

Παρανεοπλασματική πέμφιγα ~ Μία αυτοάνοση νόσος με πολυσυστηματική προσβολή

Δελλή Φ.

Χαϊδεμένος Γ.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Παρουσιάζουμε μια ασθενή με νεόπλασμα, η οποία εμφάνισε εξελκώσεις βλεννογόνου και πολύμορφες δερματικές βλάβες, που εξελίχθηκαν σε πομφολυγώδες εξάνθημα. Η ιστοπαθολογική εικόνα έδειξε ακανθόλυση, νεκρωτικά κερατινικότυπα και υδρωπική εκφύλιση κυττάρων της βασικής στοιβάδας. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός από το περιβλητικό ερύθημα και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός από τον ορό, απέδειξαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων, που ανευρίσκονται στη πέμφιγα. Η ασθενής μας παρουσίασε 2 εβδομάδες μετά την διάγνωση προοδευτική δύσπνοια. Η προσοχή στην πιθανή προσβολή βλεννογόνων και δέρματος, από το παρανεοπλασματικό πολυσυστηματικό σύνδρομο και η έγκαιρη διάγνωση με απλά διαγνωστικά μέσα, μπορούν να εντοπίσουν την νεοπλασία και να επαυθώσουν την αναπνευστική προσβολή.

Paraneoplastic Pemphigus ~ An Autoimmune Multiorgan Syndrome

Delli F., Chaidemenos G.

Summary

We describe a patient with underlying neoplasm in which mucosal ulcerations and polymorphous skin lesions were disclosed and progressed to blistering eruption on the trunk. Histologic examination revealed acantholysis, keratinocyte necrosis and vacuolisation of epidermal basal cells. Immunofluorescent testing revealed pemphigus-like, anti-intercellular substance autoantibodies in perilesional epithelium and serum. Our patient developed progressive dyspnea, two weeks later. Awareness of the mucocutaneous manifestations of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, and confirmation of this diagnosis by simple laboratory techniques can facilitate the early detection of occult neoplasia and forestall respiratory involvement.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ • Παρανεοπλασματική πέμφιγα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα

KEY WORDS • Paraneoplastic pemphigus, bronchiolitis obliterans

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρανεοπλασματική πέμφιγα (ΠΝΠ) είναι μια σπάνια αυτοάνοση πομφολυγώδης νόσος που προσβάλλει συνήθως άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, πιο συχνά γυναίκες παρά άντρες. Ο Anhalt και συν την περιέγραψαν πρώτη φορά το 1990 παρουσιάζοντας 5 περιστατικά με υποκείμενο νεόπλασμα.¹

Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες διαβρώσεις στο δέρμα και βλεννογόνους με τη συνοδό παρουσία νεοπλασματος, συνήθως λευχαιμία ή λέμφωμα. Τα συχνότερα είναι: τα λεμφώματα μη-Hodgkin (42%), η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (29%), η νόσος Castelman (10%), το θύμωμα, καλοήθες και κακοήθες (6%), τα νεοπλάσματα με ατρακτοειδή κύτταρα (6%) και η μακροσφαιριναιμία Waldenström (6%).²

Η ΠΝΠ θεωρείται μια ξεχωριστή μορφή πέμφιγας, διαφορετική από τις άλλες κλασσικές μορφές. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ΠΝΠ δεν αποτελεί πραγματική μορφή πέμφιγας, αλλά μια σειρά συμπτωμάτων με ετερογενείς κλινικούς χαρακτήρες, τα οποία μοιάζουν άλλοτε με πέμφιγα και άλλοτε με πολύμορφο ερύθημα.^{3,4} Νεότερα δεδομένα θεωρούν ότι η ΠΝΠ είναι η δερματική εκδήλωση ενός πολυσυστηματικού αυτοάνοσου παρανεοπλασματικού συνδρόμου.^{5,6}

Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό στο οποίο η αποφρακτική βρογχολίτιδα θεωρήθηκε ότι οφείλεται στην προσβολή του αναπνευστικού βλεννογόνου από την ΠΝΠ. Αυτός ο συνδυασμός συναντάται στο 30% των περιστατικών με ΠΝΠ και είναι μια όψιμη επιπλοκή που παραμένει και μετά την χειρουργική αφαίρεση του νεοπλασματος, ακόμη και υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή.⁷

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 86 ετών προσήλθε στα Επείγοντα Εξωτερικά Ιατρεία με εξάνθημα πλάτης και οσφυϊκής περιοχής και επίσης με επώδυνο στοματικό ενάνθημα από 4ημέρου. Η κατάποση υγρών ήταν ικανοποιητική, αλλά υπήρχε έντονη δυσκατοποσία με τη λήψη στερεών τροφών. Το ατομικό ιατρικό ιστορικό περιλάμβανε κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση, γλαύκωμα, και μέτριου βαθμού άνοια. Δεν υπήρχαν πρόσφατες αλλαγές στην φαρμακευτική της αγωγή, η οποία αποτελείται από λισινοπρίλη, μετοπρολόλη, ασπιρίνη, βαρφαρίνη, τιμολόλη και φολικό οξύ.

Στην κλινική εξέταση, η ασθενής ήταν απύρετη και η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις σε φυσιολογικά όρια. Δεν υπήρχε καμία αξιοσημείωτη παθολογική διαταραχή όσον αφορά την καρδιοαναπνευστική λειτουργία και το γαστρεντερικό σύστημα.

Η επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας αποκάλυψε διαβρώσεις στις παρειές, στον οπίσθιο φάρυγγα, στη γλώσσα και στον ουρανίσκο (Εικόνες 1 και 2). Η λεπτομερής εξέταση του δέρματος αποκάλυψε την παρουσία διηθημένων ερυθρών πλακών και μικρών πομφολύγων στην οπίσθια θωρακική χώρα, στους γλουτούς και στους μηρούς (Εικόνα 3).

Τέθηκε η πιθανή κλινική διάγνωση της Κοινής Πέμφιγας. Μετά τον αδρό βιοχημικό έλεγχο και σε αναμονή του πορίσματος της γενόμενης ιστοπαθολογικής εξέτασης, η ασθενής έλαβε από του στόματος πρεδνιζόνη 1 mg/kg μέρα παρά μέρα και στοματικές πλύσεις με τοπικό αναισθητικό και αντισηπτικό διάλυμα.

Όταν σε 10 ημέρες προσήλθε για επανέλεγχο, ανέφερε την από διημέρου εμφάνιση δύσπνοιας και ξηρού βήχα. Τα κύρια αντικειμενικά ευρήματα ήταν η ταχύπνοια, η παράταση εκπνοής και οι ξηροί ρόγχοι. Η σπιρομέτρηση έδειξε εικόνα αποφρακτικού τύπου. Στην ακτινογραφία θώρακος παρατηρήθηκαν υπερδιάταση και διήθηση διαμέσου πνευμονικού χώρου. Όλα τα ως άνω ευρήματα αποδόθηκαν σε αποφρακτική βρογχολίτιδα.

Το αποτέλεσμα της ιστοπαθολογικής εικόνας έδειξε αλλαγές στο επίπεδο του δερμο-επιδερμικού συνδέσμου, με ενδοεπιδερμική φυσαλίδα και πομφόλυγα επάνω από την βασική στιβάδα (Εικόνα 4).



Εικόνα 1 – Διαβρώσεις και ράκη αριστερής παρειάς.

Εικόνα 2 – Ενάνθημα δεξιάς παρειάς.

