιότερα ένα οζίδιο, ενώ για ορισμένες υπάρχουν απλώς μεμονωμένες αναφορές. Παρακάτω, θα αναφερθούν οι συχνότερες εξ' αυτών και θα περιγραφεί, σε γενικές γραμμές, η κλινική τους εικόνα και τα ιστολογικά ευρήματα, στοιχεία με τα οποία θα γίνει και η διαφορική τους διάγνωση.

1. Τριχική κύστη (trichilemmal cyst)

Αποτελεί μία κληρονομούμενη κατάσταση που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό κυρίαρχο τύπο και έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση κύστεων, που προέρχονται από το εξωτερικό έλυτρο του τριχικού θυλάκου. Είναι η δεύτερη σε συχνότητα δερματική κύστη, μετά την επιδερμοειδή και στο 90% των περιπτώσεων εμφανίζεται στο τριχωτό της κεφαλής και σπανιότερα στον τράχηλο και το πρόσωπο.⁵

Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός ευκίνητου, ομαλού, συμπαγούς δερματικού οζιδίου, στρογγύλου σχήματος και διαμέτρου 0,5-5 cm, περίπου. Είναι παρόμοια με την επιδερμοειδή κύστη, χωρίς όμως να παρουσιάζει κεντρική οπή.⁴ Το δέρμα που καλύπτει την τριχική κύστη είναι συνήθως φυσιολογικό, ωστόσο στις μεγαλύτερες κύστες μπορεί να είναι ατροφικό και οι τρίχες να απουσιάζουν. Συχνότερα παρουσιάζεται σε γυναίκες ενώ στο 70% των περιπτώσεων δεν εκδηλώνεται σαν μονήρης αλλά με την μορφή πολλαπλών βλαβών.⁶ Σαν επιπλοκή, η κύστη μπορεί να επιμολυνθεί και να διαπυηθεί.

Μια σπάνια παραλλαγή της νόσου είναι ο “αναπτυσσόμενος τριχικός όγκος” (proliferating trichilemmal tumor) που παρατηρείται συχνά στους ηλικιωμένους και χαρακτηρίζεται από προοδευτικά αυξανόμενη κύστη που εξελκείται και είναι παρόμοια κλινικά με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.¹

Ιστολογικά, το τοίχωμα της κύστης προέρχεται, όπως προαναφέρθηκε, από το εξωτερικό έλυτρο του τριχικού θυλάκου και αποτελείται από επιδερμικά κύτταρα που τείνουν να γίνουν κυβοειδή, χωρίς διακριτές μεσοκυτταρίες γέφυρες ενώ επίσης παρατηρείται μία εξωτερική στοιβάδα από μικρά κύτταρα με πασαλοειδή διάταξη.

Το περιεχόμενο της κύστης αποτελείται από ομογενοποιημένο, πυκνό, πωσινοφιλικό κεράτινο υλικό. Το επιθήλιο στο κέντρο της βλάβης απότομα μετατρέπεται σε πωσινοφιλική, άμορφη κερατίνη μάζα υποδεικνύοντας τριχο-ελλειμματική κερατινοποίηση. Εστίες ασβεστοποίησης μπορεί να παρατηρηθούν ενώ απουσιάζει η κοκκώδης στοιβάδα.

2. Κυανούς σπίλος

Ο κυανούς σπίλος είναι ένα επίκτητο, καλόηθες, συμπαγές, κυανό ή γκριζοκύανο οζίδιο ή βλατίδα, που είναι αποτέλεσμα εντοπισμένης συσσώρευσης μελανοκυττάρων στο χόριο. Εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ή εφηβική ηλικία,⁷⁻⁹ στο δέρμα ή στους βλεννογόνους και έχει ίση κατανομή στα δύο φύλα. Διακρίνονται τρεις τύποι, ο κοινός, ο κυτταρικός, και ο μικτός κυανούς σπίλος.

Παθογενετικά ο κυανούς σπίλος πιθανότατα προέρχεται από τα μελανοκύτταρα όπως προκύπτει από την αυξημένη σύνθεση μελανίνης τόσο στους κοινούς όσο και στους κυτταρικούς σπύλους. Είναι το κλινικό αποτέλεσμα της έκτοπης εναπόθεσης και του πολλαπλασιασμού στο χόριο μελανοκυττάρων, λόγω αδυναμίας μετανάστευσής τους, κατά την εμβρυική ζωή, από την νευρική ακρολοφία στην επιδερμίδα.

Η μπλε-γκρίζα απόχρωση της βλάβης είναι το οπτικό αποτέλεσμα του φαινομένου Tyndall. Συγκεκριμένα τα μεγάλα μήκους κύματα του ορατού φωτός διεισδύουν εντός του χορίου και απορροφώνται από την μελανίνη σε αντίθεση με τα μικρού μήκους κύματα τα οποία δεν διεισδύουν αρκετά, δεν απορροφώνται από την μελανίνη και αντανακλώνται προς τον οφθαλμό δημιουργώντας την χαρακτηριστική εικόνα.

Κλινικά ο κοινός κυανούς σπίλος εκδηλώνεται σαν κυανό, ή γκριζοκύανο, μονήρης, σαφώς αφοριζόμενο, συμπαγές, θολωτό οζίδιο, στρογγυλού ή ελλειψοειδούς σχήματος (Εικόνα 1). Το μέγεθός του δεν ξεπερνά συνήθως τα 10 mm σε διάμετρο. Είναι



Εικόνα 1 – Κυανούς σπίλος τριχωτού κεφαλής.

ασυμπτωματικό και καλόηθες, συνήθως είναι μονήρες, αλλά σπάνια μπορεί να εμφανίζονται πολλαπλοί κυανοί σπίλοι που συρρέουν σε πλάκες. Μπορούν να εντοπίζονται οπουδήποτε στο δέρμα, όμως στο 50% των περιπτώσεων βρίσκονται στη ραχιαία επιφάνεια των άκρων χεριών και ποδιών, αλλά και στο τριχωτό της κεφαλής.¹⁰

Ο κυτταρικός κυανός σπίλος είναι συνήθως μεγαλύτερος σε μέγεθος και πιο επηρμένος ενώ εμφανίζεται συνήθως στους γλουτούς και στο όσχεο. Μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία σύστοιχης “καλοήθους” λεμφαδενίτιδας και σπάνια μπορεί να υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή.¹¹⁻¹⁴

Ιστολογικά, στον κοινό κυανό σπίλο παρατηρείται ομαδοποίηση σε δέσμες πολυάριθμων δενδριτικών μελανοκυττάρων που περιέχουν μελανίνη στο επίπεδο του μέσου και ανώτερου δικτυωτού χορίου.¹⁵ Η επιδερμίδα είναι φυσιολογική.

Στον κυτταρικό σπίλο διαπιστώνονται επιπλέον νησίδια από μεγάλα, ατρακτοειδή κύτταρα με ωειδείς πυρήνες και ωχρό κυτταρόπλασμα με λίγη ή καθόλου μελανίνη,¹¹ ενώ στον μικτό, εκτός από το στοιχείο του κοινού κυανού σπίλου, υπάρχουν μεμονωμένα δενδριτικά μελανοκύτταρα.^{16,17}

3. Λοβώδες τριχοειδές αιμαγγείωμα (Πυογόνο κοκκίωμα)

Πρόκειται για ιδιαίτερα συχνή, ταχέως αναπτυσσόμενη, συχνά εξελκωμένη, τριχοειδική, αγγειωματώδη βλατίδα ή οζίδιο, που εμφανίζεται συνήθως μετά από τραυματισμό και αιμορραγεί εύκολα.¹⁸ Σε αντίθεση με τον όρο που χρησιμοποιείται για να την χαρακτηρίσει, η βλάβη δεν είναι ούτε κοκκιωματώδης, ούτε πυογόνος. Επιπλέον και ο νεώτερος όρος (λοβώδες τριχοειδές αιμαγγείωμα) δεν γίνεται αποδεκτός από κάποιους μελετητές,¹⁹ αφού η βλάβη φαίνεται να είναι μάλλον το αποτέλεσμα φλεγμονώδους διαδικασίας και όχι νεοπλασματικής, ενώ κατά την ιστολογική εξέταση δεν ανευρίσκονται μόνο τριχοειδή αγγεία.²⁰

