

Ομαλός λειχήνας ή λειχνοειδείς αντιδράσεις της στοματικής κοιλότητας; Ένα συχνό διαγνωστικό πρόβλημα

Ξανθινάκη Α.
Σκλαβούνου Α.

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Ο ομαλός λειχήνας της στοματικής κοιλότητας (ΟΛΣ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος ανοσολογικής αρχής, η οποία προσβάλλει συχνά το στοματικό βλεννογόνο. Οι κυριότερες κλινικές μορφές του ΟΛΣ περιλαμβάνουν το δικτυωτό (reticular), διαβρωτικό (erosive), ατροφικό (atrophic) και υπερτροφικό (plaque-like) ΟΛΣ. Στα σημαντικότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά του ΟΛΣ συγκαταλέγονται η υδρωπική εκφύλιση και νέκρωση της βασικής στιβάδας, η ταινιοειδής υποεπιθηλιακή φλεγμονώδης διήθηση από μακροφάγα και Τ-λεμφοκύτταρα και η παρουσία των σωματίων Civatte στο όριο επιθηλίου-χορίου ή στα ανώτερα στρώματα του συνδετικού ιστού.

Λειχνοειδείς αντιδράσεις ονομάζονται οι βλάβες της στοματικής κοιλότητας οι οποίες προσομοιάζουν με τον ΟΛΣ κλινικά και ιστολογικά, αλλά οφείλονται σε μία συγκεκριμένη και ταυτοποιήσιμη αιτία.

Μια πληθώρα φαρμάκων έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση φαρμακευτικών λειχνοειδών αντιδράσεων (ΦΛΑ) της στοματικής κοιλότητας. Οι ΦΛΑ έχουν την τάση να εμφανίζονται ετερόπλευρα και είναι συχνότερα διαβρωτικής μορφής. Τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά τα οποία διαχωρίζουν τις ΦΛΑ από τον ιδιοπαθή ΟΛ είναι η παρουσία βαθιάς και διάχυτης ή περιαγγειακής φλεγμονώδους λεμφοκυτταρικής διήθησης, μέσα στην οποία παρατηρούνται ηωσινόφιλα και πλάσματοκύτταρα, καθώς και η παρουσία αυξημένων σωματίων Civatte ή σωματίων Civatte στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου.

Τα οδοντιατρικά επανορθωτικά υλικά και κυρίως το αμάληγμα, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση λειχνοειδών αντιδράσεων σε επαφή ή στενή γειτνίαση με το υλικό της αποκατάστασης, με κύριο υπεύθυνο τον υδράργυρο του αμαλήγατος.

Lichen Planus or Lichenoid Reaction of the Oral Cavity? A Common Clinical Practice Dilemma

Xanthinaki A., Sklavounou A.

Summary

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory condition that affects the oral mucous membranes with a variety of clinical types, the most common of which include the reticular, erosive, atrophic and plaque-like OLP. The main histologic features of the disease include basal cell liquefaction degeneration, band-like subepithelial lymphocytic infiltrate and presence of Civatte bodies at the epithelial-stroma junction.

Oral lichenoid reactions (OLR) are eruptions in the oral cavity that have an identifiable etiology and clinically and histologically resemble OLP. A great variety of drugs has been implicated in the development of Drug-induced oral lichenoid reactions (LDR).

LDR have a tendency to be unilateral and erosive. The basic histologic features distinguishing LDR from idiopathic LP are deeper and diffuse or perivascular lymphocytic infiltrate that contains eosinophils and plasma cells and the presence of intraepithelial and/or increasing numbers of civatte bodies.

Dental restorative materials, especially amalgam, have also been implicated as causes of oral lichenoid reactions, with the mercury compound possibly being the major etiologic factor. OLR of this type should be suspected when lichenoid lesions are confined to areas of the oral mucosa in close contact with or proximity to the filling materials.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ομαλός λειχήνας στόματος, λειχνοειδείς αντιδράσεις, διαφορική διάγνωση

KEY WORDS • Oral lichen planus, lichenoid reactions, differential diagnosis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ομαλός λειχήνας είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος ανοσολογικής αρχής, η οποία προσβάλλει το δέρμα και το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο των βλεννογόνων και στην οποία η βλάβη της βασικής στιβάδας οδηγεί στην εμφάνιση δερματοβλεννογόνιων βλαβών ποικίλου τύπου.¹⁻⁴ Όταν ο ομαλός λειχήνας προσβάλλει το στοματικό βλεννογόνο, ονομάζεται ομαλός λειχήνας της στοματικής κοιλότητας (ΟΛΣ) και εμφανίζεται με μία ποικιλία κλινικών μορφών, οι οποίες διαδράμουν χρόνια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις.

Οι κυριότερες κλινικές μορφές του ΟΛΣ περιλαμβάνουν το δικτυωτό (reticular), διαβρωτικό (erosive), ατροφικό (atrophic) και υπερτροφικό (plaque-like) ΟΛΣ, ενώ σπανιότερα ο ΟΛΣ εμφανίζεται με τη βλατιδώδη (papular) ή την πομφολυγώδη (bullous) μορφή. Η δικτυωτή, βλατιδώδης και υπερτροφική μορφή είναι συνήθως ασυμπτωματικές και εμφανίζονται κλινικά σαν λευκές, υπερκερατωσικές βλάβες. Η διαβρωτική, ατροφική και πομφολυγώδης μορφή συνοδεύονται συχνά από συμπτώματα, τα οποία κυμαίνονται από μία μικρή αίσθηση καύσου μέχρι και έντονο άλγος.⁵⁻⁹ Ο ομαλός λειχήνας μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε θέση της στοματικής κοιλότητας, με τη μορφή αμφοτερόπλευρων ή πολλαπλών βλαβών με συμμετρική κατανομή.⁵ Η συχνότερη εντόπιση του ΟΛΣ είναι η οπίσθια μοίρα του βλεννογόνου της παρειάς και ακολουθούν η γλώσσα, τα ούλα και το κάτω χείλος.^{6,10-12} (Εικόνες 1 και 2).

Η ιστολογική εικόνα του ΟΛΣ είναι παρόμοια με αυτή του ομαλού λειχήνα του δέρματος και περιλαμ-

βάνει εστιακή υπερκεράτωση και πάχυνση της κοκκώδους στιβάδας, υπερακάνθωση, υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας, παρουσία άμορφου πωσινόφιλου υλικού υπό μορφή ταινίας στην περιοχή της βασικής μεμβράνης, πυκνή υποεπιθηλιακή ταινιοειδή Τ-λεμφοκυτταρική διήθηση, παρουσία σωματίων Civatte ή κολλοειδών σωματίων (Civatte bodies ή colloid bodies) στη βασική περιοχή του επιθηλίου και στο χοριοεπιθηλιακό όριο και διαμόρφωση των επιθηλιακών καταδύσεων υπό μορφή "δοντιών πριονιού".^{13,14} Οι περιοχές εστιακής υπερκεράτωσης έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία σε κλινικό επίπεδο των χαρακτηριστικών γραμμώσεων του λευκού δικτύου των βλαβών του ΟΛΣ (δίκτυο Wickham)¹⁵ (Εικόνες 1 και 2).

Ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποκαλύπτει την εναπόθεση ινικής ή ινωδογόνου υπό μορφή ταινίας, με κάθετες προεκτάσεις προς το χόριο στην περιοχή της βασικής μεμβράνης.¹⁶

Μια πληθώρα χημικών ουσιών, μεταξύ των οποίων πολλά κοινά φάρμακα και τα συνήθη οδοντιατρικά υλικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβες που μιμούνται την κλινική και ιστολογική εικόνα του ομαλού λειχήνα στο στόμα και στο δέρμα. Οι βλάβες της στοματικής κοιλότητας οι οποίες προσομοιάζουν με τον ΟΛΣ κλινικά και ιστολογικά, αλλά οφείλονται σε μία συγκεκριμένη και ταυτοποιήσιμη αιτία ονομάζονται λειχνοειδείς αντιδράσεις (Lichenoid Reactions - LR).² Οι υπόλοιπες βλάβες του ΟΛΣ, χωρίς γνωστή ή πιθανή αιτιολογία, αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως "ιδιοπαθής ομαλός λειχήνας" (ΙΟΛ) (Idiopathic Lichen Planus -ILP).^{14,17}

Πιο αναλυτικά, οι λειχνοειδείς βλάβες αναφέρο-



Εικόνα 1 – Δικτυωτή μορφή ΟΛΣ στο βλεννογόνο της παρειάς: Λευκές γραμμώσεις που διαπλέκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν δίκτυο (δίκτυο του Wickham).

Εικόνα 2 – Διαβρωτική μορφή ΟΛΣ στο βλεννογόνο της παρειάς; ελκώσεις καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνη. Στην περιφέρεια των ελκώσεων παρατηρούνται λευκές λεπτές γραμμώσεις υπό την μορφή ακτίνων και δικτύου.



νται ως "φαρμακευτικές λειχηνοειδείς αντιδράσεις" (Lichenoid Drug Reactions or Eruptions - LDR ή LDE), όταν το πιθανό αίτιο είναι κάποιο φαρμακευτικό σκεύασμα,¹⁷ και ως "λειχηνοειδείς αντιδράσεις σε οδοντιατρικά επανορθωτικά υλικά" ή "λειχηνοειδείς αντιδράσεις εξ' επαφής" (oral lichenoid lesions related to dental restorative materials or contact lesions), όταν οι βλάβες εμφανίζονται αποκλειστικά σε στενή γεινίαση με οδοντιατρικές επανορθωτικές εργασίες.¹⁸ Ορισμένοι συγγραφείς πάντως, χρησιμοποιούν τον όρο "λειχηνοειδείς αντιδράσεις" και για βλάβες που εμφανίζουν αρκετά κλινικά ή ιστολογικά χαρακτηριστικά του ΟΛΣ, αλλά η τελική τους διάγνωση παραμένει αδιευκρίνιστη.¹⁹

Λόγω της κλινικής και ιστολογικής ομοιότητας του ιδιοπαθούς ομαλού λειχήνα (ΙΟΛ) με τις λειχηνοειδείς αντιδράσεις (ΛΑ) της στοματικής κοιλότητας, η διαφορική διάγνωση μεταξύ τους είναι δυσχερής και συχνά αδύνατη.²⁰ Παρά ταύτα, η διαφορική διάγνωση αυτή παραμένει μεγάλης κλινικής σημασίας, δεδομένου ότι οι ΛΑ οφείλονται σε ένα συγκεκριμένο αίτιο και μπορούν να θεραπευτούν με την απλή απομάκρυνση αυτού, σε αντιδιαστολή με τον ιδιοπαθή ΟΛ όπου συχνά απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση και θεραπεία, με ενίοτε πωχή ανταπόκριση και εμφάνιση επιπλοκών.²⁰

A) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΛΕΙΧΗΝΟΙΔΕΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ (ΦΛΑ) (Lichenoid Drug Reactions - LDR)

Οι φαρμακευτικές λειχηνοειδείς αντιδράσεις (ΦΛΑ) έχουν αναγνωρισθεί ως παραλλαγή του ομαλού λειχήνα (ΟΛ) ήδη από το 1929.²¹ Πολυάριθμες

περιπτώσεις ΦΛΑ είχαν επίσης διαγνωστεί κατά τη διάρκεια του δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου σε στρατιωτικούς που ελάμβαναν προφυλακτική αγωγή με ανθελονοσιακά φάρμακα.²²⁻²⁸

Από τότε και μέχρι σήμερα, μία πληθώρα διαφορετικών φαρμάκων έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση ΦΛΑ τόσο στο δέρμα, όσο και στο στόμα, αλλά οι στοματικές είναι πολύ πιο σπάνιες από αυτές του δέρματος.²⁹

Τα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΦΛΑ της στοματικής κοιλότητας περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) - NSAIDS³⁰ και τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors).³¹ Ισχυρή συσχέτιση των ΦΛΑ φαίνεται να υπάρχει επίσης και με τους β-αναστολείς, τη μεθυλντόπα και την πενικιλλαμίνη.^{14,17,32} Μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία ενοχοποιούν και μια πληθώρα άλλων φαρμάκων (Πίνακας 1).^{30,31,33-44} Ενίοτε μπορεί να παρατηρηθούν αντιδράσεις και σε παραπάνω από ένα φάρμακα συγχρόνως.⁴⁵

Παρατηρώντας τον πίνακα γίνεται αντιληπτό ότι περιλαμβάνει αρκετά από τα πλέον συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα όπως τα αντιυπερτασικά, τα αντιδιαβητικά και τα ΜΣΑΦ. Τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται μάλιστα από την ίδια ηλικιακή ομάδα ασθενών, στην οποία εμφανίζεται συνήθως ο ιδιοπαθής ομαλός λειχήνας, δηλαδή μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, γεγονός που δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΦΛΑ και ΙΟΛ.⁴⁶

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση έχουν στο παρελθόν συσχετιστεί με τον ομαλό λειχήνα στα πλαίσια του συνδρόμου Grinspan.⁴⁷ Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι το στοιχείο του ομαλού λειχήνα

Φάρμακα που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία ΦΛΑ της στοματικής κοιλότητας

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ: σαλικυλικά, ινδομεθακίνη, φενκλοφενάκη, ισοξικάμη, προξικάμη, φαινυλβουταζόνη

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ: πενικιλίνες (πενικιλίνη, αμοξυσιλλίνη), τετρακυκλίνες (δεμεκλοσυκλίνη) αμινογλυκοσίδες (στρεπτομυκίνη)

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΗΣΙΑΚΑ: κετοκοναζόλη, αμφοτερικίνη Β

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ: β-αναστολείς (προπρανολόλη, λαβεταλόλη, οξυπρενολόλη, πρακτολόλη), μεθυλντόπα, αναστολείς ΜΕΑ (καπτοπρίλη, εναλαπρίλη)

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ: Κινίνη, Κινιδίνη

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ: Φουροσεμίδη, σπειρονολακτόνη, θειαζίδες

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ: Σουλφονυλουρίες (χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη)

ΑΝΤΙΕΛΚΩΤΙΚΑ: σιμετιδίνη, βισμούθιο

ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ: Βενζοδιαζεπίνες (λοραζεπάμη)

ΑΝΤΙΜΑΝΙΑΚΑ: άλατα Λιθίου

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ: Φαινοθειζίνες (χλωροπρομαζίνη)

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ: καρβαμαζεπίνη

ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΤΟΥ Κ.Ν.Σ.: αμφεταμίνη

ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΑ: άλατα του χρυσού, πενικιλλαμίνη

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ: πυραζιναμίδη

ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ: χλωροκίνη, κινακρίνη, μεπακρίνη, πυριμεθαμίνη

ΑΝΤΙΛΕΠΡΙΚΑ: δαψόνη

ΑΝΤΙΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΚΑ: αλλοπουρινόλη

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ: κλοπιδογρέλη

ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ: υδροξουρία, ιματινίμη

ΑΝΤΙ-HIV ΦΑΡΜΑΚΑ: ζιδοβουδίνη

ΦΑΡΜΑΚΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧ.Ν ΤΗΣ ΟΥΡΗΣΗΣ: οξυβουτίνη

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Infliximab

ΔΙΑΦΟΡΑ: σιλντεναφίλη, εμβόλιο ηπατίτιδας Β, λεβαμιζόλη

στο σύνδρομο Grinspan είναι απλά μια λειψνοειδής αντίδραση στα αντιδιαβητικά σκευάσματα που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί από του στόματος στα πλαίσια της θεραπείας τους για το σακχαρώδη διαβήτη.⁴⁸

Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι, κάποια από τα φάρμακα, τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για τη δημιουργία των ΦΛΑ της στοματικής κοιλότητας, είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται και στη θεραπεία του ΟΛΣ, όπως η δαψόνη, η λεβαμιζόλη, η χλωροκίνη και οι τετρακυκλίνες.⁴⁹

Παθογενετικός μηχανισμός των ΦΛΑ

Η πλειονότητα των εν χρήσει φαρμακευτικών σκευασμάτων μεταβολίζεται στο ήπαρ και στο εντερικό επιθήλιο μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450, τα ένζυμα του οποίου (CYPs),

κωδικοποιούνται από την οικογένεια των CYP1-3 γονιδίων.⁵⁰ Τα ένζυμα αυτά εκφράζονται μεταξύ άλλων τόσο στο επιθήλιο της παρείας,⁵¹ όσο και στα ούλα⁵² και στους σιαλογόνους αδένες.⁵³

Σε μία πρόσφατη ερευνητική εργασία διατυπώθηκε η υπόθεση ότι σε ορισμένα άτομα ο μεταβολισμός των φαρμάκων μέσω του κυτοχρώματος P450 είναι ανεπαρκής (Poor Metabolism-PM) και αυτή είναι ακριβώς η αιτία της εμφάνισης ΦΛΑ στα άτομα αυτά.⁵⁴ Η ανεπάρκεια αυτή του κυτοχρώματος P450 αποδίδεται σε γενετικό πολυμορφισμό των ενζύμων ή στη λήψη φαρμάκων που έχουν την ιδιότητα να ελαττώνουν τη δραστηριότητα των ενζύμων του συστήματος αυτού. Η ελάττωση της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις των αντίστοιχων υποστρωμάτων των ενζύμων, δηλαδή του φαρμάκου ή των προϊόντων του, τα οποία αθροίζονται στους 1-

Εικόνα 3 – Ετερόπλευρες διαβρωτικές βλάβες στην παρειά μετά από λήψη αλλοπουρινόλης.



στούς, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αντιδραστικών βλαβών.⁵⁴

Άλλοι συγγραφείς θεωρούν ότι οι ΦΛΑ αποτελούν απλά ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα φαρμακευτικής αλλεπιδράσης, δεδομένου ότι συνήθως εμφανίζονται σε ασθενείς εκτεθειμένους σε πολλαπλά φαρμακευτικά σκευάσματα (όπως για παράδειγμα οι ασθενείς με το σύνδρομο Grinspan).^{31,55-58}

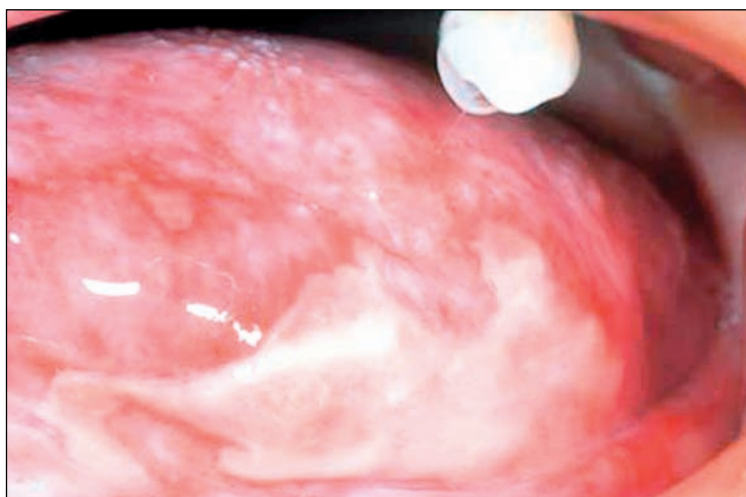
Σύμφωνα με άλλη άποψη, κάποια από τα συννηθέστερα φάρμακα που συνδέονται με την εμφάνιση ΦΛΑ εμπίπτουν στην κατηγορία των θειολών, όπως η πενικιλλαμίνη, η καπτοπρίλη και τα άλατα χρυσού. Τα φάρμακα αυτά έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν ελάτωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου σε τοπικό επίπεδο, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και την πρόκληση επιθηλιακής βλάβης. Αυτός ο μηχανισμός έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση φαρμακευτικής πέμφιας,⁴⁵ ενώ είναι άγνωστο αν ο ίδιος μηχανι-

σμός συνδέεται και με την εμφάνιση ΦΛΑ από τα ίδια φάρμακα.⁵⁹

ΦΛΑ - Κλινική εικόνα

Αντίθετα με τον ιδιοπαθή ομαλό λειχήνα όπου οι βλάβες είναι συνήθως αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές,⁵ οι φαρμακευτικές λειχνοειδείς αντιδράσεις έχουν την τάση να εμφανίζονται **ετερόπλευρα**.^{14,17,58}

Αυτό ωστόσο, δεν αποτελεί πάντα τον κανόνα. Σε πρόσφατη μελέτη,⁵⁴ οι συγγραφείς απέτυχαν να βρουν αυξημένο ποσοστό ετερόπλευρων βλαβών σε ασθενείς με ΟΛΣ που ελάμβαναν φαρμακευτικά σκευάσματα σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν. Η εμφάνιση με τη διαβρωτική μορφή ή η παρουσία διαβρωτικών στοιχείων στη βλάβη αναφέρεται επίσης ως χαρακτηριστική των ΦΛΑ,⁶⁰ αν και οι Lamey et al (1995)⁵⁸ απέτυχαν να επιβεβαιώσουν την τάση των ΦΛΑ να εμφανίζονται ως διαβρωτικές βλάβες (Εικόνες 3 και 4) (Πίνακας 2).



Εικόνα 4 – Ετερόπλευρες διαβρωτικές βλάβες στην παρειά μετά από λήψη ΜΣΑΦ.