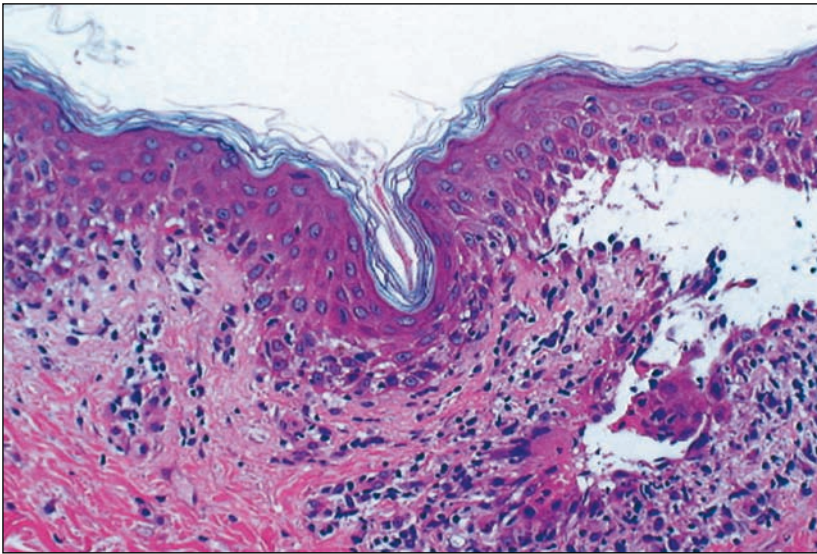
Σε όλη την επιδερμίδα παρατηρούνταν άφθονα νεκρωτικά κερατινικύτταρα. Στο άνω χόριο υπήρχε περιαγγειακή και ενδιάμεση, κυρίως λεμφοκυτταρική, διήθηση που περιελάμβανε λίγα εωσινόφιλα. Οι ιστοπαθολογικές αλλαγές ερμηνεύτηκαν ως συμβατές με Παρανεοπλασματική Πέμφιγα (ΠΝΠ). Ο ιστικός ανοσοφθορισμός του περιβλαβικού δέρματος της πλάτης έδειξε μεσοκυττάριο φθορισμό με την IgG και φθορισμό της βασικής μεμβράνης με το Συμπλήρωμα. Ο ορός της ασθενούς αποκάλυψε την παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά της μεσοκυτταρίου ουσίας των κυττάρων του υποστρώματος οισοφάγου πιθήκου.

Η αξονική τομογραφία θώρακος παρουσίασε τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, αλλά η αξονική κοιλίας αποκάλυψε την παρουσία μιας οπισθοπεριτοναϊκής μάζας (6x8x7,5 cm) μεταξύ παγκρέατος και νεφρού.

Τα αποτελέσματα της Γενικής αίματος, των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών και της παρακέντησης του μυελού των οστών, ήταν φυσιολογικά. Η ασθενής αρνήθηκε την χειρουργική αφαίρεση της κοιλιακής μάζας.

Για 6 μήνες η συστηματική θεραπευτική αγωγή με κορτικοειδή per os (πρεδνιζόνη 2 mg/kg μέρα παρά μέρα) προσέφερε σημαντική κλινική βελτίωση

**Εικόνα 3** – Εξάνθημα οσφυϊκής και οπίσθιας θωρακικής περιοχής - πομφόλυγες, ερυθρές διηθημένες πλάκες.



Εικόνα 4 – Πικνή μονοκυτταρική διήθηση στο άνω χόριο. Υποδερμική αποκόλληση (αιματοξυλίνη & εοσίνη x 100).

τόσο του δερματικού εξανθήματος, όσο και της αναπνευστικής δυσλειτουργίας. Στον έβδομο μήνα παρουσιάστηκαν επανειλημμένες αναπνευστικές λοιμώξεις, η δύσπνοια χειροτέρευσε προοδευτικά και η ασθενής κατέληξε από αναπνευστική ανεπάρκεια. Η νεκροψία δεν εντόπισε μεταστατική διασπορά. Η ιστοπαθολογική εξέταση της οπισθοπεριτοναϊκής μάζας έδωσε ευρήματα συμβατά με μεσεγχυματικό όγκο χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με ΠΝΠ συνήθως προέρχονται με κλινική εικόνα που προσομοιάζει με εκείνη της Πέμφιγας και του συνδρόμου Stevens Johnson. Τις περισσότερες φορές κυριαρχούν οι διαβρώσεις στα χείλη, οι επώδυνες εξελκώσεις της στοματικής κοιλότητας και το δερματικό πομφολυγώδες εξάνθημα. Τα πλέον πρώιμα και συχνότερα κλινικά ευρήματα προέρχονται από το στοματικό βλεννογόνο.⁸ Εκτός από το στοματικό βλεννογόνο, έχουν διαπιστωθεί βλάβες στο γαστρεντερικό σωλήνα και στον αναπνευστικό βλεννογόνο. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν πως οι βλάβες αυτές οφείλονται στην πολυσυστηματική προσβολή από την ΠΝΠ. Η προσβολή του αναπνευστικού βλεννογόνου αναγνωρίζεται ολοένα συχνότερα, και εκδηλώνεται ως αποφρακτική πνευμονική νόσος, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

