

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

(πρώην Αρχαία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός")

Τριμηνιαία Έκδοση Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW

Quarterly edition of the Hospital "A. Sygros"

Foundation I.A. Sygros

Επίτιμος διευθυντής έκδοσης

Κατσάμπας Α.

Εκδότης-Διευθύντρια

Αντωνίου Χ.

Βοηθός έκδοσης

Σταυρόπουλος Π.

Επιμέλεια παραγωγής

Σεριώτη Κ.

Δεσινιώτη Κ.

Ιδιοκτησία

Εφορεία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

Κληροδότημα Ιφ. Α. Συγγρού

Honorary editor-in-chief

Katsambas A.

Publisher-Director

Antoniou Ch.

Co-Editor

Stavropoulos P.

Developmental editor

Serioti K.

Dessinioti K.

Property

Foundation of I.A. Sygros

Section Editors

1. Ιωαννίδης Δ.

- Βιβλιογραφική Ενημέρωση
- Review of Medical Literature

2. Κατσαρού - Κάτσαρη Α.

- Παιδοδερματολογία
- Pedodermatology

3. Κωστάκης Π.

- Δερματοχειρουργική - Laser
- Dermatosurgery - Laser

4. Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

- Ποιά είναι η Διάγνωσή σας;
- Quiz

5. Νικολαΐδου Η.

- Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα
- Sexually Transmitted Diseases

6. Σταυρόπουλος Π.Γ.

- Θεραπευτική
- Therapeutics

Συντακτική επιτροπή

Αντωνίου Χ.

Αυγερινού Γ.

Γεραζούνης Σ.

Δεσινιώτη Κ.

Ζακοπούλου Ν.

Κοντοχριστόπουλος Γ.

Κουσκούκης Κ.

Κρασάγκης Κ.

Krüger-Κρασάγκη S.

Πετρίδης Α.

Ποτουρίδου Ε.

Ρηγόπουλος Δ.

Ρουσάκη Α.

Στεφανάκη Ε.

Στεφανάκη Χ.

Στρατηγός Α.

Σωτηριάδης Δ.

Τόσκα-Χαϊδά Α.

Χαϊδεμένος Γ.

Editorial board

Antoniou C.

Avgerinou G.

Gerazounis S.

Dessinioti C.

Zakopoulou N.

Kontochristopoulos G.

Kouskoukis K.

Krasagakis K.

Krüger-Krasagaki S.

Petridis A.

Potouridou E.

Rigopoulos D.

Rousaki A.

Stefanaki I.

Stefanaki Ch.

Stratigos A.

Sotiriadis D.

Tosca-Chaida A.

Chaidemenos G.

ISSN: 1105-3828

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ

Ι. ΔΡΑΓΟΥΜΗ 5, ΑΘΗΝΑ 161 21

ΤΗΛ: 210-7293394 - 7210839, FAX: 210-7231731

ISSN: 1105-3828

ADDRESS

Ι. DRAGOUMI 5, ATHENS 161 21

TEL: +3210-7293394 - 7210839, FAX: 210-7231731

Επεξεργασία - Εκτύπωση



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ

ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ

ΤΕΤΡΑΠΟΛΕΩΣ 4-8, ΑΘΗΝΑ 11527

ΤΗΛ. 0030.210-7489411



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ

4-8 TETRAPOLEOS ST, ATHENS, 11527

ΤΗΛ. 0030.210-7489411

FAX: 0030.210-7759421

Copyright

Τα άρθρα που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ είναι ιδιοκτησία του περιοδικού και απαγορεύεται η ολική ή μερική αναδημοσίευσή τους χωρίς γραπτή έγκριση του διευθυντή έκδοσης.

Αναγνώριση Ελλην. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.: Απόφ. 6 της 85ης Ολομ/20.6.1991 ΚΕΣΥ, Νόμος, 1397/83, άρθρο 27 § 3.

Accepted papers for publication in *Hellenic Dermato-Venereological Review* may not be reproduced, in whole or in part, without the written consent of the editor in chief.

Hellen, Dermatol, Venereol, Rev. is recognized, according to the decision 6 of June 20th, 1991, by the Central Health Council (Law 1397/83, article 27 § 3).

FREZYDERM ac-norm

Η ΑΛΛΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ



ΚΑΤΑΛΛΗΛΑ ΓΙΑ ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ



medilike πρόταση

**ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΥΤΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ**

- βιομίμηση τοπικών ρετινοειδών
- βιομίμηση τοπικών αντιβιοτικών

optimized delivery technology

**ΑΥΞΗΣΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ
ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ**

- σταδιακή απελευθέρωση συστατικών
- άμεσα διαθέσιμη δράση

ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ | ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ
ΧΩΡΙΣ PARABENS | ΜΗ ΦΑΓΕΣΩΡΟΓΟΝΑ

Περιεχόμενα

Ανασκόπηση

- Πολυκεντρική δικτυοϊστοκυττάρωση. Μια σπάνια, αλλά ενδιαφέρουσα νοσολογική οντότητα177
Βασάλου Β., Σταυρόπουλος Π.Γ.

Παρουσίαση Περιστατικού

- Νόσος Mondor του πέους (Penile Mondor's disease)185
Κωνσταντίνου Π.

Ανασκόπηση

- Δέρμα και Πάγκρεας: Ασουνήθεις, αλλά εκλεκτικές σχέσεις189
Αλμπανοπούλου Α.Μ., Σταυρόπουλος Π.Γ.

Ερευνητική Εργασία

- Εντοπισμένη σκληροδερμία (Μορφέα): Προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης σε συστηματική σκληροδερμία193
Γεροδήμου Μ., Παπακώστας Δ., Κυριαζής Ν., Γεροχρήστου Μ., Σταυρόπουλος Π., Αυγερινού Γ.

Θεραπευτική

- Θεραπευτικός αλγόριθμος για τη διαπυπτική ιδρωταδενίτιδα199
Ζησίμου-Πολιτοπούλου Χ., Τζανετάκου Β., Δεσινιώτη Κ., Αντωνίου Χρ.

Ανασκόπηση

- Πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες: Νεώτερα δεδομένα στην ταξινόμηση και αιτιοπαθογένεια217
Χασάπη Β., Στρατηγός Α., Αντωνίου Χρ.

Θεραπευτική

- Η θεραπεία και η διαχείριση της ψωρίασης σε ειδικές ομάδες ασθενών237
Κωστόπουλος Ν., Παναγάκης Π.

Quiz

- Ποιά είναι η διάγνωσή σας;245
Δελλή Φ-Σ., Παπαδοπούλου Γ., Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

Βιβλιογραφική Ενημέρωση253

Ιωαννίδης Δ., Βακιρλής Ε.

Οδηγίες για τους συγγραφείς257

Το Α και το Ω
στη Δερματολογική περιποίηση
του ευαίσθητου,
πολύ ξηρού δέρματος
με τάση ερυθρότητας

Η σειρά EUBOS 12% OMEGA 3-6-9,
πλούσια στα ουσιώδη και απαραίτητα
Omega λιπαρά οξέα Προστατεύει,
Ενυδατώνει, Καταπραΐνει, Αναγεννά



Linseed oil **
(Ω 3)



Echium oil
component of Défensil®
(Ω 3/stearidonic acid
and Ω 6/GLA*)



Safflower oil **
(Ω 6)



Evening primrose oil
(Ω 6 linoleic acid, GLA*)



Virgin Olive Oil**
(Ω 9)

* Gamma linolenic acid
** cold pressed, largely natural with natural active ingredients
Indication of the respective main Ω component(s)

EUBOS®
MED

OMEGA 3-6-9

12%

Dr. Hobein (Nachf.) GmbH

med. Hautpflege • D-53340 Meckenheim
www.eubos.de • info@eubos.de

 eubos

www.eubos.gr

 **Pharmex**

Λεωφ. Κηφισού 132 Τ.Κ. 121 31 Περιστέρι
Τηλ. κέντρο: 210 51 99 200 Fax: 210 51 44 279
e-mail: info@pharmex.gr www.pharmex.gr
Η εταιρεία ΦΑΡΜΕΞ Α.Ε. είναι πιστοποιημένη κατά
EN ISO 9001:2008

Contents

Review

- Multicentric reticulohistocytosis. A rare but interesting inflammatory
granulomatous disease177
Vasalou B., Stavropoulos P.G.

Case Study

- Penile Mondor's disease185
Konstantinou P.

Review

- Skin and pancreas. Unusual but elective relations189
Albanopoulou A.M., Stavropoulos P.G.

Research Paper

- Localized scleroderma (Morfea).193
*Gerodimou M., Papakostas D., Kyriazis N., Gerochristou M., Stavropoulos P.,
Avgerinou G.*

Therapeutics

- Therapeutic algorithm of Hidradenitis suppurativa199
Zisimou-Politopoulou Ch., Tzanetakou B., Desinioti C., Antoniou Ch.

Review

- Primary cicatricial alopecias: Recent data in classification and aetiopathogenesis ..217
Chasapi V., Stratigos A., Antoniou Ch.

Therapeutics

- Psoriasis. Treatment in specific patient groups237
Kostopoulos N., Panagakis P.

Quiz

- Which is your diagnosis?245
Delli F-S, Papadopoulou G., Mandekou-Lefaki I.

Literature Update

-253
Ioannidis D., Vakirlis E.

Instructions to authors

-257

Παιδιατρική ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης

Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

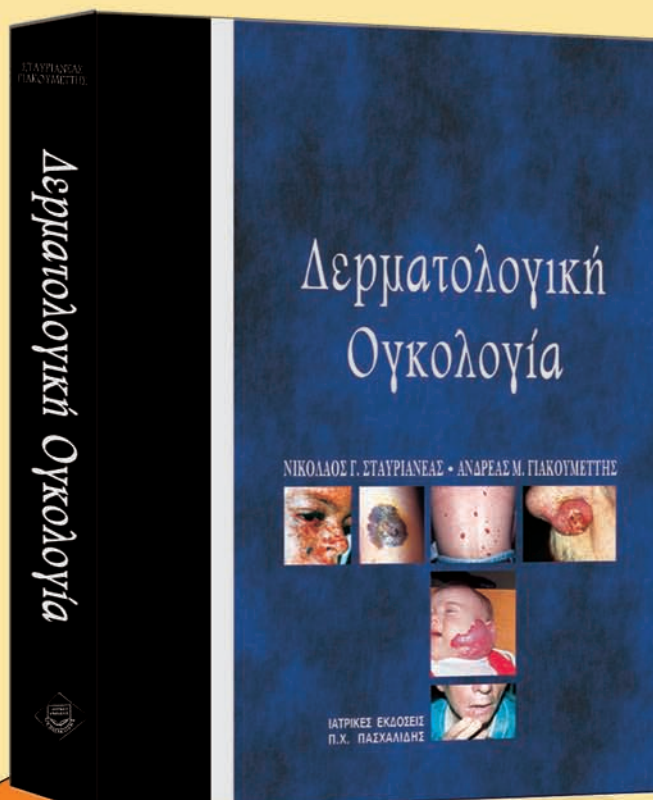
ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΙΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΕΠΙΔΕΡΙΜΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΧΟΡΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΟΣΗΣ • ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΑΓΓΕΙΩΔΕΙΣ ΕΞ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ • ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΙΣΤΟΥ • ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΚΤΥΟΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΣΙΑ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΥΔΑΤΟΣ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ

€120



ISBN: 960-399-354-9

Σελ. 772



€250

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξάρτηματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοϊστοχημία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνοι Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδας • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακάνθωμα • Όγκοι εξ Εναποθέσεων - Ξανθελάνθωμα • Πολυκεντρική Δικτυοϊστοκυττάρωση • Νευρονωμάτωση • Τενοντοεπιτρίτιδες, Υμενικές Κύστες, Ορράνοι Θύλακοι, Γάγγλια, Οζίδια/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αύξητικο Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοπαραπλαστικών Εσφαλμένων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφοματώδης Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγειώδης Μυκτιάση • Λανγκερνάσιες • Όγκοι των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηροδερμα • Αιμαγγείωμα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Πθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Παλμικά Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμολύσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μελαγχρωματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO₂ και ND: YAG Laser • Προ-

φυλάξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δυσνητικά Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομυοσίτιδα-Πολυμυοσίτιδα: Ό,τι Νεότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου του Τριχωτού της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μήτης - Καρκίνου του Έξω Οτός - Καρκίνου του Χειρός • Ο Καρκίνος της Πορείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκογόμορφοι Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Ακρών • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενος - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του θήλεος • Ρινώμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γιγαντιαία Μελαγχρωματικοί Σπύλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μασχάλιος Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονομυοβλαστική Λεμφαδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοινωμάτων, των Προσχόντων Δερματοινωσάρκωμάτων και των Σαρκομάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.

βιβλιοπωλείο

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



BROKEN HILL
Publishers Ltd

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,

Fax.: 210 7759 141

e-mail: info@inbooks.gr

site: www.inbooks.gr

Πολυκεντρική δικτυοϊστιοκυττάρωση. Μια σπάνια, αλλά ενδιαφέρουσα νοσολογική οντότητα

**Βασάλου Β.
Σταυρόπουλος Π.Γ.**

*Α΄ Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο
“Α. Συγγρός”*

Περίληψη

Η Πολυκεντρική Δικτυοϊστιοκυττάρωση είναι μια σπάνια φλεγμονώδης και κοκκιωματώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως αφ' ενός τις αρθρώσεις προκαλώντας καταστροφική αρθρίτιδα και αφετέρου το δέρμα με την εμφάνιση ποληλαπλών οζιδίων, ενώ μπορεί να προκαλέσει βλάβες και σε άλλα όργανα. Παρόλο που η νόσος μπορεί να γίνει πολλή επιθετική καταλείποντας παραμόρφωση ή αναπηρία στον ασθενή, η αιτιολογία της δεν έχει ακόμα πλήρως κατανοηθεί. Επίσης λόγω της σπανιότητάς της δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών προτάσεων. Σε αυτή την ανασκόπηση γίνεται μια προσπάθεια να συζητηθούν η επιδημιολογία, η κλινική εικόνα, συνυπάρχοντα νοσήματα, διαφορική διάγνωση και διαθέσιμες έως σήμερα θεραπείες, με την ελπίδα ότι θα κατανοηθεί καλύτερα αυτή η σπάνια και δύσκολη νοσολογική οντότητα.

Multicentric reticulohistocytosis. A rare but interesting inflammatory granulomatous disease

Vasalou B., Stavropoulos P.G.

Summary

Multicentric reticulohistocytosis is a rare inflammatory granulomatous disease that primarily manifests clinically with severe erosive arthritis and widespread papulonodular skin lesions but can involve multiple other organs. Despite the fact that the disease can become aggressive, debilitating and deforming, the etiology remains poorly understood. Moreover it is such a uncommon disease that it is not possible to draw firm conclusions about the effectiveness of treatments. In this review we will attempt to discuss the epidemiology, clinical features, associated conditions, differential diagnoses and available treatments with the hope of creating a better understanding of this uncommon and elusive disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Πολυκεντρική δικτυοϊστιοκυττάρωση, αρθρίτιδα, δέρμα, κακοήθεια, θεραπεία.

KEY WORDS • Multicentric reticulohistocytosis, arthritis, skin, malignancy, treatment

Το πρώτο περιστατικό Πολυκεντρικής Δικτυοϊστιοκυττάρωσης (ΠΔ) περιγράφηκε το 1937 από τους Weber και Freudenthal,¹ ενώ λίγο αργότερα ο Portugal² στη Βραζιλία απέδειξε την ιστοκυτταρική φύση της νόσου. Ο όρος «Πολυκεντρική Δικτυοϊστιοκυττάρωση» πρωτοδιατυπώθηκε από τους Goltz και Laymon.³

Στην πρώτη ανασκόπηση της νόσου οι Barrow και Hobular⁴ συγκέντρωσαν 33 περιστατικά ΠΔ από την πρώτη δημοσίευση μέχρι το 1969. Στη συνέχεια ακολούθησαν και άλλες μελέτες ανασκόπησης έτσι, ώστε φτάνουμε στο σήμερα με περίπου 250 περιπτώσεις της νόσου να έχουν αναφερθεί σε παγκόσμιο επίπεδο.⁵

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΠΔ παρουσιάζεται πιο συχνά στην καυκάσια φυλή (80% των ασθενών που έχουν περιγραφεί), έχουν αναφερθεί όμως ασθενείς από όλες τις φυλές, εύρημα που πιθανόν να συνάδει με την μεγαλύτερη καταγραφή και διερεύνηση στις αναπτυγμένες χώρες.⁴

Η νόσος αυτή έχει παρατηρηθεί πιο συχνά σε γυναίκες (γυναίκες:άνδρες 1,85:1), ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης είναι περίπου τα 50 έτη, με διακύμανση από 6⁶ έως 86 έτη.⁷

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Η Πολυκεντρική Δικτυοϊστοκυττάρωση αποτελεί νοσολογική οντότητα που περιλαμβάνει κλινικά την παρουσία πολλαπλών οζιδίων, σε συνδυασμό με καταστροφική αρθρίτιδα. Η νόσος αυτή παρουσιάζει αθόρυβη έναρξη και προοδευτική επιδείνωση. Σε περίπου 40% των περιπτώσεων αρχικά παρουσιάζονται συμπτώματα από τις αρθρώσεις, σε 30% αρχικά μόνο δερματικές εκδηλώσεις, ενώ στο 29% συνυπάρχουν εκδηλώσεις και δερματικές και από τις αρθρώσεις. Η πορεία της περιλαμβάνει υφέσεις και υποτροπές για μια σειρά πολλών ετών και μερικές φορές εξελίσσεται σε πρόκληση αναπηρίας από σοβαρή αρθρίτιδα στο 11%-45% των περιπτώσεων.⁴ Παρά την οποιαδήποτε θεραπεία η νόσος αποδράμει σε διάστημα περίπου 7-8 ετών από την έναρξή της.⁴ Η παθογένεια της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά πιθανόν έχει ανοσολογικό υπόβαθρο. Αυξημένες τιμές ιντερλευκίνης -12, -1b, -6 και ουροκινάσης έχουν περιγραφεί και θεωρείται ότι διαδραματίζουν ρόλο στην οστική καταστροφή.⁸⁻¹⁰

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι βλάβες τυπικά περιλαμβάνουν κυκλικές συμμετρικές βλατίδες ή οζίδια το μέγεθος των οποίων κυμαίνεται από μερικά χιλιοστά έως 2 εκατοστά σε διάμετρο (Εικόνα 1). Το χρώμα τους ποικίλει από σαρκόχροο, ερυθρό-καφέ ή γκρίζο. Τα οζίδια μπορεί να αναπτύσσονται με αργό ρυθμό και συνήθως δεν παρουσιάζουν έλκωση, παρόλο που έχουν υπάρξει δυο τέτοιες αναφορές.^{6,11} Η συνήθης εντόπιση των οζιδίων είναι οι άκρες χείρες, με τάση για περιονύχια εντόπιση και ακολουθούν το πρό-



Εικόνα 1 – Πολλαπλά σαρκόχροα κυκλικά οζίδια μετωπιαίας χώρας.

σωπο, οι βραχίονες, ο κορμός, τα πόδια, τα αυτιά, ο τράχηλος και οι βλεννογόνοι. Πιο συγκεκριμένα βλάβες ανευρέθησαν στους βλεννογόνους της παρείας, της γλώσσας και της ρινός. Οι Moalla και συνεργάτες περιέγραψαν παρουσία βλαβών στο αιδοίο, περιπρωκτικά,¹² ενώ ποτέ δεν έχει γίνει αναφορά για εμφάνιση βλαβών στα ανδρικά γεννητικά όργανα. Το παθογνωμονικό σημείο «χανδρών από κοράλλι» (“coral beads”) περιγραφκε στο 27% των ασθενών και αφορά εντόπιση των οζιδίων στην περιοχή του περιονυχίου. Πολλές φορές συνυπάρχουν ξανθελάσματα (στο 1/3 περίπου των ασθενών).

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ

Η πιο χαρακτηριστική συμπτωματολογία από το μυοσκελετικό είναι η συμμετρική χρόνια καταστροφική αρθρίτιδα. Η νόσος παρουσιάζει ευρήματα όμοια με αυτά της ρευματοειδούς αρθρίτιδος, αλλά προσβάλλει περισσότερο τις άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις (Εικόνα 2). Η εντόπιση στα χέρια παρουσιάζεται στο 75% των περιπτώσεων, στην κατά γόναυ αρθρώση στο 65%, στους καρπούς 46%, στους ώμους 36%, στους αγκώνες 31%, στην ποδοκνημική άρθρωση και στο ισχίο 9%, στον άκρος πόδα 6% και στην σπονδυλική στήλη 2%. Οι αρθρικές καταστροφές είναι μόνιμες και καταλείπουν σοβαρή αναπηρία.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Παρόλο που η ΠΔ αποτελεί νόσο του δέρματος και των αρθρώσεων, έχει παρατηρηθεί και συστηματική συμμετοχή. Περίπου οι μισοί ασθενείς πα-



Εικόνα 2 – Παραμορφωτική/καταστροφική αρθρίτιδα της αριστεράς άκρας χείρας με προσβολή κυρίως των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων

ρουσιάζουν υπερλιπιδαιμία, ενώ έχει βρεθεί να συσχετίζεται και με τη φυματίωση, με θετική αντίδραση φυματίνης σε ποσοστό 12-50%.¹³ Οι Orkin και συνεργάτες επισήμαναν την πνευμονική συμμετοχή στο 20% των ασθενών.¹⁴ Η καρδιακή συμμετοχή είναι σπάνια επιπλοκή,¹⁵ ενώ υπάρχει συμμετοχή των ορογόνων, του λεμφικού συστήματος και των αδένων.¹⁵ Επίσης παρατηρούνται απώλεια βάρους στο 15%, κνησμός και καταβολή στο 10%, μυαλγία, πυρετός, κακουχία, ανορεξία και δυσφαγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται η συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα όπως θυρεοειδίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης και το σύνδρομο Sjogren.

Η (ΠΔ) ΩΣ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ

Πρώτοι οι Barrow και συνεργάτες⁴ το 1969 έθεσαν θέμα για τη συσχέτιση της ΠΔ με κακοήθειες παρουσιάζοντας 5 σχετικές περιπτώσεις σε 33 ασθενείς (ποσοστό 15%). Σε πιο πρόσφατες μελέτες το ποσοστό κακοήθειας σε ασθενείς με τη νόσο ανέρχεται στο 31%,¹⁶ ενώ σε αναδρομικές μελέτες έως το 1994 το ποσοστό φτάνει έως το 25%. Έχει

αναφερθεί καρκίνος στο μαστό, στις ωοθήκες και στον τράχηλο της μήτρας. Επίσης έχει αναφερθεί συνύπαρξη με μεσοθηλιώματα, λεμφώματα, κακοήγη μελανώματα, καρκίνους σε στόμαχο, ήπαρ, με μεταστάσεις αγνώστου πρωτοπαθούς όγκου.¹⁷⁻²⁵ Σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρεται αποδρομή-ύφεση της νόσου μετά της αφαίρεση της κακοήθειας.²⁶⁻²⁸

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι δερματικές βλάβες εντοπίζονται στο μέσο χόριο και τείνουν να καταλαμβάνουν ένα μεγάλο μέρος ή/και όλο το χόριο. Τα διηθούντα κύτταρα είναι μονοπύρρνα και πολυπύρρνα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Τα γιγαντοκύτταρα είναι χαρακτηριστικά, με άφθονο, ομαλό ή ελαφρά κοκκώδες, πωσινόφιλο κυτταρόπλασμα τύπου «θολής υάλου». Το κυτταρόπλασμα είναι πιο σκούρο στο κέντρο από ότι στην περιφέρεια. Αυτά τα κύτταρα βάφονται θετικά με τη χρώση περιοδικού οξέος Schiff (PAS) μετά από επώαση με διάσταση. Η υπερκείμενη επιδερμίδα μπορεί να είναι λεπτυσμένη αλλά συνήθως διακρίνεται από τη χοριακή εξεργασία με λεπτή χρώση κολλαγόνου (ζώνη Grenz). Χαρακτηριστικά υπάρχουν πολύμορφες διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρνα ουδετερόφιλα, πωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα στις βλάβες.^{29,30}

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Στην ΠΔ τα ιστιοκύτταρα είναι θετικά για βιμετίνη, CD68, CD45 και αρνητικά για την πρωτεΐνη S100, CD34 και στον παράγοντα XIIIa. Τα μικρά ενεργοποιημένα ιστιοκύτταρα είναι MAC387 θετικά. Αρκετά CD4 + λεμφοκύτταρα βρίσκονται στις διηθνημένες βλάβες της νόσου.³⁰

ΛΟΙΠΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα για τη νόσο, αλλά αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και αναιμία έχει βρεθεί σε 12% των ασθενών, ενώ αυξημένη χοληστερίνη στο 5%.³¹

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα δύο κύρια νοσήματα από τα οποία πρέπει να

διαφοροδιαγνώσουμε την ΠΔ είναι η ψωριασική και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ιστοπαθολογικά το νεανικό ξανθοκοκκίωμα και ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των τενόντιων ελύτρων, μπορεί να χρειαστούν διαφοροδιάγνωση από την υπό μελέτη νόσο. Παρόλα αυτά οι δύο ανωτέρω παθήσεις δεν παρουσιάζουν αρθρίτιδα και έχουν διαφορές στην ανοσοϊστοχημεία. Κλινικά, επίσης, χρειάζεται να γίνει διαφοροδιάγνωση από τη σαρκοείδωση, τη νόσο Hansen, τη δερματομυοσίτιδα, την ιστιοκυττάρωση τύπου Langerhans, την ουρική αρθρίτιδα, το δακτυλιοειδές κοκκίωμα, ξάνθωματα, ξανθοκοκκιώματα, τα λεμφώματα και τη νόσο του Farber.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρόλο που οι Giannoti και συνεργάτες³² ισχυρίζονται ότι η θεραπεία συνήθως δεν είναι αποτελεσματική, η χρήση φαρμάκων που καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μπορεί να τροποποιήσει την πορεία της νόσου, μειώνοντας την έκταση και ένταση της παραμορφωτικής αρθρίτιδας την οποία παρουσιάζει το 45% των ασθενών. Σε πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί φάρμακα όπως είναι η κυκλοφωσφαμίδη,^{33,34} η μεθοτρεξάτη,³⁵⁻³⁷ η αζαθειοπρίνη,^{38,39} ενώ οι Σταυρόπουλος και συνεργάτες καταγράφουν ως ιδιαίτερα αποτελεσματική την χρήση κορτικοστεροειδών,⁴⁰ τα ανθελνοσοσιακά, η κυκλοσπορίνη, η χλωραμβουκάλη³³ και τα διφωσφωνικά, όπως είναι η αλενδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ. Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και συνδυαστικές θεραπείες με αλκαλοποιητικούς παράγοντες με καλά αποτελέσματα. Η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) και τοπικές αλοιφές αζωτούχας μουστάρδας, έχουν βελτιώσει τις δερματικές βλάβες. Αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα και ο βελονισμός έχουν βρεθεί να προσφέρουν συμπτωματική ανακούφιση στον ασθενή.^{41,42}

Δεδομένης της επιθετικής φύσης της αρθρίτιδας, πρέπει να γίνεται πρόωπη και αποτελεσματική αντιμετώπιση. Εντούτοις, οι συνοδές κακοήθειες είναι συχνές και μπορεί να επιδεινωθούν από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Για το λόγο αυτό ο ασθενής πρέπει αρχικά να ελέγχεται για υποκείμενη κακοήθεια ή λοίμωξη, όπως φυματίωση και η θεραπεία να εξατομικεύεται. Οι αυτόματες υφέσεις είναι συχνές, καθιστώντας δύσκολη την εκτίμηση της θεραπείας. Για ασθενείς που παρουσιάζουν μόνο δερματικές βλάβες, δεν απαιτείται θεραπεία.