Πίνακας 2	Διαφορές μεταξύ ιδιοπαθούς ομαλού λειχήνα και φαρμακευτικών λειχνηοειδών αντιδράσεων	
	Ιδιοπαθής Ο.Λ.	Λ.Α. από φάρμακα
Ιστορικό		Διαπιστωμένη λήψη φαρμάκου που ενοχοποιείται για πρόκληση ΦΛΑ
Κλινική εικόνα	Αμφοτερόπλευρες διάχυτες και συμμετρικές βλάβες	Ετερόπλευρες και εντοπισμένες βλάβες
	Συχνότερα δικτυωτή μορφή	Συχνότερα διαβρωτική μορφή
Ιστολογική εικόνα	Επιπολής και ταινιοειδής φλεγμονώδης διήθηση	Βαθιά, διάχυτη και περιαγγειακή φλεγμονώδης διήθηση
	T-λεμφοκύτταρα ή μακροφάγα στο φλεγμονώδες διήθημα	Επιπλέον παρουσία πωσινοφίλων και πλασματοκυττάρων στο φλεγμονώδες διήθημα
	Σωματία Civatte στα κατώτερα στρώματα του επιθηλίου	Σωματία Civatte στα άνωτερα στρώματα του επιθηλίου και συχνά αυξημένος αριθμός σωματίων Civatte
Ανοσοφθορισμός	<i>Άμεσος</i> Ταινιοειδής εναπόθεση ινωδογόνου κατά μήκος της βασικής στιβάδας	Ταινιοειδής εναπόθεση ινωδογόνου κατά μήκος της βασικής στιβάδας. Πιθανόν μειωμένη ένταση φθορισμού
	<i>Έμμεσος</i> (-)	Ανεύρεση BCCA (string of pearls)
Επούλωση	Φαρμακευτική αγωγή	Μετά από διακοπή ή αλλαγή του υπεύθυνου φαρμάκου
Test επαναπρόκλησης (Rechallenging Test)		Επαναχορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε επανεμφάνιση των βλαβών

ΦΛΑ - Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική εικόνα των ΦΛΑ συχνά δεν μπορεί να διακριθεί από αυτή του ΙΟΛ.¹⁷ Παρα ταύτα, τα στοιχεία που θεωρούνται ότι συνηγορούν υπέρ ΦΛΑ περιλαμβάνουν: (Πίνακας 2).

- Βαθιά και διάχυτη φλεγμονώδη λεμφοκυτταρική διήθηση⁶¹⁻⁶⁵ (σε αντιδιαστολή με την επιπολής και ταινιοειδή φλεγμονώδη διήθηση του ΙΟΛ)^{34,66}
- Περιαγγειακή φλεγμονώδη διήθηση^{61,63-65,67,68}
- Παρουσία πλασματοκυττάρων^{63-65,67} και πωσινοφίλων^{27,61,63-65,67-69} στο φλεγμονώδες διήθημα (και όχι μόνο T-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων όπως στον ΟΛΣ)^{34,66}
- Αυξημένο αριθμό σωματίων Civatte σε σχέση με τον ιδιοπαθή ΟΛΣ^{70,71}
- Σωματία Civatte στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου^{62,65,68} (και όχι στη βασική περιοχή και στο χοριοεπιθηλιακό όριο, όπως στον ΙΟΛ)⁵
- Παρουσία παρακεράτωσης στο επιθήλιο^{61-65, 67-69}

Πολλά από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των ΦΛΑ προσομοιάζουν με εκείνα του Δισκοειδούς Ερυθηματώδους Λύκου (Discoid Lupus Erythematosus -DLE), όπως η υπερκεράτωση, η περιαγγειακή φλεγμονώδης διήθηση, η παρουσία πλασματοκυττάρων και πωσινοφίλων στο φλεγμονώδες διήθημα και η παρουσία σωματίων Civatte στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου.

ΦΛΑ - Άμεσος Ανοσοφθορισμός

Αντίθετα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των ΦΛΑ, τα ευρήματα του άμεσου ανοσοφθορισμού δεν καταλαμβάνουν, όπως θα ήταν ίσως αναμενόμενο, μία ενδιάμεση θέση μεταξύ ΟΛ και ΔΕΛ, αλλά είναι παρόμοια με αυτά του ΙΟΛ.^{72,73} Έτσι, στον άμεσο ανοσοφθορισμό διαπιστώνεται στις ΦΛΑ, όπως και στον ΙΟΛ, εναπόθεση ινωδογόνου υπό μορφή ζώνης κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, αν και στις ΦΛΑ ενίοτε παρατηρείται μειωμένη ένταση φθορισμού.⁷⁴

ΦΛΑ - Έμμεσος Ανοσοφθορισμός

Το 1974 πρώτος ο Van Joost υποστήριξε τη χρησιμότητα του έμμεσου ανοσοφθορισμού για την επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας ΦΛΑ του δέρματος, μέσω της ανεύρεσης ενός δακτυλιοειδούς πρότυπου φθορισμού κατά μήκος της βασικής μεμβράνης. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην ύπαρξη στον ορό των ασθενών ενός κυκλοφορούντος IgG αυτοαντισώματος έναντι του κυτταροπλάσματος των κυττάρων της βασικής στιβάδας.⁷⁵

Το αυτοαντίσωμα αυτό ονομάστηκε **Basal Cell Cytoplasmic Antibody** (BCCA).^{76,77} Οι McQueen και Behan το 1982 [78] μελέτησαν λεπτομερέστερα το φαινόμενο αυτό και του έδωσαν το όνομα "**string of pearls**", λόγω της ομοιότητας του δακτυλιοειδούς προτύπου του φθορισμού με μια σειρά από μαργαριτάρια. Επιπλέον, διαπίστωσαν μια συσχέτιση μεταξύ του φαινομένου και της ύπαρξης λειχηνοειδών αντιδράσεων στο δέρμα 61 ασθενών (Εικόνα 5).

Σε μία μελέτη του 1995, οι Lamey et al⁵⁸ υποστήριξαν ότι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός με την ανεύρεση BCCA αντισωμάτων αποτελεί ένα χρήσιμο συμπληρωματικό εργαλείο για την διάγνωση των ΦΛΑ και κατέδειξαν τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ανεύρεσης BCCA με την ετερόπλευρη εντόπιση των βλαβών, αλλά και με την ιστολογική διάγνωση ΦΛΑ. Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός εντούτοις, με την ανεύρεση του BCCA ως μόνο κριτήριο για τη διάγνωση των ΦΛΑ, φαίνεται ότι στερείται τόσο ειδικότητας, όσο και ευαισθησίας.⁷¹

Ο παθογενετικός μηχανισμός του φαινομένου "string of pearls" δεν είναι ξεκάθαρος. Είναι πιθανόν τα φάρμακα να προκαλούν μια αρχική "βλάβη" των κυττάρων της βασικής στιβάδας, η οποία οδηγεί στην έκφραση ενός αυτοαντιγόνου στην επιφάνειά τους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, όχι μόνο τη διέγερ-

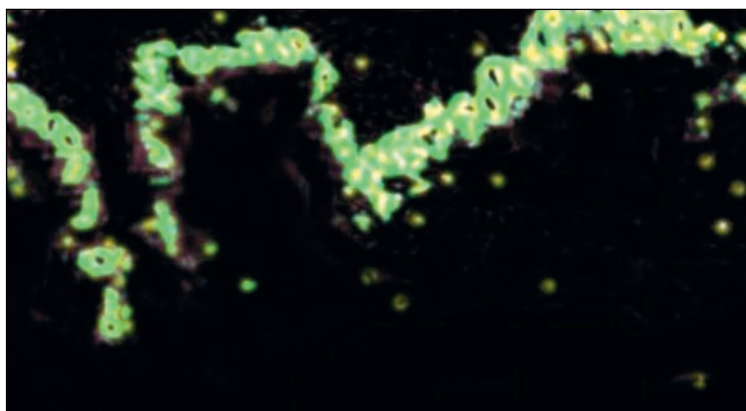
ση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων όπως στον ΟΛΣ, αλλά και την παραγωγή IgG αυτοαντισωμάτων έναντι των κυττάρων της βασικής στιβάδας, τα οποία συμμετέχουν στην καταστροφή της.^{58,71}

ΦΛΑ-Αντιμετώπιση

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση των φαρμακευτικών λειχηνοειδών αντιδράσεων είναι η εξακρίβωση του υπεύθυνου φαρμάκου με προσεκτική λήψη του φαρμακευτικού ιστορικού. Η λήψη του ιστορικού πρέπει να είναι εξαιρετικά λεπτομερής και να περιλαμβάνει όχι μόνο τα συνταγογραφούμενα, αλλά και τα μη συνταγογραφούμενα σκευάσματα, τα στοματοπλύματα, τα οδοντοφυράματα, αλλά και τα ομοιοπαθητικά φάρμακα ή άλλα τοπικά παρασκευάσματα με δραστικούς παράγοντες. Η ημερομηνία έναρξης και διακοπής καθενός από τα παραπάνω θα πρέπει επίσης να καταγράφεται.⁷⁹

Δεδομένου ότι η λανθάνουσα περίοδος από τη λήψη του φαρμάκου μέχρι την εμφάνιση της βλάβης μπορεί να ποικίλει από μερικές ημέρες ως μερικά έτη,²⁹ η διερεύνηση πρέπει να περιλαμβάνει όχι μόνο πρόσφατη αλλά και παλαιότερη λήψη των ύποπτων φαρμάκων. Έτσι, η αναζήτηση και καταγραφή των φαρμακευτικών σκευασμάτων θα πρέπει να επεκτείνεται στο παρελθόν, τουλάχιστον 1-2 μήνες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η έναρξη των συμπτωμάτων ωστόσο συχνά επισυμβαίνει πολύ αργότερα από την έναρξη της βλάβης, ενώ η κατάσταση περιπλέκεται ακόμα περισσότερο όταν δεν υπάρχουν καθόλου συμπτώματα και η βλάβη έγινε αντιληπτή σε ανύποπτο χρόνο από τον κλινικό ιατρό.⁷⁹

Μετά από την ανεύρεση του φαρμάκου που πιθανόν ενοχοποιείται για την εμφάνιση των ΦΛΑ, το επόμενο βήμα είναι η διακοπή ή αντικατάσταση αυτού, κατόπιν συνεννόησης με το θεράποντα ιατρό.⁵



Εικόνα 5 – Φαρμακευτική Λειχηνοειδής Αντίδραση: String of pearls.