Κλινικά εμφανίζεται σαν μία στίλβουσα, μαλακής σύστασης, ομαλή ή θηλωματώδης βλάβη, μικρότερη από 1,5 cm σε διάμετρο, έντονα ερυθρού, κυανέρυθρου ή καφέ-μαύρου χρώματος.⁵ Η επιφάνειά της είναι υγρώσουςα ή εφελκιδωποιημένη. Τυπικά είναι πολύ εύθραυστη και αιμορραγεί εύκολα, ενώ, λόγω της αγγειακής της σύστασης, η αιμορραγία σταματά δύσκολα, καταλείποντας σκούρες εφελκίδες αίματος στην επιφάνειά της. Η βάση της μπορεί να είναι ελαφρώς περιεσφιγμένη και η επιδερμίδα να την περιβάλλει σαν περιτραχήλιο.¹⁸

Προσβάλλει και τα δύο φύλα με ίση κατανομή. Εμφανίζεται αιφνιδίως, κυρίως σε νέα άτομα, παιδιά και εφήβους και νεαρούς ενήλικες.⁵ Εντοπίζεται οπουδήποτε στο δέρμα, συχνότερα όμως σε εκτεθειμένες επιφάνειες του σώματος όπως στις παλάμες και τα πέλματα (ονυχιαίες πτυχές), το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής,¹⁸ ενώ μπορεί να εμφανιστεί και σε βλεννογόνους.^{20,21} Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατή η υποτροπή αφαιρεθέντος πυογόνου κοκκιώματος σε συνδυασμό με μία ή περισσότερες δορυφόρες βλάβες.²² Έχει επίσης αναφερθεί, μια σπάνια κλινική μορφή υποδορίου πυογόνου κοκκιώματος.²³

Ιστολογικά, η βλάβη αποτελείται από πολυάριθμα τριχοειδή που διατάσσονται σχηματίζοντας λόβια. Τα τριχοειδή εμφανίζουν ποικίλου βαθμού διάταση και επικαλύπτονται από μονήρη στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων. Γύρω από τα τριχοειδή παρατηρείται άφθονο, οίδηματώδες, ινώδες στρώμα, ενώ παρατηρείται μικρός αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων κάτω από την εξελκωμένη και εφελκιδωποιημένη επιφάνεια του ογκιδίου. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις αποδίδονται στη διείδυση ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων που προσδίδουν στη βλάβη εικόνα που θυμίζει κοκκίωμα.^{5,18,24}

4. Αποκρινές υδροκύστημα

Το αποκρινές υδροκύστημα εμφανίζεται σαν μονήρες, καλόηθες, διαφανές οζίδιο, κυστικής σύστασης, ποικίλου μεγέθους, με διάμετρο από λίγα mm έως περίπου 1,5 cm.²⁵ Το χρώμα του είναι κυανό, γκριζοκίανο ή καφεοειδές και η επιφάνειά του ομαλή.²⁶ Παρουσιάζεται συνήθως στη μέση ηλικία, στο πρόσωπο, αλλά και σε άλλα σημεία, όπως το τριχωτό της κεφαλής (συριγγοκυσταδένωμα) και αναπτύσσεται αργά.²⁷

Ιστολογικά, αυτές οι βλάβες οφείλονται σε αδενωματώδη, κυστικό πολλαπλασιασμό των αποκρινών αδένων. Στο χόριο, διαπιστώνονται μεγάλα κυστικά διαστήματα, μεταξύ των οποίων εκτείνονται θηλωματώδεις προσεκβολές. Η εσωτερική επιφάνεια του τοιχώματος των κύστεων, καθώς και οι θηλωματώδεις προσεκβολές σχηματίζονται από διαφόρου ύψους, κολωνοειδούς τύπου, εκκριτικά κύτταρα, με πωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και κεντρικά εντοπισμένους, τρογγύλους ή ωειδείς πυρήνες, που παρουσιάζουν χαρακτηριστική “αποπτωτική” έκκριση. Το εξωτερικό τοίχωμα των κύστεων αποτελείται από επιμυκισμένα μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Οι κύστες περιβάλλονται από ινώδες στρώμα.^{26,28}

5. Κυλίνδρωμα

Το κυλίνδρωμα είναι ένα καλόηθες νεόπλασμα των ιδρωτοποιών αδένων. Εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή, αναπτύσσεται βαθμιαία και εμφανίζεται συνήθως στο τριχωτό της κεφαλής και σπανιότερα στο πρόσωπο και τα άκρα. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα.²⁹

Στην τυπική του μορφή εκδηλώνεται σαν μεμονωμένο, επώδυνο, συμπαγές οζίδιο, διαμέτρου περί του 1 εκατοστού ή και περισσότερο, στο χρώμα του δέρματος ή ελαφρώς ερυθρό. Η επιφάνειά του είναι λεία, ομαλή, με παρουσία τπλαγγειεκτασιών και σπανιότερα διαβρώσεων. Το δέρμα που καλύπτει τον όγκο είναι στίλβον, ατροφικό και συνήθως άτριχο.

Η παρουσία πολλαπλών κυλινδρωμάτων αποτελεί μια κληρονομική νόσο που μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Οι βλάβες μπορεί να είναι τόσο πολλές που να καλύπτουν ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής, σαν τουρμπάνι (turban tumor).³⁰ Συχνά μπορεί να συνυπάρχουν πολλαπλά τριχοεπιθηλώματα. Η συχνή συνύπαρξη αυτών των δύο διαφορετικών τύπων νεοπλασμάτων υποδεικνύει την πιθανή προέλευσή τους από κοινό αρχέγονο κύτταρο.

Τα κυλινδρώματα συνήθως παραμένουν καλοήθη, αλλά, σπάνια, μπορεί να υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή.^{31,32}

Η ιστολογική εικόνα του κυλινδρώματος είναι χαρακτηριστική. Αποτελείται από πολλαπλά και ποικίλου μεγέθους νησίδια επιθηλιακών κυττάρων, που περιβάλλονται από ένα έλυτρο πυκνής, PAS θετικής και ανθεκτικής στη διασάση υαλίνης, η οποία εγκολλάζεται μέσα στα νησίδια και είναι ορατή σαν μικρά σταγονίδια. Τα κύτταρα μπορεί να είναι δύο τύπων:³⁰⁻³³

- α. Μικρά, βασικά κύτταρα, με πασαλοειδή διάταξη, ωοειδείς σκουρόχρωμους πυρήνες και ασήμαντο κυτταρόπλασμα, εντοπιζόμενα κυρίως περιφερικά και
- β. μεγάλα κύτταρα, με μεγάλους, φουσαλιδώδεις, ελαφρά χρωματισμένους πυρήνες, που ανευρίσκονται στο κέντρο των νησιδίων.

6. Κερατοακάνθωμα

Το κερατοακάνθωμα είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο, αυτοϊώμενο, καλόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα, που εμφανίζεται συνήθως στα ηλιοεκτεθειμένα, έντριχα μέρη του σώματος και προέρχεται από τους τριχικούς θυλάκους. Παρότι η παρουσία εξέγκωσης

είναι ασυνήθης, η ιστολογική του εικόνα είναι παρόμοια με αυτή του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.³⁴⁻³⁶

Κλινικά, εμφανίζεται ως ένα μονήρες, ρόδινο ή στο χρώμα του δέρματος, συμπαγές, θολωτό οζίδιο, στο κέντρο του οποίου υπάρχει κρατήρας που περιέχει βύσμα κερατίνης. Η βλάβη αφορίζεται σαφώς από το γύρω υγιές δέρμα. Επιπλέον μπορεί να παρατηρηθούν τπλαγγειεκτασίες στα όριά της όπως στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.