Στην πιο πρόσφατη βιβλιογραφία ποικίλες μελέτες έχουν αναφερθεί στη θεραπεία της (ΠΔ) με το συνδυασμό μεθοτρεξάτης και κορτικοστεροειδών με ένα άλφα ανταγωνιστή των παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) όπως είναι τα etanercept, infliximab, και adalimumab, που έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.⁴³⁻⁴⁷ Επίσης έχει αναφερθεί ότι η χρήση Tocilizumab, ενός αναστολέα της IL-6, προκάλεσε ύφεση, τόσο στις δερματικές, όσο και στις αρθρικές βλάβες σε μια ασθενή 35 ετών που δεν ανταποκρινόταν σε αγωγή με κορτικοειδή και μεθοτρεξάτη.⁴⁸ Παράλληλα, έχει αναφερθεί χειρουργική αποκατάσταση με τη μέθοδο της αρθρόδεσης των κατεστραμμένων αρθρώσεων σε μια προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών.⁴⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΠΔ είναι μια συστηματική νόσος με εντόπιση κυρίως στο δέρμα και στις αρθρώσεις. Οι δερματικές βλάβες είναι συνήθως μη ελκωτικά ερυθρά οζίδια με εντόπιση κυρίως στις άκρες χείρες και στο πρόσωπο. Η συμμετρία είναι χαρακτηριστική για τις βλάβες τόσο τις δερματικές όσο και στις αρθρώσεις. Οι αρθρικές καταστροφές που προκαλεί η νόσος είναι μόνιμες και καταλείπουν σοβαρή αναπηρία.

Το σημείο «ξανδρών από κοράλλι» θεωρείται παθογνωμονικό για τη νόσο.

Ιστοπαθολογικά, χαρακτηριστικά είναι τα γιγαντοκύτταρα, με άφθονο, ομαλό ή ελαφρά κοκκώδες, πωσινόφιλο κυτταρόπλασμα τύπου «θολής υάλου». Στις βλάβες υπάρχουν πολύμορφες διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, πωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα.

Τα δύο κύρια νοσήματα από τα οποία πρέπει να διαφοροδιαγνώσουμε την ΠΔ είναι η ψωριασική και η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Παρόλο που η ΠΔ δεν θεωρείται παρανεοπλασματική νόσος, οι ασθενείς πρέπει πάντα να ελέγχονται για κακοήθεια.

Θεραπευτικά, η νόσος λόγω των βαρείας αρθροπάθειας που καταλείπει, είναι καλά να διαγιγνώσκεται έγκαιρα και να ξεκινάει άμεσα η θεραπεία, αν και λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών παγκοσμίως έχουν περιγραφεί ποικίλες θεραπείες χωρίς άριστα αποτελέσματα σε όλους τους ασθενείς και γι αυτό η αντιμετώπιση της νόσου πρέπει να εξατομικεύεται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weber FP, Freudenthal W. Nodular Non-diabetic Cutaneous Xanthomatosis with Hypercholesterolaemia and Atypical Histological Features. *Proc Roy Soc Med.* 1937; 30:522-6. Epub 1937/03/01.
2. Portugal H FF, Milano A. Generalized giant-cell histiocytomatosis. *Rev Argent Dermatol.* 1944; 28:121-44.
3. Goltz RW, Laymon CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia; reticulohistiocytoma or ganglioneuroma. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1954; 69:717-31. Epub 1954/06/01.
4. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine.* 1969;48(4):287-305. Epub 1969/07/01.
5. Saba R, Kwatra SG, Upadhyay B, Mirzakhimov AE, Khan FN. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with papulonodular skin lesions and arthritis mutilans. *Case Rep Rheumatol.* 2013;2013:201563. Epub 2013/04/05.
6. Kuramoto Y IO, Aiba S et al. Multicentric Reticulohistiocytosis in a child with sclerosing lesion on leg. Immunohistopathologic studies and therapeutic trial with systemic cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:329-35.
7. Fedler R FY, Swarze EW, Frosch PJ. Multicentric Reticulohistiocytosis. Therapy with azathioprine. *Hautarzt.* 1995;46:118-20.
8. Lotti T, Santucci M, Casigliani R, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. Report of three cases with the evaluation of tissue proteinase activity. *Am J Dermatopathol.* 1988;10(6):497-504. Epub 1988/12/01.
9. Gorman JD, Danning C, Schumacher HR, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):930-8. Epub 2000/04/15.
10. Nakamura H, Yoshino S, Shiga H, et al. A case of spontaneous femoral neck fracture associated with multicentric reticulohistiocytosis: oversecretion of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha by affected synovial cells. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:2266-70. Epub 1998/01/07.
11. Rendall JR VR, Robb-Smith AH. Atypical multicentric reticulohistiocytosis with paraproteinemia. *Arch Dermatol* 1977; 113:1576-82.
12. Moalla M, Abdelkefi M, Jaafoura H, et al. [Multicentric reticulohistiocytosis. A new case with ultrastructural study]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1988; 55:949-53. Epub 1988/11/01.
13. West KL, Sporn T, Puri PK. Multicentric reticulohistiocytosis: a unique case with pulmonary fibrosis. *Arch Dermatol.* 2012;148(2):228-32. Epub 2012/02/22.
14. Orkin M, Goltz RW, Good RA, et al. A Study of Multicentric Reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol.* 1964; 89:640-54. Epub 1964/05/01.
15. Yee KC, Bowker CM, Tan CY, Palmer RG. Cardiac and systemic complications in multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(6):555-8. Epub 1993/11/01.
16. Snow JL, Muller SA. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical, histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol.* 1995; 133(1):71-6. Epub 1995/07/01.
17. Lambert CM, Nuki G. Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltration: regression following treatment for underlying malignancy. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(6):815-7. Epub 1992/06/01.
18. Gibson G, Cassidy M, O'Connell P, Murphy GM. Multicentric reticulohistiocytosis associated with recurrence of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32(1):134-6. Epub 1995/01/01.
19. Kenik JG, Fok F, Huerter CJ, et al. Multicentric reticulohistiocytosis in a patient with malignant melanoma: a response to cyclophosphamide and a unique cutaneous feature. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(7):1047-51. Epub 1990/07/01.
20. Catterall MD, White JE. Multicentric reticulohistiocytosis and malignant disease. *Br J Dermatol.* 1978;98(2):221-4. Epub 1978/02/01.
21. Worm M, Kleine-Tebbe A, von Stebut E, Haas N, Kolde G. Multicentric reticulohistiocytosis indicating metastasis of an unknown primary tumour. *Acta Derm Venereol.* 1998; 78(1):67-8. Epub 1998/03/14.
22. Aldridge RD, Main RA, Daly BM. Multicentric reticulohistiocytosis and cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10(2 Pt 1):296-8. Epub 1984/02/01.
23. Nunnink JC, Krusinski PA, Yates JW. Multicentric reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol.* 1985;13(5):273-9. Epub 1985/01/01.
24. Soriano FA, Lehrer A. [Multicentric reticulohistiocytosis associated with cancer of the breast]. *Rev Clin Esp.* 1987; 180(3):176-7. Epub 1987/02/01.
25. Kishikawa T, Miyashita T, Fujiwara E, et al. Multicentric reticulohistiocytosis associated with ovarian cancer. *Mod Rheumatol.* 2007;17(5):422-5. Epub 2007/10/12.
26. Janssen BA, Kencian J, Brooks PM. Close temporal and anatomic relationship between multicentric reticulohistiocytosis and carcinoma of the breast. *J Rheumatol.* 1992; 19(2):322-4. Epub 1992/02/01.
27. Han L, Huang Q, Liao KH, et al. Multicentric reticulohistiocytosis associated with liver carcinoma: report of a case. *Case Rep Dermatol.* 2012;4(2):163-9. Epub 2012/09/06.
28. Malik MK, Regan L, Robinson-Bostom L, et al. Proliferating multicentric reticulohistiocytosis associated with papillary serous carcinoma of the endometrium. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1075-9. Epub 2005/11/29.
29. Luz FB, Gaspar NK, Gaspar AP, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a proliferation of macrophages with tropism for skin and joints, part II. *Skinmed.* 2007; 6(5):227-33. Epub 2007/09/06.
30. Luz FB, Gaspar AP, Ramos-e-Silva M, et al. Immunohistochemical profile of multicentric reticulohistiocytosis. *Skinmed.* 2005;4(2):71-7. Epub 2005/03/24.
31. Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Multicentric reticulohistiocytosis. *JEADV.* 2001; 15(6):524-31. Epub 2002/02/15.

32. Gianotti F CR. Histiocytic syndromes: A review. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:383-404.
33. Ginsburg WW, O'Duffy JD, Morris JL, Huston KA. Multicentric reticulohistiocytosis: response to alkylating agents in six patients. *Ann Intern Med.* 1989;111(5):384-8. Epub 1989/09/01.
34. Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. Case report, review of the literature, and proposal for treatment. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(1):171-4. Epub 1996/01/01.
35. Franck N, Amor B, Ayral X, et al. Multicentric reticulohistiocytosis and methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33(3):524-5. Epub 1995/09/01.
36. Gourmelen O, Le Loet X, Fortier-Beaulieu M, et al. Methotrexate treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *J Rheumatol.* 1991;18(4):627-8. Epub 1991/04/01.
37. Rentsch JL, Martin EM, Harrison LC, Wicks IP. Prolonged response of multicentric reticulohistiocytosis to low dose methotrexate. *J Rheumatol.* 1998; 25(5):1012-5. Epub 1998/05/23.
38. Rudd A, Dolianitis C, Varigos G, Howard A. A case of multicentric reticulohistiocytosis responsive to azathioprine in a patient with no underlying malignancy. *Australas J Dermatol.* 2011;52(4):292-4. Epub 2011/11/11.
39. Hiranmanek N, Kossard S, Barnetson RS. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with a rash and arthralgia. *Australas J Dermatol.* 2002;43(2):136-9. Epub 2002/05/02.
40. Stavropoulos PG, Kasoulis S, Nikolaidou A,(+) et al. Multicentric Reticulohistiocytosis with Good Response to Corticosteroids In: *Dermatology in Europe.* London 1991; Editor: E. Panconesi, Blackwell Scientific Publications:pp 647-8.
41. Cooper K, Moosa MF, Moodley M. Multicentric reticulohistiocytosis in a black patient. A case report. *S Afr Med J.* 1988;73(1):53-4. Epub 1988/01/09.
42. Hurtgen KL, Plezbert JA. Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatoarthritis). *J Manipulative Physiol Ther.* 1994;17(1):38-42. Epub 1994/01/01.
43. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):919-21. Epub 2004/08/18.
44. Lovelace K, Loyd A, Adelson D, et al. Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1167-8. Epub 2005/09/21.
45. Sellam J, Deslandre CJ, Dubreuil F, et al. Refractory multicentric reticulohistiocytosis treated by infliximab: two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(1):97-9. Epub 2005/03/26.
46. Kalajian AH, Callen JP. Multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab: an illustrative case and evaluation of cytokine expression supporting anti-tumor necrosis factor therapy. *Arch Dermatol.* 2008; 144(10):1360-6. Epub 2008/10/22.
47. Yeter KC, Arkfeld DG. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with adalimumab, minocycline, methotrexate. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(1):105-6. Epub 2013/02/28.
48. Pacheco-Tena C, Reyes-Cordero G, Ochoa-Albiztegui R, et al. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with tocilizumab. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(5):272-6. Epub 2013/07/23.
49. Wade RG, Daivajna S, Chapman P, et al. Hand surgery for Multicentric Reticulohistiocytosis: A new avenue of treatment and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(8):744-7. Epub 2013/06/26.

Αλληλογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος

Νοσοκομείο Α. Συγγρός

Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή

Τηλ. 697 8601134

e-mail: pgstav@med.uoa.gr

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΑΞΙΑ

 **HUMIRA®**
adalimumab
destination you™



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, Τ.Κ. 141 21, Τηλ.: 214 41 65 555

abbvie



Enbrel*
etanercept



PFIZER HELLAS A.E.

Λεωφ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 67 85 800,
Τηλ. Παραγγελιών: 210 81 99 060

Νόσος Mondor του Πέους

Κωνσταντίνου Π. | Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Μέλος Επιστημονικής Επιτροπής ΔΑΕΚ Κύπρου

Περίληψη

Η νόσος Mondor είναι μια σπάνια αυτοπεριοριζόμενη νόσος που εμφανίζεται οξείως με παρουσία ψηλαφητών, σκληρών και επώδυνων υποδόριων χορδών (υποδόριες φλέβες) που μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Πρόκειται ουσιαστικά για επιπολής θρομβοφλεβίτιδα. Η νόσος Mondor του πέους αφορά κυρίως στην Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα της Ραχιαίας Φλέβας του Πέους και λιγότερο συχνά στο λοιπό επιπολής φλεβικό δίκτυο. Δεν υπάρχει ειδική αιτία της νόσου και οι αιτιολογικοί παράγοντες ποικίλουν. Η σημασία της διάγνωσης είναι μεγάλη τόσο για τον καθουσιασμό των ασθενών όταν χρειάζεται, αλλά και για τη σωστή διερεύνηση σε επιβεγμένες περιπτώσεις που μπορεί να αποκαλύψουν υποκείμενη νόσο.

Penile Mondor's Disease

Konstantinou P.

Summary

Mondor's disease is an acute self-limiting disease which presents with the appearance of palpable, indurated, sensible cords of subcutaneous veins anywhere on the body. It is considered a superficial thrombophlebitis. Penile Mondor's Disease refers commonly to the thrombophlebitis of the superficial dorsal vein of the penis and less often to the rest of the vein network. No specific etiology is established yet and the causes vary. The diagnosis is important as reassurance can help dissipate the anxiety of certain persons. When needed, further investigations should be performed in order to confirm or exclude an underlying disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΡΙΟΥ • Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα πέους

KEY WORDS • Mondor's disease of penis

Ασθενής 35 ετών παρουσιάστηκε στο ιατρείο λόγω μιας ελαφρώς επηρμένης σκληρής και ανώδυνης βλάβης με γραμμοειδή κατανομή (σαν κορδόνι), στη ραχιαία επιφάνεια του πέους (Εικόνα 1). Η βλάβη εμφανίστηκε προ 7ημέρου και αρχικά ήταν επώδυνη. Δεν αναφέρει τραυματισμό στην περιοχή. Από το δερματολογικό ιστορικό του αναφέρεται έρπης γεννητικών οργάνων με υποτροπές μία φορά το χρόνο με λήψη αγωγής συστηματικά. Το λοιπό ιστορικό περιλαμβάνει νοσηρή παχυσαρκία με ΔΜΣ ~40, ΑΥΠ, επώδυνη αυξημένη χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, ουρικό οξύ και άστατη διατροφή με έντονο προσωπικό και εργασιακό στρες. Δεν λαμβάνει συστηματικά οιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή. Αξιοσημείωτο είναι το οικογενειακό ιστορικό, που αναφέρεται ένας θείος με θρόμβωση στα 33 του, πατέρας και μητέρα με OEM (μητέρα πάσχουσα και με ΣΔτΠ).



Εικόνα 1

Η διάγνωση που ετέθη βάση της κλινικής εικόνας ήτανε επιπολής θρομβοφλεβίτιδα της ραχιαίας φλέβας του πέους ή νόσος Mondor του πέους.

Γνωρίζοντας τις πολλαπλές αιτίες της εμφάνισης της νόσου και λαμβάνοντας υπόψιν το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ζητήθηκε να γίνει πλήρης έλεγχος θρομβοφιλίας που ανέδειξε ομόζυγη μετάλλαξη του ενζύμου MTHFR στη θέση C667T. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ήτανε φυσιολογικά (επί απουσίας κλινικών στοιχείων και οικογενειακού ιστορικού δεν έγινε έλεγχος αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και αντιπηκτικό λύκου).

Ο ασθενής έλαβε αρχικά τοπική θεραπεία με ηπαρινοειδές σκεύασμα και αποχή από σεξουαλική επαφή για μερικές εβδομάδες με αποτέλεσμα να υφεθεί πλήρως η βλάβη μετά από 6-7 μέρες. Μετά την ολοκλήρωση του εργαστηριακού ελέγχου, ετέθη σε προφυλακτική-προληπτική αγωγή συμπλέγματος βιταμινών B₁, B₆, B₁₂ 1x1 και φυλικό οξύ 1x1, για 2-3 μήνες. Εδόθησαν οδηγίες για απώλεια βάρους, για μελλοντική προληπτική λήψη των βιταμινών ιδίως μετά από περιόδους λοιμώξεων, νοσηλείας ή μη επαρκούς διατροφής και συγκεκριμένες οδηγίες σε περιόδους παρατεταμένης ακινησίας (ταξίδια, νοσηλεία κ.ά.).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα του πέους ή νόσος Mondor του πέους είναι μια σπάνια, αυτοπεριοριζόμενη διαδικασία που συνήθως εμφανίζεται με οξεία συμπτωματολογία και παρουσιάζεται με ψηλαφητές χορδές σκληρών-θρομβωμένων υποδόριων φλεβών στο σώμα του πέους που μπορεί να είναι επώδυνες ή μη. Η νόσος Mondor γενικά, μπορεί να περιλαμβάνει τη θρόμβωση επιπολής φλεβών σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.¹

Αρχικά είχε περιγραφεί από τον Henri Mondor το 1939 ως θρόμβωση των επιπολής φλεβών του θωρακικού τοιχώματος. Το 1955 ο Braun Falco περιέγραψε για πρώτη φορά τη θρόμβωση της ραχιαίας φλέβας του πέους στα πλαίσια γενικευμένης φλεβίτιδας και το 1958 οι Helme and Hodge περιέγραψαν για πρώτη φορά μεμονωμένη φλεβοθρόμβωση της ραχιαίας φλέβας του πέους και ορίστηκε η ονομασία Penile Mondor's disease.^{1,2,3,4} Όμως η πρώτη αναφορά ήτανε από τον Hoffman το 1923 ο οποίος πίστευε πως επρόκειτο για "μίμηση πρωτογόνου σύφιλης από γονοκοκκική λεμφαγγειίτιδα".⁵

Οι πιο πολλές περιγραφές για νόσο Mondor του

πέους αφορούν τη ραχιαία φλέβα του πέους^{1,2,3,4} αλλά στη μελέτη του, ο Kumar B et al αναφέρει ότι μόνο σε 3 από τους 18 ασθενείς του υπήρχε προσβολή της ραχιαίας του πέους και οι υπόλοιποι 15 είχανε προσβολή των κυκλοτερών φλεβών της αύλακας της βαλάνου του πέους.⁵

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με την χαρακτηριστική κλινική εικόνα που έχει προαναφερθεί. Η επιβεβαίωση μπορεί να γίνει με βιοψία και έγχρωμο Doppler υπέρηχο.

Κάποιοι κάνουν χρήση του όρου μη αφροδίσια σκληρωτική λεμφαγγειίτιδα (non-venereal sclerosing lymphangitis) για να περιγράψουν τις κυκλοτερείς σκληρές χορδές γύρω από την αύλακα του πέους, αλλά οι Kumar et al προτείνουν πλέον την αντικατάστασή του από τον όρο νόσος Mondor του πέους (penile Mondor's disease), καθώς στη μελέτη τους έδειξαν με βιοψία και υπέρηχο πως οι βλάβες αυτές αφορούσαν το φλεβικό δίκτυο και όχι το λεμφικό.

Η σύγχυση αυτή προέρχεται από το γεγονός ότι πολλοί πίστευαν ότι υπήρχε και λεμφαγγειακή προσβολή, αλλά η παθολογοανατομική εικόνα και ο υπέρηχος έχουν αποσαφηνίσει την εικόνα.

Ιστολογικά υπάρχει οίδημα ενδοθηλιακών κυττάρων, αύξηση του συνδετικού ιστού στο τοίχωμα των αγγείων, θρόμβοι και διήθηση από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και πλασματοκύτταρα περιαγγειακά.^{1,5} Η ανοσοϊστοχημεία με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των CD31 και CD34 δείχνει προσβολή των ενδοθηλιακών φλεβικών κυττάρων^{1,5} και ο υπέρηχος δείχνει καθόλου ροή στο προσβληθέν φλεβικό δίκτυο και αυξημένες αντιστάσεις και χαμηλή ροή στο αντίστοιχο αρτηριακό δίκτυο.^{1,7}

Τα αίτια αναφέρονται ποικίλα¹ και μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες: 1) τραυματικής αιτίας (πολύ συχνή και παρατεταμένη σεξουαλική επαφή, άρση βαρών κ.ά.), 2) λοιμώδους αιτιολογίας (σύφιλη, άλλες ΣΜΝ και απομακρυσμένες λοιμώξεις), 3) αυτοάνοσης αιτίας (νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet), 4) ογκολογικά αίτια (νεοπλασίες πνευλικές, μεταστατικοί καρκίνοι και μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα), 5) χειρουργικής αιτίας (π.χ. μετά από εγχειρήσεις βουβωνοκλήτης), 6) διάφορα άλλα αίτια (θρομβοφιλία, χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, απόφραξη από γεμάτη ουροδόχο κύστη, κ.ά.).

Μεγάλη σημασία έχει το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για τη σωστή και στοχευμένη διερεύνηση.

Στο περιστατικό μας ο ασθενής έχοντας θετικό οικογενειακό ιστορικό με θρομβώσεις και εμφράγματα μυοκαρδίου, ελέγχθηκε για θρομβοφιλία κάτι

που ανέδειξε την ομόζυγη μετάλλαξη MTHFR C677T με φυσιολογικά επίπεδα ομοκυστεΐνης. Δεν τον υποβάλαμε σε έλεγχο μέτρησης επιπέδων B6, B12, φυλικού μιας και τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ήταν φυσιολογικά.⁶

Ορισμένες καταστάσεις που οδηγούν σε έλλειψη βιταμινών B₁, B₆, B₁₂ και φυλικού (ανεπαρκής πρόσληψη, γενετικά ή επίκτητα αίτια δυσαπορρόφησης), μπορεί να προκαλέσουν στα άτομα με τη συγκεκριμένη μετάλλαξη, παροδική αύξηση της ομοκυστεΐνης και άρα μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά (ΟΕΜ, περιφερική αγγειακή νόσο κ.ά.) και θρομβοεμβολή.⁶ Ο ασθενής έλαβε ολιγόμηνη προφυλακτική αγωγή με σκευάσματα B₁, B₆, B₁₂ και φυλικό οξύ και σαφείς οδηγίες πρόληψης φλεβοθρόμβωσης, μιας και διαθέτει περισσότερο από 1 παράγοντες κινδύνου (μετάλλαξη και παχυσαρκία). Δεν έγινε έλεγχος συστηματικής θρομβοεμβολής καθώς τη στιγμή της διάγνωσης τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ήταν φυσιολογικά και δεν υπήρχαν συμπτώματα από προσβολή του εν τω βάθην φλεβικού ή αρτηριακού δικτύου. Η αγωγή με τοπικό ηπαρινοειδές βοήθησε στη γρηγορότερη ύφεση των συμπτωμάτων.