Το αποτελεσματικότερο κριτήριο μάλλον για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΙΟΛ και ΦΛΑ θεωρείται η ύφεση των βλαβών μετά από τη διακοπή ή την αντικατάσταση του υπεύθυνου φαρμάκου, σε συνδυασμό με την επανεμφάνισή τους μετά από την επανέκθεση σε αυτό (rechallenging test).⁸⁰ Θα πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπ' όψιν ότι οι βλάβες μπορεί να επιμείνουν για αρκετό καιρό μετά από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.^{64,81}

Σε περιπτώσεις αδυναμίας διακοπής ή αντικατάστασης του υπεύθυνου φαρμάκου, σε οξείες καταστάσεις με έντονη συμπτωματολογία, καθώς και συμπληρωματικά στη διακοπή ή αντικατάσταση του υπεύθυνου φαρμάκου, μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών τοπικά ή συστηματικά, σε μικρές δόσεις.³⁶

Κριτήρια διάγνωσης των ΦΛΑ

Το μοναδικό απόλυτο κριτήριο διάγνωσης των ΦΛΑ είναι, όπως αναφέρθηκε, η ύφεση των βλαβών μετά από διακοπή ή αντικατάσταση του "ύποπτου" φαρμάκου, σε συνδυασμό με την επανεμφάνισή τους μετά από την επανέκθεση σε αυτό (**rechallenging test**).^{80,82} Σε πολλές περιπτώσεις ωστόσο, η διακοπή ή η αντικατάσταση του υπεύθυνου φαρμάκου είναι αδύνατη για πρακτικούς λόγους ή και επικίνδυνη⁸² (Πίνακας 2).

Στις περιπτώσεις αυτές, το ιστορικό χρήσης ενός φαρμάκου που ενοχοποιείται για την πρόκληση ΦΛΑ, σε συνδυασμό με μία ιστολογική εικόνα συμβατή με ΦΛΑ και την παρουσία κυκλοφορούντων ΒССΑ, θεωρούνται από τους περισσότερους συγγραφείς ικανά κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση ΦΛΑ.^{17,83}

Β) ΛΕΙΧΗΝΟΕΙΔΕΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΑ ΥΛΙΚΑ (ΣΛΑ) ————— (Oral Lichenoid Reactions - OLR)

Οι λειχνοειδείς αντιδράσεις της στοματικής κοιλότητας μπορούν να εμφανιστούν και σαν αποτέλεσμα της παρουσίας μιας οδοντιατρικής επανορθωτικής αποκατάστασης, μετά από την πάροδο άλλου χρόνου διαστήματος και σε επαφή ή στενή γειτνίαση με το υπεύθυνο επανορθωτικό οδοντιατρικό υλικό.^{84,85}

Οι λειχνοειδείς βλάβες ή αντιδράσεις της στοματικής κοιλότητας στα οδοντιατρικά υλικά αναφέ-

ρονται στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία με ποικίλους όρους, όπως "Oral Lichenoid Reactions - OLR",^{86,87} "Oral Lichenoid Lesions - OLL",⁸⁸⁻⁹⁴ "Contact lesions"^{95,96} ή "Contact allergies".⁸⁵

Ι) Λειχνοειδείς αντιδράσεις από Αμάλγαμα

Γενικά

Η αποσύνθεση των οδοντιατρικών υλικών συσχετίζεται άμεσα με τη βιοσυμβατότητα αυτών, δεδομένου ότι η απελευθέρωση των συστατικών τους είναι σχεδόν πάντα απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημιουργία μιας αντιδραστικής βλάβης.⁹⁷ Το κύριο υλικό έμφραξης για την αντιμετώπιση της τερηδόνας των οπισθίων δοντιών είναι το αμάλγαμα. Σαν αποτέλεσμα της αποσύνθεσης του αμαλλάματος απελευθερώνεται υδράργυρος ο οποίος προσλαμβάνεται από τους ιστούς της στοματικής κοιλότητας όπως είναι ο στοματικός βλεννογόνας, τα ούλα, αλλά και η οδοντίνη και ο οδοντικός πολφός.⁹⁸⁻¹⁰¹

Οι James et al (1987)¹⁰² μελέτησαν 29 ασθενείς με διάγνωση στοματικού ομαλού λειχήνα και διαπίστωσαν ότι 10 από αυτούς εμφάνισαν θετικό το τεστ υπερευαισθησίας ("patch test") στον υδράργυρο του αμαλλάματος, ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν παλαιές, διαβρωμένες εμφράξεις αμαλλάματος που απελευθέρωναν ιόντα υδραργύρου στο στοματικό περιβάλλον. Σε 6 από τους ασθενείς έγινε αντικατάσταση των εμφράξεων με υαλοϊνομερή κονία, με αποτέλεσμα την ύφεση των βλαβών. Αντίθετα, οι Rigatto και Guzzi (2005)¹⁰³ υποστηρίζουν ότι η απελευθέρωση του υδραργύρου δεν προϋποθέτει προηγηθείσα αποσύνθεση του αμαλλάματος, εξαιτίας του ότι το αμάλγαμα είναι χημικά ασταθές και εκλύει συνεχώς στοιχειακό Hg ακόμα και όταν είναι άθικτο.

Παθογένεση των ΣΛΑ από αμάλγαμα

Η παθογένεση των ΛΑ του στόματος από αμάλγαμα εμφανίζεται σύνθετη, ενώ δεν έχει γίνει ακόμα πλήρως κατανοητή.¹⁰⁴ Είναι πιθανόν ότι οι βλάβες αυτές ανυπρωσωπεύουν μία κυτταροτοξική αντίδραση επιβραδυνόμενου τύπου (υπερευαισθησία τύπου IV) και φαίνεται να αποτελούν το αντίστοιχο της αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής στο στόμα.^{74,93}

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το συστατικό του αμαλλάματος που δρα ως αλλεργιογόνο είναι ο υδράργυρος, ενώ σπανιότερα ενοχοποιούνται τα υπόλοιπα συστατικά του αμαλλάματος όπως ο χαλκός, ο κασσίτερος και ο ψευδάργυρος.⁷⁴

Για να εκδηλωθεί η λειχνοειδής αντίδραση πρέπει να έχει προηγηθεί ευαισθητοποίηση των Τ-λεμ-

φοκυττάρων στο υπεύθυνο αντιγόνο. Στην περίπτωση του υδραργύρου, η ευαισθητοποίηση αυτή μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στον υδράργυρο που απελευθερώνεται σταδιακά από μία παλαιά έμφραξη αμαλγάματος, αλλά και στον υδράργυρο που προέρχεται από πηγές του περιβάλλοντος, όπως τα απολυμαντικά, τα καλλυντικά, οι βαφές, τα συντηρητικά εμβολίων και τα τρόφιμα.¹⁰⁵

Τα ευαισθητοποιημένα στον υδράργυρο Τ-λεμφοκύτταρα καταστρέφουν τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του στοματικού βλεννογόνου, τα οποία εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια υδραργύρου συνδεδεμένα με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (MHC II). Οι ακριβείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ των Τ-λεμφοκυττάρων και του συμπλέγματος MHC-αντιγόνου δεν είναι πλήρως κατανοητές.^{74,106}

Στην παθογένεση των OLR από αμάλγαμα είναι πιθανόν ακόμη να εμπλέκονται και οι πρωτεΐνες θερμικού shock (heat-shock proteins - HSPs). Σύμφωνα με μια θεωρία, οι πρωτεΐνες αυτές στις OLR, εκλύονται σαν απάντηση σε κάποιο μηχανικό ερέθισμα και όχι εξαιτίας της αλλεργίας σε κάποιο από τα συστατικά του αμαλγάματος. Αυτό πιθανόν να εξηγεί, εν μέρει, το γιατί η αφαίρεση των κακότεχνων εμφράξεων αμαλγάματος οδηγεί σε ύφεση των λειχνοειδών βλαβών και σε περιπτώσεις όπου το patch test είναι αρνητικό.¹⁰⁷

ΣΛΑ από αμάλγαμα-Κλινική εικόνα

Οι ΣΛΑ από αμάλγαμα χαρακτηρίζονται από μακρύ χρόνο επώασης, ο οποίος μεσολαβεί πριν από την εμφάνιση της λειχνοειδούς βλάβης στο στοματικό βλεννογόνο, αλλά και από σταδιακή ανάπτυξη, έ-

ως και για πολλά χρόνια μετά από την τοποθέτηση των εμφράξεων.^{74,86}

Οι ΣΛΑ από αμάλγαμα εντοπίζονται στην πλειοψηφία τους στο βλεννογόνο της παρειάς αντίστοιχα με τα οπίσθια δόντια, αλλά και στο βλεννογόνο της γλώσσας αντίστοιχα με το πλάγιο χείλος αυτών^{18,74,86,88,93} (Εικόνα 6).

Σπανιότερα, οι βλάβες εντοπίζονται στα ούλα^{86,88} και πολύ σπάνια στο βλεννογόνο των χειλέων, της υπερώας και του εδάφους του στόματος.^{88,91,93}

Χαρακτηριστικά, οι ΣΛΑ από αμάλγαμα εμφανίζονται τις περισσότερες φορές σε μερική ή πλήρη επαφή με τις "υπεύθυνες" εμφράξεις αμαλγάματος^{18,74,102,108,109} (Εικόνα 6).

Συνηθέστερα, οι βλάβες εμφανίζονται ως διαβρωτικού-ελκωτικού τύπου.^{18,87,95,102,109-111} Ενίοτε, μπορεί να εμφανιστούν και με την κλασική δικτυωτή μορφή,^{18,87,95,102,109-111} ενώ σπανιότερα εμφανίζονται με την ατροφική ή την υπερτροφική μορφή.¹¹¹

Τα υποκειμενικά ενοχλήματα περιλαμβάνουν ευαισθησία, τσούξιμο και πόνο στην προσβεβλημένη περιοχή του βλεννογόνου και συνοδεύουν κυρίως την ατροφική και διαβρωτική μορφή. Τα ενοχλήματα αυτά κυμαίνονται από ήπιας ως σοβαρής μορφής, με την πλειοψηφία των ασθενών να παραπονιούνται για μέτριας έντασης πόνο, ενώ σε κάποιους ασθενείς καθίσταται δυσχερής η λήψη της τροφής.^{18,86} Σπανιότερα, οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα μεταλλικής γεύσης ή δυσγευσία.¹⁸

Κλινικά κριτήρια Διαφορικής Διάγνωσης ΣΛΑ από ΙΟΛ

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά που θέτουν την υποψία λειχνοειδούς αντίδρασης από αμάλγαμα είναι η



Εικόνα 6 – Λειχνοειδείς βλάβες από εμφράξεις αμαλγάματος στην παρειά και τα πλάγια χείλη της γλώσσας. (Από: Cawson, R., W. Binnie, et al. (2001). Oral Disease, Clinical and pathological correlations, Mosby).