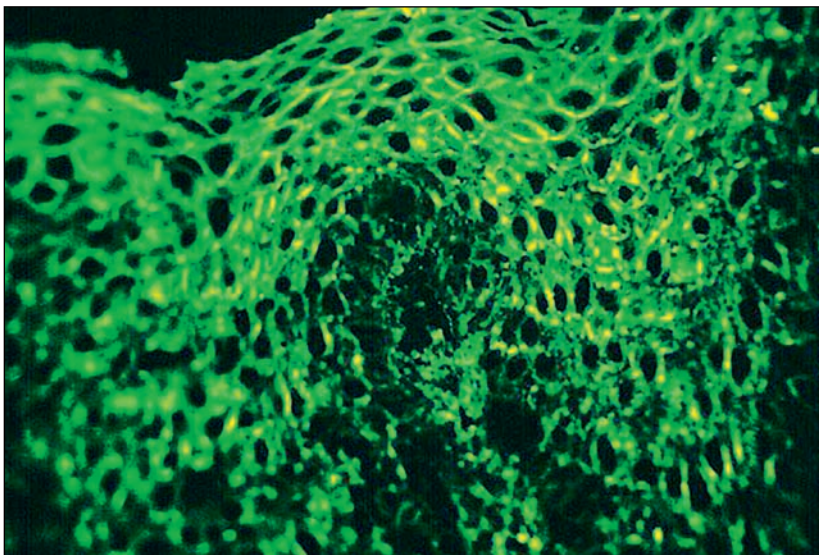
Οι πλέον ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες είναι η ανοσοκαθίλωση και ανοσοκαθίζηση (immuno-

blotting & immunoprecipitation) ώστε να διαπιστωθούν τα υπεύθυνα αυτοαντιγόνα. Δυστυχώς, κανένα από αυτά τα τεστ δεν διατίθεται ευρέως.

Ο άμεσος ανοσοφθορισμός του περιβλαβικού δέρματος δείχνει εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων IgG και συμπληρώματος στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων, ενώ παρόμοιες ανοσοαντιδράσεις υπάρχουν και στη βασική μεμβράνη. Οι ασθενείς με ΠΝΠ έχουν αντισώματα έναντι κυτταρικών πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια πλακινών (π.χ. δεσμοπλακίνες I και II, το αντιγόνο 1 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, ενδοπλακίνη, περιπλακίνη και πλεκτίνη), και έναντι κυτταρικών πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια κατχερίνης (π.χ. Dsg3). Η δεσμοπλακίνη I, το αντιγόνο πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς 230, η δεσμοπλακίνη II, η ενδοπλακίνη και η περιπλακίνη εμπλέκονται στην οργάνωση ενδιάμεσων ινών και στην κυτταρική αρχιτεκτονική, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση του κυτταρικού σκελετού, ως προς την κυτταρική μεμβράνη.^{9,10} Η πρωτεΐνη των 130kd αντιστοιχεί στην δεσμογλεΐνη 3, ένα μέλος της οικογένειας κατχερίνης που εμπλέκεται στη συγκόλληση μεταξύ των κυττάρων και των δεσμοσωματίων.^{10,11}