Επίσης ο ασθενής μας έχει και ιστορικό υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων μία φορά το χρόνο (το τελευταίο λίγες εβδομάδες προ εμφάνισης της βλάβης), όπου λαμβάνει με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων, ακυκλοβίρη συστηματικά. Επομένως τα αίτια στο συγκεκριμένο περιστατικό θα μπορούσαν να είναι: α) λοιμώδες (υποτροπιάζων έρπητας) και β) τάση θρομβοφιλίας λόγω της μετάλλαξης που προαναφέρθηκε και της παχυσαρκίας.

Συνοψίζοντας η νόσος Mondor του πέους είναι μία επιπολής θρομβοφλεβίτιδα του δικτύου του σώματος του πέους με χαρακτηριστική κλινική εικόνα και ποικίλα αίτια. Η θεραπεία εξαρτάται από το αίτιο και στις πλείστες των περιπτώσεων η τοπική θεραπεία και η ολιγόμηνη αποχή από τη σεξουαλική επαφή αρκούν για να υφεθούν πλήρως τα συμπτώματα. Αν το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό το δικαιολογούν μπορεί να γίνει εκτενέστερος έλεγχος για να διερευνηθούν άλλα πιο σπάνια υποκείμενα συστηματικά αίτια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hakan Φztürk. Penile Mondor's disease. Φztürk Basic and Clinical Andrology 2014, 24:5
2. Syed Sajjad Nazir and Muneer Khan. Thrombosis of the dorsal vein of the penis (Mondor's Disease): A case report and review of the literature. Indian Journal of Urology
3. J. Michael O'Neal,¹ Erik Castleberg,¹ and Vi Am Dinh^{1,2} Diagnosis of Mondor's Disease in the Emergency Department with Bedside Ultrasound. Case Reports in Emergency Medicine Volume 2015 (2015).
4. Leandro de Oliveira, Talles (Oliveira TL). CASE REPORTS: Thrombophlebitis of the superficial dorsal vein of the penis., BJUI.
5. B.Kumar, T.Narang, B.D. Radotra, S.Gupta. Mondor's disease of penis: a forgotten disease. Sex Transm Infect 2005; 81:480-482.
6. Mayo Medical Laboratories. Test MTHFR: 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T, Mutation, Blood.
7. Han HY, Chung DJ, Kim KW, Hwang CM. Pulsed and Color Doppler sonographic findings of penile Mondor's disease. Korean J Radiol. 2008;9:179-181.

Αλληλογραφία: Δρ. Πασχάλης Κωνσταντίνου

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος

Μέλος Επιστημονικής Επιτροπής ΔΑΕΚ Κύπρου

Email: pascalinou@gmail.com

LA ROCHE-POSAY

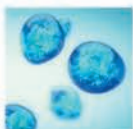
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LIPIKAR BAUME AP+

Αποτρέπει τις υποτροπές. Αραιώνει τις εξάρσεις.

ΝΕΕΣ ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ
ΚΑΛΥΤΕΡΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ.
ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.

ΧΑΡΗ ΣΕ ΕΝΑ ΝΕΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ:
AQUA POSAE FILIFORMIS*



*Βιομάζα λύσης βακτηρίων
καλλιεργημένων στο Ιαματικό
Νερό της La Roche-Posay.

ΝΕΑ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

20% Εκχύλισμα
Βουτυρόσπερμου
2% Έλαιο Κανόλα

▶ Αποκαθιστούν το
υδρολιπιδικό φιλμ

7% Γλυκερίνη

▶ Αποκαθιστά την
απαλότητα στο δέρμα

4% Νιασινamίδη

▶ Καταπολεμά τον κνησμό
και αποκαθιστά
τον επιδερμικό φραγμό

**0.2% Aqua Posae
Filiformis**

▶ Αποκαθιστά τη μικροβιακή
βιοποικιλότητα
▶ Καταπολεμά τη φλεγμονή

50% Ιαματικό Νερό
της La Roche-Posay

▶ Καταπραΰνει το δέρμα

Κλινική μελέτη στη διάθεση των ενδιαφερομένων.

LA ROCHE-POSAY, ΣΤΗΝ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ.



Δέρμα και πάγκρεας: Ασυνήθεις, αλλά εκλεκτικές σχέσεις

Αλμπανοπούλου Α.Μ.
Σταυρόπουλος Π.Γ.

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Α. Συγγρός,

Περίληψη

Το πάγκρεας αποτελεί όργανο του γαστρεντερικού συστήματος. Λειτουργικά διαθέτει ενδογενή και εξωγενή μοίρα και οι αντίστοιχες ορμόνες και ένζυμα που εκκρίνονται, ρυθμίζουν κυρίως τη στάθμη του σακχάρου στον οργανισμό, αλλά εμπλέκονται στην διαδικασία της πέψης των τροφών. Παθήσεις του παγκρέατος γίνονται αντιληπτές και από κλινικά σημεία στο δέρμα, στα οποία κυρίως θα αναφερθούμε, σε συνδυασμό και με ενδοκρινολογικές διαταραχές, που πιθανότατα προκύπτουν.

Skin and Pancreas: Unusual, but Elective Relations

Albanopoulou A., Stavropoulos P.G.

Summary

The pancreas is a glandular organ in the digestive system. It's a secretory structure with an internal hormonal role and an external digestive role, which secretes hormones and enzyme that play an imperative role in regulation of blood glucose concentration and in food digestion. Pancreatic disease become perceptible mainly through clinical signs on the skin, to which we will particularly refer, but also through endocrine disorders.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Παγκρεατίτιδα, υποδερματίτιδα, πάγκρεας, δέρμα, γλυκαγόνωμα, νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα

KEY WORDS • Pancreatitis, panniculitis, pancreas, skin, glucagonoma, necrolytic migratory erythema

Το πάγκρεας είναι ένα παρεγχυματικό όργανο του γαστρεντερικού συστήματος που βρίσκεται πίσω από τον στόμαχο, στην αγκύλη που δημιουργεί το δωδεκαδάκτυλο, και ανατομικά εντοπίζεται κυρίως οπισθοπεριτοναϊκά. Λειτουργεί ταυτόχρονα ως ενδοκρινής, αλλά και ως εξωκρινής αδένας. Η ενδοκρινής μοίρα του εκκρίνει από τα νησίδια του Langerhans τις ορμόνες ινσουλίνη, γλυκαγόνη και σωματοστατίνη. Η εξωκρινής μοίρα αποτελείται από τους παγκρεατικούς αδένες. Από αυτούς παράγονται και διοχετεύονται στο λεπτό έντερο τα παγκρεατικά ένζυμα, που είναι υπεύθυνα για τη διάσπαση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών.

Παρακάτω θα αναφερθούμε στην κλινική σημειολογία, που διαπιστώνεται στο δέρμα στα πλαίσια των συνηθέστερων παθήσεων του παγκρέατος περιλαμβάνοντας κυρίως την παγκρεατίτιδα, οξεία και χρόνια, και τα νεοπλάσματα του συγκεκριμένου οργάνου.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η οξεία παγκρεατίτιδα αφορά κυρίως σε άντρες, παρά γυναίκες. Στους άντρες η αιτιολογία σχετίζεται

κυρίως με την κατάχρηση αλκοόλ, ενώ στις γυναίκες με νοσήματα των χοληφόρων. Επίσης, μπορεί να επέλθει και μετά από τραυματισμό ή χειρισμό ERCP, καθώς και λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Αγγειίτιδα και AIDS είναι δύο ακόμη αιτίες που προκαλούν οξεία παγκρεατίτιδα, αλλά σπανιότερα.

Κατά την κλινική εξέταση, οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό, έντονο κοιλιακό άλγος στο επιγάστριο, που συνήθως συνοδεύεται από εμετούς. Κατά την επισκόπηση, διαπιστώνεται ίκτερος, που διακρίνεται χαρακτηριστικά στον σκληρό χιτώνα των ματιών. Στον κορμό έχουν περιγραφεί τέσσερα κλινικά σημεία που αποτελούν και παθογνωμονικά στοιχεία για τη νόσο. Αυτά περιλαμβάνουν τα σημεία: Grey-Turner, Cullen, Fox και Walzel. Το πρώτο αφορά ουσιαστικά εκχύμωση, λόγω της διαρροής αίματος μαζί με διδρωματικό υγρό από τον πρόσθιο παρανεφρικό στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Κλινικά, παρατηρείται καφεόχρον ή ιώδης κηλίδα στο πλάγιο του κορμού. Το σημείο Cullen αποτελεί κι αυτό εκχύμωση, που εντοπίζεται περιομφαλικά. Το σημείο Fox δημιουργείται από τη διαφυγή υγρών κατά μήκος του λαγονοψοίτη, και εντοπίζεται στο άνω τμήμα του μηρού, κάτω από βουβωνικό σύνδεσμο. Τέλος, το σημείο Walzel δύναται να παρουσιαστεί τόσο στην οξεία, όσο και στην χρόνια παγκρεατίτιδα, και ουσιαστικά αποτελεί δικτυωτή πελίδνωση. Εντοπίζεται στο θωρακικό και κοιλιακό τοίχωμα, και πιθανότατα είναι συνέπεια της αποικοδομτικής δράσης της θρυψίνης στο υποδόριο φλεβικό δίκτυο.¹

Η παγκρεατίτιδα, οξεία και χρόνια, αλλά και τα νεοπλάσματα του παγκρέατος δύναται να αποτελέσουν αιτία εμφάνισης υποδερματίτιδας. Η κατάσταση αυτή είναι αρκετά σπάνια. Παρατηρείται μόλις στο 2-3 % των ατόμων που πάσχουν από παγκρεατική νόσο, και αποτελεί άσχημο προγνωστικό στοιχείο. Από το σύνολο των ατόμων που παρουσιάζουν τη νέκρωση, το 65% αφορά σε νεοπλάσματα του παγκρέατος και το 22% σε παγκρεατίτιδα. Αν και η αιτιολογία είναι άγνωστη, πιθανολογείται ότι η απελευθέρωση των παγκρεατικών ενζύμων, όπως της θρυψίνης, αυξάνει τη διαπερατότητα της μικροκυκλοφορίας. Συνέπεια αυτού είναι η λιπάση και η αμυλάση να προκαλούν νέκρωση του υποδορίου. Κλινικά παρατηρούνται ασαφώς περιγεγραμμένα ερυθρο-ιώδη οζίδια, συνήθως επώδυνα, στα κάτω άκρα και στον κορμό. Τα οζίδια αυτά είναι δυνατό να εξελκωθούν και να εκρέει άσχημο ορώδες ή οροπυώδες υγρό. Πολλές φορές ο κλινικός γιατρός καλείται να διαφοροδιαγνώσει τα οζίδια λόγω νέκρωσης του λιπώδους ιστού, κυρίως από το οζώδες

ερύθημα, τα οζίδια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οζίδια νεοπλασματικής αιτιολογίας. Ιστοπαθολογικά, παρατηρείται υδρωπική εκφύλιση του λίπους και τα χαρακτηριστικά κύτταρα «δίκην φαντάσματος», που ουσιαστικά αποτελούν ασβεστοποιημένα απύρνα λιποκύτταρα με πυκνές κυτταρικές μεμβράνες.²

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του παγκρέατος αφορά κυρίως άτομα που διανύουν της 7η δεκαετία της ζωής, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 63 έτη. Βέβαια, αν υπάρχουν επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως το θετικό οικογενειακό ιστορικό, τότε η ηλικία εμφάνισης είναι πολύ μικρότερη, φτάνοντας ακόμη και τα 45 έτη. Είναι δύσκολο να διαγνωσθεί από τα αρχικά στάδια της νόσου, με συνέπεια η ετήσια επιβίωση να αγγίζει το 26%, ενώ η 5ετής μόνο το 6%. Στο σύνολο των παγκρεατικών καρκινωμάτων, το 95% αφορά σε καρκινώματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος περιλαμβάνοντας αδενοκαρκινώματα του επιθηλίου του παγκρεατικού πόρου, συνδετικό και λεμφικό ιστό.³

Από το ατομικό ιστορικό συχνά αναφέρονται μη ειδικά συμπτώματα όπως ναυτία, ανορεξία, απώλεια βάρους. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι το έντονο και επίμονο άλγος στο επιγάστριο, που επιδεινώνεται στην κατάκλιση, και η κατάθλιψη. Κατά την επισκόπηση δύναται να παρατηρηθεί ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος, κυρίως σε κακοήθειες της κεφαλής του παγκρέατος.

Δερματολογικό ενδιαφέρον παρουσιάζει κυρίως το γλυκαγόνωμα, ενώ άλλα καρκινώματα από κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, όπως είναι το ινσουλίνωμα των β-κυττάρων και το γαστρίνωμα, σχετίζονται κυρίως με ενδοκρινολογικές διαταραχές και διάρροιες, που προοδευτικά μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές θρέψης και αβιταμίνωση. Σε εξεζητημένες περιπτώσεις συναντάμε αλλοιώσεις στο δέρμα και τις τρίχες. Οι όγκοι αυτοί παρατηρούνται και στο σύνδρομο MEN1 (πολλαπλής ενδοκρινολογικής νεοπλασίας). Σε αυτές τις περιπτώσεις συνυπάρχουν δερματικές εκδηλώσεις όπως λιπώματα, αγγειοϊνώματα και υποχρωμικές κηλίδες "δίκην confetti".⁴

Όγκοι που εκκρίνουν τον παράγοντα VIP (vasoactive intestinal polypeptide) προκαλούν αιφνίδια διάχυτη ερυθρότητα, κυρίως του προσώπου σε συνδυασμό με διάρροια και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Είναι

εξαιρετικά σπάνια νεοπλάσματα, με επίπτωση 0.2- 2 ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Έχουν άσχημη πρόγνωση και όταν διαγνωσθούν έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις.^{5,6}

Το γλυκαγόνωμα αποτελεί κακοήθεια των α-κυττάρων Langerhans του παγκρέατος. Δυστυχώς το 50% των γλυκογονωμάτων κατά τη διάγνωση έχουν δώσει μεταστάσεις. Σε ένα ποσοστό 3% μπορεί να συνυπάρχει νεόπλασμα ενδοκρινών αδένων του συνδρόμου MEN1. Το στοιχείο αυτό είναι θετικό για την πρόγνωση της νόσου, καθώς δίνει γρήγορα συμπτώματα και θορυβεί τον ασθενή. Το γλυκαγόνωμα συνοδεύεται από παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις όπως είναι η επίμονη γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, φλεβική θρόμβωση και το μεταναστευτικό νεκρολυτικό ερύθημα.⁷ Το μεταναστευτικό νεκρολυτικό ερύθημα εμφανίζεται συνήθως στο 70% των περιπτώσεων. Κλινικά παρατηρούνται ερυθηματώδεις πλάκες που φυσαλιδοποιούνται, διαβρώνονται και στη συνέχεια εφελκιδιοποιούνται. Η κεντρική ίαση της πλάκας δίνει την εικόνα της δακτυλιοειδούς βλάβης. Μπορεί να είναι κνησμώδεις ή επώδυνες. Εντοπίζονται στην περιστοματική περιοχή, κάτω κοιλιακό τοίχωμα, βουβώνες, μεσογλουτιαία και κάτω άκρα.^{8,9,10} Η αιτιοπαθογένεια του μεταναστευτικού νεκρολυτικού ερυθήματος δεν είναι πλήρως κατανοητή. Σ' αυτή εμπλέκονται τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνου και η προκληθείσα μείωση των επιπέδων αλβουμίνης, καθώς και πιθανές διαταραχές επιπέδων λιπαρών οξέων, λόγω της προαναφερμένης έλλειψης ψευδαργύρου. Η ιστοπαθολογική εικόνα συμβαδίζει με την κλινική. Στα τελικά στάδια, απεικονίζεται ιστολογικά και η εικόνα, στην επιδερμίδα, όπου υπάρχει ήπια ακάνθωση, σπογγίωση, παρακεράτωση και απώλεια της κοκκώδους στιβάδας. Στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας παρατηρείται νέκρωση και δυσκεράτωση.¹⁰ Συνήθως το νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα υποχωρεί με τη θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος.

Το σύνδρομο Trousseau απαντάται ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο σε σπλαχνικές κακοήθειες. Είχε περιγραφεί από τον Trousseau το 1865 και συμπτωματικά νόσησε ο ίδιος 2 έτη αργότερα λόγω γαστρικού καρκίνου. Έκτοτε έχει ενοχοποιηθεί η συσχέτισή του με κακοήθειες του παγκρέατος, του στομάχου και του πνεύμονα, αλλά και άλλων αδενοκαρκινωμάτων που παράγουν βλεννίνη.¹¹ Ο καρκίνος του παγκρέατος ενοχοποιείται για το 25-50% των περιπτώσεων.¹² Είναι θρομβοφλεβίτιδα χαρακτηριζόμενη από γραμμοειδείς ερυθρές επώδυνες πλάκες, που δημιουργούνται λόγω θρομβω-

τικής εμπλοκής. Οι βλάβες αυτές υποχωρούν και επανεμφανίζονται σε άλλο σημείο του σώματος. Αφορά τόσο το επιπολής, όσο και το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο. Στα κάτω άκρα πλήττεται κυρίως το εν τω βάθει. Συνήθεις θέσεις εντόπισης είναι τα άκρα και ο κορμός. Η αιτιοπαθογένεια του δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά θεωρείται ότι συμμετέχουν παράγοντες που επηρεάζουν την πήξη, όπως είναι η βλεννίνη, ο ιστικός παράγοντας (TF) και η πρωτεΐνωση της κυστεΐνης, που εκκρίνεται από καρκινικά παράγωγα και ενεργοποιεί απευθείας τον παράγοντα x.¹³ Η θεραπεία για το σύνδρομο περιλαμβάνει την αντιμετώπιση του όγκου, αλλά και τη χορήγηση ηπαρίνης. Προτιμάται από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως η warfarin, και τους αναστολείς της θρομβίνης, γιατί η ηπαρίνη εμποδίζει τη δέσμευση της σελεκτίνης των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων.¹¹

Ένα άλλο χαρακτηριστικό στοιχείο των νεοπλασιών του παγκρέατος αποτελούν οι δερματικές μεταστάσεις. Το οζίδιο της Sister Mary Joseph είναι ένα από αυτά, εντοπίζεται περιομφαλικά και αποτελεί αρνητικό προγνωστικό στοιχείο. Η μετάσταση γίνεται κατά συνέχεια ιστού ή μέσω του στρογγυλού συνδέσμου. Είναι ερυθροϊώδες επώδυνο οζίδιο και δύναται να εξελκωθεί. Απαντάται σε μεταστάσεις κακοηθειών του γαστρεντερικού συστήματος, κυρίως στους άντρες, και των έσω γεννητικών οργάνων, κυρίως στις γυναίκες. Είναι αρκετά σπάνιο και μόλις το 9% των παγκρεατικών κακοηθειών ευθύνεται για αυτό. Το οζίδιο αυτό πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από ομφαλοκήλη, ενδομπτρίωση, σάρκωμα, επιδερμική κύστη, κοκκίωμα ή λίπωμα. Η διάγνωση γίνεται με βιοψία και ο συνήθης ιστολογικός τύπος που ανευρίσκεται είναι το αδενοκαρκίνωμα.^{14,15}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δερματική συμπτωματολογία των παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος είναι συνήθως θορυβώδης, σε αντίθεση με του παγκρέατος, που ειδοποιεί για κάποιο υποκείμενο νόσημα όταν αυτό βρίσκεται ήδη σε έξαρση. Γι' αυτό το λόγο είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο κλινικός γιατρός να βρίσκεται σε επαγρύπνηση για τα κλινικά σημεία κατά την δερματολογική εξέταση ώστε να αναγνωριστούν έγκαιρα, τόσο οι φλεγμονώδεις, όσο και οι νεοπλασματικές νοσολογικές οντότητες του παγκρέατος, που είναι ιδιαίτερα απειλητικές για τη ζωή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lankisch PG, Weber D, Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Skin signs in acute pancreatitis: frequency and implications for prognosis. *J Intern Med*. 2009; 265:299-301.
2. Zheng ZJ, Gong J, Xiang GM, et al. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a case report. *Ann Dermatol*. 2011; 23:225-8.
3. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol*. 1997; 133:853-7.
4. Maheshwari RR, Desai M, Rao VP, et al. Ischemic stroke as a presenting feature of VIPoma due to MEN1 syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(Suppl 1):S215-8.
5. Choski UA, Sellin RV, Hickey RC et al. An unusual skin rash associated with a pancreatic polypeptide-producing tumor of the pancreas. *Ann Intern Med* 1988; 108:64-5.
6. Castro PG, de Leon AM, Trancon JG, et al. Glucagonoma syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5:402.
7. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59: 73-98.
8. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75:53-63.
9. Van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 531-7.
10. Stavropoulos PG, Papafragaki D, Avgerinou G, Papafragakis H, Katsambas A. Necrolytic migratory erythema: A common cutaneous sign of uncommon symptoms. *Cutis* 2013; 92:183-85.
11. Ladizinski B, Federman DG. Trousseau syndrome. *CMAJ*. 2013; 185:1063.
12. Vakri A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007; 110:1723-9.
13. Ozaki N, Takamori H, Baba H. Sister Mary Joseph's nodule derived from pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011; 18:119-21.
14. Limmathurotsakul D, Rerknimitr P, Korkij W, et al. Metastatic mucinous cystic adenocarcinoma of the pancreas presenting as Sister Mary Joseph's nodule. *JOP*. 2007; 8:344-9.

Αλληλογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος

Τηλ. 210 7265106

Νοσοκομείο Α. Συγγρός

Δραγούμη 5, Καισαριανή

Εντοπισμένη Σκληροδερμία (Μορφέα): Προγνωστικοί Παράγοντες Εξέλιξης σε Συστηματική Σκληροδερμία

Γεροδήμου Μ.
Παπακώστας Δ.
Κυριαζής Ν.
Γεροχρήστου Μ.
Σταυρόπουλος Π.
Αυγερινού Γ.

Τμήμα Αυτοάνοσων Παθήσεων Δέρματος, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νοσημάτων, Νοσοκομείο Α. Συγγρός, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Στόχος: Η εντοπισμένη σκληροδερμία (Μορφέα) μπορεί να ποικίλει στις κλινικές εκδηλώσεις και τη σοβαρότητα. Έχει περιγραφεί η εξέλιξη της εντοπισμένης σε συστηματική σκληροδερμία. Θα ήταν χρήσιμο για ένα γιατρό να έχουν καθιερωθεί κλινικά χαρακτηριστικά της πάθησης που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στην πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου και έχουν βαρύνουσα σημασία στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Η αξιολόγηση του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων της σειράς ασθενών με εντοπισμένη σκληροδερμία του Ιατρείου Αυτοάνοσων Δερματοπαθειών του νοσοκομείου Α. Συγγρός αποσκοπεί στον εντοπισμό κλινικών χαρακτηριστικών με προγνωστική σημασία για την εξέλιξη της εντοπισμένης σε συστηματική Σκληροδερμία. **Σχεδιασμός:** Αναδρομική μελέτη ασθενών Ιατρείου Αυτοάνοσων Δερματοπαθειών του νοσοκομείου Α. Συγγρός με εντοπισμένη σκληροδερμία. **Ασθενείς:** Ασθενείς με κλινικά ή και ιστολογικά διαγνωσμένη εντοπισμένη σκληροδερμία. **Μέθοδοι:** Πρωτεύον σημείο έκβασης είναι η σύγκριση των κλινικών και εργαστηριακών διαφορών ανάμεσα σε μια ομάδα ασθενών με σχετικά λίγες βλάβες (<5) και αντίστοιχα με 5 ή περισσότερες δερματικές βλάβες. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης περιλαμβάνουν τη μελέτη των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών. **Αποτελέσματα:** Οι δύο ομάδες βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά στη συνύπαρξη του φαινομένου Raynaud. Η ομάδα με περισσότερες από 5 βλάβες είχε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης φαινομένου Raynaud και η μεταξύ τους διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($P = 0.0283$). Επιπλέον, η ομάδα με περισσότερες από 5 βλάβες είχε υψηλότερη πιθανότητα να φέρει δερματικές βλάβες στα άκρα, ($P < 0,001$). Οι διαφορές στις άλλες παραμέτρους μεταξύ αυτών των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. **Συμπέρασμα:** Ο αριθμός των βλαβών (>5) σε ασθενείς που πάσχουν από morphea θα μπορούσε να είναι κλινικός προγνωστικός παράγοντας. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με περισσότερες από 5 βλάβες έχουν μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του φαινομένου Raynaud. Το φαινόμενο Raynaud είναι ένας γνωστός επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας που προηγείται συχνά της εκδήλωσης συστηματικής Σκληροδερμίας. Επιπρόσθετα η ύπαρξη δερματικών βλαβών στα άκρα ενός ασθενούς με εντοπισμένη σκληροδερμία θα μπορούσε να είναι ένας επιπρόσθετος επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας και να σχετίζεται με αρχόμενη περιφερικού τύπου (των άκρων) συστηματική σκληροδερμία.