συχνότερη εμφάνιση με τη διαβρωτική μορφή (σε ανυδριαστολή με τη συνήθη δικτυωτή του ΙΟΛ), η εντοπισμένη και ασύμμετρη κατανομή (αντίθετα από την διάχυτη ή αμφοτερόπλευρη και συμμετρική του ΙΟΛ) και η στενή γειννίαση με (συνήθως παλαιές και διαβρωμένες) εμφράξεις αμαλγάματος^{74,86} (Πίνακας 3).

ΣΛΑ από αμάλαμα - Ιστολογική εικόνα

Από ιστολογικής πλευράς, οι λειχνοειδείς βλάβες από αμάλαμα μπορεί άλλοτε να εμφανίζονται με παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά του ιδιοπαθούς ομαλού λειχήνα (ΙΟΛ)^{109,112,113} και άλλοτε να ομοιάζουν με την εικόνα των φαρμακευτικών λειχνοειδών αντιδράσεων (ΦΛΑ).^{109,112,113}

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των λειχνοειδών αντιδράσεων από αμάλαμα θεωρούνται η διήθηση του επιθηλίου από ουδετερόφιλα, ο σχηματισμός λεμφοζιδίων βαθιά στο χόριο και ενίοτε, η ύπαρξη επιθηλιακής ατυπίας¹¹⁴ (Πίνακας 3). Σε αμφίβολες περιπτώσεις, η χρήση αυτομεταλλογραφίας για την ανίχνευση υδραργύρου στο ιστολογικό παρασκεύασμα μπορεί να υποβοηθήσει τη διαφορική διάγνωση από τον ιδιοπαθή ομαλό λειχήνα.^{99,100}

ΣΛΑ από αμάλαμα - Patch test

Το patch test εφαρμόζεται για να διερευνηθεί η πιθανή ύπαρξη υπερευαισθησίας στον υδράργυρο. Για τη διενέργεια του patch test έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφορα σύμπλοκα του υδραργύρου, όπως ο Χλωριούχος Υδράργυρος (Mercury Chloride), ο Αμμωνιούχος Υδράργυρος (Ammoniated Mercury), κλπ, σε διάφορες πυκνότητες και με ποικίλους χρόνους ανάγνωσης του test.^{85-87,90-92,94,96,102,109,110,113,115} Σαν γε-

νικός κανόνας, τα σύμπλοκα του Hg εφαρμόζονται στην οπίσθια πλευρά του αντιβραχιονίου και το αποτέλεσμα ελέγχεται μετά από 24ώρες, ενώ ενίοτε επανελέγχεται και μετά από λίγες ημέρες (2 έως 17).^{91,92,108} Το test συνήθως αποβαίνει θετικό μέσα στις πρώτες 72 έως 96 ώρες (3-4 ημέρες).⁷⁴

Θετικό patch test αναφέρεται στη βιβλιογραφία σε ποσοστά από 16%¹¹⁵ έως 68%,⁸⁸ ενώ σε μία μελέτη όπου η "ανάγνωση" του test παρατάθηκε για αρκετές ημέρες καταγράφηκε θετικό patch test στο 91% των ασθενών.⁹²

Τα ποσοστά αυτά φαντάζουν υψηλά συγκρινόμενα με το 2 με 4% θετικού patch test στο γενικό πληθυσμό,^{108,116} όμως η κλινική αξία του patch test αμφισβητείται, δεδομένου ότι η ύφεση των βλαβών μετά από αντικατάσταση της έμφραξης παρατηρείται και σε ασθενείς με αρνητικό patch test.⁹⁵

Επιπρόσθετα, η ύπαρξη ευαίσθητοποίησης σε μία ουσία δε συνοδεύεται απαραίτητως από αλλεργικά συμπτώματα, ενώ απλά και μόνο ένα θετικό patch test δεν συνεπάγεται ότι η ουσία αυτή είναι και το αίτιο της αλλεργίας.¹¹⁷ Πρέπει ακόμα να ληφθεί υπ' όψιν ότι η αλλεργία σε ένα σύμπλοκο του Hg δεν συνδυάζεται απαραίτητα με αλλεργία σε όλα τα σύμπλοκα του Hg ή στο μέταλλο αυτό καθ' αυτό.¹¹⁸ Επιπλέον, διάφορες μελέτες επισημαίνουν τον κίνδυνο ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση του patch test.^{119,120}

Επιπλέον, το patch test στα παράγωγα του υδραργύρου μπορεί να είναι ιδιαιτέρως προβληματικό, καθώς συχνά αυτά τα ίδια τα παράγωγα έχουν ερεθιστική δράση (όπως για παράδειγμα ο Χλωριού-

Πίνακας 3	Διαφορές ιδιοπαθούς ομαλού λειχήνα και λειχνοειδείς αντιδράσεις από αμάλαμα		
		Ιδιοπαθής Ο.Λ.	Λ.Α. από αμάλαμα
Κλινική εικόνα		Αμφοτερόπλευρες διάχυτες και συμμετρικές βλάβες	Μονοεστιακή ή πολλαπλές ασύμμετρες (ανάλογα με τη θέση των υπεύθυνων εμφράξεων αμαλγάματος)
		Εντόπιση 80% στις παραείες	Οπίσθιο τμήμα παραειακού βλεννογόνου ή ραχιαία επιφάνεια πλάγιων χειλέων γλώσσας σε άμεση επαφή με παλαιά έμφραξη αμαλγάματος
		Συχνότερα δικτυωτή μορφή	Δικτυωτή, διαβρωτική, υπερτροφική ή ατροφική μορφή ή συνδυασμός τους
Ιστολογική εικόνα		Επιπολής και ταινιοειδής φλεγμονώδης διήθηση	Ιστολογική εικόνα όμοια με ΙΟΛ ή ΦΛΑ
		Τ-λεμφοκύτταρα ή μακροφάγα στο φλεγμονώδες διήθημα	Συχνή παρουσία πλασματοκυττάρων και λεμφοζιδίων στο χόριο και ουδετεροφίλων στο επιθήλιο
Επούλωση		Φαρμακευτική αγωγή	Μετά από αντικατάσταση της υπεύθυνης έμφραξης

χος Υδράργυρος), με συνέπεια να δημιουργείται σύγχυση με τα πραγματικά αποτελέσματα του patch test.^{46,121}

ΣΛΑ από αμάλγαμα - Αντικατάσταση της έμφραξης

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αντικατάσταση των "υπεύθυνων" εμφράξεων αμαλγάματος με αποκαταστάσεις από άλλα επανορθωτικά οδοντιατρικά υλικά έχει σαν αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη ύφεση των λειχνοειδών βλαβών.^{85,88,89,95,99}

Το ποσοστό πλήρους ύφεσης μετά από αντικατάσταση της έμφραξης ποικίλει στις διάφορες μελέτες από 37,5%⁹⁰ έως 100%.¹²²

Η ύφεση των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται μέσα σε χρονικό διάστημα που ποικίλει από 1 εβδομάδα έως 12 μήνες (συνηθέστερα μέσα στους πρώτους 2 με 3 μήνες).^{18,46,111,123}

Οι βλάβες στα πλάγια χείλη της γλώσσας φαίνεται να επουλώνονται με γρηγορότερο ρυθμό απ' ό,τι οι βλάβες σε άλλες περιοχές της στοματικής κοιλότητας, ενώ οι βλάβες των ούλων εμφανίζονται ανθεκτικές στην αντικατάσταση της έμφραξης.^{18,86}

Τα επανορθωτικά οδοντιατρικά υλικά που έχουν δοκιμαστεί για αντικατάσταση της έμφραξης του αμαλγάματος περιλαμβάνουν τις συνθετικές ρητίνες (λευκές εμφράξεις),^{108,109,115} το χρυσό,^{86,91,92,94-96,113} τις κεραμικές^{86,87,94,95} και μεταλλοκεραμικές αποκαταστάσεις,^{87,96} κ.α.

Ως κριτήριο για το εάν είναι σκόπιμη ή όχι η αντικατάσταση της έμφραξης του αμαλγάματος σε έναν ασθενή με παρουσία "λειχνοειδών" βλαβών στο στόμα, έχει προταθεί μια ποικιλία παραγόντων όπως είναι η κλινική διάγνωση, η μορφολογία των βλαβών, η τοπογραφική συσχέτιση (γεινίαση ή όχι) της βλάβης με την έμφραξη αμαλγάματος και το αποτέλεσμα του patch test.¹²³

Το θετικό patch test σε κάποιο στοιχείο του αμαλγάματος θεωρείται από ορισμένους ως σημαντικό κριτήριο για την αντικατάσταση της έμφραξης.¹⁰³ Αρκετοί συγγραφείς ωστόσο, αμφισβητούν τη χρησιμότητα του και υποστηρίζουν ότι το θετικό patch test δεν πρέπει να αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την αντικατάσταση της έμφραξης, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί επανειλημμένως ύφεση των βλαβών και σε περιπτώσεις αντικατάστασης της έμφραξης σε ασθενείς με αρνητικό patch test.^{87,90,95,124} Οι Wong και Freeman (2003)¹¹¹ υποστηρίζουν ότι στις περιπτώσεις επούλωσης σε ασθενείς με αρνητικό patch test, ο υδράργυρος πιθανόν να είχε δράσει ως ερεθιστικός και όχι ως αλλεργιογόνος παράγοντας.

Οι Issa et al (2004)¹²³ αντίθετα, θεωρούν ότι το

patch test ως κριτήριο αντικατάστασης της έμφραξης διαθέτει κάποιου βαθμού αξιοπιστία, δεδομένου ότι τα ποσοστά επούλωσης στη βιβλιογραφία είναι σχετικά υψηλότερα σε ασθενείς με θετικό patch test σε σχέση με εκείνους με αρνητικό. Συγκεκριμένα, σε μία ανάλυση 19 εργασιών από τη βιβλιογραφία, πλήρης επούλωση της βλάβης παρατηρήθηκε στο 90% των ασθενών με θετικό και 74% με αρνητικό patch test.¹²³

Επανειλημμένες αναφορές στη βιβλιογραφία καταδεικνύουν την αξία της τοπογραφικής συσχέτισης της έμφραξης με την βλάβη, ως κριτήριο για την επίτευξη ή όχι επούλωσης μετά από την αντικατάσταση της έμφραξης.^{18,85-88,94,96} Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν σημαντική υπεροχή στην επούλωση των βλαβών ανάλογα με την τοπογραφική τους συσχέτιση με την έμφραξη του αμαλγάματος. Η μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις στενής επαφής μεταξύ της βλάβης και της έμφραξης και η μικρότερη στις περιπτώσεις έλλειψης επαφής μεταξύ των δύο.