Το κερατοακάνθωμα φτάνει το μέγιστο μέγεθος που είναι, κατά μέσο όρο, τα 2,5 cm σε περίπου 2-6 εβδομάδες, ακολουθεί περίοδος ύφεσης κατά την οποία ο όγκος δεν αναπτύσσεται (περίπου άλλες 2-6 εβδομάδες) και στη συνέχεια υποστρέφει αυτόματα σε διάστημα 2-6 μηνών συνήθως ή και ενός έτους.³⁷ Κατά την υποστροφή του, ο κεντρικός πυρήνας αποβάλλεται και η βλάβη επουλώνεται καταλείποντας αστεροειδή, ελαφρά εμβυθισμένη ουλή.³⁸

Το νεόπλασμα είναι σχετικά συχνό και εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς ηλικίας 50-60 ετών³⁹ κυρίως στο πρόσωπο, τη ραχιαία επιφάνεια των άκρων χειρών, τους βραχίονες και στο τριχωτό της κεφαλής.³⁷ Είναι αγνώστου αιτιολογίας, αν και παράγοντες όπως η ηλιακή ακτινοβολία και τύποι του HPV έχουν ενοχοποιηθεί.⁴⁰⁻⁴²

Ιστολογικά, η βλάβη προέρχεται από τον τριχικό θύλακο.³⁴ Στη φάση της πλήρους ανάπτυξης διαπιστώνεται η παρουσία ενός επιθηλιακού όγκου, κυπελλοειδούς σχήματος, με σαφώς αφοριζόμενα πλάγια όρια και κεντρικό κρατήρα γεμάτο κερατίνη. Στη βάση και τα όρια της βλάβης παρατηρείται ακάνθωση, υπό τη μορφή ψευδοεπιθηλιωματώδους υπερπλασίας, ενώ στο χόριο υπάρχει έντονη φλεγμονώδης, λεμφοκυτταρική διήθηση.^{37,38} Τα κερατινοκύτταρα είναι άτυπα, με πολλές μιτώσεις, πολλά είναι δυσκερατωτικά και έχουν ένα πωσινοφιλικό, υαλώδες κυτταρόπλασμα.³⁷ Σε αντίθεση με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, από το οποίο θα γίνει και η διαφοροδιάγνωση, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων εντοπίζεται περισσότερο στα όρια της βλάβης, ενώ η κερατινοποίηση στο κέντρο.

7. Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BK)

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BK) αποτελεί τον συχνότερο, κακοήθη όγκο του δέρματος που αναπτύσσεται τοπικά και σπάνια μεθίσταται και τα κύτταρά του μοιάζουν με τα αδιαφοροποίητα, άωρα κύτταρα της βασικής στιβάδας.⁴³

Η αιτιολογία του παραμένει άγνωστη. Παθογενε-

τικά φαίνεται ότι σχετίζεται με την τριχοσημηγματογόνο μονάδα δεδομένου ότι αναπτύσσεται συνήθως στα έντρια σημεία του δέρματος. Είναι σπάνιο πριν τα 40 έτη, εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες,⁴⁴ κυρίως στο πρόσωπο, αλλά και στο τριχωτό της κεφαλής, όπου παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 10%.⁴³

Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του ΒΚ θεωρούνται η υπεριώδης ακτινοβολία (παρότι η σχέση της δεν είναι τόσο σαφής με το ΒΚ όσο με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα), ο “ανοικτός” φαινότυπος, γενετικοί παράγοντες (αλφισμός, μελαγχρωματική ξηροδερμία, συν. πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, κα), η ακτινοβολία Χ, τα χρόνια έλκη κνημών, η ανοσοκαταστολή και το αρσενικό.

Κλινικά εκδηλώνεται ως ανώδυνο, ομαλό, ημιδιαφανές, ερυθρού ή ρόδινου χρώματος οζίδιο, στρογγυλού ή ελλειψοειδούς σχήματος, το οποίο αργότερα μπορεί να εξελκωθεί ή και να αιμορραγήσει³⁷ (Εικόνα 2). Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της νόσου είναι η παρουσία μαργαριταροειδούς ορίου, με συνύπαρξη ευρυαγγειών στην επιφάνεια αυτού.⁴³

Έχουν περιγραφεί διάφοροι κλινικοί τύποι ΒΚ, οι εξής:^{37,44,45}

- α. Το διαβρωτικό ΒΚ,
- β. Το μελαγχρωματικό ΒΚ,
- γ. Το κυστικό ΒΚ,
- δ. Το επιφανειακό ΒΚ,
- ε. Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα τύπου σκληροδερμίας.



Εικόνα 2 – Εξελκωμένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα τριχωτού κεφαλής.

Ιστολογικά το ΒΚ χαρακτηρίζεται από την παρουσία φωλεών άτυπων βασικών κυττάρων στην επιδερμίδα, που βαθμιαία εκτείνονται στο ανώτερο χόριο, κάτω από το επίπεδο του φυσιολογικού δερμοεπιδερμικού ορίου.

Τα κύτταρα του βασικοκυτταρικού καρκινώματος έχουν μεγάλα, βασεόφιλα, με ελλειψοειδή πυρήνα και μικρό πυρηνίσκο και παρουσιάζονται με ανώμαλη διάταξη στο κέντρο και χαρακτηριστική πασσαλοειδή διάταξη στην περιφέρεια του όγκου.⁴⁶ Μπορεί να παρατηρείται επίσης, μικρού βαθμού αναπλασία και λίγες μιώσεις στα κύτταρα.⁴⁵ Ένα χαρακτηριστικό στοιχείο της βλάβης είναι η παρουσία στρώματος από έντονα πολλαπλασιαζόμενο συνδετικό ιστό. Από την αναλογία μεταξύ κυτταρικών στοιχείων και στοιχείων του στρώματος, καθώς και από το βαθμό της διαφοροποίησης των κυττάρων, αναγνωρίζονται ποικίλοι ιστολογικοί υπότυποι του ΒΚ.⁴⁶

8. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚ)

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος που οφείλεται σε πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων της ακανθωτής στοιβάδας της επιδερμίδας.⁴⁷ Κατά την ανάπτυξή του μπορεί να προκαλεί τοπική ιστική καταστροφή και να μεθίσταται λεμφογενώς. Διακρίνεται σε δύο τύπους, τον μυρμηκιδώδη και τον μη-μυρμηκιδώδη. Ο μυρμηκιδώδης τύπος του ΑΚ αναπτύσσεται αργά και έχει τάση για διήθηση των υποκείμενων ιστών παρά για μετάσταση.

Το ΑΚ εμφανίζεται συχνότερα σε άρρενες, ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών και συνηθέστερα σε καυκάσιους, με τύπο δέρματος I και II. Εντοπίζεται συχνότερα στα ηλιοεκτεθειμένα μέρη του σώματος και στο "γυμνό" τριχωτό της κεφαλής στους ανοικτόχρωμους σε αντίθεση για παράδειγμα με τους ασθενείς της μαύρης φυλής όπου έχει αναφερθεί παρόμοια κατανομή στα ηλιοεκτεθειμένα και μη σημεία του δέρματος.⁴⁵ Έχει τους ίδιους προδιαθεσικούς παράγοντες με το ΒΚ (με την προσθήκη του HPV), ταχύτερη εξέλιξη, όχι όμως τόσο ταχεία όσο το κερατοακάνθωμα.

Το νεόπλασμα συνήθως αρχίζει σαν μία μικρή, ελαφρώς επηρμένη, θηλωματώδης, υπερκερατωσική βλατίδα, γκρι ή καφεοειδούς ή κίτρινου χρώματος,⁴⁶ που προοδευτικά εξελίσσεται σε υπόσκληρη πλάκα. Αναπτύσσεται καθέτως ή/και οριζοντίως και παίρνει τη μορφή οζιδίου, σκληρής σύστασης, ερυθρηματώδους ή στο χρώμα του δέρματος.

Κατά την εξέλιξή του, η επιφάνειά της βλάβης μπορεί να εφελκιδιοποιείται ή να εξελκώνεται⁴⁵ (Εικόνα 3). Στην περίπτωση αυτή τα χείλη του έλκους είναι ανώμαλα, επηρμένα και σκληρά. Στο, περίξ του έλκους "υγιές" δέρμα, παρατηρούνται συνήθως σημεία χρόνιας βλάβης από την ηλιακή ακτινοβολία. Παρόλα αυτά το ΑΚ μπορεί να αναπτύσσεται και σε μη-εκτεθειμένα μέρη όπως η γενετική περιοχή, ο πρωκτός και το πέλμα (epithelioma cuniculatum).

Το ΑΚ συχνά μεθίσταται όταν εντοπίζεται στα περύγια των ωτών ή στο κάτω χείλος. Επίσης, όταν αναπτύσσεται στα έξω γεννητικά όργανα, de novo, ως

εξέλιξη της νόσου Bowen, επί εδάφους ουλών και μετά από ακτινοβολία Χ. Σπάνια μεθίστανται τα ΑΚ που αναπτύσσονται σε ακτινικές υπερκερατώσεις.