Localized Scleroderma (Morphea)

Gerodimou M., Papakostas D., Kyriazis N., Gerochristou M., Stavropoulos P., Avgerinou G.

Summary

Localised scleroderma (morphea) may vary in clinical manifestation and severity, in certain cases patients may develop even systemic scleroderma. Prognostic factors predicting the associated risk of patients with localized scleroderma for developing a diffuse form of the disease should assist the physician in choosing the proper diagnostic and therapeutic approach for patients with morphea.

In this study we allocated the patients treated in our outpatient clinic for autoimmune dermatoses in the last four years in two groups. Patients with less than 5 plaques were thought to be of low-risk for developing systemic scleroderma as opposed to high-risk patients with more than 5 plaques. Localized scleroderma with more than 5 plaques was found to be associated with Raynaud phenomenon and acral involvement. There were no further variations between the two groups in the controlled epidemiological and clinical characteristics. Since Raynaud phenomenon is a well-established risk factor for systemic scleroderma acral localization and number of sclerotic plaques (>5) may be proposed as clinical markers for the identification of high-risk patients with localized scleroderma. This could influence diagnostic workup, follow up and therapeutic schemes of patients with localized scleroderma.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Εντοπισμένη σκληροδερμία, morphea, Raynaud

KEY WORDS • Localized scleroderma, morphea, Raynaud

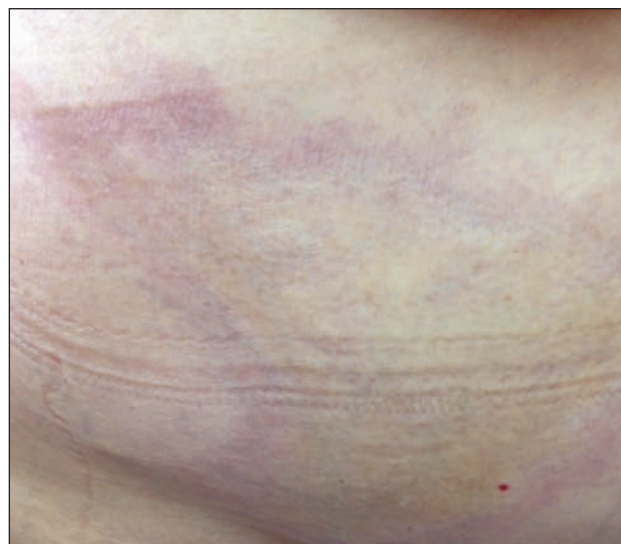
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο ιατρείο Αυτοάνοσων Δερματοπαθειών του Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός παρακολουθείται ένας ικανός αριθμός κλινικά διεγνωσμένων ή και με ιστοπαθολογική επιβεβαίωση ασθενών με εντοπισμένη σκληροδερμία. Οι ασθενείς παραπέμπονται είτε από τα άλλα τμήματα του νοσοκομείου είτε από εξωτερικούς δερματολόγους και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων από όλη την χώρα. Τα τελευταία 4 χρόνια χρησιμοποιείται ηλεκτρονική αρχειοθέτηση των προσερχομένων ασθενών στο ιατρείο. Γίνεται καταγραφή μεταξύ άλλων πληροφοριών σχετικά με δημογραφικά στοιχεία, την ιστοπαθολογία, την κλινική κατάσταση, τον αριθμό των βλαβών, την θέση των δερματικών βλαβών, του τίτλου των αντιπυρηνικών αντισωμάτων αλλά και άλλων σχετιζόμενων (ENA, Scl-70 κ.α) την συνύπαρξη Raynaud, την σκληροδακτυλία, τις πηλαγγειεκτασίες, την ασβέστωση, το οικογενειακό ιστορικό για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Η νόσος μπορεί να καταλαμβάνει περιορισμένη (Εικόνα 1) ή ευρεία έκταση (Εικόνες 2, 3) δέρματος ενώ τα θεραπευτικά σχήματα και η ανταπόκριση ποικίλλουν. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές σε ποσοστό 0,9-5,7% είναι δυνατό η εντοπισμένη να εξελιχθεί σε συστηματική σκληροδερμία. Θα ήταν χρήσιμο για τον κλινικό δερματολόγο να έχει διαθέσιμους κλινικούς προγνωστικούς δείκτες κατά την κλινική εκτίμηση ενός ασθενούς. Με αυτόν τον στόχο προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε τέτοια κλινικά σημεία αξιολογώντας όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες από το συγκεκριμένο ιατρείο της Ανοσοδερματολογίας. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες έχοντας ως κριτήριο τον αριθμό των δερματικών βλαβών. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς με λιγότερο από 5

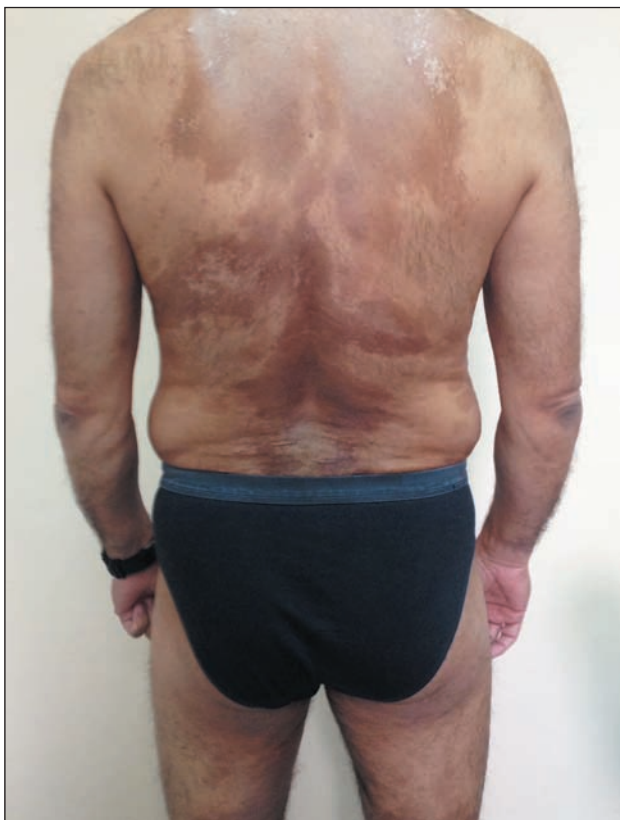
βλάβες, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει ασθενείς με περισσότερες από 5 βλάβες και συνεπώς τάση για γενίκευση των δερματικών εκδηλώσεων.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Συνολικά, 98 ασθενείς βρέθηκαν καταγεγραμμένοι ηλεκτρονικά. Ορισμένοι είχαν τη διάγνωση της συστηματικής σκληροδερμίας, του γραμμικού τύπου της εντοπισμένης σκληροδερμίας ή του συνδρόμου CREST. Όλοι αυτοί οι ασθενείς εξαιρέθηκαν. Ως αποτέλεσμα n=69 ασθενείς ταξινομήθηκαν ως από εντοπισμένη σκληροδερμία του τύπου των πλακών. Αυτοί οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με κριτήριο τον αριθμό των βλαβών. Η



Εικόνα 1 – Λεπτομέρεια πλάκας περιγεγραμμένης σκληροδερμίας με το χαρακτηριστικό ιώδη δακτύλιο περιφερειακά και το κέντρο δίκην ελεφαντοστού.



Εικόνα 2 – Εικόνα γενικευμένης πολυεστιακής περιγεγραμμένης σκληροδερμίας.

πρώτη ομάδα (ομάδα Α) αποτελείτο από ασθενείς με <5 βλάβες και περιελάμβανε 35 ασθενείς. Η δεύτερη ομάδα (ομάδα Β) αποτελείτο από ασθενείς με >5 βλάβες και περιελάμβανε 34 ασθενείς. Όλες οι σχετικές πληροφορίες για αυτές τις 2 ομάδες εισήχθησαν σε ηλεκτρονική μορφή, χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Microsoft Excel. Αυτή η διαδικασία δημιούργησε μια φόρμα που περιλάμβανε

στοιχεία για πολλές παραμέτρους σχετικές με τους ασθενείς. Οι παράμετροι ήταν οι ακόλουθες: Φύλο, ηλικία κατά τη διάγνωση, οικογενειακό ιστορικό για αυτοανοσία, φαινόμενο Raynaud, τίτλος ANA, Scl-70, ανατομική εντόπιση των αλλοιώσεων (κεφαλή, κορμός, άκρα), χρήσεις νικοτίνης, και αλκοόλ.

Οι 2 ομάδες συγκρίθηκαν για όλες τις ποιοτικές παραμέτρους, χρησιμοποιώντας τη στατιστική δοκιμασία χ^2 . Η στατιστική δοκιμασία έγινε δυνατή μέσω προγράμματος που είναι διαθέσιμο στο διαδίκτυο στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.socscistatistics.com/tests/chisquare>. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $P=0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ομάδα Α περιελάμβανε 3 άνδρες και 32 γυναίκες, ενώ η Ομάδα Β 3 άνδρες και 31 γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 50.39 έτη για την Ομάδα Α και 50.38 έτη για την Ομάδα Β. Το οικογενειακό ιστορικό για αυτοανοσία ήταν θετικό για 7 ασθενείς τόσο στην Ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β. Το φαινόμενο Raynaud ήταν θετικό για 2 ασθενείς στην ομάδα Α και 8 στην ομάδα Β. Τα ANA ήταν θετικά για 6 άτομα της ομάδας Α και για 4 στην Ομάδα Β. Τα Scl70 ήταν θετικά για 3 ασθενείς της ομάδας Α και 2 της ομάδας Β. Όσον αφορά τη θέση των βλαβών η ομάδα Α είχε 32 ασθενείς με βλάβες στον κορμό και 11 ασθενείς με βλάβες στα άκρα. Η ομάδα Β είχε 28 ασθενείς με βλάβες στον κορμό και 31 ασθενείς με βλάβες στα άκρα. Η Ομάδα Α είχε 4 καπνιστές, ενώ η ομάδα Β είχε 10 καπνιστές. Η Ομάδα Α είχε 4 χρήστες αλκοόλ και η Ομάδα Β είχε 5 χρήστες αλκοόλ (Πίνακας 1). Όλες οι



Εικόνα 3 – Λεπτομέρεια από την ράχη ασθενούς με πολυεστιακή περιγεγραμμένη σκληροδερμία.

Πίνακας 1

Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ανάλογα με τον αριθμό των πλάκων

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Αριθμός ατόμων	n=35	n=34
Γυναίκες	32	31
Άνδρες	3	3
Θετικό οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας	7 (20%)	7 (20.6%)
Raynaud φαινόμενο	2 (5.7%)	8 (23.5%)
ANA (+)	6 (17%)	4 (11.8%)
Scl 70 (+)	3 (8.6%)	2 (5.9%)
Βλάβες κορμού	32 (91%)	28 (82.3%)
Βλάβες άκρων	11 (31.4%)	31 (91.1%)
Χρήση νικοτίνης	4 (11.4%)	10 (29.4%)
Χρήση αλκοόλ	4 (11.4%)	5 (14.7%)
Ομάδα Α <5 βλάβες		
Ομάδα Β >5 βλάβες		

ποιοτικές παράμετροι συγκρίθηκαν με τη χρήση του chi-square test, προκειμένου να εκτιμηθεί κατά πόσον υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων για τα ANA και το Scl70. Το ίδιο ισχύει και για τις παραμέτρους χρήση νικοτίνης, και αλκοόλ και το οικογενειακό ιστορικό για αυτοανοσία. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την εντόπιση των βλαβών στον κορμό. Αντιθέτως, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά για το φαινόμενο Raynaud. Η ομάδα Β είχε 23,5 % των ασθενών θετικούς για Raynaud, ενώ η ομάδα Α είχε 5,7% των ασθενών θετικούς για Raynaud. Αυτό ήταν στατιστικώς σημαντικό ($P = 0.0283$). Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας Β βρέθηκαν να έχουν πιο συχνά βλάβες στα άκρα τους σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Α (31.4% για την ομάδα Α έναντι 91.1%). Αυτό το εύρημα ήταν στατιστικά σημαντικό ($P < 0,001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην κλινική εκτίμηση ασθενών με εντοπισμένη σκληροδερμία τίθεται διαχρονικά το ερώτημα αν θα μπορούσε να παρατηρηθεί εξέλιξη σε συστηματική σκληροδερμία. Η κλινική σοβαρότητα της συστηματικής σκληροδερμίας επιβάλλει την έγκαιρη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Στη αναδρομική μελέτη μας, βρήκαμε ότι οι ασθενείς με περισσότερες από 5 βλάβες εντοπισμένης σκληροδερμίας

έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν και φαινόμενο Raynaud, σε σύγκριση με ασθενείς με λιγότερες βλάβες. Το φαινόμενο Raynaud είναι ένας γνωστός παράγοντας προδιάθεσης για την εξέλιξη της εντοπισμένης σε συστηματική σκληροδερμία συχνά δε προηγείται της γενίκευσης των δερματικών βλαβών και της εκδήλωσης συστηματικής προσβολής.^{2,3,4,5} Κατά συνέπεια θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οι ασθενείς με >5 βλάβες εντοπισμένης σκληροδερμίας μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εξέλιξη σε συστηματική σκληροδερμία. Επίσης παρατηρήσαμε ότι η παρουσία βλαβών στα άκρα σχετίζεται συχνότερα με φαινόμενο Raynaud. Επομένως η περιφερική εντόπιση θα μπορούσε να είναι ένας επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας, πιθανότατα δε να σχετίζεται με αρχόμενη περιφερικού τύπου (των άκρων) συστηματική σκληροδερμία. Ως εκ τούτου, προτείνουμε κάθε ασθενής με εντοπισμένη σκληροδερμία με 5 ή περισσότερες βλάβες ή με βλάβες στα άκρα να εξετάζεται αρχικώς διεξοδικά κλινικά και παρακλινικά προς αποκλεισμό συστηματικής σκληροδερμίας.

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Οι ασθενείς μας είναι σχεδόν αποκλειστικά Καυκάσιοι μεσογειακής καταγωγής. Το γεγονός αυτό περιορίζει τα αποτελέσματά μας σε ορισμένες εθνικές ομάδες. Ένας άλλος περιορισμός είναι η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών έως 4 έτη. Επίσης σε σχέση με τα ANA και το Scl-70 υπήρχαν ορισμένες ελλείψεις καταγραφές, κατά αντιστοιχία με άλλες έρευνες.⁶ Η μη ομοιογενής διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών εξηγείται εν μέρει από την αντιμετώπιση της εντοπισμένης σκληροδερμίας ως πάθηση με αποκλειστικά δερματική προσβολή. Ο επανακαθορισμός αυτής της αντίληψης υπήρξε εξ αρχής στόχος της αναδρομικής κλινικής μελέτης που διεξήγαμε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ύπαρξη 5 ή περισσότερων βλαβών ή η εντόπιση των βλαβών στα άκρα σε έναν ασθενή με εντοπισμένη σκληροδερμία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιβαρυντικό προγνωστικό κλινικό σημείο. Για το λόγο αυτό συστήνουμε την αρχική διεξοδική κλινική και παρακλινική διαγνωστική προσέγγιση αυτών των ασθενών καθώς και την στενή παρακολούθηση της πορείας τους. Η περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών μας τα επόμενα χρόνια θα συμβάλλει στην πληρέστερη αξιολόγηση των αρχι-

κών παρατηρήσεων και θα μπορούσε να αποτελέσει έναυσμα για το σχεδιασμό εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της εντοπισμένης σκληροδερμίας σε αντιστοιχία με τις διεθνείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol. 2006; 24:374-92.
2. Ayoub N, Barete S..How to recognize scleroderma Rev Prat. 2002; 52:1884-90Francès C1
3. Cogan E. When thinking to scleroderma? Rev Med Brux. 2007; 28:285-9.
4. Mario Fabri, Nicolas Hunzelmann. Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. JDDG 2007; 5:977-84.
5. Fett N1, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2011; 64:217-28; quiz 229-30
6. Justin J. Leitenberger, Rachael L. Cayce, et al Morphea subtypes are distinct autoimmune syndromes: A review of 245 adult and pediatric cases. Arch Dermatol. 2009; 145: 545-50.

Αλληλογραφία: *Μ. Γεροδήμου*

*Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων
και Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"
Ι. Δραγουμιν 5, Καισαριανή, Αθήνα*

Fagron Advanced Derma PMV

Έλκη κατάκλισης



Fagron Derma Pack PMV

Το Fagron Derma Pack PMV (πακέτο γαληνικής παρασκευής) είναι ένας γρήγορος, ασφαλής και εύκολος τρόπος παρασκευής εξατομικευμένου γαληνικού φαρμάκου για τη θεραπεία των ελκών κατάκλισης με ακρίβεια δοσολογίας. Το Convenience Pack προσφέρει τις ουσίες που συνταγογραφούνται συχνά από ιατρούς για τη θεραπεία των ελκών κατάκλισης με τη χρήση γαληνικού σκευάσματος εκτός φαρμακοποιίας.

Το Fagron Derma Pack MLE περιλαμβάνει:

- Προζυγισμένη πεντοξυφυλλίνη (Pentoxifylline)
- Προζυγισμένη μετρονιδαζόλη (Metronidazole)
- Προζυγισμένη βάση γαληνικής παρασκευής Versatile™
- Τελικό φαρμακευτικό περιέκτη που διατίθεται σε πελάτη
- Οδηγίες παρασκευής

Πλεονεκτήματα του Fagron Derma Pack PMV για τη θεραπεία ελκών κατάκλισης

- Επιτρέπει την εξατομικευμένη θεραπεία και ακρίβεια δοσολογίας φαρμακευτικών ουσιών για μέγιστη ασφάλεια
- Εύκολη διαδικασία παρασκευής με απλή προσθήκη και ανάμειξη
- Λύση εξοικονόμησης χρόνου
- Βέλτιστη υφή για μέγιστη αποδοχή από τον ασθενή
- Δυνατότητα επιλογής της συγκέντρωσης ή των δραστικών ουσιών από τον Ιατρό

Fagron Advanced Derma

Το Fagron Advanced Derma είναι η ολοκληρωμένη λύση για προηγμένη, εξατομικευμένη αντιμετώπιση και θεραπεία δερματολογικών παθήσεων. Αποτελεί το «δερματολογικό εργαλείο» για παροχή εξαιρετικής εξατομικευμένης θεραπείας για την αλωπεκία σε τρία επίπεδα:

- 1 Το μεγάλο εύρος θεραπευτικών επιλογών με φαρμακευτικές ουσίες (APIs και DCIs) βασισμένων στα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα
- 2 Βέλτιστη υφή και υψηλής συμβατότητας βάσεις για διαφορετικούς τύπους δέρματος και περιοχές εφαρμογής
- 3 Μοναδικοί φαρμακευτικοί περιέκτες διάθεσης που μεγιστοποιούν την ευκολία χρήσης και τη συμμόρφωση του ασθενή με τη θεραπεία

Επωφεληθείτε με την ολοκληρωμένη λύση για θεραπεία της αλωπεκίας που προσφέρει η Fagron μέσω της πρόσβασης σε πολλαπλή πηγή πληροφοριών όπως:

- Πίνακας συμβατότητας
- Compounding Matters βάση δεδομένων
- Επαγγελματικές υπηρεσίες υποστήριξης
- Έγγραφα ποιότητας
- Fagron Academy

fagron.gr



fagron.gr

Fagron Hellas - 12ο χλμ. Ε.Ο. Τρικάλων-Λάρισας - 42100 Τρίκαλα
Τηλ. 801 11 42100 - 24310 83633-5 - Fax 24310 83615 - info@fagron.gr



Θεραπευτικός αλγόριθμος για τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

**Ζησίμου - Πολιτοπούλου Χ.
Τζανετάκου Β.
Δεσινιώτη Κ.
Αντωνίου Χρ.**

*Α΄ Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών
Νόσων “Α. Σηγγρός”*

Περίληψη

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα αποτελεί μία συχνή, χρόνια, φλεγμονώδη δερματική πάθηση, η οποία αφορά στους τριχικούς θυλάκους και χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Θα αναφερθούν οι τοπικές θεραπείες (ρεζορσινόλη, κλινδαμυκίνη) και συστηματικές θεραπείες (αντιβιοτικά, ρετινοειδή και βιοηογικοί παράγοντες) καθώς και η χειρουργική προσέγγιση, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΔΙ, με αναφορά στις πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες. Επίσης, τον Ιούλιο 2015, το adalimumab έλαβε έγκριση (στην Ελλάδα, Ευρώπη και Αμερική) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας με ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατική συστηματική θεραπεία, αυξάνοντας έτσι τις θεραπευτικές μας επιλογές για την αντιμετώπιση της νόσου.

Therapeutic Algorithm for Hidradenitis Suppurativa

Zisimou-Politopoulou Ch., Tzanetakou B., Desinioti C., Antoniou Ch.

Summary

Hidradenitis suppurativa is a common, chronic inflammatory skin disease of the hair follicle and is characterized by exacerbations and remissions. We will present topical treatments (resorcinol, clindamycin), systemic treatments (antibiotics, retinoids, biologics) and surgical approaches for hidradenitis suppurativa based on the recently published European Guidelines. Also, on July 2015, adalimumab was approved (in Greece, Europe, USA) for the treatment of adult moderate to severe hidradenitis suppurativa with inadequate response to conventional systemic treatments, enriching our therapeutic armamentarium for this disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, θεραπεία, αντιβιοτικά, ρετινοειδή, βιοηογικοί, κατευθυντήριες οδηγίες

KEY WORDS • Hidradenitis suppurativa, treatment, antibiotics, retinoids, biologics, guidelines.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΟΡΙΣΜΟΙ

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) είναι μια συχνή, χρόνια, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος των τριχικών θυλάκων, που παρουσιάζεται με επώδυνες, φλεγμονώδεις βλάβες. Εντοπίζεται κυρίως στις πτυχές του σώματος, όπως οι μασχάλες, οι μπρογεννητικές πτυχές, υπομαζικά και περιπρωκτικά. Η ΔΙ προσβάλλει και τα δυο φύλα αλλά

συχνότερα τις γυναίκες (γυναίκες/άνδρες: 3/1), και συνήθως εμφανίζεται μετά την εφηβεία, κατά την 2η ή 3η δεκαετία ζωής.¹

Η διάγνωση της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας τίθεται όταν πληρούνται και τα 3 κλινικά κριτήρια: 1) παρουσία τυπικών βλαβών ΔΙ, δηλαδή επώδυνων οζιδίων, και/ή αποστημάτων, και/ή συριγγίων και ή ουλών, 2) τυπική εντόπιση στις περιοχές προσβολής της ΔΙ, όπως οι μασχάλες και οι μπρογεννητικές

πτυχές, και 3) χρόνια πορεία με πολλαπλές υποτροπές (ιστορικό εμφάνισης 6 μήνες-1 έτος).²⁻⁴

Το καθιερωμένο σύστημα σταδιοποίησης κατά Hurley είναι το πιο δημοφιλές στην καθημερινή κλινική πρακτική και κατατάσσει τους ασθενείς σε τρία κλινικά στάδια βάσει της βαρύτητας της νόσου:⁵

- Στάδιο I: εντοπισμένη εμφάνιση μονήρων ή πολλαπλών αποστημάτων, χωρίς δημιουργία συριγγίων ή ουλών (Εικόνα 1)
- Στάδιο II: Μονήρη ή πολλαπλά, υποτροπιάζοντα αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων, τα οποία διαχωρίζονται με υγιές δέρμα μεταξύ τους (Εικόνα 2)
- Στάδιο III: Διάχυτη ή σχεδόν διάχυτη προσβολή, πολλαπλά επικοινωνούντα συρίγγια και αποστήματα σε ολόκληρη την πάσχουσα περιοχή (Εικόνα 3)

Η θεραπεία της ΔΙ είναι απαιτητική καθώς αφορά ένα επίμονο νόσημα με συχνές υποτροπές που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρακάτω θα αναφερθούν οι τοπικές και συστηματικές θεραπείες καθώς και η χειρουργική προσέγγιση, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΔΙ, με αναφορά στις σχετικές Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες⁶ που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα. Επίσης, η πρόσφατη έγκριση του adalimumab για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού διαπυτυκτικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατική

συστηματική θεραπεία, προσφέρει μια αξιόλογη θεραπευτική επιλογή με στόχο την πληρέστερη αντιμετώπιση των ασθενών με ΔΙ.

ΤΟΠΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Τοπική ρεζορσινόλη

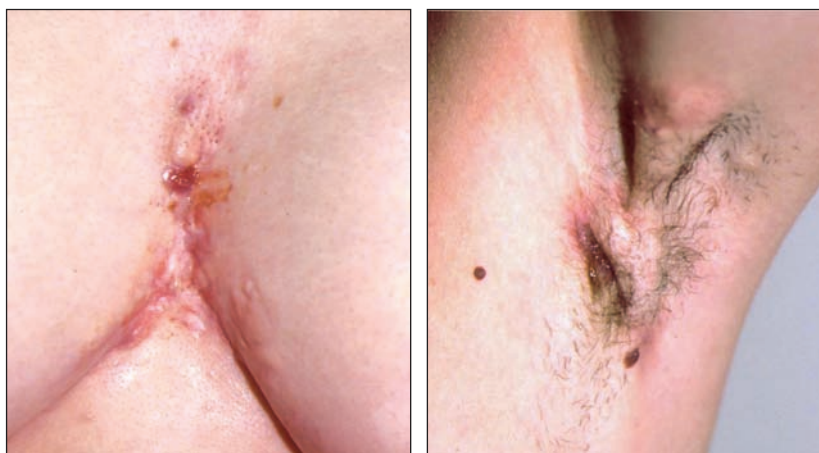
Η ρεζορσινόλη είναι απολεπιστικός παράγοντας που έχει κερατολυτική, αντικνησμώδη και αντισηπτική δράση. Η εφαρμογή κρέμας ρεζορσινόλης 15% δύο φορές ημερησίως επί εξάρσεως και μία φορά ημερησίως για θεραπεία συντήρησης σε 12 γυναίκες με ΔΙ σταδίου I ή II κατά Hurley οδήγησε σε μείωση του άλγους και της διάρκειας των επώδυνων αποστημάτων.⁷

Στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται η ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, συνήθως μέτριας σοβαρότητας, η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής και η συστηματική τοξικότητα λόγω κατάποσης ή σπανιότατα λόγω διαδερμικής απορρόφησης.⁸

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν πως η τοπική ρεζορσινόλη 15% ενδείκνυται για τις υποτροπιάζουσες βλάβες σε ασθενείς με διαπυτυκτική ιδρωταδενίτιδα σταδίου I ή II κατά Hurley.⁶



Εικόνα 1 – Σταδιοποίηση κατά Hurley: στάδιο I (από: Dessinioti C, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa. In: Katsambas A, Lotti TM, Dessinioti C, D’Erme A (eds). European Handbook of Dermatological Treatments. Springer 2015, με άδεια αναδημοσίευσης)



Εικόνα 2 – Σταδιοποίηση κατά Hurley: στάδιο II (από: Dessinioti C, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa. In: Katsambas A, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme A (eds). European Handbook of Dermatological Treatments. Springer 2015, με άδεια αναδημοσίευσης)

Τοπικά αντιβιοτικά

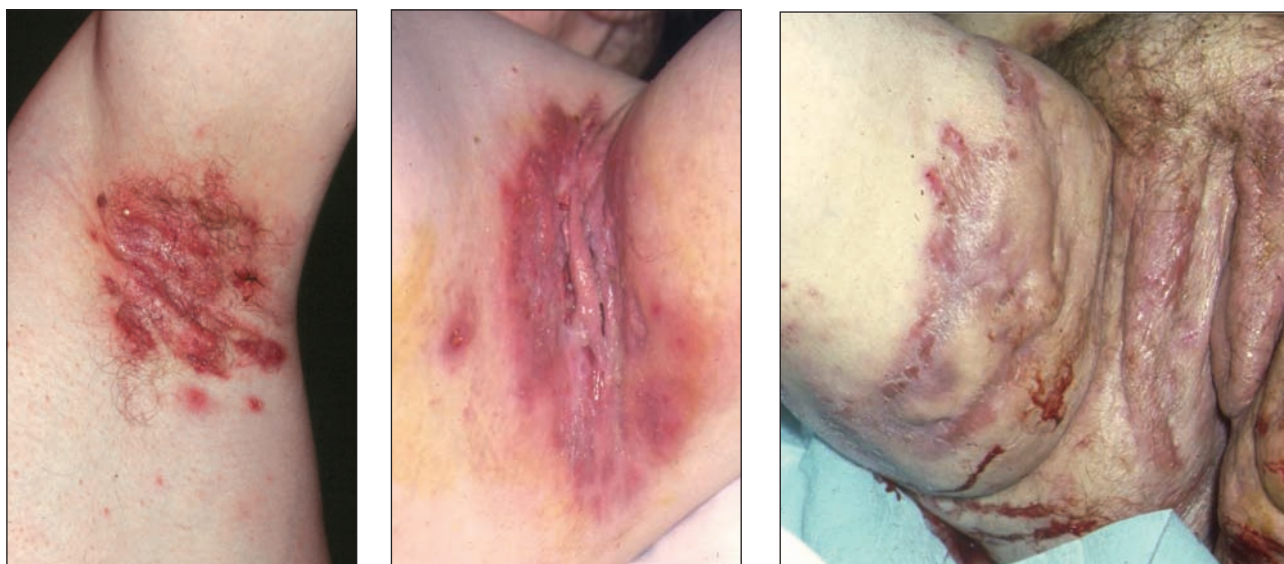
Το μόνο τοπικό αντιβιοτικό που έχει μελετηθεί για τη ΔΙ είναι η τοπική κλινδαμυκίνη 0,1% δις ημερησίως για 3 μήνες σε τριάντα ασθενείς σταδίου I ή II κατά Hurley.⁹

Στα βακτηριακά κύτταρα, η κλινδαμυκίνη συνδέεται στην υπομονάδα 50S του ριβοσώματος παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την πρωτεϊνική σύνθεση.⁶ Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται ο τοπικός ερεθισμός και η ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών.⁶

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, ενδείκνυται για εντοπισμένη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σταδίου I ή για ήπια διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σταδίου II κατά Hurley.⁶

Ενδοβλαβική έγχυση κορτικοστεροειδών

Ενδοβλαβικές ενέσεις ακετονιδίου της τριαμισινολόνης μπορούν να πραγματοποιηθούν για την ταχεία ελάττωση της φλεγμονής σε περιπτώσεις έξαρσης, καθώς και σε επιμένοντα ανθεκτικά οζίδια και συρίγγια.⁶ Η υποχώρηση μπορεί να



Εικόνα 3 – Σταδιοποίηση κατά Hurley: στάδιο III (Από: Dessinioti C, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa. In: Katsambas A, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme A (eds). European Handbook of Dermatological Treatments. Springer 2015, με άδεια αναδημοσίευσης)

είναι ταχύτατη ακόμη και μέσα σε 12 έως 24 ώρες.¹⁰

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως τοπικές (ατροφία, ηπλαγγειεκτασίες, τοπικές λοιμώξεις, τοπική υπερτρίχωση).⁶

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Συστηματική τετρακυκλίνη

Από την ομάδα των τετρακυκλικών, μόνο η τετρακυκλίνη έχει μελετηθεί στη ΔΙ (δεν κυκλοφορεί πλέον στην Ελλάδα). Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη 46 ασθενών με διαπυτυκή ιδρωταδενίτιδα σταδίου Ι ή ΙΙ κατά Hurley η χορήγηση συστηματικής τετρακυκλίνης σε δόση 500 mg δις ημερησίως δεν υπερτερούσε της εφαρμογής τοπικής κλινδαμυκίνης 1% δις ημερησίως.¹¹

Οι τετρακυκλίνες συνδέονται με την υπομονάδα 30S του ριβοσώματος, παρεμποδίζοντας έτσι την πρωτεϊνική σύνθεση μπλοκάροντας τη σύνδεση του αμινοακετυλικού tRNA.^{12,13}

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, η συστηματική τετρακυκλίνη ενδείκνυται για διάσπαρτη ΔΙ σταδίου Ι ή για ήπια νόσο σταδίου ΙΙ κατά Hurley.⁶

Η τετρακυκλίνη δεν χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη και σε παιδιά μικρότερα των 9 ετών λόγω οδοντικών δυσχρωμιών, ενώ η χορήγηση της μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές και φωτοευαισθησία. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.⁶

Συνδυασμός ριφαμπικίνης και συστηματικής κλινδαμυκίνης

Η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης κλινδαμυκίνης και ριφαμπικίνης στη ΔΙ έχει μελετηθεί σε τέσσερις μελέτες συνολικά 187 ασθενών και των τριών σταδίων κατά Hurley, εκ των οποίων η μία προοπτική¹⁴ και οι τρεις αναδρομικές.¹⁵⁻¹⁷ Οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος ριφαμπικίνη 600mg μία φορά την ημέρα και κλινδαμυκίνη 300mg δύο φορές την ημέρα για χρονικό διάστημα 10 εβδομάδων. Στις μελέτες αυτές αναφέρονται ποικίλα αποτελέσματα όπως πλήρη ύφεση σε κάποιους ασθενείς, και κατά μέσο όρο βελτίωση κατά 50% στη σταδιοποίηση της βαρύτητας της νόσου κατά Sartorius.^{6,14-17}

Η κλινδαμυκίνη συνδέεται στην υπομονάδα 50S

του ριβοσώματος, παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την πρωτεϊνική σύνθεση στα βακτηριακά κύτταρα. Η ριφαμπικίνη αλληλεπιδρά με την RNA πολυμεράση των βακτηριακών κυττάρων παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα της εξαρτώμενης από το DNARNΑ-πολυμεράσης.⁶

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, ο συνδυασμός συστηματικής ριφαμπικίνης και συστηματικής κλινδαμυκίνης συστήνεται για την ενεργή, φλεγμονώδη ΔΙ κάθε σταδίου.⁶

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως διάρροια και ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καντιντιασική κολπίτιδα, η ζάλη, το φαρμακευτικό εξάνθημα και η γλωσσοδυνία.¹⁴⁻¹⁷

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της ριφαμπικίνης περιλαμβάνονται η ηπατοτοξικότητα και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ προκαλεί πορτοκαλί χρώση δακρύων, ιδρώτα, ούρων και κοπράνων. Λόγω της επαγωγής του κυτοχρώματος P450 μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών ουσιών που μεταβολίζονται με τον ίδιο τρόπο.⁶

Άλλα συστηματικά αντιβιοτικά

Υπάρχει μία μόνο μελέτη σε 28 ασθενείς όλων των σταδίων κατά Hurley για τη χορήγηση του συνδυασμού ριφαμπικίνης, μοξιφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης από του στόματος για 12 εβδομάδες. Πλήρης ύφεση παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς σταδίου Ι κατά Hurley, στο 80% των ασθενών σταδίου ΙΙ και στο 16,6% των ασθενών σταδίου ΙΙΙ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αφορούσαν σε γαστρεντερικές διαταραχές, καντιντιασική κολπίτιδα, τενοντίτιδα και ηπατίτιδα.¹⁸

Αναλγητικά: Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν πως δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία ότι τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα οδηγούν στη βελτίωση του άλγους και της φλεγμονής στη ΔΙ. Με βάση μεμονωμένες αναφορές μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα συνήθη δοσολογικά σχήματα για τη βελτίωση του οξέος άλγους από τη διαπυτυκή ιδρωταδενίτιδα.⁶

Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή δρουν μέσω της αντιφλεγ-

μονώδους, ανοσοκατασταλτικής και αγγειοσυσπαστικής τους δράσης.⁶

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, βραχυπρόθεσμη συστηματική πρεδνιζολόνη από του στόματος με ταχεία σταδιακή μείωση μπορεί να συστήνεται σε εξάρσεις.^{6,19} Μετά τη διακοπή της μπορεί να συμβεί έξαρση με rebound.⁶ Ωστόσο, οι βιβλιογραφικές αναφορές για τη χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών είναι ολιγάριθμες και θα πρέπει να προηγείται επαρκής εκτίμηση του οφέλους έναντι των κινδύνων.⁶

Δαψόνη

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση δαψόνης προτείνεται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ΔΙ μόνον όταν οι πρώτης και δεύτερης γραμμής θεραπείες έχουν αποτύχει.⁶

Η δοσολογία κυμαίνεται από 25 έως 200mg ημερησίως με ελάχιστο χρονικό διάστημα χορήγησης για να φανεί η ανταπόκριση τους 3 μήνες. Μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή έπειτα από διακοπή της.⁶ Η δαψόνη ασκεί την αντιμικροβιακή της δράση μέσω της αναστολής της σύνθεσης του διϋδροφιλικού οξέος και την αντιφλεγμονώδη δράση μέσω αναστολής της χημειοταξίας καταστέλλοντας τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων και την τοπική παραγωγή τοξικών προϊόντων.⁶

Πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος και τακτική παρακολούθηση.⁶ Στις συχνά δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της δαψόνης συγκαταλέγονται η αιμόλυση, η μεθαιμοσφαιριναιμία, η αναιμία, το σύνδρομο υπερευαισθησίας στη δαψόνη, κακουχία, φωτοευαισθησία, νευρολογικές επιδράσεις, νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεντερικές διαταραχές.⁶ Η δαψόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ανεπάρκεια G6PD, σε αλλεργία σε σουλφοναμίδες, σε σοβαρή αναιμία και σε οξεία πορφυρία. Δεν είναι τερατογόνος. Μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση και μεθαιμοσφαιριναιμία του νεογνού. Συνίσταται αποφυγή χορήγησης κατά τη γαλουχία.⁶

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί έναν αναστολέα καλσινευρίνης, ο οποίος δρα ανοσοκατασταλικά καταστέλλοντας την επαγωγή και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων, παρεμποδίζοντας την παραγωγή λεμφοκινών και δρώντας στα κερατινοκύτταρα.⁶

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης συστήνεται σε ασθενείς

με ΔΙ σε δοσολογία 2-6mg/kg για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων έως επτά μηνών όταν οι πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής θεραπείες έχουν αποτύχει. Η μη-ισχυρή σύσταση της κυκλοσπορίνης στη διαπυντική ιδρωταδενίτιδα οφείλεται στην έλλειψη δεδομένων αποτελεσματικότητάς της στη νόσο.⁶

Γλυκονικός ψευδάργυρος

Η δράση του ψευδαργύρου αφορά τη φυσική ανοσία του δέρματος και με αυτόν τον τρόπο επιδρά στις φλεγμονώδεις δερματικές βλάβες.²⁰

Η χορήγηση γλυκονικού ψευδαργύρου σε δόση 90mg ημερησίως σε 22 ασθενείς οδήγησε σε πλήρη ύφεση της νόσου σε 8 ασθενείς και σε μερική σε 14 ασθενείς. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε 4 ασθενείς και αφορούσαν κυρίως σε γαστρεντερικές διαταραχές.²¹

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ο γλυκονικός ψευδάργυρος μπορεί να χορηγηθεί ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ΔΙ σταδίου Ι ή ΙΙ κατά Hurley.⁶

Κολχικίνη

Η κολχικίνη δε συστήνεται για τη θεραπεία της ΔΙ, καθώς έχει βρεθεί μη αποτελεσματική σε μία υπάρχουσα μελέτη.^{6,22}

Ρετινοειδή: Αιτροετίνη, Ισοτρετινοΐνη

Η δράση των ρετινοειδών στην ΔΙ στηρίζεται σε αντιυπερπλαστική, ανοσορρυθμιστική και αντιφλεγμονώδη δράση και σε μελέτες βασισμένες στα αποτελέσματα επί της ακμής, δυστυχώς όμως χωρίς τα καλά αποτελέσματα που παρατηρούνται στη θεραπεία για την ακμή. Ο μηχανισμός δράσης της αιτροετίνης δεν είναι γνωστός και ίσως συνδέεται με τους γνωστούς ρετινοϊκούς υποδοχείς (RAR, RXR) της οικογένειας των στεροειδικών ορμονικών υποδοχέων. Η θεραπευτική της δράση εξασκείται κυρίως μέσω αναστολής της χημειοταξίας και μετανάστευσης των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνεται η χρήση της ισοτρετινοΐνης ως θεραπεία της ΔΙ.^{23,6}

Η ετρετινάτη και η αιτροετίνη έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές συγκριτικά της ισοτρετινοΐνης στη θεραπεία της ΔΙ και σύμφωνα με τις

Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες ενδείκνυται η χρήση τους τόσο σε πρώιμα στάδια ΔΙ (Hurley I & II σταδίου)²⁴ ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθούν και για χρόνιες βλάβες ΔΙ με υποτροπιάζοντα αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων και/ή ουλοποίηση.^{6,25,26} Ωστόσο αντενδείκνυνται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας λόγω της τερατογένεσης και της ανάγκης αντισύλληψης κατά τη διάρκεια, καθώς και για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη θεραπεία σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) ή για τουλάχιστον 3 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον US Food and Drug Administration (FDA).²⁷

Στην ανασκόπηση των συστηματικών θεραπειών για τη ΔΙ ο Block & συν. συγκέντρωσαν 6 μελέτες σε 22 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ασιτρεΐνη σε δοσολογία 0,25-0,88mg/kg επί 3-39 μήνες. Από τα αποτελέσματά τους παρατηρήθηκε στο 73% σημαντική ανταπόκριση, στο 23% μέτρια ανταπόκριση και στο 5% καμία ανταπόκριση. Υποτροπή παρατηρήθηκε στο 35% 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και στο 47% >1 έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας.²⁸

Ορμονική θεραπεία: Αντισυλληπτικά χάπια, αντι-ανδρογόνα

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες ορμονική θεραπεία ενδείκνυται μόνο σε γυναίκες ασθενείς με ΔΙ και συνοδές διαταραχές εμμηνορρυσίας και με υπερανδρογονισμό κλινικό (δασυτριχισμός, ακμή, σμηγματόρροια, ανδρογενετική αλωπεκία) ή βιοχημικό (δεϋδροεπιανδροστερόνη, ανδροστενεδιόνη και/ή συνδυαστική πρωτεΐνη της ορμόνης του φύλου).⁶ Πριν την επιλογή ορμονικής θεραπείας θα πρέπει να αποκλείονται αντενδείξεις χορήγησής της.²⁹

Βιολογικοί παράγοντες

Η καλύτερη κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού της νόσου και η ανάδειξη του ρόλου του TNF-α, οδήγησε στην χρήση των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία της ΔΙ.^{30,31}

Ο TNF-α αποτελεί μια σημαντική προφλεγμονώδη κυτταροκίνη που παράγεται από πολλά ανοσοδραστικά κύτταρα όπως μακροφάγα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα, αλλά και ιστικά κύτταρα όπως κερατινοκύτταρα. Προάγει τη φλεγμονή μέσω απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερ-

λευκίνη 1, 6, 8 (IL-1, IL-6 και IL-8) αλλά και μέσω της αυξημένης έκφρασης μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες το adalimumab και το infliximab είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ΔΙ με βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.^{6,32-34} Το adalimumab είναι πλέον το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο για τη ΔΙ καθώς και ο μόνος εγκεκριμένος βιολογικός παράγοντας για τη ΔΙ. Το adalimumab εγκρίθηκε για την θεραπεία της διαπυτυκτικής ιδρωταδενίτιδας τον Ιούλιο 2015 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) για όλες τις χώρες-μέλη της Ε.Ε. και τον Σεπτέμβριο 2015 από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (USA Food and Drugs Administration), και αντίστοιχα εγκρίθηκε από τον ΕΟΦ στην Ελλάδα. Σύμφωνα με την έγκριση το adalimumab συνταγογραφείται και ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού διαπυτυκτικής ιδρωταδενίτιδας (ανάστροφη ακμή) σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική συστηματική θεραπεία για τη διαπυτυκτική ιδρωταδενίτιδα.³⁵

Adalimumab

Μηχανισμός δράσης

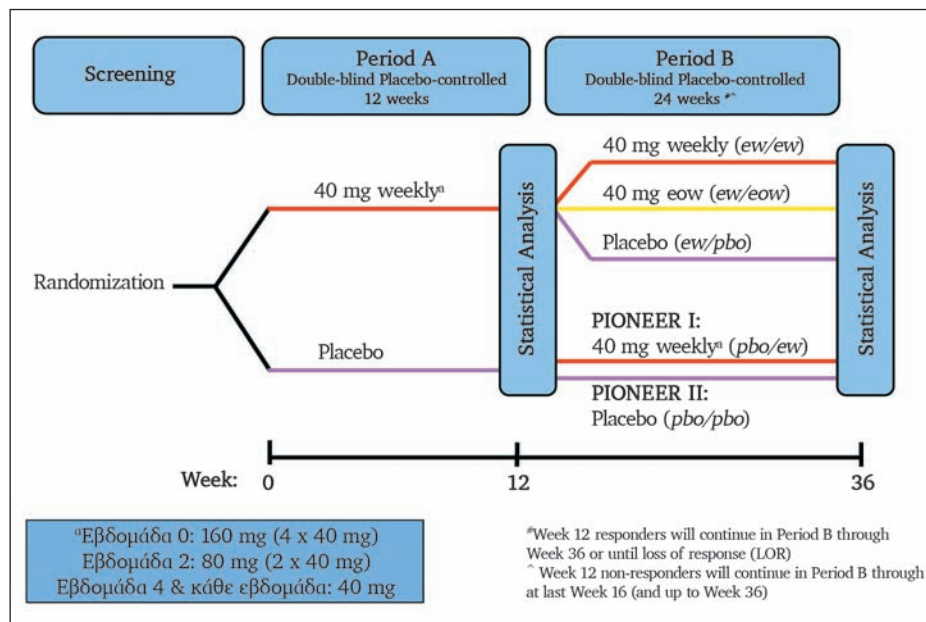
Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του ανθρώπινου TNF-α, διαλυτού και διαμεμβρανικού, αναστέλλοντας έτσι τις βιολογικές δράσεις του TNF-α.

Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας για τη ΔΙ

- Το adalimumab χορηγείται με υποδόρια ένεση
- Δεν υπάρχει προσαρμογή της δόσης για υπέρβαρους ασθενείς (>100kg)
- (α) Για προεγχειρητική προετοιμασία της περιοχής και ελαχιστοποίηση της χειρουργικής εκτομής: adalimumab χορηγείται σε αρχική συνολική δόση 160mg ακολουθούμενη από 80mg1 εβδομάδα αργότερα⁶
- (β) Σύμφωνα με την επίσημη έγκριση, το adalimumab χορηγείται ως εξής:
 - δόση εφόδου 160mg (4 ενέσεις των 40 mg η καθεμία) στην εβδομάδα 0
 - 80mg (2 ενέσεις) στην εβδομάδα 2
 - 40mg από την εβδομάδα 4, και ακολούθως,
 - 1 υποδόρια ένεση κάθε εβδομάδα

Το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα προέκυψε από αποτελέσματα από την κλινική μελέτη φάσης II

Εικόνα 4 – Adalimumab. Κλινικό πρόγραμμα μελετών φάσης III.



του adalimumab για την ΔΙ με το όνομα PIONEER και είναι παρόμοιο με το δοσολογικό σχήμα εφόδου που χρησιμοποιείται για τη νόσο Crohn.^{6,36}

Οι μελέτες PIONEER είναι διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III του adalimumab σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο (Hurley II & III). Δοκιμάστηκαν διάφορα δοσολογικά σχήματα ώστε να βρεθεί το πιο αποτελεσματικό για την ΔΙ^{37,38} (Εικόνα 4).