Το υγιές ανθρώπινο βρογχικό επιθήλιο εκφράζει τη δεσμοπλακίνη I, το αντιγόνο πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς 230 kd, τη δεσμοπλακίνη II, την περιπλακίνη και πλεκτίνη, αλλά δεν περιέχει ούτε το αντιγόνο του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς 170 kd, ούτε τη δεσμογλεΐνη 3.¹² Στους ασθενείς με ΠΝΠ και αναπνευστικές επιπλοκές, η εναπόθεση IgG έχει α-

Εικόνα 5 – Άμεσος ανοσοφθορισμός από το περιβλαβικό ερύθημα: ανοσοσυμπλέγματα με ανοσοσφαιρίνη IgG και συμπλήρωμα στην επιφάνεια κερατινοκυττάρων της βασικής στιβάδας.



ποδειχθεί στα επιφανειακά κύτταρα και/ή στην βασική μεμβράνη του βρογχικού επιθηλίου.^{12,13,14} Επιπλέον, οι Nousari και συν.¹² έδειξαν ότι στο βρογχικό επιθήλιο υπάρχουν βλάβες όμοιες με της επιδερμίδας ακανθόλυσης.

Αρχικά, η θεραπεία του ασθενούς επικεντρώνεται στις επιπολείς επιμολύνσεις. Η χορήγηση ισχυρών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων είναι απαραίτητη για την μείωση της εμφάνισης νέων δερματικών βλαβών, αλλά πολλές φορές αυτή η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική. Γενικώς, οι βλάβες των βλεννογόνων είναι περισσότερο ανθεκτικές στην θεραπεία συγκριτικά με τις δερματικές. Η θεραπεία με παρ' ημέρα στεροειδή από το στόμα, προτιμάται από ορισμένους συγγραφείς, διότι παρουσιάζει ελάχιστες και σίγουρα πολύ λιγότερες από την καθημερινή χορήγηση των στεροειδών θεραπείες.¹⁵ Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση και τη χορήγηση Rituximab. Στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ένα συμπαγές νεόπλασμα, που είναι υπεύθυνο για το εξάνθημα/ενάνθημα, επιβάλλεται να δοκιμαστεί η θεραπευτική αφαίρεση του όγκου, αλλά ακόμα και αυτό μπορεί να μην σταματήσει την εξέλιξη της δερματικής νόσου.

Γενικώς η πρόγνωση της ΠΝΠ δεν είναι καλή. Όταν συνδυάζεται με καλοήγη όγκο, είναι κάπως καλύτερη. Όταν συνδυάζεται με κακοήγη όγκο η θνησιμότητα υπολογίζεται στα 90%.¹² Οι ασθενείς που πάσχουν από τις συχνότερα συνδυαζόμενες κακοήθειες (non-Hodgkin λέμφωμα και λεμφοκυτταρικό λέμφωμα), συνήθως καταλήγουν στα δύο πρώτα χρόνια μετά την διάγνωση.

Η ΠΝΠ είναι η συχνότερη μορφή πέμφιγας που προσβάλλει το αναπνευστικό βλεννογόνο. Εκδηλώνεται κλινικά με δύσπνοια, ενώ η ακτινολογική εικόνα μπορεί να είναι φυσιολογική. Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να αποτελούν δείκτη εξέλιξης προς αποφρακτική βρογχιολίτιδα. Οι τελευταίες εκτιμήσεις είναι ότι περίπου ένα τρίτο των θανάτων από ΠΝΠ οφείλονται στην πνευμονική ανεπάρκεια.⁶ Η ασθενής μας κατέληξε λόγω ταχείας εξελισσόμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εμφάνιση αποφρακτικής βρογχιολίτιδας πρέπει να έρχεται στο νου των κλινικών δερματολόγων όταν έχουν να αντιμετωπίσουν ασθενή με ΠΝΠ. Χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση με τα πρώτα συμπτώματα που αποδεικνύουν την έναρξη φλεγμονώδους διαδικασίας του αναπνευστικού επιθηλίου. Όταν ο βαθμός της φλεγμονής των βρογχιολίων είναι σημαντικός, ακολουθεί μια μη αναστρέψιμη ινωτική αντίδραση, η οποία εξελίσσεται σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα. Γι' αυτό επιβάλλεται και είναι ουσιώδης η άμεση και δραστική καταστολή της οξείας φλεγμονής. Η ανοσοκατασταλτική αγωγή ελέγχει την φλεγμονή, αλλά δεν μπορεί να σταματήσει την εξέλιξη προς πνευμονική ίνωση. Για τις βλάβες της στοματικής κοιλότητας, γνωστές για την ανθεκτικότητα στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, υπάρχουν οι εναλλακτικές θεραπείες της παρ' ημέρα χορήγησης των στεροειδών ή της πλασμαφαίρεσης ή της χορή-