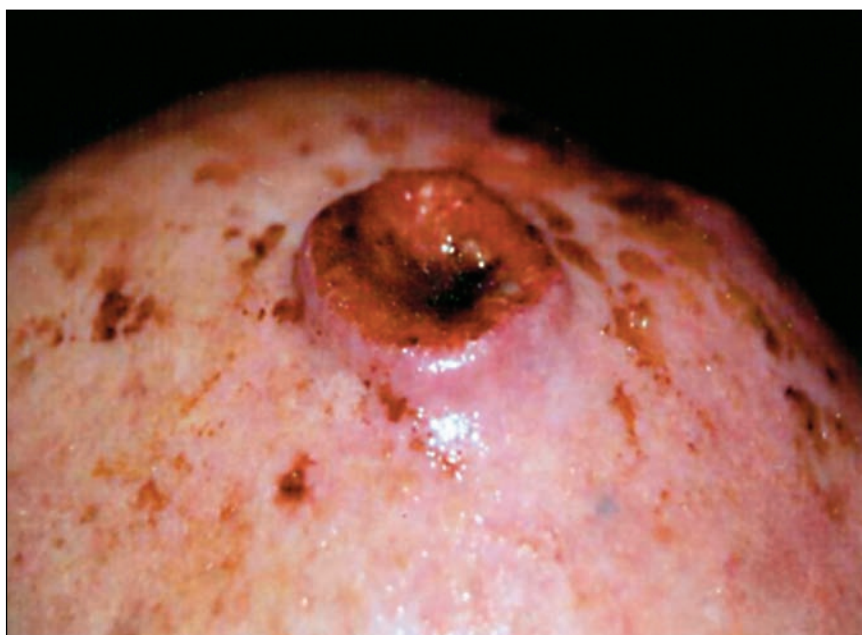
Η ιστολογική εξέταση είναι διαγνωστική. Παρατηρούνται ανώμαλα νησίδα ή μάζες όγκου που επεκτείνονται από την επιδερμίδα στο χόριο, πέρα από το δερμοεπιδερμικό όριο και στον υποδόριο ιστό.

Τα κύτταρα από τα οποία αποτελείται το νεόπλασμα είναι άτυπα, μεγάλα, πλούσια σε κυτταρόπλασμα και οι μεσοκυττάριας γέφυρες διατηρούνται. Στο χόριο διαπιστώνεται φλεγμονώδης διήθηση από λεμφοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, καθώς και αυξημένη αγγειογένεση.⁴⁸ Όσο πιο διαφοροποιημένα είναι τα κύτταρα, τόσο λιγότερο επιθετικός είναι ο όγκος και συνεπώς τόσο καλύτερη η πρόγνωση.³⁷

9. Οζώδες Μελάνωμα (OM)

Το οζώδες μελάνωμα αποτελεί την τρίτη πιο συχνή μορφή μελανώματος με συχνότητα περίπου 10-15%, μετά το επιφανειακά επεκτεινόμενο και την κακοήθη φακί.⁴⁹⁻⁵⁷

Όπως σε όλες τις μορφές του μελανώματος έτσι και σε αυτό, η αιτιολογία είναι άγνωστη. Χαρακτηρίζεται από την ταχεία εξέλιξή του (κατά μέσο όρο, 6-18 μήνες) και την εξ'αρχής κάθετη ανάπτυξή του.⁵⁸ Προέρχεται από την κακοήθη εξαλλαγή των μελανοκυττάρων που εντοπίζονται στην επιδερμίδα, το χόριο, ή το βλεννογόνο, από σπιλοκύτταρα προϋπαρχόντων συγγενών ή δυσπλαστικών σπύλων ή από μελανοκύτταρα που εντοπίζονται σε διάφορα όργανα.^{38,59}



Εικόνα 3 – Εξελκωμένο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα τριχωτού κεφαλής.

Η ανατομική κατανομή του ΟΜ είναι παρόμοια με αυτή του επιπολής επεκτεινόμενου δηλαδή στους άνδρες είναι συχνότερο στον κορμό και στις γυναίκες, στις κνήμες. Συχνή εντόπιση στους άνδρες αποτελεί επίσης και το τριχωτό της κεφαλής.^{60,61} Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 53-55 έτη ενώ εκδηλώνεται 2 φορές συχνότερα στους άνδρες από τις γυναίκες. Δεν εμφανίζει φάση οριζόντιας επέκτασης, αλλά αναπτύσσεται κάθετα από την αρχή, με πωχή κατά συνέπεια πρόγνωση.

Κλινικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός επιρμένου, στρογγυλού ή ελλειψοειδούς οζιδίου ή πλάκας. Η βλάβη μπορεί να έχει μοροειδή ή λεία επιφάνεια, χρώματος μελανού, μελανόφαιου ή κυανομέλανου. Η μέση διάμετρος κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι 1-2 cm ενώ τα όρια της βλάβης είναι συνήθως ομαλά. Βαθμιαία, μπορεί να εξελκωθεί και να αρχίσει να αιμορραγεί.^{38,60} Αν παραμείνει χωρίς θεραπεία, μπορεί να γίνει αρκετά ευμέγεθες και πολυποειδές.⁶² Τα πολυποειδή οζώδη μελανώματα έχουν ροζ απόχρωση με περιοχές χρώματος καφέ ή μαύρου στην επιφάνεια της βλάβης ή περίξ αυτής.

Ιστολογικά, η βλάβη φαίνεται ότι αρχίζει από το δερμοεπιδερμικό όριο και εξαπλώνεται στο χόριο. Αποτελείται από μεγάλα, επιθηλιοειδή, ατρακτοειδή κύτταρα και μικρά, κακοήθη μελανοκύτταρα. Η παρουσία μιτώσεων στο χόριο είναι χαρακτηριστική, ενώ η ενδοεπιδερμική ανάπτυξη του όγκου είναι μικρή. Στην επιδερμίδα, στα πλάγια του όγκου, δεν διαπιστώνονται άτυπα μελανοκύτταρα. Επίσης υ-

πάρχει έντονη φλεγμονώδης διήθηση του στρώματος από λεμφοκύτταρα και ενίοτε από πλασματοκύτταρα.⁶³

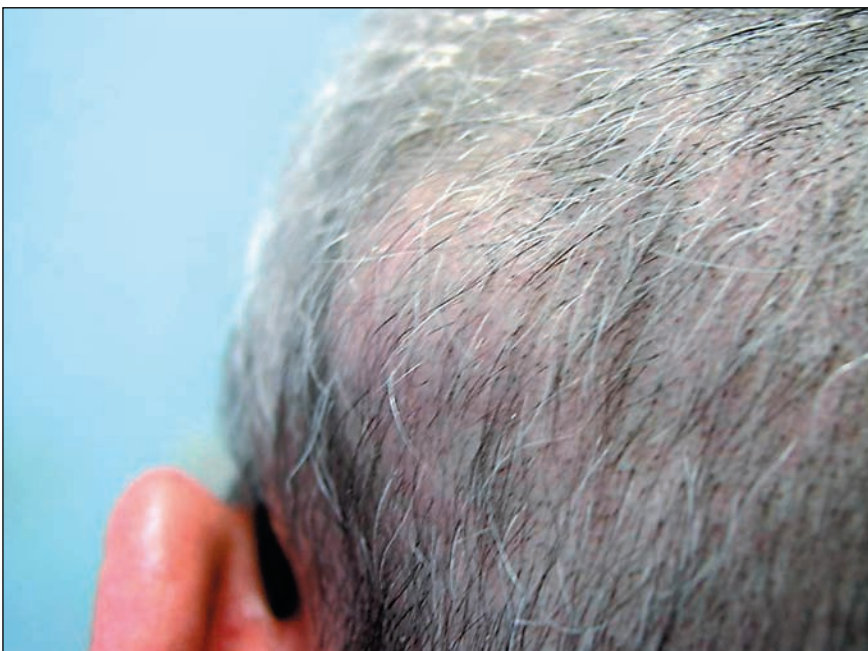
10. Μεταστάσεις από νεοπλάσματα εσωτερικών οργάνων

Οι κακοήθεις όγκοι των εσωτερικών οργάνων έχουν την ικανότητα να μεθίστανται είτε κατά συνέχεια ιστού, είτε σε απομακρυσμένα από την πρωτοπαθή εστία σημεία μέσω αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς.

Μεταστάσεις στο δέρμα συμβαίνουν σε συχνότητα περίπου 3-9%.^{64,65} Στις περισσότερες περιπτώσεις οι δερματικές μεταστάσεις αναπτύσσονται μετά την διάγνωση της κακοήθειας ή προηγηθείσας χημειοθεραπείας. Η εμφάνιση μεταστάσεων ως πρώτη εκδήλωση υποκείμενης νεοπλασίας θεωρείται πολύ σπάνια, χωρίς να αναφέρεται συγκεκριμένη συχνότητα στην βιβλιογραφία.