Στην πρώτη τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης III του adalimumab με το όνομα PIONEER I συμμετείχαν 307 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο (Hurley II & III). Στις μελέτες αυτές η αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας του adalimumab έγινε με το δείκτη HiSCR. Το HiSCR πρόκειται για ένα νέο επικυρωμένο δείκτη αξιολόγησης της κλινικής ανταπόκρισης στη ΔΙ με δυναμικό αλλά και αυστηρό τρόπο, ικανό να καταγράψει με ακρίβεια την βελτίωση σε φλεγμονώδεις βλάβες μετά από φαρμακευτική παρέμβαση. Η επίτευξη του HiSCR απαιτεί:

- Τουλάχιστον 50% μείωση του συνολικού αριθμού αποστημάτων και φλεγμονωδών οζιδίων, και
- Καμία αύξηση στον αριθμό των αποστημάτων, και
- καμία αύξηση στον αριθμό των συριγγίων³⁸

Στην PIONEER I, όπου συμμετείχαν κυρίως κέντρα στην Αμερική, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση από τη δεύτερη εβδομάδα (όταν οι ασθενείς έχουν λάβει μόνο την 1η δόση, των

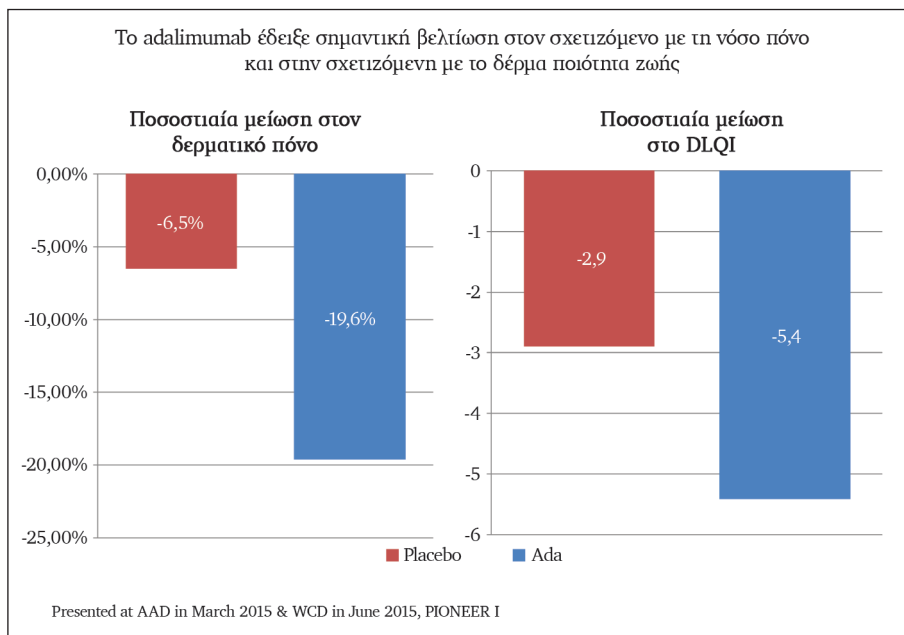
160mg), ενώ τη 12η εβδομάδα επιτυγχάνεται το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης με το 42% των ασθενών να πετυχαίνει το HiSCR σημειώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο.³⁷

Αντίστοιχα, η μελέτη PIONEER II στην οποία συμμετείχαν 326 ασθενείς, από διάφορες χώρες της Ευρώπης συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, έδειξε επίσης πολύ θετικά και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Επιτεύχθηκε εξαιρετικά γρήγορη ανταπόκριση με σημαντική κλινική βελτίωση ήδη από τη 2η εβδομάδα με το 45% των ασθενών να επιτυγχάνουν το HiSCR, ενώ τη 12η εβδομάδα το ποσοστό αυτό ανέβηκε στο 59%.³⁸

Από την υποανάλυση των αποτελεσμάτων βάσει βαρύτητας, φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα του adalimumab είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μέτρια νόσο σε σχέση με ασθενείς με σοβαρή νόσο, με περίπου το 63% των ασθενών με Hurley II να πετυχαίνουν κλινική ανταπόκριση στη μελέτη PIONEER II. Αυτό, φυσικά, υποδηλώνει τη σημασία της έγκαιρης παρέμβασης, πριν το σχηματισμό συριγγίων και ινώδους ιστού. Ακόμα όμως και στην σοβαρή νόσο, το adalimumab είναι αποτελεσματικό στη μείωση των φλεγμονωδών βλαβών και της πυόρροιας.³⁸

Η θεραπεία με adalimumab για την ΔΙ σταδίου II & III έδειξε σημαντική βελτίωση του πόνου σχετικά με την ΔΙ και της σχετιζόμενης με το δέρμα ποιότητας ζωής των ασθενών (Εικόνα 5).^{39,40}

Πέραν από τις μελέτες PIONEER I & II που οδήγησαν στην έγκριση του adalimumab για την ΔΙ έχουν δημοσιευτεί περαιτέρω στοιχεία αποτελεσμα-



Εικόνα 5 – Επίδραση της θεραπείας με adalimumab στον πόνο και την ποιότητα ζωής. Μελέτη PIONEER I.

τικότητας. Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη χορηγήθηκε adalimumab σε αρχική δόση 80mg ακολουθούμενη από 40mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Από τους 21 ασθενείς, οι 15 έλαβαν adalimumab και οι 6 εικονικό φάρμακο. Στις 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε σημαντική κλινική βελτίωση ($P < 0,024$) με μείωση του Sartorius score και μείωση του άλγους, που όμως δεν διατηρήθηκε έως τις 12 εβδομάδες ($P = 0,07$).⁴¹ Μελέτη φάσης II 52 εβδομάδων διεξήχθη σε 154 ασθενείς ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab σε μέτρια έως σοβαρή ΔΙ. Την εβδομάδα 16 παρατηρήθηκαν στο εβδομαδιαίο σχήμα 17, 6% κλινική ανταπόκριση έναντι 9,6% του κάθε δεύτερη εβδομάδα και 3,9% του εικονικού φαρμάκου ($P = 0,025$).³⁶ Την εβδομάδα 2 παρατηρήθηκε τόσο στο εβδομαδιαίο όσο και στο κάθε δεύτερη εβδομάδα σχήμα μείωση του πόνου (VAS scores) σε περισσότερο από 40% των ασθενών. Η βελτίωση του DLQI μεταξύ του baseline και την εβδομάδας 16 ήταν 6,3 για το εβδομαδιαίο σχήμα, 3,2 για το κάθε δεύτερη εβδομάδα και 2,3 για το εικονικό φάρμακο ($P = 0,001$).³⁶

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των συστηματικών θεραπειών για τη ΔΙ ο Blok & συν. συγκέντρωσαν 15 μελέτες σε 68 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε δόση 40-80mg κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα. Από τα αποτελέσματά τους παρατηρήθηκε στο 44% σημαντική ανταπόκριση δηλαδή μείωση του Sartorius Score $> 50\%$ και βελτίωση της ποιότητας ζωής $> 50\%$, στο 35% μέτρια ανταπό-

κριση, δηλαδή μείωση του Sartorius Score $< 50\%$ και στο 21% μη-ανταπόκριση.²⁸

Έλεγχος πριν τη θεραπεία με adalimumab⁶

- Αποκλεισμός οξείας λοίμωξης
- Αποκλεισμός φυματίωσης
- Αποκλεισμός HIV, ιογενούς ηπατίτιδας
- Αποκλεισμός εγκυμοσύνης και σύσταση για αντισύλληψη σε γυναίκες ασθενείς
- Οδηγίες στους ασθενείς πως πιθανή λοίμωξη μπορεί να διαδράμει σοβαρότερη ή πιο άτυπη πορεία κατά τη θεραπεία και πως σε περίπτωση αβεβαιότητας θα πρέπει να επισκεφτούν έγκαιρα ιατρό

Έτσι, πριν την έναρξη θεραπείας και κατά τη διάρκεια θεραπείας με adalimumab ισχύουν οι ίδιες οδηγίες για παρακολούθηση και έλεγχο των ασθενών όπως για τους ασθενείς με ψωρίαση (Ro θώρακος, quantiferon, mantoux, HIV, έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C, ANA, γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, γενική ούρων, αποκλεισμός κακοήθειας). Η θεραπεία με adalimumab δεν συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη, και συστήνεται οι γυναίκες ασθενείς να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με adalimumab (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).

Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης⁶

- Καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV NYHA
- Φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις

- Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Σημαντικές σχετικές αντενδείξεις⁶

- Σοβαρή ηπατική νόσος
- Απομυελινωτικές νόσοι
- Κακαοήθειες (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) και λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι, όπως και ιστορικό κακοήθειας
- Εμβολιασμός με ζώντες μικροοργανισμούς

Παρακολούθηση (follow-up)

Υποτροπή στη ΔΙ παρατηρήθηκε στο 71% σειράς ασθενών μετά τη διακοπή της θεραπείας με adalimumab.⁴² Υποτροπή επίσης έλαβε χώρα 11 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας στη μελέτη των Miller & συν..⁴¹

Infliximab

Το infliximab έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία εκτός έγκρισής (offlabel) για την ΔΙ με ποικιλία αποτελεσμάτων.⁴³⁻⁴⁶

Μηχανισμός δράσης

Το infliximab είναι ένα χιμαϊρικό ανθρώπινο IgG1 αντίσωμα έναντι του TNF-α, αποτελούμενο από το Fc τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG, το οποίο συνδέεται με διαλυτό και μεμβρανικό TNF-α, εμποδίζοντας την σύνδεσή του με τον υποδοχέα του. Βασικής σημασίας είναι η ιδιότητά του να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και να προκαλεί λύση των κυττάρων που εκφράζουν TNF στην επιφάνειά τους.

Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας για τη ΔΙ

- Χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 2 ώρες μετά από κάθε έγχυση
- (α) Για προεγχειρητική προετοιμασία περιοχής και ελαχιστοποίηση της χειρουργικής εκτομής: infliximab σε μια εφάπαξ δόση 5mg/kg
- (β) Για μακροχρόνια θεραπεία: infliximab 5mg/kg τις εβδομάδες 0,2 και 6 και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες ως θεραπεία συντήρησης^{6,42}

Ανταπόκριση

Το 2010 ο Grant & συν., πραγματοποίησαν την πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων σε 38 ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ΔΙ όπου χορηγήθηκαν 3 εγχύσεις

infliximab των 5mg/kg τις εβδομάδες 0,2 και 6.⁴³ Το infliximab δεν πέτυχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτεύων καταληκτικό σημείο το οποίο απαιτεί τουλάχιστον 50% μείωση του δείκτη βαρύτητας της νόσου ($P=0,092$) αλλά έδειξε τάση αποτελεσματικότητας σημειώνοντας ποσοστό βελτίωσης 27% έναντι 5% του εικονικού φαρμάκου.⁴⁷

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των συστηματικών θεραπειών για τη ΔΙ ο Block & συν. συγκέντρωσαν 42 μελέτες σε 147 ασθενείς που έλαβαν infliximab σε δόση 5mg/kg τις εβδομάδες 0,2 και 6 και εν συνεχεία κάθε 6-8 εβδομάδες ως θεραπεία συντήρησης. Από τα αποτελέσματά τους παρατηρήθηκε στο 50% σημαντική ανταπόκριση των ασθενών, στο 39% μέτρια ανταπόκριση και στο 11% καμία ανταπόκριση.²⁸

Παρακολούθηση (follow-up)

Η θεραπεία με infliximab σε 10 ασθενείς για 49 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα μετά από 37 εβδομάδες κατά την διάρκεια θεραπείας να παρατηρηθεί υποτροπή στο 43%.⁴²

Etanercept

Το etanercept έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία εκτός έγκρισης (offlabel) για τη ΔΙ, με ποικιλία αποτελεσμάτων.^{31,48-51} Το etanercept είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης, που αποτελείται από το p75 εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου TNF υποδοχέα σε σύνταξη με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1. Δεσμεύει τον διαλυτό TNF και τον καθιστά βιολογικά ανενεργό.

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των συστηματικών θεραπειών για τη ΔΙ ο Blok & συν. συγκέντρωσαν 9 μελέτες σε 54 ασθενείς που έλαβαν etanercept σε δόση 25-50mg1 ή 2 φορές την εβδομάδα. Από τα αποτελέσματα τους παρατηρήθηκε στο 39% σημαντική ανταπόκριση, στο 17% μέτρια ανταπόκριση και στο 44 % καμία ανταπόκριση.²⁹

Υποτροπή παρατηρήθηκε στο 60% των ασθενών 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας στη μελέτη των Blok & συν.²⁹

Ustekinumab

Το ustekinumab έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία εκτός έγκρισης (offlabel) για την ΔΙ σε μικρό αριθμό ασθενών.⁵²

Το ustekinumab είναι πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1K αντίσωμα έναντι των IL-12 και IL-23. Υπάρχουν 2 μελέτες σε 4 ασθενείς που έλαβαν ustekinumab σε δοσολογία 45mg τις εβδομάδες 0,4

και 12, ακολουθούμενη κάθε 3 μήνες στον 1 ασθενή και κάθε 2 μήνες στους 3 ασθενείς. Παρατηρήθηκε στο 50% σημαντική ανταπόκριση, στο 25% μέτρια ανταπόκριση και στο 25% καμία ανταπόκριση.²⁸

Χειρουργικές θεραπείες

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες η χειρουργική θεραπεία είναι μια αρκετά συχνή και αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος για την ΔΙ καθώς οι περισσότερες άλλες μη-χειρουργικές μέθοδοι σπάνια οδηγούν σε μακροπρόθεσμη ίαση.⁶

Είναι πολύ δύσκολο να συγκριθούν οι χειρουργικές μέθοδοι λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου, των πολυάριθμων χειρουργικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται ευρέως όπως και λόγω των μεταβλητών στοιχείων που αναφέρονται στην βιβλιογραφία.⁵³

Οι χειρουργικές μέθοδοι προσφέρουν άμεση ανακούφιση από τον πόνο, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών έχουν ικανοποιητικά αισθητικά και λειτουργικά αποτελέσματα και βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Με βάση στοιχεία στην βιβλιογραφία η ανοχή και η ικανοποίηση των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση για την ΔΙ είναι εξαιρετικά υψηλή, καθώς 80-90% θα μπορούσαν να υποστούν την ίδια χειρουργική επέμβαση αν χρειαζόταν.^{46,54,55}

Αντιμετώπιση μεμονωμένων βλαβών ΔΙ

Σε ασθενείς σταδίου κατά Hurley I & II μπορούν να εφαρμοστούν οι "layingopen" τεχνικές τις οποίες περιλαμβάνουν την τεχνική deroofing⁵², την τοπική χειρουργική εκτομή, το CO₂laser και την ηλεκτροχειρουργική⁵⁶ (Πίνακας 1).

Ευρεία χειρουργική εκτομή

Σε σοβαρή νόσο σταδίου ΙΙΙ κατά Hurley με σχηματισμό κοιλοτήτων που επικοινωνούν μεταξύ τους και δημιουργία ίνωσης εφαρμόζεται εκτεταμένη χειρουργική αφαίρεση της πάσχουσας περιοχής και των υποκείμενων ιστών (Εικόνα 6).

Η ευρεία χειρουργική εκτομή αποτελεί θεραπεία εκλογής σε σοβαρή νόσο, όπου η φαρμακευτική θεραπεία, η οποία αποτελεί αποκλειστικά προσωρινή και παρηγορητική λύση αποσκοπεί στην ανυφλεγμονώδη προεγχειρητική προετοιμασία της περιοχής, στην ελαχιστοποίηση της χειρουργικής εκτομής και στην ταχύτερη μετεγχειρητική ανάρρωση με το καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα (Πίνακας 2).⁵⁷ Ο Rompel & συν. σε μία μελέτη με 106 ασθενείς έδειξαν ότι ο τρόπος της αποκατάστασης δεν έχει καμία επίδραση στην υποτροπή μετά την χειρουργική επέμβαση και θα πρέπει να επιλέγεται με βάση το μέγεθος και τη θέση της περιοχής που αφαιρείται.^{29,42}

Επούλωση κατά δεύτερο σκοπό

Η επούλωση κατά δεύτερο σκοπό είναι παλιά γνώση,⁵⁸ πριν την εφαρμογή των κρημνών και των μοσχευμάτων και αποτελεί μέθοδο εκλογής για πολλούς.⁵⁹ Αν η επούλωση κατά δεύτερο σκοπό συγκριθεί με τη χρήση δερματικού κρημνού φαίνεται ότι οι ασθενείς προτιμούν την πρώτη μέθοδο.⁶⁰ Θεωρείται άριστη επιλογή δίνοντας σε ορισμένες θέσεις άριστα και σε άλλες ικανοποιητικά αισθητικά αποτελέσματα. Απαιτείται ωστόσο η υπομονή και η συνεργασία του ασθενή.

Πρόωρη σύγκλειση

Λιγότερο εκτεταμένες βλάβες και συγκεκριμένες

Πίνακας 1	"Laying open" τεχνικές				
	Τεχνικές	Αριθμός ασθενών/ επεμβάσεων/βλαβών	Υποτροπή (%)	Χρόνος παρακολούθησης	Βιβλιογραφία
	Αποκάλυψη οροφής	88 επεμβάσεις	17	34 μήνες	van der Zee et al.
	Παροχέτευση	100 βλάβες (PIH) 87 βλάβες (SIH)	70 21	1-7 έτη (μέσος όρος 3) 1 έτος	Mandal and Watson Bieniek et al.
	CO ₂ laser	185 βλάβες 34 ασθενείς 24 ασθενείς	1 12 8	1 -19 έτη 34.5 μήνες (7-87 μήνες) 27 μήνες (15-47 μήνες)	Hazen and Hazen Lapins et al. Lapins et al.
	Ηλεκτροχειρ/κή	—	14	16 ημέρες (15-21 ημέρες)	Aksakal and Adisen
PIH: Primary closure (πρώιμη σύγκλειση) SIH: Secondary intension healing (επούλωση κατά δεύτερο σκοπό)					



Εικόνα 6 – Ευρεία χειρουργική εκτομή (αρχείο Χρύσας Ζησίμου).

ανατομικές περιοχές επιτρέπουν την πρώιμη σύγκλειση. Το κύριο μειονέκτημα της τοπικής χειρουργικής εκτομής και πρώιμης σύγκλεισης είναι ο κίνδυνος της υποτροπής.⁴⁶

Αποκατάσταση με δερματικά μοσχεύματα

Η αποκατάσταση με δερματικά μοσχεύματα μερικού πάχους είτε άμεσα είτε μετά από 10-14 ημέρες αποτελεί μια κοινά αποδεκτή μέθοδο.^{54,61}

Αποκατάσταση με δερματικά μοσχεύματα και V.A.C.

Η ταυτόχρονη εφαρμογή συσκευής συνεχούς αρνητικής πίεσης οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα με ταχύτερη επούλωση.⁶²

Αποκατάσταση με δερματικούς κρημνούς

Η εφαρμογή κρημνών για αποκατάσταση αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή σε υποτροπιάζουσα νόσο μειώνοντας δραστικά το χρόνο επούλωσης.⁶³

Συνδυαστικές χειρουργικές τεχνικές - “Star-like” technique

Η συγκεκριμένη τεχνική ανακαλύφθηκε από τους Bienek & συν. και αποτελεί μια τεχνική γρήγορης επούλωσης. Είναι συνδυαστική μέθοδος αποκατάστασης, συνδυάζοντας τη μερική συρραφή (PIH) και την επούλωση κατά δεύτερο σκοπό (SIH) στη μασχαλιαία χώρα μειώνοντας έτσι την περιοχή επούλωσης από 50% σε 80%.⁵⁵

Πίνακας 2	Τρόποι αποκατάστασης μετά χειρουργική επέμβαση και ποσοστά υποτροπής				
	Τεχνικές	Αριθμός χειρουργικών επεμβάσεων	Ποσοστό υποτροπής	Χρόνος παρακολούθησης	Βιβλιογραφία
	Επούλωση κατά δεύτερο σκοπό	90	24,5	1 έτος	Bieniek A, 2013
	Πρόωση σύγκλειση	92	34%	1-5 έτη	Van Rappard DC, 2012
	Μοσχεύματα	367 24 (NPWT)	33% 20.9%	1 -19 έτη n.d.	Bohn J, 2001 Chen E, 2011
	Κρημνοί	50	18,75%	Μέσος όρος 2 έτη	Alharbi Z, 2012
	~ 20-30%				

Τεχνική Deroofing

Αποτελεί μια γρήγορη και αποτελεσματική χειρουργική τεχνική, κατάλληλη να εφαρμοστεί σε σταθερές υποτροπιάζουσες βλάβες ΔΙ, σταδίου κατά Hurley I & II.⁶⁴ Λόγω της χρήσης ηλεκτροχειρουργικού βρόγχου επιτυγχάνεται ικανοποιητική αιμόσταση.

Χρησιμοποιώντας μια ηλεκτροχειρουργική συσκευή ισχύος 35 Watt, η οποία είναι εφοδιασμένη με ένα βρόγχο γίνεται χειρουργική αφαίρεση της οροφής των βλαβών, απόξεση του δαπέδου και πλήρης απομάκρυνση του περιεχομένου των βλαβών με τη βοήθεια ενός ξέστρου. Η περιοχή διερευνάται προσεκτικά για τυχόν εναπομείναντα επικοινωνούντα συρίγγια. Η επούλωση του τραύματος γίνεται κατά δεύτερο σκοπό (Εικόνα 7). 17% από τις βλάβες όπου εφαρμόστηκε η τεχνική deroofing υποτροπίασαν μετά από 4,6 μήνες.⁶⁴ 88% από τις βλάβες δεν παρουσίασαν υποτροπή μετά από παρακολούθηση 34 μηνών.⁵⁸

CO₂ laser

Το CO₂ laser στοχεύει στην εντοπισμένη ριζική εξαχνωση όλων του οξιδίων, αποστημάτων και συριγγίων αφήνοντας ανέπαφους υγιείς ιστούς μεταξύ των αλλοιώσεων.^{65,66}

Η τεχνική περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1987.⁶⁷ Οι Sherman και Reid δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους χρησιμοποιώντας την τεχνική του CO₂ laser σε 11 περιπτώσεις.^{68,69} Πρόσφατα σε μια μελέτη με 61 ασθενείς αποδείχτηκε αποτελεσματική η συγκεκριμένη τεχνική του CO₂laser.⁶⁶

Η περιοχή που επιλέγεται εξαχνώνεται με τη δέσμη του laser. Οι νεκρωμένοι ιστοί απομακρύνονται με γάζα εμποτισμένη με NaCl 0.9%.



Εικόνα 7 – Τεχνική Deroofing (Αρχείο Χρύσας Ζησίμου).

Χρησιμοποιείται η τεχνική του Scanner, continuous-mode, 20-50 Watt, spotsize 3-6mm και ρύθμιση της απόστασης στα 12,5 ή 18cm. Η εξαχνωση φτάνει έως το βαθύ υποδόριο λίπος ή έως την περιτονία. Μετά την εφαρμογή καλύπτεται το αποξεσθέν σπ-μείο με ειδικές γάζες που δεν κολλάνε στο τραύμα και επιτρέπουν την παροχέτευση εξιδρωματικών υγρών, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό εφελκίδων και την αποξήρανση του τραύματος. Διατηρούν υγρό περιβάλλον πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες και διευκολύνοντας τη μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων επιταχύνουν την επούλωση κατά 50%.

Έχουν δημοσιευτεί τα εξής ποσοστά υποτροπής χρησιμοποιώντας την τεχνική του CO₂laser: 2/18566, 2/969, 2/2449, 1/765 και 4/3471 ασθενείς.

ΠΗΓΕΣ ΦΩΤΟΣ

Οι πηγές φωτός αναφέρονται ως πειραματικές θεραπείες στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, διότι οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί για τη ΔΙ είναι λίγες και με μικρό αριθμό ασθενών. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των πηγών φωτός στη θεραπεία της διαπυκτικής ιδρωταδενίτιδας.⁶

Έντονο παλμικό φως (Intense Pulse Light, IPL)

Η εφαρμογή έντονου παλμικού φωτός σε ανατομικές περιοχές όπου συνήθως εμφανίζονται βλάβες ΔΙ στοχεύει στη μείωση των εξάρσεων κυρίως μέσω της μείωσης της τριχοφυΐας.⁶ Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με τη δράση του έντονου παλμικού φωτός για τη διαπυκτική ιδρωταδενίτιδα.

Βελτίωση παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς, οι οποίοι πραγματοποίησαν έξι συνεδρίες έντονου παλμικού φωτός (μήκος κύματος 550nm) με μεσοδιαστήματα 15 έως 20 ημερών.⁷² Η εφαρμογή οκτώ συνεδριών έντονου παλμικού φωτός (μήκος κύματος 420nm) με συχνότητα δύο ανά εβδομάδα σε 18 ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα 55% βελτίωση της νόσου στην πλευρά όπου εφαρμόστηκε συγκριτικά με την αντίθετη. Έπειτα από ένα έτος η βελτίωση παρέμενε σε ποσοστό ίσο με 33%.⁷³

Ο Fadel εφάρμοσε σε 11 ασθενείς δύο συνεδρίες έντονου παλμικού φωτός (μήκος κύματος 630 nm) στις περιοχές με βλάβες διαπυκτικής ιδρωταδενίτιδας με μέγιστο χρονικό διάστημα 6 μήνες. Στη

μία πλευρά του σώματος προηγήθηκε επάλειψη με niosomalmethylene-blue-gel, ενώ στην άλλη πλευρά όχι. Παρατηρήθηκε μείωση των βλαβών της νόσου κατά 77,3% στις περιοχές που προηγήθηκε επάλειψη με niosomalmethylene-blue-gel και κατά 44,1% στις περιοχές που δεν προηγήθηκε επάλειψη. Επιπροσθέτως η ανταπόκριση ήταν ταχύτερη και χρειάστηκε μικρότερος αριθμός συνεδριών στις περιοχές με επάλειψη niosomalmethylene-blue-gel. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση του niosomalmethylene-blue-gel, καθώς και στη διευκόλυνση της βαθύτερης διείσδυσης του έντονου παλμικού φωτός.⁷⁴

Φωτοδυναμική θεραπεία

Αντικρουόμενα είναι τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με τη φωτοδυναμική θεραπεία για τη ΔΙ.