γνης Rituximab. Μερικοί συγγραφείς θεωρούν πως η πλασμαφαίρεση μπορεί να είναι αποτελεσματική όσον αφορά στην πρόληψη εξέλιξης της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, ειδικά εάν συνδυάζεται με ανοσοκατασταλικά κατά τα αρχικά στάδια της ΠΝΠ.¹⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

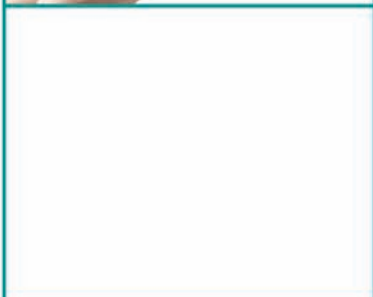
- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990; 323(25):1729-1735.
- Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9(1):29-33.
- Ιωαννίδης Δ, Ρηγόπουλος Δ, Χρυσομάλλης Φ. Πομφιλυγώδη νοσήματα στην τρίτη ηλικία. *Ελλ Επιθ Δερμ Αφροδ* 2002; 13(4):332-340.
- Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295:S2-S11.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al. Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. A reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001; 137:193-206.
- Iranzo P, Xaubet A, Carrera C, et al. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:240-243.
- Allen CM, Camisa C. Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. *Oral Disease* 2000; 6:208-214.
- Wakahara M, Kiyohara T, Kumakiri M, et al. Paraneoplastic pemphigus with widespread mucosal involvement. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(6):530-532.
- Borradori, L, Trueb, RM, Jaunin, F, et al. Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plakin family. *J Invest Dermatol.* 1998; 111:338-340.
- Proby C, Fujii Y, Owaribe K, et al. Human autoantibodies against HD1/plectin in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1999; 112:153-156.
- Amagai, M, Nishikawa, T, Nousari, HC, et al. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998; 102:775-782.
- Nousari, HC, Deterding, R, Wojtczak, H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 1999; 340:1406-1410.
- Fullerton, SH, Woodley, DT, Smoller, BR, et al. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. *JAMA* 1992; 267:1500-1502.
- Osmanski JP, Fraire AE, Schaefer OP. Necrotizing tracheobronchitis with progressive airflow obstruction associated with paraneoplastic pemphigus. *Chest* 1997; 112:1704-1707.
- Chaidemenos G, Mourellou O, Koussidou Th, Tsatsou F. An alternate-day corticosteroid regimen for pemphigus vulgaris. A 13-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1386-1391.
- Schoen, H, Foedinger, D, Derfler, K, et al. Immunopheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998; 134:706-710.

Αθήνηγογραφία: Φ. Δελλή

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων
Δεληφών 124, Θεσσαλονίκη
e-mail: drfsn@yahoo.com