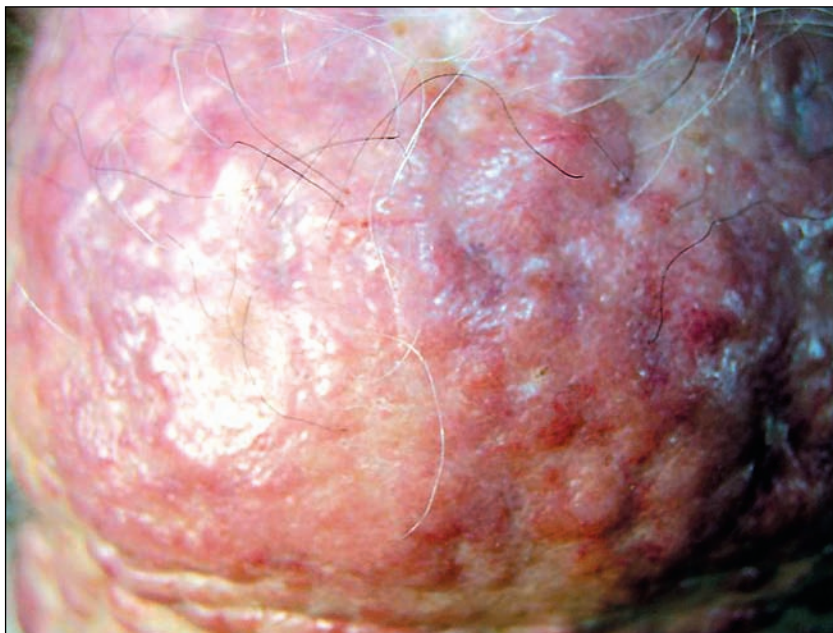
Η κλινική εικόνα δεν είναι ειδική. Οι δερματικές μεταστάσεις μπορεί να εκδηλώνονται ως μονήρη (Εικόνα 4) ή πολλαπλά (Εικόνα 5), σαφώς αφορισόμενα οζίδια, ανώδυνα, συμπαγή με ποικίλο μέγεθος. Είναι ρόδινα, κυανά ή στο χρώμα του δέρματος και μπορεί να εξελκωθούν.^{66,67} Μπορεί να εντοπίζονται υποδερματικά στο χόριο ή συχνότερα, να προσβάλλουν την επιδερμίδα και το χόριο.

Οι δερματικές μεταστάσεις μπορεί να εντοπίζονται σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος, ανάλογα



Εικόνα 4 – Μονήρες μεταστατικό οζίδιο τριχωτού κεφαλής από Ca πνεύμονα.

Εικόνα 5 – Πολυάριθμα οζίδια τριχωτού κεφαλής σε ασθενή με μυελογενή λευχαιμία.



με την πρωτοπαθή εστία. Στο τριχωτό της κεφαλής μεθίσταται συνήθως το κακόηθες μελάνωμα, ο καρκίνος του μαστού,⁶⁸ του πνεύμονα και του νεφρού.^{69,70} Μπορεί να συνυπάρχει αλωπεκία,⁷¹ ενώ στο μελάνωμα οι βλάβες είναι συνήθως μελαγχρωματικές.

Κατά την ιστολογική εξέταση διαπιστώνονται αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων (του πρωτοπαθούς όγκου) που σχηματίζουν επιμέρους ογκίδια, εντοπιζόμενα στο χόριο ή τον υποδόριο ιστό. Στο κέντρο των οζιδίων μπορεί να υπάρχει νέκρωση, ενώ περιφερικά παρατηρείται εκτεταμένη ίνωση, σαν αποτέλεσμα της οποίας μπορεί να συνυπάρχει ατροφία των τριχικών θυλάκων.⁶⁵⁻⁶⁷

11. Σαρκοείδωση

Η σαρκοείδωση αποτελεί ένα πολυσυστηματικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μη-τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων σε διάφορα όργανα.

Παρότι η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη κάποιοι ανοσολογικοί μηχανισμοί της νόσου έχουν γίνει γνωστοί.⁷² Το βασικό ανοσολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η συσσώρευση ενεργοποιημένων CD4+ T λεμφοκυττάρων στα σημεία της φλεγμονής. Η αλληλεπίδραση αυτών με τα μακροφάγα οδηγεί σε Th1 ανοσολογική αντίδραση που ευθύνεται περαιτέρω για τον σχηματισμό μη-τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων.⁷³

Οι βλάβες του δέρματος εμφανίζονται στο 25% των ασθενών με σαρκοείδωση⁷⁴ και είναι:

A. Χειμετώδης λύκος (*lupus pernio*)

Πρόκειται ενδεχομένως για την πιο χαρακτηριστική από τις βλάβες της σαρκοείδωσης. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εμμενουσών, ερυθρορόδινων, διθητημένων βλατίδων ή οζιδίων με λεία επιφάνεια που μπορεί να εντοπίζονται στο πρόσωπο ή και στο τριχωτό της κεφαλής. Η νόσος εκδηλώνεται συχνότερα σε γυναίκες με πνευμονική νόσο.

B. Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα

Οι βλάβες κατανομονται συμμετρικά στον κορμό, το πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής και τους γλουτούς. Μπορεί να είναι εμφανίζονται ως ερυθρές ή ιώδεις βλατίδες ή οζίδια ή δακτυλιοειδείς βλάβες ποικίλης διαμέτρου με ωχρό ή ατροφικό κέντρο και επηρημένη, διθητημένη περιφέρεια.

Γ. Υποδόρια οζίδια (*σαρκοείδωση των Darier-Roussy*)

Πρόκειται για ωοειδή, σταθερά, επώδυνα οζίδια με λεία ή εξελκωμένη επιφάνεια που εντοπίζονται συνήθως στον κορμό ή τα άκρα και σπανιότερα στο τριχωτό της κεφαλής.

Δ. Διήθηση ουλών

Μετεγκαυματικές, μετεχειρουργικές ή άλλες ουλωτικές βλάβες του δέρματος ποικίλης αιτιολογίας μπορούν να αποκτήσουν ερυθροϊώδη απόχρωση με οίδημα σε ασθενή με σαρκοείδωση. Εάν γίνει βιοψία δέρματος αυτή θα αποκαλύψει την παρουσία μη-τυ-

ροειδοποιημένων κοκκιωμάτων. Οι βλάβες υποτροπιάζουν συνήθως κατά την έξαρση της νόσου.

Ε. Οζώδες ερύθημα

Αποτελεί τη συχνότερη δερματική εκδήλωση της νόσου. Παθογενετικά θεωρείται ως αποτέλεσμα αντίδρασης υπερευαισθησίας. Συστηματικές εκδηλώσεις της όπως πυρετός, αδιαθεσία, και πολυαρθραλγία συνυπάρχουν στο 50% ασθενών με οζώδες ερύθημα.

Άλλες εκδηλώσεις της νόσου από το δέρμα είναι η αλωπεκία, η ερυθροδερμία, το πολύμορφο ερύθημα, ο κνησμός, η ιχθύαση και η εμφάνιση μυρμηκιδών εκβλαστήσεων.

Η διάγνωση της σαρκοείδωσης, γενικότερα και όχι μόνο το δέρματος, τίθεται με τα εξής κριτήρια:

- Παρουσία συμβατών με τη νόσο κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων ή και των δύο,
- Ιστολογική εικόνα με παρουσία μη-τροειδοποιημένων κοκκιωμάτων,
- Αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων για άλλα αίτια (βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, κα).