Η εφαρμογή φωτοθεραπείας για τέσσερις συνεδρίες (μήκος κύματος 635nm) με μεσοδιαστήματα 1 έως 2 εβδομάδων μετά από εφαρμογή διαλύματος 20% 5-αμινολεβουλινικού οξέος οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της διαπυντικής ιδρωταδενίτιδας σε δύο μελέτες 5 και 12 ασθενών αντίστοιχα^{75,76} και σε πλήρη ή σχεδόν πλήρη ύφεση σε μία ακόμη μελέτη 4 ασθενών (μήκος κύματος 407-420nm).⁷⁷

Αντιθέτως ελάχιστη βελτίωση παρατηρήθηκε σε μία μελέτη 5 ασθενών στην οποία εφαρμόστηκαν τέσσερις συνεδρίες φωτοθεραπείας (μήκος κύματος 570-670 nm) με επάλειψη διαλύματος 20% 5-αμινολεβουλινικού οξέος με μεσοδιαστήματα 2 εβδομάδων.⁷⁸

ΑΛΛΑΓΗ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΖΩΗΣ (LIFE-STYLE)

Παχυσαρκία και απώλεια βάρους

Η παχυσαρκία παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΔΙ και έχει φανεί να συνδέεται με τη σοβαρότητα της νόσου.^{6,79-84}

Σε έρευνα που διεξήχθη στη Γερμανία και αφορούσε 106 ασθενείς, 51,6% των ασθενών ήταν υπέρβαροι και 25,1% παχύσαρκοι.⁸⁵ Αντίστοιχα σε έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην οποία συμμετείχαν 134 ασθενείς, το 77% των ανδρών και το 69% των γυναικών ήταν υπέρβαροι, ενώ το 26% των ανδρών και το 33% των γυναικών ήταν παχύ-

σαρκοί.⁸⁶ Ποσοστά παχυσαρκίας μεγαλύτερα του 75% έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες.^{87,88}

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας που διεξήχθη στη Γαλλία και συμπεριλάμβανε 302 ασθενείς,⁸⁹ ενώ σε μελέτη στη Σουηδία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου μόνο στις γυναίκες.⁹⁰

Η παχυσαρκία μπορεί να παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου μέσω αρκετών προτεινόμενων μηχανισμών. Αναλυτικότερα, στους ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος δημιουργεί πύκνωση του δέρματος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συνθηκών τριβής, διαβροχής και απόφραξης. Η επαφή διαφόρων περιοχών του δέρματος μπορεί να πυροδοτήσει την υπερκεράτωση και την απόφραξη του τριχικού θυλάκου μέσω της αποβολής της επιδερμίδας. Η ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας στο εσωτερικό του τριχικού θυλάκου οδηγεί στη μείωση της διαμέτρου του πόρου του τριχοσμηγματογόνου μονάδας και τελικά στην απόφραξή της.⁸¹

Η παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί με διαταραχές στην παραγωγή, στον μεταβολισμό και στη δράση της συνδετικής σφαιρίνης των στεροειδών του φύλου και αυξημένη στάθμη των ανδρογόνων. Το γεγονός αυτό μπορεί να συμβάλλει στην πάχυνση του στελέχους της τρίχας και στην απόφραξη του τριχικού θυλάκου.⁹¹

Ύφεση της νόσου έχει αναφερθεί έπειτα από απώλεια σωματικού βάρους είτε λόγω δίαιτας⁹² είτε μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση.^{93,94} Συνεπώς στους υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς με διαπυντική ιδρωταδενίτιδα έχει λογική η σύσταση της απώλειας σωματικού βάρους και για τη ΔΙ και ως γενικό μέτρο καλύτερης υγείας.

Κάπνισμα και διακοπή καπνίσματος

Μελέτες παρατήρησης έχουν καταδείξει πολύ μεγάλη συχνότητα καπνιστών (έως 90%) σε ασθενείς πάσχοντες από ΔΙ. Ο Wiltz αναφέρει πως 70% των ασθενών με βλάβες στην περιπρωκτική περιοχή ήσαν καπνιστές,⁹⁵ ενώ ο Breitkopf 85% των ανδρών και 84% των γυναικών σε δείγμα 149 πασχόντων.⁹⁶ Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη στη Γερμανία, η συχνότητα των καπνιστών μεταξύ των ασθενών ανήλθε στο 88,9%, ενώ μόνο το 6,4% των ασθενών δεν είχε καπνίσει ποτέ.⁹⁷ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο αναδρομικών ερευνών που διεξή-

χθσαν στη Γαλλία, υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης της ΔΙ και του καπνίσματος με σχετικό κίνδυνο.^{12,55,89}

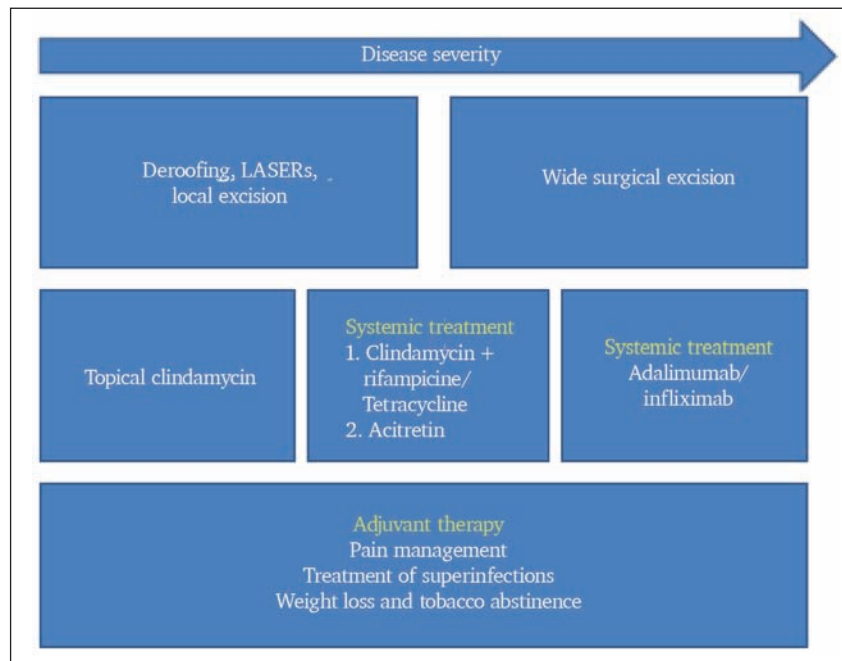
Όσον αφορά στην συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της σοβαρότητας της διαπυτυκικής ιδρωταδενίτιδας, σε μελέτη 249 ασθενών ο βαθμός σοβαρότητας της νόσου διέφερε σημαντικά μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών, ενώ δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πρώην καπνιστών και των δύο υπόλοιπων ομάδων.⁹⁰ Αντιθέτως σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης που διεξήχθη στη Γαλλία, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της σοβαρότητας της νόσου,⁹⁸ ενώ σε μελέτη που πραγματοποίησε ο Vazquez δεν τεκμηριώθηκε η συσχέτιση στην πολυμεταβλητή ανάλυση.⁹⁹

Η νικοτίνη αποτελεί την κύρια τοξίνη στον καπνό του τσιγάρου. Τα επίπεδα της νικοτίνης στον ορό κυμαίνονται μεταξύ 50nm έως 500nm,¹⁰⁰ ενώ τα επίπεδά της στον ιδρώτα αγγίζουν τα 150nm.¹⁰¹ Επίσης η νικοτίνη μπορεί να ανιχνευθεί στον ιδρώτα ακόμα και 7 μέρες μετά το κάπνισμα ενός μόνο τσιγάρου.¹⁰² Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την πληθώρα των ιδρωτοποιών αδένων στις παρυφάνειες περιοχές οδηγεί στην παρουσία της νικοτίνης σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από οποια-

δήποτε άλλη περιοχή του δέρματος. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί η κατανομή των βλαβών στην διαπυτυκική ιδρωταδενίτιδα, καθώς και η αλληλεξάρτηση με την εφίδρωση.⁸¹ Η νικοτίνη φαίνεται ότι προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση, ιδιαίτερα παρουσία μαστοκυττάρων και ουδετεροφίλων. Και οι δύο αυτοί τύποι κυττάρων εντοπίζονται σε πρώιμες βλάβες της διαπυτυκικής ιδρωταδενίτιδας.¹⁰³

Η ακετυλχολίνη παράγεται σε μεγαλύτερες ποσότητες από τις φυσιολογικές από τα κύτταρα της χοάνης του τριχοθυλακίου σε ασθενείς με ΔΙ.¹⁰⁴ Επίσης οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης εντοπίζονται σε κύτταρα, όπως είναι τα κερατινοκύτταρα, τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων, τα μαστοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΔΙ.¹⁰⁵

Σε μία βιβλιογραφική αναφορά καταγράφεται σημαντική βελτίωση στην πορεία νόσου δύο ασθενών έπειτα από τη διακοπή του καπνίσματος.¹⁰⁶ Έτσι παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί η επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στην κλινική πορεία των ασθενών, συστήνεται στα πλαίσια και της γενικότερης κλινικής πρακτικής οι ασθενείς να ενθαρρύνονται να διακόψουν το κάπνισμα.⁸⁹



Εικόνα 8 – Οι θεραπευτικές επιλογές στη ΔΙ (Από: Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:619-44, με άδεια αναδημοσίευσης)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται η επιλογή της θεραπείας για τη ΔΙ να βασίζεται στον υποκείμενο αντίκτυπο που έχει η νόσος στον/στην ασθενή καθώς και την αντικειμενική σοβαρότητα της νόσου. Προτάθηκε η αντιμετώπιση να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, όπου ο κάποιος τύπος χειρουργικής αντιμετώπισης έχει θέση σε κάθε στάδιο της ΔΙ, ενώ τα συστηματικά αντιβιοτικά συστήνονται για την ενεργή φλεγμονώδη νόσο και ακολουθεί ο βιολογικός παράγοντας adalimumab για την μέτρια έως σοβαρή ενεργό διαπυητική ιδρωταδενίτιδα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατική συστηματική θεραπεία. Σημαντικά είναι τα συνοδά μέτρα όπως η απώλεια βάρους και η διακοπή του καπνίσματος (Εικόνα 8). Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση της ΔΙ είναι πολυδιάστατη και βασίζεται σε μια σφαιρική θεώρηση του ασθενούς και του τρόπου ζωής του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:397-408.
- Hidradentitis Suppurativa Foundation (HSF). Second International Conference on hidradenitis suppurativa, San Francisco, CA, March 5, 2009. Available from: www.hs-foundation.org. [Accessed May 02, 2013].
- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:985-98.
- Dessinioti C, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa. In: Katsambas A, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme A (eds). *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer 2015, pp: 411-22.
- Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familia bening pemphigus: surgical approach. In Roenigh RRH, ed. *Dermatologic Surgery*. Marcel Dekker, New York, 1989:729-39.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:619-44.
- Boer J, Jemec GB. Resorcinolpeels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:36-40.
- Cassano N, Alessandrini G, Mastrolonardo M, et al. Peeling agents: toxicological and allergological aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13:14-23.
- Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983; 22: 325-28.
- Jemec GBE, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis suppurativa. Springer, Berlin, Heidelberg 2006; 150-60.
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:971-4.
- Maxwell IH. Partial removal of bound transfer RNA from polysomes engaged in protein synthesis in vitro after addition of tetracycline. *Biochim Biophys Acta* 1967; 138:337-46.
- Geigenmuller U, Nierhaus KH. Tetracycline can inhibit tRNA binding to ribosomal P site as well as to the A site. *Eur J Biochem* 1986; 161:723-6.
- Bettoli V, Zauli S, Borghi A, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne in versa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:125-6.
- Mendonna CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154:977-8.
- Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; 219:148-54.
- Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, et al. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219:143-7.
- Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 222:49-58.
- Nybzak H, Jemec GBE. Immunosuppressive therapy in hidradenitis suppurativa. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden J (eds) *Hidradenitis suppurativa*. Springer Berlin Heidelberg, 2006; p 138-40.
- Brocard A, Drino B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1146-52.
- Brocard A, Knol AC, Khammari A, et al. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology* 2007; 214:325-7.
- Van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 223:169-73.
- Soria A, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009; 218: 134-35.
- Meixner D, Schneider S, Krause M et al. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 189-96.
- Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* 2011; 164: 170-75.
- Matusiak L, Bieniek A, Szepletowski JC. Acitretin in hidradenitis suppurativa treatment - own experiences. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 356-57.
- Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40:73-6.
- Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horvath B. Sy-

- stemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168: 243-52.
29. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:17-23.
 30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2007; 156:51-6.
 31. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2008; 158:567-72.
 32. Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:595-600.
 33. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004; 15:280-94.
 34. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: an evidence-based review. *Dermatol Clin* 2010; 28:511-24.
 35. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21201>. [assessed September 19, 2015]
 36. Kimball AB, Kerdel F, Adams D et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:846-55.
 37. Alexa B Kimball, Christos C Zouboulis, April W Armstrong, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from First 12 Weeks of PIONEER I, a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Poster presented at the 44th Annual ESDR Meeting, Copenhagen, Denmark, 10-13 September 2014.
 38. Gregor BE Jemec, Alice Gotlieb, Seth Forman, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results From PIONEER II, a Phase 3 Randomized Placebo-controlled Trial. Poster presented at the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, CA, March 20-24, 2015.
 39. April Armstrong, Brett Pinsky, Murali Sundaram, et al. Adalimumab Improves Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS): Results from the First 12 Weeks of PIONEER II. Poster presented at the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, California, March 20-24, 2015.
 40. Alexandra B Kimball, Brett Pinsky, Ziqian Geng, et al. Adalimumab is Associated with Reduced Skin Pain in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS): Results from the First 12 Weeks of PIONEER II. Poster presented at the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, California, March 20-24, 2015.
 41. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011; 165:391-98.
 42. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K et al. S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa (ICD-10 L73.2). *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(Suppl. 5): S1-S31.
 43. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:205-17.
 44. Paradelo S, Rodrviguez-Lojo R, Fernandez-Torres R, Arivalo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2012; 23:278-83.
 45. Mekkes JR, Bos JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2008; 158:370-4.
 46. van Rappard DC, Leenarts MF, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2012; 23:284-9.
 47. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 205-217
 48. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010; 146:501-4.
 49. Lee RA, Dommasch E, Treat J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:565-73.
 50. Pelekanou A, Kanni T, Savva A, et al. Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa: results from an open-label phase II prospective trial. *Exp Dermatol*. 2010; 19:538-40.
 51. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannidos D. Etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89:82-3.
 52. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:911-14.
 53. Mof of the axillary lesion. *J Natl Med Assoc* 1980; 72:237-43.
 54. Bohn J, Svensson H. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa.
 55. Bienek A, et al *Dermatol Sina*. 2010; 36:1998-2004.
 56. Mullins J. Hidradenitis suppurativa. In Conn J, ed. *Current Therapy*. WB Saunders, Philadelphia, 1972: 592-93.
 57. Shaughnessy DM, Greminger RR, Margolis IB et al. Hidradenitis suppurativa. A plea for early operative treatment. *JAMA* 1972; 222:320-21.

58. Ariyan S, Krizek TJ. Hidradenitis suppurativa of the groin, treated by excision and spontaneous healing. *Plast Reconstr Surg* 1976; 58:44-47.
59. Banerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1992; 79:863-66.
60. Morgan WP, Harding KG, Hughes LE. A comparison of skin grafting and healing by granulation, following axillary excision for hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 1983; 65:235-36.
61. Conway H, Stark RB, Climo S et al. The surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa. *Surg Gynecol Obstet* 1952; 95:455-64.
62. Calibre C, Bouhanna A, Salmin JP et al. [Axillary hidradenitis suppurativa: A single-stage surgical treatment.]. *Ann Chir Plast Esthet* 2013; 58:670-75.
63. Gorkisch K, Boese-Landgraf J, Vaubel E. [Hidradenitis suppurativa-treatment with myocutaneous island flap or the traditional method]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1984; 16:135-38.
64. van Hattem S, Spoo JR, Horvath B et al. Surgical treatment of sinuses by deroofting in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2012; 38:494-97.
65. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:465-69.
66. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg* 2010; 36:208-13.
67. Dalrymple JC, Monaghan JM. Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br J Surg* 1987; 74:420.
68. Sherman AI, Reid R. CO₂ laser for suppurative hidradenitis of the vulva. *J Reprod Med* 1991; 36:113-17.
69. Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO₂ laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol* 1994; 131: 551-56.
70. Madan V, Hindle E, Hussain W et al. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe urogenital fistula (EB), Ali SD, Kurtz LH. Hidradenitis suppurativa: review of the literature and management hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 2008; 159:1309-14.
71. Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:280-85.
72. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, et al. Unconventional use of intense pulsed light. *Biomed Res Int* 2014; 2014:618206.
73. Highton L, Chan WY, Khwaja N, et al. Treatment of hidradenitis suppurativa within intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128:459-65.
74. Fadel MA, Tawfik AA. New topical photodynamic therapy for treatment of hidradenitis suppurativa using methylene blue niosomal gel: a single-blind, randomized, comparative study. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40:116-22.
75. Andino Navarrete R, Hasson Nisis A, Parra Cares J. Effectiveness of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of hidradenitis suppurativa: a report of 5 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:614-7.
76. Schweiger ES, Riddle CC, Aires DJ. Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: preliminary results. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:381-6.
77. Gold M, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:S32-5.
78. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, et al. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy: report of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:e235-6.
79. Slade D, Powell B, Mortimer P. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003; 56:451-61.
80. Wiseman M. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004; 17:50-4.
81. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008; 17:455-6; discussion 457-72.
82. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, et al. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1144-50.
83. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, et al. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2014; 171:819-24.
84. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, et al. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:460-7.
85. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000; 26:638-43.
86. Harrison BJ, Read GF, Hughes LE. Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1988; 75:972-5.
87. Edlich RF, Silloway KA, Rodeheaver GT, et al. Epidemiology, pathology and treatment of axillary hidradenitis suppurativa. *J Emerg Med* 1986; 4:369-78.
88. Anderson DK, Perry AW. Axillary hidradenitis. *Arch Surg* 1975; 110:69-72.
89. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:596-601.
90. Sartorius K, Emtestam L, Jemec et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009; 161:831-9.
91. Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 1995; 133:254-8.
92. Boer J. Resolution of hidradenitis suppurativa after weight loss by dietary measures, especially on frictional locations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015.

93. Thomas CL, Gordon KD, Mortimer PS. Rapid resolution of hidradenitis suppurativa after bariatric surgical intervention. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39:315-7.
94. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, et al. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2014; 94:553-7.
95. Wiltz O, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL et al. Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:731-4.
96. Breitkopf C, Bockhorst J, Lippold A. Pyoderma fistulans sinifica (Akne inversa) und Rauchgewohnheiten. *Z Hautkr* 1995; 70:332-4.
97. König A, Lehman C, Rompel R, et al. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999; 198: 261-4.
98. Canoui-Poitine F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:51-7.
99. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013; 133:97-103.
100. Alkondon M, Pereira EF, Almeida LE, et al. Nicotine at concentrations found in cigarette smokers activates and desensitizes nicotinic acetylcholine receptors in CA1 interneurons of rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2000; 39:2726-39.
101. Kintz P, Henrich A, Cirimele V, et al. Nicotine monitoring in sweat with a sweat patch. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl* 1998; 705:357-61.
102. Balabanova S, Krupinski M. Detection of nicotine in eccrine sweat after stimulation of sweat glands during nicotine withdrawal. *Hautarzt* 1995; 46:255-8.
103. Sellheyer K, Krahel D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol* 2005; 44:535-40.
104. Hana A, Bookin D, Henrich C, et al. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci* 2007; 25:2214-20.
105. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, et al. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res* 2007; 39:125-35.
106. Simonart T. Hidradenitis suppurativa and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2009; 62:149-50.

Αλληλογραφία: X. Ζησίμου

Δερματολογική Κλινική

Νοσοκομείο Α. Συγγρός

email: zisimouchrisa@gmail.com

Πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες: Νεώτερα δεδομένα στην ταξινόμηση και αιτιοπαθογένεια

Χασάπη Β.

Στρατηγός Α.

Αντωνίου Χρ.

Δερματολογική Κλινική ΕΣΥ, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Α' Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Α' Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Περίληψη

Οι πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες περιλαμβάνουν μια ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από μόνιμη καταστροφή του τριχικού θυλάκου και μη αναστρέψιμη απώλεια τριχών. Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η απώλεια των αρχέγονων κυττάρων του τριχικού θυλάκου είναι ο κύριος λόγος της μόνιμης αλωπεκίας. Τα επιθηλιακά βλαστικά κύτταρα της περιοχής "bulge" καταστρέφονται λόγω φλεγμονής στα πλαίσια αυτοάνοσης νόσου. Αυτή η ομάδα νόσων περιλαμβάνει ξεχωριστές υποομάδες που χαρακτηρίζονται από τον τύπο της περιθυλακικής φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης. Για καμία μορφή πρωτοπαθούς ουλωτικής αλωπεκίας δεν είναι με ακρίβεια γνωστό το αίτιο έλξης αυτής της διήθησης.

Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι πρόσφατες απόψεις για την αιτιοπαθογένεια των πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών. Στους σύγχρονους μηχανισμούς περιλαμβάνονται η κατέρριψη του ανοσολογικού προνομίου, η μειωμένη ικανότητα αυτοδιατήρησης των βλαστικών κυττάρων, επαγωγή αυτοάνοσας και προφλεγμονωδών κυτοκινών, προγραμματισμένη απώλεια οργάνου, αυξημένη απόπτωση, νευρογενής φλεγμονή, απορρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και δυσλειτουργία του σηματοδότη αδένα, περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες.

Η βαθύτερη γνώση της παθοβιολογίας των πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών φαίνεται να είναι ουσιαστικής σημασίας για την ταυτοποίηση προγνωστικών δεικτών και περισσότερο αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας για τη διαχείριση αυτών των κοσμητικά και ψυχοκοινωνικά επώδυνων νόσων.

Primary Cicatricial Alopecias: Recent Data in Classification and Aetiopathogenesis

Chasapi V., Stratigos A., Antoniou Ch.

Summary

Primary cicatricial alopecias (PCA) encompass a diverse group of disorders characterized by permanent destruction of the hair follicle and irreversible hair loss. It is now widely accepted that the loss of hair follicle stem cells is the main reason for permanent alopecia. The epithelial stem cells located in the bulge region of the hair follicle are destroyed as a result of inflammatory mechanisms in the context of autoimmune disease. This group of permanent hair loss disorders can be classified into distinct subgroups, characterized by the predominant perifollicular inflammatory cell type. In none of these PCA forms do we know exactly why hair follicles begin to attract such an infiltration.

In the present paper, recent advances in understanding of PCA are reviewed, especially focusing on current insights into the aetiopathogenesis. Currently suggested mechanisms underlying PCA include collapse of immune privilege of stem cells, impaired stem cell self-maintenance, enhanced autoimmunity by pro-inflammatory cytokines, programmed organ deletion, increased apoptosis, neurogenic inflammation, environmental and genetic factors.

Recent data indicates the association between lipid metabolism dysregulation and PCA development implying an important role of the sebaceous gland dysfunction in the aetiopathogenesis.

A more in-depth understanding of PCA pathobiology appear to be the essential prerequisite for achieving major progress in identifying prognostic markers for specific PCA entities, for elucidating more effective strategies to manage these commonly painful, and both cosmetically and psychosocially disruptive disorders.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες, ταξινόμηση, αιτιοπαθογένεια.

KEY WORDS • Primary cicatricial alopecia, classification, aetiopathogenesis.

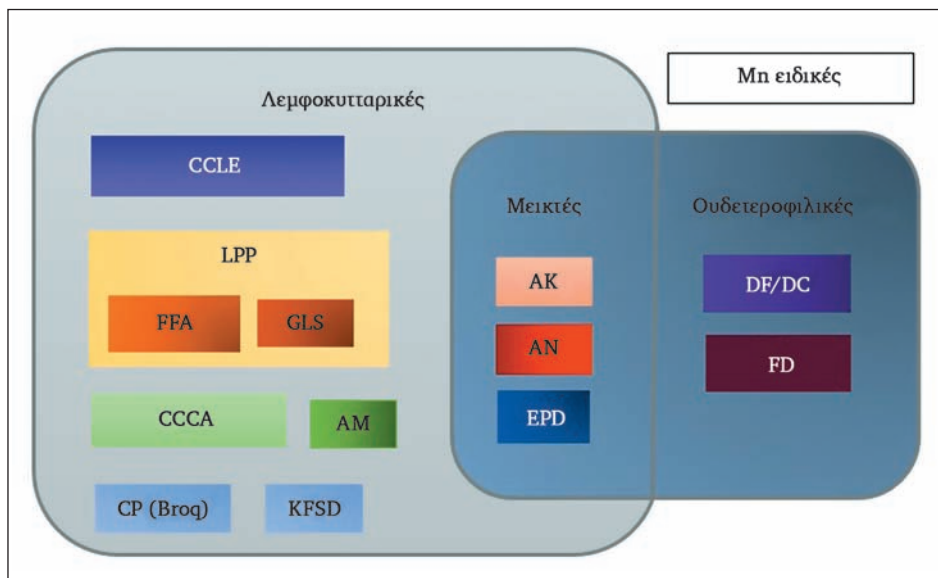
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ουλωτικές αλωπεκίες αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα νόσων, όπου ο τριχικός θύλακος είναι ο κύριος στόχος φλεγμονής, η οποία οδηγεί στην μόνιμη καταστροφή του, με αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη απώλεια τριχών και ουλοποίηση των προσβαλλομένων περιοχών.¹⁻⁵ Η κυριότερη τυπική κλινική εκδήλωση στην ουλωτική αλωπεκία είναι η απώλεια των ορατών θυλακικών ανοιγμάτων (στομίων) στην ουλωτική περιοχή. Το σημαντικότερο και εμφανέστερο ιστοπαθολογικό εύρημα σε μια πλήρως εγκατεστημένη βλάβη είναι η αντικατάσταση των δομικών στοιχείων της θυλακικής μονάδας από ινώδη ιστό και υαλινοποιημένο κολλαγόνο.^{6,7}

Στις ουλωτικές αλωπεκίες η απώλεια τριχών μπορεί να συμβαίνει σαν πρωτοπαθές γεγονός, όταν ο τριχικός θύλακος αποτελεί τον κύριο στόχο της νόσου (**πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες**) ή σαν δευτεροπαθές γεγονός, όταν ο τριχικός θύλακος ενεργεί σαν "αθώος θεατής" κατά τη διάρκεια νόσων, οι οποίες διαδράμουν εκτός της θυλακικής μονάδας και προκαλούν γενικότερη καταστροφή στο τριχωτό κεφαλή, η οποία ατυχώς προσβάλλει και τον τριχικό θύλακο (**δευτεροπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες**).²⁻⁵ Μόνιμη απώλεια τριχών μπορεί να συμβεί και στα τελικά στάδια ορισμένων μη ουλωτικών αλωπεκιών (ανδρογενετική αλωπεκία, γυροειδής αλωπεκία) οι οποίες ονομάζονται **διφασικές αλωπεκίες**⁸ (Πίνακας 1).