Κριτήρια διάγνωσης λειχνοειδών βλαβών από αμάλγαμα^{86,88,89,102,125}

Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν:

- 1) Παρουσία λειχνοειδούς βλάβης σε άμεση επαφή ή στενή γεινίαση με έμφραξη αμαλγάματος
- 2) Ιστολογική διάγνωση συμβατή με ομαλό λειχήνα ή φαρμακευτικές λειχνοειδείς ανυδράσεις
- 3) Θετικό patch test (ενισχυτικό αλλά όχι αναγκαίο κριτήριο για τη διάγνωση)

ΣΛΑ από αμάλγαμα - Συμπεράσματα¹²³

- Λειχνοειδείς βλάβες μπορεί να προκύψουν σαν συνέπεια των εμφράξεων αμαλγάματος, με κύριο υπεύθυνο τον υδράργυρο του αμαλγάματος
- Η αντικατάσταση των εμφράξεων αμαλγάματος οδηγεί στην ύφεση ή βελτίωση των βλαβών στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Η τοπογραφική συσχέτιση μεταξύ βλάβης και έμφραξης είναι κρίσιμος, αλλά όχι απόλυτος δείκτης της επούλωσης
- Το patch test φαίνεται να έχει περιορισμένη αξία ως κριτήριο πρόγνωσης της επίδρασης της αντικατάστασης της έμφραξης στην επούλωση των βλαβών.¹²³

II) Λειχνοειδείς αντιδράσεις από άλλα επανορθωτικά οδοντιατρικά υλικά

Τα κράματα παλλαδίου έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την εμφάνιση τόσο γενικευμένης στομα-

τίτιδας, όσο και λειχνοειδών αντιδράσεων της στοματικής κοιλότητας. Οι αντιδράσεις αυτές φαίνεται ότι εμφανίζονται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο νικέλιο.^{94,126,127} Λειχνοειδείς αντιδράσεις έχουν ακόμα καταγραφεί και στο χρώμιο και κοβάλτιο των προσθετικών εργασιών (στεφάνες, γέφυρες κλπ.).¹²⁸

Αρκετά συνήθεις είναι επίσης και οι λειχνοειδείς αντιδράσεις που εμφανίζονται σε σχέση με τις αποκαταστάσεις από σύνθετες ρητίνες (λευκές εμφράξεις προσθίων δοντιών).⁹⁹ Χαρακτηριστικά, οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως στην έσω επιφάνεια των χειλέων (με μεγαλύτερη συχνότητα στο άνω χείλος). Οι βλάβες είναι ερυθρηματώδεις ή θηλώδεις με πολλαπλές θηλές και είναι εξαιρετικά επώδυνες.

Ο χρυσός προτείνεται από πολλούς ως το καλύτερο υλικό για την αντικατάσταση των εμφράξεων αμαλγάματος σε ασθενείς με λειχνοειδείς αντιδράσεις από αμάλγαμα.^{87,95,96} Υπάρχουν ωστόσο και αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία οι οποίες ενοχοποιούν τα ίδια τα άλατα του χρυσού για την πρόκληση λειχνοειδών αντιδράσεων.^{92,104,129-131}

Τέλος, οι αρωματικές ουσίες, ειδικά τα παράγωγα της κανέλλας που χρησιμοποιούνται σε διάφορα οδοντοφυράματα, μαστίχες και παστίλιες μπορούν επίσης να πυροδοτήσουν λειχνοειδείς αντιδράσεις, αν και οι σχετικές δημοσιεύσεις είναι περιορισμένες.^{132,133}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Λειχνοειδείς αντιδράσεις ονομάζονται οι βλάβες της στοματικής κοιλότητας οι οποίες προσομοιάζουν με τον ΟΛΣ κλινικά και ιστολογικά, αλλά οφείλονται σε μία συγκεκριμένη και ταυτοποιήσιμη αιτία.
- Τα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση φαρμακευτικών λειχνοειδών αντιδράσεων (Lichenoid Drug Reactions - ΦΛΑ) της στοματικής κοιλότητας περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) Ισχυρή συσχέτιση των ΦΛΑ φαίνεται να υπάρχει επίσης και με τους β-αναστολείς, τη μεθυλντόπα και την πενικιλλαμίνη. Μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία ενοχοποιούν και μια πληθώρα άλλων φαρμάκων.
- Οι ΦΛΑ έχουν την τάση να εμφανίζονται ετερόπλευρα και είναι συχνότερα διαβρωτικής μορφής. Τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά τα οποία

διαχωρίζουν τις ΦΛΑ από τον ιδιοπαθή LP είναι η παρουσία βαθιάς και διάχυτης ή περιαγγειακής φλεγμονώδους λεμφοκυτταρικής διήθησης, μέσα στην οποία παρατηρούνται πωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα, καθώς και η παρουσία αυξημένων σωματίων Civatte ή σωματίων Civatte στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου.

- Χαρακτηριστική των ΦΛΑ φαίνεται να είναι επίσης και η παρουσία του αυτοαντισώματος BCCA (Basal Cell Cytoplasmic Antibody) έναντι του κυτταροπλάσματος των κυττάρων της βασικής στιβάδας, η οποία όμως στερείται ειδικότητας και ευαισθησίας για τη διάγνωση των ΦΛΑ.
- Το πιο αξιόπιστο κριτήριο για τη διάγνωση των ΦΛΑ (αν και συχνά ανεφάρμοστο ή και επικίνδυνο) είναι η επίτευξη ύφεσης των βλαβών μετά από τη διακοπή ή την αντικατάσταση του υπεύθυνου φαρμάκου, σε συνδυασμό με την επανεμφάνισή τους μετά από την επανέκθεση σε αυτό (rechallenging test).
- Τα οδοντιατρικά επανορθωτικά υλικά και κυρίως το αμάλγαμα, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση λειχνοειδών αντιδράσεων σε επαφή ή στενή γειτνίαση με το υλικό της αποκατάστασης, με κύριο υπεύθυνο τον υδράργυρο του αμαλγάματος.
- Η αντικατάσταση των εμφράξεων αμαλγάματος οδηγεί στην ύφεση ή τη βελτίωση των βλαβών στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Η τοπογραφική συσχέτιση μεταξύ βλάβης και έμφραξης είναι χρήσιμος, αλλά όχι απόλυτος δείκτης της επούλωσης των βλαβών. Το patch test φαίνεται να έχει περιορισμένη αξία ως κριτήριο πρόγνωσης της επίδρασης της αντικατάστασης της έμφραξης, στην επούλωση των βλαβών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scully C., D. Eisen, M. Carrozzo, Management of oral lichen planus. Am J Clin Dermatol, 2000; 1:287-306.
2. Eisen D. et al. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. Oral Dis., 2005; 11(6):338-49.
3. McCreary C., B. McCartan, Clinical management of oral lichen planus. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1999; 37:338-43.
4. Anuradha C. et al., Oral lichen planus. A review. N Y State Dent J, 2008; 74(4):66-8.
5. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. Br J Oral Maxillofac Surg, 2000; 38(4):370-7.
6. Silverman S.J., M. Gorsky, F. Lozada-Nur. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus:

- persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1985; 60:30-34.
7. Thom J. et al., Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol*, 1988; 17:213-8.
 8. Silverman J.S. et al. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991. 72:665-70.
 9. Andreasen, J., Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1968; 25:31-42.
 10. Eisen, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46(2):207-14.
 11. Xue J., et al. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med*, 2005; 34(8):467-72.
 12. Bagan-Sebastian J. et al. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg*, 1992; 50:116-18.
 13. Cawson R., et al. *Oral Disease, Clinical and pathological correlations*. 3 ed. 2001; Mosby.
 14. Scully C., M. Beyli, M.C. Ferreira. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1998; 9:86-122.
 15. Edwards P., R. Kelsch. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc*, 2002; 68(8):494-9.
 16. Laskaris G., A. Sklavounou, A. Angelopoulos. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1982; 53:483-7.
 17. McCartan B., C. McCreary. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis*, 1997; 3(2):58-63.
 18. Issa Y., et al. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J*, 2005; 198(6):361-6.
 19. van der Meij EH, v.d.W. I, Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*, 2003; 32:507-12.
 20. van der Waal I. Noninfectious diseases of the oral mucosa., in *Perspectives on 1998 World Workshop in Oral Medicine*. 1998, Millard HD, Mason DK,.
 21. Almeyda J., A. Levantine, Drug reactions XVI: lichenoid drug eruptions.. *Br J Dermatol* 1971; 85:604-7.
 22. Bagby J. A tropical lichen planus-like disease. *Arch Dermatol Syphilol* 1945; 52:1-5.
 23. Nisbet M. New cutaneous syndrome occurring in New Guinea and adjacent islands; preliminary report. *Arch Dermatol Syphilol* 1945; 52:221-5.
 24. Schmitt C., O. Alpíns, G. Chambers. Clinical investigations of a new cutaneous entity. *Arch Dermatol Syphilol* 1945; 52:226-38.
 25. Bazemore J., H. Johnson, F. Swanson. Relation of quinacrine hydrochloride to lichenoid dermatitis (Atypical lichen planus). *Arch Dermatol Syphilol*, 1946; 54:308-24.
 26. Rosenthal J. Atypical Lichen planus.. *Am J Pathol* 1946; 22:473-5.
 27. Wilson D. Eczematous and pigmentary lichen dermatitis; atypical lichen planus; preliminary report. *Arch Dermatol Syphilol* 1946; 54:377-96.
 28. Feder A. Clinical observations on atypical lichen planus and related dermatoses presumably due to atarbine toxicity. *Ann Intern Med* 1949; 31:1078-89.
 29. Halevy S., A. Shai. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:249-55.
 30. Potts A.J., J. Hamburger, C. Scully. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1987; 64:541-3.
 31. Firth N., P. Reade. Angiotensin converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67:41-4.
 32. Thompson D., P. Skaehill, Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy*, 1994; 14:561-71.
 33. Setterfield J., M. Black, S. Challacombe. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol*, 2000; 25(3): 176-82.
 34. Porter S. et al. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 83:358-66.
 35. Sugerma P., et al. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*, 2000; 18(5):533-9.
 36. Guijarro G., A. Sanchez. Lichenoid reaction caused by Clopidogrel. *Med Oral*, 2003; 8:33-7.
 37. Abdollahi M., M. Radfar. A review of drug-induced oral reactions, in *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2002;1-19.
 38. Pemberton M., P. Sloan, N. Thakker. Oral lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000; 89(6):717-9.
 39. Lim D., J. Muir. Oral lichenoid reaction to imatinib (STI 571, Gleevec). *Dermatol* 2002; 205(2):169-71.
 40. Ficarra G. et al. White lichenoid lesions of the buccal mucosa in patients with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1993; 76(4):460-6.
 41. Barnett J., S. Barnett. Lichenoid drug reactions to chlorpropamide and tolazamide. *Cutis* 1984; 34(6):542-4.
 42. Seehafer J. et al.. Lichen planus-like lesions caused by penicillamine in primary biliary cirrhosis. *Arch Dermatol*, 1981; 117(3):140-2.
 43. Deloach-Banta L. Lichenoid drug eruption: crystal methamphetamine or adulterants? *Cutis*, 1994; 53(2):97-8.
 44. Moss A. et al. Clinical challenges and images in GI. Oral lichenoid reaction in a patient with Crohn's disease receiving infliximab. *Gastroenterology*, 2007; 132(2):488.
 45. Fitzpatrick T. Lichen planus-like drug eruption. *Arch Dermatol Clin*, 1963; 88:352-5.
 46. Camisa C. et al. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis*, 1999; 63(3):189-92.
 47. Grinspan D., J. Diaz, L. Villapol. J. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*, 1966; 73:898-9.
 48. Lamey P., J. Gibson, S. Barclay. Grinspan's syndrome: a drug induced phenomenon?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:184-5.