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις με μικρή διαγνωστική αξία που δεν ανήκουν στα διαγνωστικά κριτήρια της σαρκοείδωσης είναι η μέτρηση επιπέδων ACE (μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης), το σπινθηρογράφημα πνευμόνων με γάλλιο 67 και η μέτρηση λεμφοκυττάρων βρογχικού δένδρου

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα νοσήματα που μπορούν να εκδηλωθούν με μονήρες οζίδιο τριχωτού κεφαλής είναι πολλά. Για την σωστή διάγνωση απαιτείται η λήψη πλήρους ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, η προσεκτική κλινική εξέταση και η ιστολογική εξέταση αυτής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Fitzpatrick TB, Bernhard JB. Clinical Pathologic Correlations of Skin Lesions: Approach to Diagnosis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Eds) "Dermatology in General Medicine", Vol I, McGraw Hill Inc, New York, 1993: 27-55.
- Champion RH, Burton JL. Diagnosis of Skin Disease. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (Eds) "Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of Dermatology", Blackwell Science Publ, London, 1998: 123-137.
- Leider M, Rosenblum M. A dictionary of dermatological words, terms and phrases. Dome Laboratories, West Haven, 1976.
- Winkelmann RK. Glossary of basic dermatology lesions. The International League of Dermatological Societies Committee on Nomenclature. Acta Derm Venerol (Stockh) 1987; 130:1-16.
- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK et al. Benign Neoplasms and Hyperplasias In: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 2nd ed. McGraw-Hill Inc, New York, 1991: 144-187.
- Leppard BJ, Sanderson KV. The natural history of trichilemmal cysts. Br J Dermatol 1976; 94:379-390.
- Tuthill RJ, Clark WH Jr, Levene A. Pilar neurocristic hamartoma: its relationship to blue nevus and equine melanotic disease. Arch Dermatol 1982; 118:592-596.
- Hendricks WM. Eruptive blue nevi. J Am Acad Dermatol 1981; 4(1):50-53.
- Ikeda S, Makita A, Tajima M et al. Clinical and histologic study of blue nevus. In: Biology and Diseases of Dermal Pigmentation, Fitzpatrick TB, (Ed), Tokyo, University of Tokyo Press, 1981, p95.
- Stavrianeas N. Nevi (Benign Melanocytic). In: Katsambas A.D, Lotti T.M (Eds), European Handbook of Dermatological Treatments, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999: 392-406.
- Lambert WC, Brodtkin RH. Nodal and subcutaneous cellular blue nevi. A pseudometastasizing pseudomelanoma. Arch Dermatol 1984; 120:367-370.
- Connelly J, Smith J Jr. Malignant blue nevus. Cancer 1991; 67:2653-2657.
- Merkow LP, Burt RC, Hayeslip DW et al. A cellular and malignant blue nevus: a light and electron microscopic study. Cancer 1969; 24:888-896.
- Goldenhersh MA, Savin RC, Barnhill RL, Stenn KS. Malignant blue nevus. Case report and literature review. J Am Acad Dermatol 1988; 19:712-722.
- Lever WF, Schaumbueg-Lever G. Histopathology of the skin, 7th ed. Philadelphia, Lippincott, 1990, p756.
- Kamino H, Tam ST. Compound blue nevus: a variant of blue nevus with an additional junctional dendritic component. A clinical, histopathologic, and immunohistochemical study of six cases. Arch Dermatol. 1990; 126:1330-1333.
- Gonzalez-Campora R, Galera-Davidson H, Vazquez-Ramirez FJ, Diaz-Cano S. Blue nevus: classical types and new related entities. A differential diagnostic review. Pathol Res Pract. 1994; 190:627-35.
- Brown-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Mesenchymal Tumors. In: Dermatology. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1991:1046-1072.
- Sanchez JL, Ackerman BA. Vascular Proliferations of Skin and Subcutaneous Fat. In: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K (eds) Dermatology in General Medicine. 4th ed, Vol I, McGraw Hill Inc, New York, 1993:1231-1233.
- Ράλλης Ε, Χομοσίογλου Η, Φίσκα Α και συν. Λοβώδες τριχοειδές αιμαγγείωμα της ρινικής κοιλότητας. Ελλ Επιθ Δερμ-Αφροδ 2003; 14:69-71.
- Leyden JJ, Master GH. Oral cavity pyogenic granuloma. Arch Dermatol 1973; 108:226-228.
- Zaynoun ST, Juljulian HH, Kurban AK. Pyogenic granulo-

- ma with multiple satellites. Arch Dermatol 1974; 109: 689-691.
23. Cooper PH, Mills SE. Subcutaneous granuloma pyogenicum. Lobular capillary hemangioma. Arch Dermatol 1982; 118:30-33.
 24. Arnold H, Odom R, James W. Dermal and Subcutaneous Tumors. In: Andrew's Diseases of the Skin, 8th ed, W.B. Saunders Company, 1990: 682-744.
 25. Mehregan AH. Apocrine cystadenoma: A clinicopathologic study with special reference to the pigmented variety. Arch Dermatol 1964; 90:274-279.
 26. Matsumoto K, Inoue K, Fukamizu H, Moriguchi T. Apocrine cystadenoma in a child. Arch Dermatol. 1983; 119: 182-183.
 27. Smith JD, Chernosky ME. Apocrine hidrocystoma (Cystadenoma). Arch Dermatol 1974; 109:700-702.
 28. Gross BG. The fine structure of apocrine hidrocystoma. Arch Dermatol 1965; 92:706-712.
 29. Aston EE. Multiple cylindromas. Arch Dermatol. 1973; 107:619-20.
 30. Brown-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Benign Epithelial Tumors. In: Dermatology, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1991: 987-998.
 31. Galadari E, Mehregan AH, Lee KC. Malignant transformation of eccrine tumors. J Cutan Pathol 1987; 14:15-22.
 32. Munger BL, Graham JH, Helwig EB. Ultrastructure and histochemical characteristics of dermal eccrine cylindroma (turban tumor). J Invest Dermatol 1962; 39:577-595.
 33. Hashimoto K, Mehregan AH, Kumakiri M. Tumors of Skin Appendages. Boston, Butterworths, 1987; 109:125.
 34. Ghadially FN. The role of hair follicle in origin and evolution of some cutaneous neoplasms in man and experimental animals. Cancer 1961; 14:801-816.
 35. Ereaux LP Schopfloch P, Fournier CJ. Keratoacanthomas. Arch Dermatol 1955; 71:73-83.
 36. Ghadially FN, Barton BW, Kerridge DF. Etiology of keratoacanthoma. Cancer 1963; 16:603-611.
 37. Arnold H, Odom R, James W. Epidermal Nevi, Neoplasms and Cysts. In: Andrew's Diseases of the Skin, 8th edn, W.B Saunders Company 1990: 745-807.
 38. Χατζής Ι. Όγκοι του Δέρματος. Στο: Βασική Δερματολογία και Αφροδισιο-λογία, τόμος Β, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας: 476-506.
 39. Schwartz RA. Keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol 1994; 30:1-19.
 40. Belisario JV. Cancer of the skin. London, Butterworth, 1959, p80.
 41. Magee KL, Rapini RP, Duvic M, Adler-Storh K. Human papillomavirus associated with keratoacanthoma. Arch Dermatol 1989; 125:1587-1589.
 42. Strumia R, Roveglio C, Rotola A et al. Keratoacanthomas. Human papillomavirus and herpes virus associated? J Eur Acad Dermatol 1997; 8:130-136.
 43. Carter DM, Lin AN. Basal Cell Carcinoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen KF. Dermatology in General Medicine Vol I, 5th edn, McGraw-Hill Inc, New York, 1993: 840-847.
 44. Roseum D, Katsambas AD. Basal Cell Carcinoma. In: Katsambas AD, Lotti TM (Eds) European Handbook of Dermatological Treatments, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999: 75-88.
 45. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK, Suurmond D, Wolff K. Precancerous Lesions and Cutaneous Carcinomas. In: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 2nd edn, Vol I, McGraw-Hill Inc, New York, 1991: 682-707.
 46. Brown-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Malignant Epithelial Tumors. In: Dermatology. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1991: 1019-1035.
 47. Bloch B. Cancer and precancerous affections from the dermatological viewpoint. Cancer Rev 1932; 7:65.
 48. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Squamous cell carcinoma. In: Histopathology of the skin, 6th edn, Lippincott, Philadelphia, 1983, pp 499-505.
 49. Garbe C, Wiebelt H, Orfanos CE. Change of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962-1972 and 1983-1986 in the Federal Republic of Germany. Dermatologica 1989; 178:131-135.
 50. Garbe C, Orfanos CE. Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. Pigment Cell Res. 1992; 2:285-294.
 51. Heenan PJ. Pathological and epidemiological variants of cutaneous malignant melanoma. In: Elder DE (Ed) Pigment Cell, Vol 8, Karger, Basel, 1987, pp: 107
 52. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: Montagna W (Ed) Advances in Biology of the Skin, Vol VIII, The Pigmentary System, Pergamon, New York, 1967, pp: 621.
 53. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 1969; 29:705-727.
 54. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. Am J Pathol. 1969; 55:39-67.
 55. Clark WH Jr, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. Hum Pathol 1986; 17:443-450.
 56. Balch, CM, Milton, GW, Shaw, HM, Soong, SJ: Cutaneous Melanoma-Clinical Management and Treatment Results Worldwide. Lippincott Company, Philadelphia, 1985.
 57. The Skin Cancer Foundation - Melanoma. Available at: <http://www.skincancer.org/melanoma/index.php>
 58. Sherman CD. Melanoma. In: Hossfeld DK, Bosch FX, Gill PG, Hamilton CR, Sherman CD, Love RR (Eds) Manual of Clinical Oncology. 5th edn. Springer-Verlag, Berlin, 1991, pp: 179.
 59. Abe S, Yamamoto Y, Uno S et al. Malignant melanoma arising in a sebaceous nevus of the scalp. Br J Plast Surg. 2003; 56:171-173.
 60. De Launey WE, Land WA. Principles and practice of Dermatology. Butterworth, Sydney, 1978.
 61. Hanrahan PF, Hersey P, D'Este CA. Factors involved in presentation of older people with thick melanoma. Med J Aust 1998; 169:410-414.