Το Νεώτερο Αντιισταμινικό με Ισχυρή Αντι-PAF Δράση

 **Rupafin**[®]
Rupatadine 10mg



Η Ολοκληρωμένη Αντιμετώπιση των Δερματικών Αλλεργιών

Όνομασία: Rupafin 10 mg δισκία. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε δισκίο περιέχει: 10 mg rupatadine (as fumarate). Έκδοχα: λακτόζη 58 mg σαν λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, κινναμίνη μικροκρυσταλλική, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E-172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E-172), μαγνήσιο στεατικό. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη rupatadine ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η χορήγηση της rupatadine με χιμό γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται. Η καρδιολογική ασφάλεια της rupatadine εκτιμήθηκε σε μια εκτενή QT/QTc μελέτη. Η rupatadine σε δόσεις μέχρι 10 φορές μεγαλύτερες της θεραπευτικής δόσης δεν εμφάνισε κάποια επίδραση στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) και ως εκ τούτου δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα καρδιολογικής ασφάλειας. Εν τούτοις η rupatadine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή επιμήκυνση του διαστήματος QT, σε ασθενείς με υποκαλιαιμία που δεν έχει διορθωθεί, σε ασθενείς με επιμέρους προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως κλινικά σημαντική βραδυκαρδία, αιφνίδια ισχαιμία του μυοκαρδίου. Τα rupatadine 10 mg δισκία πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω). Αν και σε κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκαν γενικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια, υψηλότερη ευαισθησία ορισμένων ηλικιωμένων ατόμων δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω του μικρού αριθμού των ηλικιωμένων ασθενών που συμμετείχαν. Τα δισκία rupatadine 10 mg δε συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά. Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η χρήση των δισκίων rupatadine 10 mg δεν συνιστάται προς το παρόν σε αυτούς τους ασθενείς. Λόγω της παρουσίας της λακτόζης μονοϋδρικής στα rupatadine 10 mg δισκία, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά πρόβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόσησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε rupatadine 10 mg σε περισσότερους από 2025 ασθενείς, εκ των οποίων 120 έλαβαν rupatadine για τουλάχιστον 1 έτος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν υπνηλία (9.5%), κεφαλαλγία (6.9%) και κόπωση (3.2%). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα και δεν απαιτήσαν διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερες εμφανίσεις αντιστοιχούν σε: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$) και σποραδικές (ως εφ'όσον): Παρακλινικές εξετάσεις: Όχι συχνές: κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, σωματικό βάρος αυξημένο. Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Συχνές: υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη. Όχι συχνές: διαταραχή στην προσοχή. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: Όχι συχνές: επίσπασξη, ξηρότητα της ρινός, φαρυγγίτις, βήχας, ξηρότητα του φάρυγγα, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινίτις. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές: ξηροστομία. Όχι συχνές: ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, δυσπεψία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Όχι συχνές: εφάνθημα. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Όχι συχνές: οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Όχι συχνές: όρεξη αυξημένη. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Συχνές: κόπωση, εξασθένιση. Όχι συχνές: δίψα, δυσφορία, πυρεξία. Ψυχιατρικές διαταραχές: Όχι συχνές: ευερεθιστότητα. Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: Olvos Science A.E., Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά, Τηλ. 210 5281850. Για την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία. **Επιστημονικό Τμήμα: Τηλ.:2105281731. Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: Τηλ.:2105281805.**

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΜΕΝΗ ΣΕ ΔΕΡΜΑ ΜΕ ΤΑΣΗ ΑΚΜΗΣ

Ήπια ή μέτρια μικτή ακμή

EFFACLAR DUO

Με Ιαματικό Νερό της La Roche-Posay

Διπλή δράση.
Μία μόνο φροντίδα.

Δρα ενάντια στους 2 τύπους ατελειών...

- 1** Niacinamide → Εξουδετερώνει τους παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή
Piroctone Olamine → Καταπολεμά τον πολλαπλασιασμό των βακτηριδίων
- 2** LHA + Σαλικυλικό Οξύ → Συνεργία κερατολυτικής δράσης
Λινολεϊκό Οξύ με στοχευμένη δράση → Κερατινορρυθμιστική αποτελεσματικότητα + στοχευμένη δράση στους θύλακες

...χωρίς να ξηραίνει το δέρμα

24ωρη ενυδάτωση

Υφή δροσερή, μη λιπαρή για ματ αποτέλεσμα.
Εξαιρετική βάση μακιγιάζ.

Χωρίς αλκοόλ
Χωρίς χρωστικές
Χωρίς parabens
Μη φαγεσώρογο
Μη λιπαρό
Φυσιολογικό pH