49. Lodi G. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2005; 100(2):164-78.
50. Ingelman-Sundberg M. Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes. *Mutat Res*, 2001; 482:11-9.
51. Vondracek M., Z. Xi, P. Larsson. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. *Carcinogenesis*, 2001; 22:481-8.
52. Zhou, L., B. Pihlstrom, J. Hardwick. Metabolism of phenytoin by the gingiva of normal humans: the possible role of reactive metabolites of phenytoin in the initiation of gingival hyperplasia. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:191-8.
53. Blomeke B., W. Bennett, C. Harris. Serum, plasma and paraffin-embedded tissues as sources of DNA for studying cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis*, 1997; 18:1271-5.
54. Kragelund C. et al. Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. *Oral Dis*, 2003; 9(4):177-87.
55. Hawk J. Lichenoid drug eruption induced by propranolol. *Clin Exp Dermatol*, 1980; 5:93-6.
56. Reinhardt L., J. Wilkin, W. Kirkendall. Lichenoid eruption produced by captopril. *Cutis*, 1983; 31:98-9.
57. Halevy S., M. Grunwald, E. Feuerman. Lichenoid eruption due to hydrochlorothiazide. Diagnostic aid of macrophage migration inhibition factor (MIF) test. *Ann Allergy*, 1986; 56:402-5.
58. Lamey P., B. McCartan, D. MacDonald. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995; 79:44-9.
59. Porter S., C. Scully. Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol*, 2000; 18(5):525-32.
60. Bos J.D. et al. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol*, 1987; 88:569-73.
61. Winer L., A. Leeb. Lichenoid eruptions. A histopathological study. *Arch Dermatol Syphilol*. 1954(70):274-81.
62. Bork K. Lichenoid eruptions, in *Cutaneous side effects of drugs*. 1988, WB Saunders: Philadelphia p.170-1.
63. Ackerman A.B. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: a method by pattern analysis*. 1978; Lea and Febiger: Philadelphia p.210-11.
64. Penneys N., A.B. Ackerman, N. Gotheb. Gold dermatitis: a clinical and histopathological study. *Arch Dermatol*, 1974; 109:372-6.
65. Van den Haute V., J. Antoine, J. Lachapelle. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruptions and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatologica* 1989; 179:10-13.
66. Kanda T., Y. Hirao, S. Oshima. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1996; 77:304-7.
67. Berger T., A. Dhar. Lichenoid photoeruptions in human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol*, 1994; 130:609-13.
68. Oliver G., R. Winkelmann, S. Muller. Lichenoid dermatitis: a clinicopathologic and immunopathologic review of sixty-two cases. *J Am Acad Dermatol*, 1989; 21:284-92.
69. Fellner M. Lichen planus. *Int J Dermatol*, 1980; 19:71-5.
70. Bagan J., D. Eisen, C. Scully. The diagnosis and management of oral lichen planus: a consensus approach. *Oral Bio Med*, 2004; 1(1):21-7.
71. McCartan B., P. Lamey. Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000; 89(5):585-7.
72. Watanabe C., T. Hayashi, A. Kawada. Immunofluorescence study of drug-induced lichen planus-like lesions. *J Dermatol* 1981; 8:473-7.
73. Gibson L., H. Van Hale, A. Schroeter. Direct immunofluorescence for the study of cutaneous drug eruptions. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 66:39-44.
74. McGivern B. et al. Delayed and immediate hypersensitivity reactions associated with the use of amalgam. *Br Dent J*, 2000; 188(2):73-6.
75. Van Joost T. Incidence of circulating antibodies reactive with basal cells of skin in drug reactions. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1974; 54:183-8.
76. Van Joost T., S. Asgahar, R. Cormane. Skin reactions caused by phenylbutazone: immunologic studies. *Arch Dermatol* 1974; 110:929-33.
77. Van Joost T., R. Cormane. Direct immunofluorescent study of the skin and occurrence of complement in pemphigus. *Br J Dermatol*, 1972; 87:466-74.
78. McQueen A., W. Behan. The 'string of pearls' phenomenon-an immunofluorescent serological finding in patients screened for adverse drug reactions. *Am J Dermatopathol* 1982; 4:155-9.
79. McCartan B., C. McCreary, C. Healy. Studies of drug-induced lichenoid reactions: criteria for case selection. *Oral Dis*, 2003; 9:163-4.
80. Scully C., M. Kom. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol Med*, 1985; 14:431-58.
81. Conklin R., B. Blasberg. Oral lichen planus. *Dermatol Clin* 1987; 5:663-73.
82. Zegarelli D. The treatment of oral lichen planus. *Ann Dent*, 1993; 52:3-8.
83. McCartan B.E., P. Lamey. Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000; 89:585-7.
84. Lind P. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand*, 1988; 46:63-5.
85. Bolewska J. et al. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1990; 70:55-8.
86. Henriksson E., U. Mattsson, J. Hakansson. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol*, 1995; 22:287-94.

87. Ostman P., G. Anneroth, A. Skoglund. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81:459-65.
88. Laine J., K. Kalimo, R. Happonen. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis*, 1997; 36:141-6.
89. Laine J. et al. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Pathol Med*, 1997; 26:362-6.
90. Skoglund A., T. Egelrud. Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res*, 1991; 99:320-8.
91. Pang, B. and S. Freeman, Oral lichenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis*, 1995. 33: p. 423-7.
92. Koch P., F. Bahmer. Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Contact Dermatitis*, 1995; 33:323-8.
93. Laine J., et al. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med*, 1999; 28:117-21.
94. Koch P., F. Bahmer. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41:422-30.
95. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res*, 1994; 102:216-22.
96. Bratel J., M. Hakeberg, M. Jontell. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichen planus. *J Dent Res* 1996; 24:41-5.
97. Wataha J., C. Malcolm, C. Hanks. Correlation between cytotoxicity and the elements released by dental casting alloys. *Int J Prosthodont*, 1995; 8: 9-14.
98. Hahn L., et al. Dental "silver" tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scan and tissue analysis. *FASEB J*, 1989; 3:2641-6.
99. Bolewska J. et al. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med*, 1990; 19:39-42.
100. Larsson A., G. Warfvinge. The histopathology of oral mucosal lesions associated with amalgam or porcelain-fused-to-metal restorations. *Oral Dis*, 1995; 1:152-8.
101. Freden H., L. Hellden, P. Milleding. Mercury content in gingival tissues adjacent to amalgam fillings. *Odontol Revy*, 1974; 25:207-10.
102. James J. et al. Oral lichenoid reactions related to mercury sensitivity. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1987; 25:474-80.
103. Pigatto P., G. Guzzi. Oral lichenoid lesions: more than mercury. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2005; 100(4):398-400.
104. Axell T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta Odontol Scand*, 2001; 59(5):315-9.
105. Enestrom S., P. Hultman. Does amalgam affect the immune system? A controversial issue. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995; 106:180-203.
106. Sinigaglia F. The molecular basis of metal recognition by T-cells. Review. *J Invest Dermatol*, 1994; 102:238-401.
107. Hampf B. et al. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1987; 63:429-32.
108. Finne K., K. Goransson, L. Winckler. Oral lichen planus and contact allergy to mercury. *Int J Oral Surg*, 1982; 11:236-9.
109. Lind P., B. Hurlen, T. Lyberg. Amalgam-related oral lichenoid reaction.. *Scand J Dent Res* 1986; 94:448-51.
110. Smart E., R. Macleod, C. Lawrence. Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patients with proven allergy to mercury salts: a pilot study. *Br Dent J*, 1995; 178:108-12.
111. Wong L., S. Freeman. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis*, 2003; 48(2):74-9.
112. Hietanen J., K. Pihlman, L. Forstrom. No evidence of hypersensitivity to dental restorative metals in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1987; 95:320-7.
113. Laine J., K. Kalimo, H. Forssell. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercuric compounds.. *Br J Dermatol*, 1992; 126:10-5.
114. Cawson R., E.W. Odell. *Oral Pathology Colour Guide*. 2nd ed. 1999, New York: Churchill Livingstone.
115. Ibbotson S. et al. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol*, 1996; 134:420-3.
116. Magnusson B., S. Blom, S. Fregert. Routine patch testing (IV). *Acta Derm Venereol*, 1968; 48:110-4.
117. Burr M., *Epidemiology of clinical allergy*. 1993, New York: Karger Publishing.
118. Burrows D. Hypersensitivity to mercury, nickel and chromium in relation to dental materials. *Int Dent J* 1986; 36:30-4.
119. Fisher A. The misuse of the patch test to determine "hypersensitivity" to mercury amalgam dental fillings. *Cutis*, 1985; 35:110,112,117.
120. Kalveram K., C. Rapp-Frick, G. Sorck. Misleading patch test results with aluminum Finn chambers and mercury salts. *Contact Dermatitis* 1980; 6:507-8.
121. Lundstrom I. Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg*, 1984; 13:16-24.
122. Alanko K. et al. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis*, 1996; 34:263-7.
123. Issa Y., et al. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004; 98(5):553-65.
124. Dunsche A. et al. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol*, 2003; 148(1):70-6.

125. Jameson M. et al. Mucosal reactions to amalgam restorations. *J Oral Rehabil*, 1990; 17:293-301.
126. Downey D. Contact mucositis due to palladium. *Contact Dermatitis*, 1989; 21:54.
127. Hensten-Pettersen A. Casting alloys: side-effects. *Adv Dent Res*, 1992; 6:38-43.
128. Sockanathan S., J. Setterfield, S. Wakelin. Oral lichenoid reaction due to chromate/cobalt in dental prosthesis. *Contact Dermatitis*, 2003; 48(6):342-3.
129. Laeijendecker, R. and T. van Joost, Oral manifestations of gold allergy. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30:205-9.
130. Schuurs A., T. van Joost. [Oral lichen planus, amalgam and other restorative materials]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 2000; 107:198-202.
131. Moller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*, 2002; 47(2):63-6.
132. Miller R.L., A.R. Gould, M.L. Bernstein. Cinnamon-induced stomatitis venenata. Clinical and characteristic histopathologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992; 73:708-16.
133. Yiannias J.A. et al. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42:177-82.