62. Davis NC, Herron J, McLeod GR. The macroscopic appearance of malignant melanoma of the skin. *Med J Aust* 1966; 2:883-6.
63. McGovern, VJ, Shaw, HM, Milton, GW, Farago, GA. Cell type and pigment content as prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. In: Ackermann AB (ed.). *Pathology of Malignant Melanoma* 1981, Masson, New York, pp 327-331,
64. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987; 39:119-21.
65. Helm TN, Lee TC. Metastatic Carcinoma of the Skin. Available in: <http://www.emedicine.com/derm/topic263.htm>
66. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:228-236.
67. Metastasis to the skin. Available in: <http://www.pathology.iupui.edu/drhood/drhood.html>.
68. Mordenti C, Peris K, Fagnoli MC et al. Cutaneous metastatic breast carcinoma: A study of 164 patients. *Acta Dermatovenereologica*. APA. 2000 9:141. Available at: <http://www.mf.uni-lj.si/acta-apa/acta-apa-00-4/mordenti.html>
69. Snow S, Madjar D, Reizner G et al. Renal cell carcinoma metastatic to the scalp: Case report and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2001; 27:192-4.
70. Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M et al. Cutaneous metastasis in renal cell carcinoma. *Urol Int*. 1999; 63:164-7.
71. Baum EM, Omura EF, Payne RR, Little WP. Alopecia neoplastica - a rare form of cutaneous metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:688-94
72. Nikolopoulou M, Katsenos S, Psathakis K et al. Pulmonary sarcoidosis associated with psoriasis vulgaris: coincidental occurrence or causal association? Case report. *BMC Pulm Med*. 2006; 6:26.
73. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18:56s-68s.
74. Eklund A, Rizzato G. Skin manifestations in sarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005; 10:150-163.



Nadixa[®]

Nadifloxacin



η ΥΠΕΡΟΧΗ της ΚΙΝΟΛΟΝΗΣ στην ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΚΜΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Galenica α.ε. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα, Τηλ: 210 52 81 850 - Κουντουριώτου & Φασιανού 2, Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310 54 26 85

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Nadixa 1% κρέμα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 g κρέμας περιέχει 10 mg nadifloxacin. Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κρέμα. Λευκή έως υπόλευκη υδρόφιλη κρέμα, χωρίς ιδιόζουσα οσμή. **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Για την τοπική θεραπεία ήπιων έως μέτριων φλεγμονωδών μορφών κοινής ακμής (βλαυδοφυκταίνωδης ακμή, βαθμού I-II). **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ένα λεπτό στρώμα κρέμας Nadixa θα πρέπει να επαλείφεται στις περιοχές που εκδηλώνεται ακμή δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ πριν την κατάρκωση, αφού πρώτα καθαριστεί και στεγνώσει προσεκτικά η πάχουσα περιοχή. Απαιτείται προσοχή για την αποφυγή επαφής της κρέμας με τα μάτια και τα χείλη (βλέπε παρ. 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση"). Για να αποφευχθεί η επιμόλυνση, η κρέμα Nadixa θα πρέπει να εφαρμόζεται με ένα τολύπιο βάμβακος. Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται γενικά με κλειστή επίδεση. Η θεραπεία με κρέμα Nadixa θα πρέπει να εφαρμόζεται για διάστημα μέχρι 8 (οκτώ) εβδομάδες. Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 14 ετών. **4.3. Αντενδείξεις:** Η κρέμα Nadixa αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη nadifloxacin ή σε οποιοδήποτε έκδοχο του προϊόντος. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κρέμας Nadixa δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών. Συνεπώς η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς αυτής της ηλικίας. Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της κρέμας με τα μάτια ή με άλλους βλεννοβόλους. Εάν η Nadixa έρθει σε επαφή με τα μάτια ή με βλεννοβόλους τότε πρέπει να ξεπλυθεί άμεσα με ζεστό νερό. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή της κρέμας ώστε να αποφεύγεται η εκ λάθους εφαρμογή σε άλλες περιοχές. Κατά τη θεραπεία με κινολόνες που χορηγούνται συστηματικά έχουν παρατηρηθεί ανυδράσεις φωτοευαισθησίας. Ενώ σε αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους η δραστική ουσία nadifloxacin δεν έχει δείξει δυναμικό φωτοτοξικότητας ή φωτοαλλεργίας, η βάση της κρέμας ενδέχεται να αυξήσει την φωτοευαισθησία. Επίσης δεν υπάρχουν στοιχεία για την παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή σε τεχνητό υπεριώδες (UV) φως με παραλληλη χρήση της κρέμας Nadixa. Συνεπώς τα άτομα που χρησιμοποιούν την κρέμα Nadixa θα πρέπει ως θέμα αρχής να αποφεύγουν κάθε έκθεση στην τεχνητή ακτινοβολία UV (λάμπες UV, τεχνητό μαύρισμα/solarium) και όποτε είναι δυνατόν την έκθεση στο ηλιακό φως. Εάν παρουσιασθούν ανυδράσεις υπερευαισθησίας (εκδηλούμενες ως κνησμός, ερυθρήματα, βλατίδες, φουσαλίδες) ή σοβαρός ερεθισμός, πρέπει να διακοπεί η χρήση του φαρμάκου. Το προϊόν δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε τραυματισμένο δέρμα (κόψιμο, γδάρισμα). Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια της ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμάκων κατά της ακμής (π.χ. υπεροξειδίου του βενζολίου), και συνεπώς η κρέμα Nadixa πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία κατά της ακμής. Η κρέμα Nadixa περιέχει: στεατυλική αλκοόλη και κητυλική αλκοόλη, που μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές ανυδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής) και χλωριούχο βενζαλκόνιο το οποίο μπορεί να είναι ερεθιστικό και μπορεί να προκαλέσει δερματικές ανυδράσεις. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Η απορρόφηση της nadifloxacin μετά την εφαρμογή της κρέμας Nadixa στο ανθρώπινο δέρμα είναι πολύ χαμηλή (βλέπε παρ. 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες") και συνεπώς είναι απίθανο να υπάρξει αλληλεπίδραση με συστηματικά συγχωρηζόμενα φάρμακα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα συστηματικά χορηγούμενων φαρμάκων επηρεάζεται από την τοπική χρήση της κρέμας Nadixa. Η κρέμα Nadixa μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό και συνεπώς, η συγχωρήγηση προϊόντων απολέπισης, στυπτικών καθαριστικών ή προϊόντων που περιέχουν ερεθιστικές ουσίες, όπως αρωματικές ή αλκοολικές ουσίες, ενδέχεται να συντελέσει σε αυξημένο δερματικό ερεθισμό. **4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία κλινικών μελετών για κυήσεις κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκε κρέμα Nadixa. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεση ή έμμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την μεταγεννητική ανάπτυξη του νεογνού (βλέπε παρ. 5.3). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την συναγογράφηση της σε εγκύους γυναίκες. Η nadifloxacin είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και συνεπώς η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει οι γυναίκες που θηλάζουν να επαλείφουν την κρέμα Nadixa στο στήθος τους. **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Ούτε το φαρμακοδυναμικό προφίλ ούτε η κλινική εμπειρία υποδεικνύουν κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή το χειρισμό μηχανημάτων. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κλινικές μελέτες: Οι πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές μελέτες ήταν κνησμός (>1,8%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται πιο συχνά με την κρέμα nadifloxacin και αναφέρθηκε ότι πιθανά σχετίζονται με το φάρμακο αναγράφονται κατωτέρω. Οι συχνότερες αντιστοιχούν σε: Πολύ συχνές:>1/10. Συχνές:>1/100, ≤1/10. Όχι συχνές:>1/1.000, ≤1/100. Σπάνιες:>1/10.000, ≤1/1.000. Πολύ σπάνιες:≤1/10.000 συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές: κνησμός. Όχι συχνές: βλατίδες, ξεροδερμία, δερματίτιδα εξ επαφής, ερεθισμός του δέρματος, κάυσος δέρματος. Αγγειακές διαταραχές: Όχι συχνές: εξάψη. Μετεγερκτικά στοιχεία: Μεμονωμένες αναφορές: ερυθρήματα, κνίδωση, και υπόχρωση του δέρματος. **4.9. Υπερδοσολογία:** Η κρέμα Nadixa δεν πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, αλλά προορίζεται μόνο για χρήση επί του δέρματος. Δεν επιτυγχάνονται καλύτερα ή γρηγορότερα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί έντονη ερυθρότητα ή δυσανεξία. Η από του στόματος χορήγηση nadifloxacin σε ποντίκια και αρουραίους έδειξε ότι έχει πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, με ελάχιστες θανατηφόρες δόσεις να υπερβαίνουν τα 5000 mg/kg βάρους σώματος. Ωστόσο, σε περίπτωση τυχαίας λήψης από του στόματος θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εφαρμογής κατάλληλης μεθόδου κένωσης του στομάχου, εκτός εάν η ποσότητα της κρέμας Nadixa που ελήφθη είναι μικρή. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Σκεύασμα κατά των μολύνσεων για τοπική θεραπεία καθορισμένων μορφών ακμής. Κωδικός ATC: D10 AF. Η nadifloxacin είναι μία συνθετική βακτηριοκτόνος κινολόνη με ευρύ φάσμα αντιβακτηριακή δράση κατά αερόβιων Gram-θετικών, Gram-αρνητικών και αναερόβιων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των *Propionibacterium acnes* και *Staphylococcus epidermidis*. Η nadifloxacin έδειξε έντονη αντιβακτηριακή δράση κατά των ανθεκτικών έναντι της μεθικιλίνης στελεχών *Staphylococcus aureus* (MRSA) με ιoxύ παρόμοια με αυτή κατά των ευαίσθητων σε μεθικιλίνη στελεχών *Staphylococcus aureus* (MSSA). Το φάρμακο έχει επίσης αποδειχθεί δραστικό και σε στελέχη MRSA ανθεκτικά σε θεραπεία με κινολόνες, που έχουν εμφανισθεί πρόσφατα. Η nadifloxacin δεν έχει δείξει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες νέες κινολόνες. Η βακτηριοκτόνος δράση της nadifloxacin είναι αποτέλεσμα της αναστολής του ενζύμου DNA γυράσης (τοποϊσομεράση II) και τοποϊσομεράσης IV των βακτηρίων. Αυτά τα ένζυμα είναι απαραίτητα για την ανγραφή, μεταγραφή και επιδιόρθωση του DNA των βακτηρίων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των θυλακίων σε ασθενείς με ακμή που επλήχθησαν για κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η κρέμα Nadifloxacin μειώνει σημαντικά τον αριθμό των στελεχών *Propionibacterium acnes* και άλλων μικροοργανισμών στα θυλάκια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε βάση κρέμας (εικονικό φάρμακο). **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Δεν είναι γνωστό η ακριβής έκταση της απορρόφησης της nadifloxacin μετά την εφαρμογή της κρέμας σε δέρμα με ακμή, αλλά είναι γνωστό ότι δεν απορροφάται πλήρως. Μία μεμονωμένη δόση των 10 g κρέμας nadifloxacin 1% που επαλείφεται σε υγιές δέρμα στην ράχη ανθρώπου οδήγησε σε μέση συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 0,54 ng/ml, και μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα με μέση ημιπερίοδο ζωής 12,7 ωρών. Η σταθεροποιημένη κατάσταση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επιτυγχάνεται τον 5η ημέρα της μελέτης επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε φυσιολογικούς υγιείς ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 g κρέμας nadifloxacin 1% δύο φορές την ημέρα για περίοδο επτά ημερών. Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 1,34 ng/ml επιτεύχθηκε 8 ώρες μετά την τελευταία δόση. Η μέση ανάκτηση στα ούρα σε περίοδο 192 ωρών ήταν το 0,013% της χορηγηθείσας δόσης nadifloxacin. Ο βαθμός απορρόφησης εξαρτάται από την παρουσία ακέραιας κεράτινης στοιβάδας. Σε ασθενείς που έχουν ακμή, η διαδερμική απορρόφηση της nadifloxacin παρατηρήθηκε να αυξάνεται συγκριτικά με αυτά των ατόμων με υγιές δέρμα. Η μέση τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 1 και 3 ng/ml. Μετά την απορρόφηση, η αμετάβλητη nadifloxacin και οι μεταβολίτες της ανευρέθησαν στα ούρα και τα κόπρανα. Ο μεταβολισμός περιλαμβάνει διαδικασίες οξειδωσης και σύζευξης. Η κατανομή μετά την συστηματική απορρόφηση είναι ομοιογενής και ταχεία, αλλά τα επίπεδα στους ιστούς ελαττώνονται γρήγορα και δεν υποδεικνύουν ότι η συσσώρευση αποτελεί πρόβλημα. **5.3. Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας:** Προκλινικά στοιχεία δεν δείχνουν κάποια ιδιαίτερη βλάβη στους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη δόση, δυναμικού καρκινογένεσης και φωτοκαρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Μελέτες δερματικής τοξικότητας έδειξαν ότι έχει μικρό δυναμικό ερεθισμού του δέρματος, χωρίς όμως ενδείξεις ανυδράσεων καθυστερημένης υπερευαισθησίας, φωτοτοξικότητας ή φωτο-αλλεργίας. Έχει αποδειχθεί ότι η κρέμα nadifloxacin ερεθίζει λίγο τα μάτια των κουνελάριων. Ο ερεθισμός αυτός ανακουφίζεται με την έκπλυση των ματιών με ζεστό νερό μετά την εφαρμογή. Παρόλο που είναι γνωστό ότι οι συστηματικά χορηγούμενες κινολόνες προκαλούν βλάβες στους χόνδρους νεαρών ζώων, δεν υπάρχουν στοιχεία δυναμικού αρθροτοξικότητας κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων nadifloxacin σε νεαρά σκυλιά, που αντιπροσωπεύουν ένα ιδιαίτερο ευάλωτο είδος. Όμοια με άλλες φλουοροκινολόνες η nadifloxacin έχει αποδειχθεί ότι είναι γονιδοτοξική in vitro. Η γονοτοξική επίδραση της μάλλον βασίζεται στην αναστολή των τοποϊσομερασών στα κύτταρα των θηλαστικών. Οι θεραπευτικές δόσεις δεν φθάνουν τη γονιδοτοξικές συγκεντρώσεις. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. 6.1. Κατάλογος εκδόχων:** White soft paraffin, light liquid paraffin, stearyl alcohol, cetyl alcohol, Ceteth 5, Ceteth 20, sodium hydroxide, glycerol, diethanolamine, edetate disodium, benzalkonium chloride and purified water. **6.2. Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή. **6.3. Διάρκεια ζωής:** Σωληνάρια που περιέχουν 10 g, 20 g, 25 g, 30 g και 50 g: 3 έτη. Σωληνάρια που περιέχουν 5 g (μόνο ως δείγμα): 18 μήνες. **6.4. Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη:** Καμία ιδιαίτερη προφύλαξη. **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Εύκαμπτα σωληνάρια αλουμινίου επικαλυμμένα εσωτερικά με εποξυ-φαινολική ρητίνη, με βιδωτό πόμα πολυπροπυλενίου. Η Nadixa διατίθεται σε σωληνάρια που περιέχουν 5 g (μόνο ως δείγμα), 10 g, 20 g, 25 g, 30 g και 50 g κρέμας. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6. Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης:** Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Δικαιούχος σήματος: FERRER-INTERNACIONAL, S.A. Gran Via Carlos III, 94 08028 Barcelona (Spain). Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: FERRER-GALENICA A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα, τηλ. 2105281700. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 38896/05/9-10-2006