Αθήνηλογραφία: Α. Ξανθινάκη

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός",

Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

Τηλ.: 697 655 3630

E-mail: xanthinaki@yahoo.gr

Topiderm[®]

flutrimazole 1%

NEA
ΜΟΡΦΗ

CREAM

SOLUTION

Ολοκληρωμένη Επιλογή
στις Μυκητιάσεις
του Δέρματος

Από την Κορυφή
Μέχρι τα Άκρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ - ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: TOPIDERM® κρέμα 1% w/w. TOPIDERM® δερματικό διάλυμα 1% w/v. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κρέμα: Κάθε g κρέμας TOPIDERM® περιέχει 0,01 g (1% w/w) Flutrimazole. Δερματικό διάλυμα: Κάθε ml διαλύματος TOPIDERM® περιέχει 10 mg Flutrimazole (1% w/v). **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** 1. Κρέμα. 2. Δερματικό διάλυμα.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις: Σε δερματικές μυκητιάσεις όπως: -Tinea pedis -Tinea cruris -Tinea corporis -Tinea faciei και barbae -Tinea inguinalis οφειλόμενες στα στελέχη: -Trichophyton species (eg. T. rubrum, T. mentagrophyton, T. tonsurans) -Microsporum species (eg. M. canis, M. gypseum) -Epidermophyton floccosum. Επιπλέον ενδείκνυται: -σε επιφανειακές καντινιάσεις, που οφείλονται σε μύκητες του γένους Candida (eg. C. albicans, C. parapsilosis, C. guillemontii, C. tropicalis) -σε θεραπεία για Pityriasis versicolor (οφείλεται στο Malassezia furfur γνωστό σαν Pityrosporum ovale). **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών: Μία φορά την ημέρα. Η κρέμα ή το διάλυμα εφαρμόζεται τοπικά με επάλειψη, αφού προηγουμένα έχει καθαρισθεί η πάσχουσα και η γύρω από αυτή περιοχή. Η εφαρμογή της πάσχουσα περιοχή επιτυγχάνεται με μικρές ποσότητες κρέμας ή διαλύματος προς αποφυγή λέπτυνσης του δέρματος. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της μόλυνσης, τον μικροοργανισμό και από την περιοχή που έχει μολυνθεί. Βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και ανακούφιση από τον κνησμό εμφανίζεται από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, εν τούτοις η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας για την πρόληψη υποτροπής είναι: • 4 εβδομάδες για Tinea pedis ή μεσοδακτύλια μυκητίαση, • 2-3 εβδομάδες για Tinea corporis, • 1-2 εβδομάδες για Pityriasis versicolor, • 2-4 εβδομάδες για δερματολογικές καντινιάσεις. Η διάγνωση επανεκτιμάται εάν δεν έχει επέλθει κλινική βελτίωση μέσα σε 4 εβδομάδες θεραπείας. **Αντενδείξεις:** Αντενδείκνυται σε καταστάσεις γνωστής υπερευαισθησίας σε ανιμικτυικά του τύπου της Imidazole ή σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το συγκεκριμένο προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός ή ευαισθησία κατά τη διάρκεια της χρήσης του προϊόντος, διακόψτε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Πρέπει να δίδεται μεγάλη σημασία στην προσωπική υγιεινή για την αποφυγή επιμόλυνσης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβryo, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη να γίνεται μόνο αν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν η flutrimazole ή σε κάποιο από τα συστατικά στο μητρικό γάλα και γι αυτό να αποφεύγεται η χρήση της στη διάρκεια του θηλασμού. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Η χρήση TOPIDERM® δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κρέμα: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του TOPIDERM® έχουν παρατηρηθεί στο 8% των ασθενών σε κλινικές μελέτες με το φάρμακο. Οι συνθετικές των ενεργειών αυτών ήταν ελαφρό αίσθημα καύσου, ερεθισμός, κνησμός και ερυθρότητα στην περιοχή επάλειψης. Δερματικό διάλυμα: Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανάλογη με την ποσότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε για επάλειψη. Σε ποσοστό 35% των ασθενών με διάγνωση ποικιλόχρου πιτυρίαση και οι οποίοι ακολούθησαν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα εμφανίστηκαν ερυθρήματα της περιοχής επάλειψης και κνησμός τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Αντιθέτως μόνο το 5% των ασθενών με διάγνωση δερματοφυτίαση και δερματική καντινιάση εμφάνισαν ερυθρήματα και κνησμό στην περιοχή εφαρμογής. **Υπερδοσολογία:** Καμία γνωστή περίπτωση υπερδοσολογίας μέχρι σήμερα. Εάν από απροσεξία το προϊόν ληφθεί από το στόμα πρέπει να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Μηχανισμός δράσης: Η flutrimazole είναι ένα τοπικό ανιμικτυικό ιμιδαζολικό τύπου. Όπως και άλλα ιμιδαζολικά παράγωγα, η flutrimazole δρα τροποποιώντας την κυτταρική μεμβράνη του μύκητα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση της εργοστερόλης με παρεμπόδιση της δράσης του ενζύμου lanosterol-14a-demethylase. Μικροβιολογία: In vitro η flutrimazole εμφανίζει ανιμικτυική δράση έναντι των ζυμομυκήτων, δερματοφυτών και των ευρωμυκήτων. Το φάρμακο των ζυμομυκήτων που μελετήθηκαν περιλαμβάνει τους μύκητες *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillemontii*, *C. krusei*, και *Torulopsis glabrata*. Προσδιορίστηκε η ελάχιστη δραστική συγκέντρωση (ΕΔΣ) του φαρμάκου και για τα περισσότερα από τα μελετηθέντα στελέχη ήταν στην περιοχή από 0.5 έως 5.0 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικότητα διαφορετικών στελεχών διαφόρων δερματοφυτών συμπεριλαμβανομένων των *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* και *Epidermophyton floccosum*. Οι τιμές της ΕΔΣ βρέθηκαν στη περιοχή μεταξύ 0.15 και 2.50 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικότητα στελεχών των ακολούθων ευρωμυκήτων: *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *Scopulariopsis brevicaulis*. Οι περισσότερες από τις τιμές ΕΔΣ των ειδών *Aspergillus* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.25 και 2.50 µg/ml. Οι αντίστοιχες τιμές για τα είδη *Scopulariopsis* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.15 και 0.60 µg/ml. Τα αποτελέσματα in vivo μελετών σε ζώα (κολπική καντινιάση σε αρουραίους και δερματοφυτίαση σε ινδικά χοιρίδια) που προσομοιάζουν με παθολογικές καταστάσεις σε ανθρώπους οι οποίες απαιτούν τοπική θεραπεία, επιβεβαιώνουν την ανιμικτυική δράση της flutrimazole. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole in vivo είναι πολύ μικρή και μελέτες κατανομής του φαρμάκου στο δέρμα έδειξαν ότι η flutrimazole κατακρατείται κύρια στη στιβάδα των ακανθωδών κυττάρων (στιβάδα πολυεδρικών κυττάρων της βλαστικής στιβάδας της επιδερμίδας), στην κοκκώδη και στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας η οποία λειτουργεί ως φραγμός και παρεμποδίζει τη διέλευση του φαρμάκου. Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση του φαρμάκου επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής μελέτης που έγινε σε ανθρώπους. Στη μελέτη αυτή μετά από την τοπική εφαρμογή κρέμας που περιείχε 1% [¹⁴C]-flutrimazole, δεν ανιχνεύτηκε ραδιενέργεια στο πλάσμα και τα κόπρανα, ενώ η ανάκτηση του φαρμάκου από τα ούρα δεν ήταν μεγαλύτερη του 0.65% της χορηγηθείσας δόσης. Από τις in vitro μελέτες του μεταβολισμού της flutrimazole φαίνεται ότι το φάρμακο δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P₄₅₀ των μικροσωμάτων των κυττάρων του ανθρώπινου δέρματος, αλλά από τα ηπατικά μικροσώματα τόσο στον άνθρωπο όσο και στο σκύλο. **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια:** Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole είναι ενδεικτική της ύπαρξης ενός ελάχιστου κινδύνου εμφάνισης συστηματικής τοξικής δράσης από το φάρμακο. Παρά ταύτα, μελέτες τοξικότητας μετά από συστηματική χορήγηση flutrimazole έδειξαν πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, και η μόνη δράση που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου και σε μελέτες επίδρασης στην αναπαραγωγή, σχετίζεται με τη βιοσύνοθεση των στεροειδών, δράση που είναι γνωστή για όλα τα ιμιδαζολικά ανιμικτυικά. Δεν υπάρχουν ενδείξεις γενοτοξικότητας ή τερατογένεσης, και η φύση της ένωσης καθώς και η οδός και η διάρκεια χορήγησης στους ανθρώπους δείχνει ότι το φάρμακο δεν έχει καρκινογενετική δράση. Η τοπική εφαρμογή της flutrimazole δεν προκαλεί ευαισθητοποίηση ή αντιδράσεις φωτοτοξικότητας. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος με τα έκδοχα:** Κρέμα: Benzyl alcohol, macrogol cetostearyl ether 20-22, cetostearyl alcohol, glycerol monostearate 40-50, diisopropyl adipate, disodium phosphate (anhydrous), sodium dihydrogen phosphate (dihydrate), macrogol 400, purified water. Δερματικό διάλυμα: Octylalcohol, Macrogol 400, Ethanol, Trolamine. **Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Διάρκεια ζωής:** Κρέμα: 5 (πέντε) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης. Δερματικό διάλυμα: 2 (δύο) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Διατηρείται σε δροσερό και ξηρό μέρος, θερμοκρασία μικρότερη από 25°C. **Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κρέμα: Σωληνάριο από αλουμίνιο με βιδωτό πάμα από πολυαιθυλένιο, το οποίο περιέχει 30 g προϊόντος. Δερματικό διάλυμα: Χάρτινο κουτί συσκευασίας, το οποίο περιέχει γαλακτοχρωμο φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο με αντλία για τη δημιουργία spray. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 ml προϊόντος. **Οδηγίες για τη χρήση:** Το προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:** OLIVOS SCIENCE A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα Τηλ. 210 5281850 **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 3856/21-1-2005. Τιμή: Κρέμα: 8,96 ευρώ. Δερματικό διάλυμα: 7,87 ευρώ