Πίνακας 1	Ταξινόμηση ουλωτικών αλωπεκιών		
	Πρωτοπαθείς	Δευτεροπαθείς	Διφασικές
	Λεμφοκυτταρικές - Θυλακικός λειχήνας ✓ Κλασσικός θυλακικός λειχήνας ✓ Πρόσθια ινωτική αλωπεκία ✓ Σύνδρομο Graham Little Picardi - Ψευδογυροειδής αλωπεκία (Brocq) - Χρόνιος δερματικός ερυθρηματώδης λύκος - Κεντρική φυγόκεντρος αλωπεκία - Θυλακική βλεννίωση - Αποψιλωτική ακανθωτή θυλακική υπερκεράτωση Ουδετεροφιλικές - Αποψιλωτική θυλακίτις - Διαχωριστική κυτταρίτις/θυλακίτις Μικτές - Χηλοειδής ακμή - Νεκρωτική ακμή/θυλακίτις - Διαβρωτική φλυκταινώδης δερματοπάθεια Μη ειδικές	Εξωγενείς παράγοντες - Ακτινοθεραπεία - Εγκαύματα - Φάρμακα Κακοήθειες - Λοιμώξεις - Μύκητες - Βακτήρια - Ιοί Ανοσολογικές αντιδράσεις - Σαρκοείδωση - Λιποειδική νεκροβίωση - Εντοπισμένη σκληροδερμία N. μοσχεύματος έναντι ξενιστή - Ψωρίαση Πομφολυγώδη νοσήματα - Πομφολυγώδης επιδερμόλυση - Ουλωτικό πεμφιγοειδές Αμαρτώματα - Οργανοειδής σπίλος Διάφορα - Λιποιδηματώδης αλωπεκία	Τελικού σταδίου μη ουλωτικές αλωπεκίες - Αλωπεκία από έλξη - Τριχοτυλλομανία - Γυροειδής αλωπεκία - Ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία.

Εικόνα 1 – Ταξινόμηση πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών/Classification of PCA.



Στις πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες (Primary Cicatricial alopecia, PCA) περιλαμβάνονται καταστάσεις με ποικίλα κλινικά και παθολογικά ευρήματα. Η προσέγγιση στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας των πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών βελτιώθηκε, όταν ταυτοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα (stem cells) του τριχικού θυλάκου, στη θέση "bulge", μια προεξοχή του έξω επιθηλιακού ελύτρου κοντά στην πρόσφυση του ανελκτήρα μυ.⁹⁻¹¹ Τα stem cells είναι αργά πολλαπλασιαζόμενα πολυδύναμα κύτταρα, τα οποία πιστεύεται ότι παράγουν βλαστικά κύτταρα που υπόκεινται σε διαφοροποίηση ώστε, αφενός μεν να αποκαθιστούν και να αναπαράγουν το ανώτερο τμήμα του τριχικού θυλάκου που περιλαμβάνει το σμηγματογόνο αδένα και την παρακείμενη επιδερμίδα, αφετέρου δε να ανανεώνουν τον κατώτερο τριχικό θύλακο κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τελογενούς-αναγενούς σταδίου.^{12,13}

Επειδή η φλεγμονή στις PCA προσβάλλει κυρίως την περιοχή bulge, έχει γίνει ευρέως αποδεκτό ότι η απώλεια των stem cells του τριχικού θυλάκου είναι ο κύριος λόγος της μόνιμης αλωπεκίας.¹⁴⁻¹⁶ Τα τελευταία χρόνια οι PCA τόσο για τους κλινικούς γιατρούς όσο και για τους βιολόγους, αποτελούν ένα μοντέλο μελέτης της μείωσης-απώλειας των stem cells ειδικών οργάνων.^{14,16,17}

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΥΛΩΤΙΚΩΝ ΑΛΩΠΕΚΙΩΝ

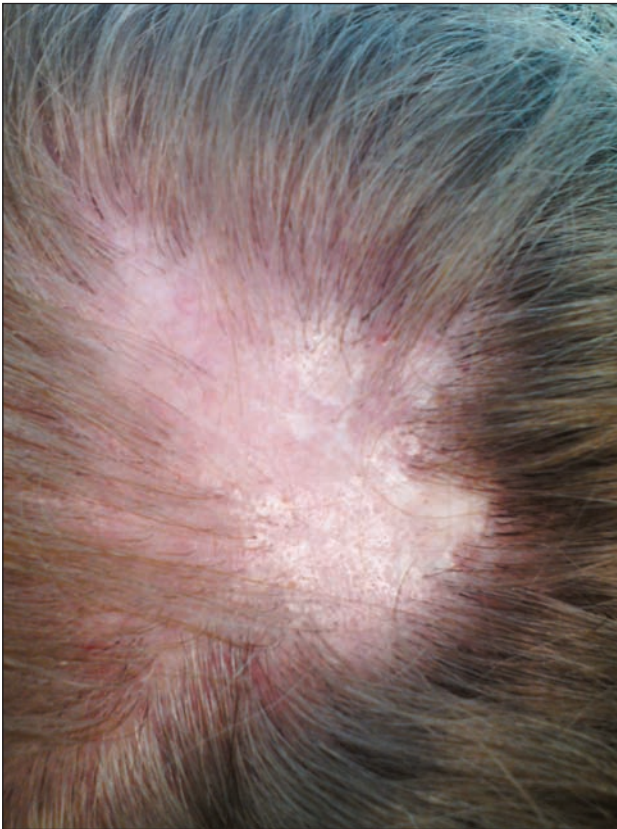
Δεκαπέντε χρόνια πριν η Εταιρεία Μελέτης των

Τριχών της Β. Αμερικής πρότεινε μία κατάταξη για τις ουλωτικές αλωπεκίες, η οποία στηρίχθηκε στην αξιολόγηση υλικού βιοψιών τριχωτού κεφαλής.^{2,18} Ο διαχωρισμός των πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών σε κατηγορίες έγινε σύμφωνα με το είδος της περιθλακικής φλεγμονώδους διήθησης. Έτσι διακρίθηκαν σε λεμφοκυτταρικές αλωπεκίες, ουδετεροφιλικές, μικτές και ιδιοπαθείς (Πίνακας 1, Εικόνα 1).

Στις πρωτοπαθείς λεμφοκυτταρικές αλωπεκίες περιλαμβάνονται ο χρόνιας ερυθρηματώδης λύκος (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus, CCLE [Εικόνα 2]), ο θυλακικός λειχήνας (Lichen Plano Pilaris, LPP [Εικόνα 3]), η ψευδογυροειδής αλωπεκία του Brocq (Classic Pseudopelade of Brocq, CP [Εικόνα 4]), η κεντρική φυγόκεντρος αλωπεκία (Central Centrifugal Cicatricial Alopecia, CCCA), η θυλακική βλεννίωση (Alopecia Musinosa, AM) και η αποψιλωτική ακανθωτή θυλακική υπερκεράτωση (Keratitis Follicularis Spinulosa Decalvans, KFSD). Η πρόσθια ινωτική αλωπεκία (Frontal Fibrosing Alopecia, FFA [Εικόνα 5]) και το σύνδρομο Lassueur Graham Little Picardi (GLS) θεωρούνται ποικιλίες του θυλακικού λειχήνα.

Στις ουδετεροφιλικές αλωπεκίες ανήκουν η αποψιλωτική θυλακίτις (Folliculitis Decalvans, FD) και η διαχωριστική κυτταρίτις/θυλακίτις (Dissecting Cellulitis/Folliculitis [perifolliculitis abscondens et suffodiens] DC/DF). Στις μικτές περιλαμβάνονται η κηλοειδής ακμή αυχένος (Acne Keloidalis, AK), η νεκρωτική ακμή/θυλακίτις (acne necrotica, AN) και η διαβρωτική φλυκταινώδης δερματοπάθεια (Erosive Pustular Dermatitis, EPD).

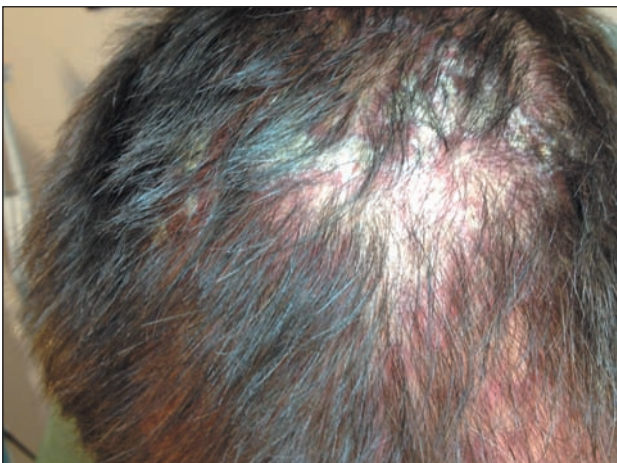
Σαν ιδιοπαθείς ή μη ειδικές, ορίζονται οι ουλω-



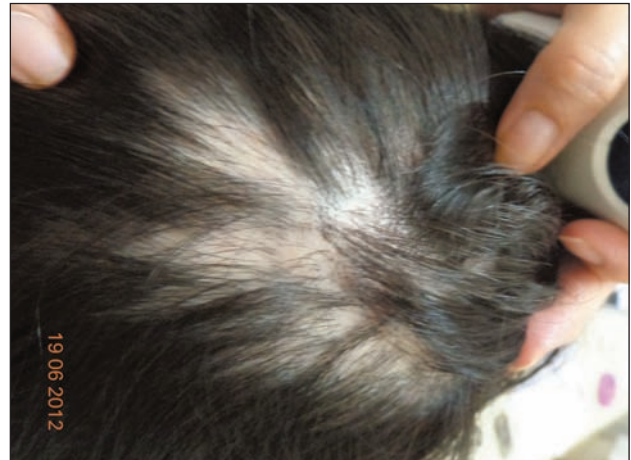
Εικόνα 2 – Δισκοειδής Ερυθηματώδης Λύκος (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus).

τικές αλωπεκίες με ασαφή κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται ποικίλες αλωπεκίες τελικού σταδίου που δεν είναι δυνατόν να διακριθούν ούτε κλινικά, ούτε ιστολογικά.

Δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία των ερευνητών για την ανωτέρω ταξινόμηση. Όμως είναι πρακτική



Εικόνα 3 – Θυλακικός Λειχήνας (Lichen Planopilaris).



Εικόνα 4 – Ψευδογυροειδής Αλωπεκία (Pseudopelade of Brocq).

και δίνει τη δυνατότητα για βασική έρευνα και κλινικές μελέτες και έτσι έχει ευρεία χρήση.⁴

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ατυχώς οι γνώσεις μας όσον αφορά την αιτιολογία και παθογένεια των PCA είναι ακόμη στα "σπάργανα"... Στην πλειονότητα των PCA η ιστοπαθολογική εξέταση αποδεικνύει φλεγμονή, η οποία επηρεάζει το ανώτερο τμήμα του τριχικού θυλάκου (το τμήμα της χοάνης - infundibulum) και του ισθμού (isthmus) όπου βρίσκεται η περιοχή bulge που αποτελεί δεξαμενή των θυλακικών αρχέγονων κυττάρων (stem cells) τα οποία αποτελούν βασικά ζωτικά στοιχεία για τον τριχικό θύλακο και η καταστροφή τους έχει σαν αποτέλεσμα τη μόνιμη καταστροφή του τριχικού θυλάκου και την αντικατάστασή του από ινώδη ιστό.^{9-12, 19,20}



Εικόνα 5 – Πρόσθια Ινωτική Αλωπεκία (Frontal Fibrosing Alopecia).

Επιπλέον μετά τη βλάβη, φαίνεται ότι η ικανότητα αποκατάστασης του σημηματογόνου αδένου χάνεται.^{21,22} Το κλειδί της κατανόησης της παθογένεσης των PCA είναι η εντόπιση της περιθυλακικής διήθησης η οποία σχετίζεται με τα δύο βασικά δομικά στοιχεία του τριχικού θυλάκου, το βολβό (από τον οποίο παράγεται το τριχικό στέλεχος) και την περιοχή bulge (τη δεξαμενή των stem cells). Στη γυροειδή αλωπεκία η οποία αποτελεί το πρότυπο της αναστρέψιμης αυτοάνοσης απώλειας τριχών, η φλεγμονώδης διήθηση είναι επικεντρωμένη γύρω από την περιοχή του βολβού, ενώ στις πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες η διήθηση εντοπίζεται γύρω από την περιοχή bulge και στον ανώτερο θύλακο.^{19,23} Αυτή η διαφορά στην εντόπιση της φλεγμονώδους διήθησης είναι μεγάλης σημασίας, καθώς έχει ουσιαστικά κλινικά επακόλουθα (π.χ. προσωρινή έναντι μόνιμης απώλειας τριχών) και υπογραμμίζει την περιοχικο-βιολογική σημασία της εντόπισης στην ανοσοπαθολογία. Επιπρόσθετα οι τριχικοί θύλακοι, είναι ικανοί να απαντούν στη φλεγμονώδη καταστροφή με περιορισμένους τρόπους: πρόωρη είσοδο στο καταγενές στάδιο, μετάπτωση αναγεννών τριχών σε δυστροφικές, προγραμματισμένη εξάλειψη οργάνου και ουλοποίηση, όλα εξαρτώμενα από τον τύπο, τη σφοδρότητα και τη διάρκεια της ανοσολογικής προσβολής.²³

Ποιά είναι η αιτία που πυροδοτεί αρχικά την απώλεια της λειτουργικότητας και τη μόνιμη καταστροφή του τριχικού θυλάκου, παραμένει αίνιγμα. Επί του παρόντος ποικίλες υποθέσεις μη αμοιβαία αποδεκτές μελετώνται (Εικόνα 6).

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

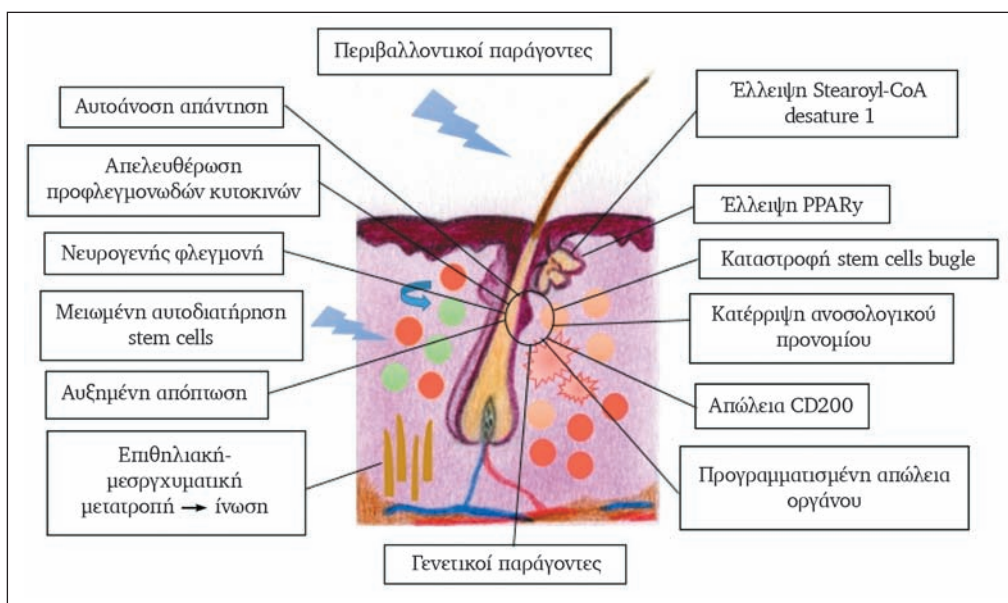
1) Αυτοάνοσος μηχανισμός

Όσον αφορά τις λεμφοκυτταρικές πρωτοπαθείς αλωπεκίες, σύμφωνα με τον αυτοάνοσο μηχανισμό, αυτοενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα θέτουν επίσης σε ενέργεια αντιγόνα του τριχικού θυλάκου.²⁴ Τα αυτοαντιγόνα/επίτοποι στόχοι που επάγουν την αυτοάνοση αντίδραση, πιθανόν να εδράζονται στη μόνιμη περιοχή του θυλάκου που περιέχει τα stem cells, την περιοχή "bulge". Ωστόσο δεν έχουν ταυτοποιηθεί αυτοαντιγόνα κατά των θυλακικών στοιχείων στον ορό των ασθενών με ουλωτική αλωπεκία αυτοάνοσης αιτιολογίας (θυλακικός λειχήνας, ερυθηματώδης λύκος), ούτε έχουν βρεθεί λεμφοκύτταρα έναντι ειδικών θυλακικών επιτόπων.²⁵ Δεχόμενοι τον αυτοάνοσο μηχανισμό σαν κύρια υπόθεση, σημαίνει ότι το ανοσιακό σύστημα είναι προδιατεθειμένο ν' αναπτύσσει ουλωτική αλωπεκία ή ότι κάποιοι ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες όπως τραυματικά γεγονότα ή φλεγμονώδεις νόσοι του τριχωτού κεφαλής μπορούν να ενεργοποιούν λανθάνοντα αντιγόνα.

2) Καταστροφή των αρχέγονων κυττάρων της περιοχής "Bulge"

Στις φλεγμονώδεις ουλωτικές αλωπεκίες, η φλεγμονώδης διήθηση εστιάζεται κυρίως στη μόνιμη περιοχή της τριχοσημηματογόνου μονάδας (stem cells, bulge). Η μελέτη "σταθμός" των Κοιτσαρέλλη και συν., απέδειξε ότι τα stem cells της περιοχής

Εικόνα 6 – Πιθανοί μηχανισμοί αιτιοπαθογένειας πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών/ Possible mechanisms of aetio- pathogenesis of PCA.



"bulge" αναπαράγουν τους τριχικούς θυλάκους στην ομοιοστασία. Πιθανή καταστροφή αυτής της περιοχής ίσως καταστρέφει, μόνιμα, τον τριχικό θύλακο με αποτέλεσμα ουλωτική αλωπεκία, χωρίς τη δυνατότητα επανέκφυσης.^{19,20,26} Η διαδικασία αυτή είναι αντίθετη μ' αυτή στις φλεγμονώδεις μη ουλωτικές αλωπεκίες όπου το κατώτερο τμήμα του τριχικού θυλάκου είναι στόχος περιβολβικής διήθησης, διατηρώντας τα stem cells.

Σε πειραματόζωα, γενετικά τροποποιημένα, τα οποία "σχεδιάστηκαν" ειδικά χωρίς stem cells στην περιοχή "bulge" έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια τριχών.^{27,28}

Οι κυττοκερατίνες 15 και 19 και η πρωτεΐνη CD200, αποτελούν ειδικούς βιοδείκτες των stem cells και έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες για να δείξουν την εξαφάνιση των stem cells στις πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες.²⁹⁻³¹ Στηριζόμενοι στην παρατήρηση ότι περιοχές "bulge" που έχουν σημανθεί με τέτοιους βιοδείκτες, έχουν καταστραφεί και αντικατασταθεί από ινώδη ιστό, θεωρούμε ότι η απώλεια των stem cells στην περιοχή "bulge" αποτελεί κύριο λόγο της μόνιμης απώλειας τριχών σε τέτοιες καταστάσεις.¹⁴⁻¹⁶

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι κυτταρικοί πληθυσμοί που έχουν σημανθεί με MT524³², Lrig³³, Nestin³⁴, Lgr5³⁵ και Lgr6³⁶, έχουν την ικανότητα να αποκαθιστούν τριχικούς θυλάκους, προτείνοντας ότι αυτά τα κύτταρα είναι προικισμένα με μερικά χαρακτηριστικά των stem cells. Η φλεγμονή και η επακόλουθη ίνωση στις PCA επηρεάζει τους περισσότερους απ' αυτούς τους κυτταρικούς πληθυσμούς εκτός από τα κύτταρα που εκφράζουν το Lgr5.

Αυτή η μη αναστρέψιμη καταστροφή των stem cells του τριχικού θυλάκου με αποτέλεσμα την μόνιμη απώλεια τριχών, αντικατοπτρίζει με τον πλέον χαρακτηριστικό τρόπο την παθοφυσιολογία στις PCA. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η απώλεια των stem cells και μόνον δεν εξηγεί άλλες εκδηλώσεις των PCA, όπως η ατροφία και τα θυλακικά βύσματα.¹⁴

Κάποιοι επιπρόσθετοι παράγοντες πρέπει να συνεισφέρουν στην εμφάνιση τέτοιων κλινικών φαινοτύπων.

3) Κατέρριψη ανοσολογικού προνομίου και κατανομή κυττάρων Langerhans

Η απώλεια της ανοσιακής προστασίας των stem cells της περιοχής "bulge" είναι μια ελκυστική υπόθεση για την εξήγηση της εμπλοκής της περιοχής

αυτής στην παθολογία των PCA.^{16,17} Δύο κύριοι μηχανισμοί υπερασπίζονται τα stem cells από ανεπιθύμητες προσβολές: το ανοσολογικό προνόμιο (immune privilege) και το "μη επικίνδυνο σήμα" (no danger signal).^{16,17,37}

Τόσο το κατώτερο πρόσκαιρο τμήμα όσο και το ανώτερο μόνιμο τμήμα του αναγενούς τριχικού θυλάκου, έχουν ταυτοποιηθεί σαν περιοχές με ανοσολογικό προνόμιο στις οποίες ο συνδυασμός ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών είναι παρών για να προστατεύει τα δομικά τους στοιχεία από ανοσιακά επαγόμενη βλάβη.^{38,39} Κατέρριψη του ανοσολογικού προνομίου στην περιοχή "bulge" πιθανόν να εκθέτει τα stem cells σε αυτοάνοσες απειλητικές αντιδράσεις.

Ο τριχικός θύλακος διαθέτει χαρακτηριστικά κοινά με τις ανοσιακά προνομιακές περιοχές, όπως χαμηλή έκφραση του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης I και II (MHC-I και II), της β₂ μικροσφαιρίνης, μειωμένο αριθμό και ελαττωμένη λειτουργικότητα των κυττάρων του Langerhans, αυξημένη παραγωγή και έκκριση ανοσοκατασταλτικών μορίων (indoleamine-2,3-dioxygenase, macrophage migration inhibitory factor, α-melanocyte-stimulating hormone, transforming growth factor και human leucocyte antigen F).^{16,37,40} Οι Harries και συν. απέδειξαν αυξημένη έκφραση MHC class I και II και β₂-μικροσφαιρίνης στην περιοχή bulge δέρματος με ουλωτική αλωπεκία, προτείνοντας κατέρριψη του ανοσολογικού προνομίου.³⁷ Αν και αυτή η παρατήρηση δίνει μια λογικοφανή εξήγηση της καταστροφής της περιοχής bulge λόγω φλεγμονής, ακριβής μηχανισμός ο οποίος επιβεβαιώνει αυτοφλεγμονώδη απάντηση, δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.¹⁷ Επίσης δεν έχει διευκρινισθεί αν η κατέρριψη του ανοσολογικού προνομίου συμβαίνει πρώιμα προδιαθέτοντας, το θύλακο για φλεγμονώδη προσβολή ή αναπτύσσεται αργότερα σαν δευτερογενές φαινόμενο, επαγόμενο από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ούτε και ποιός είναι ο ενδοθυλακικός αντιγονικός πυροδοτητής που εκλύει τέτοια ανοσιακή απάντηση.

Στο μόνιμο τμήμα των θυλάκων που περιλαμβάνει την περιοχή bulge, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση κυττάρων Langerhans. Αυτός ο μόνιμος πληθυσμός πιθανόν να ενεργοποιείται απρόσφορα από άγνωστο διεγέρτη, οδηγώντας σε απώλεια του ανοσολογικού προνομίου.^{41,42} Τέτοιος τύπος κατανομής των κυττάρων Langerhans ταιριάζει με το πρότυπο της θυλακικής φλεγμονής στην ουλωτική αλωπεκία που είναι αποτέλεσμα ερυθηματώδους

λύκου ή θυλακικού λειχήνα και προτείνει για CD1 ακύτταρα Langerhans το ρόλο των πυροδοτιτών της ανοσιακής προσβολής.

4) Απώλεια έκφρασης προστατευτικού σήματος CD 200

Σύμφωνα με το μηχανισμό "επικίνδυνο σήμα", το ανοσιακό σύστημα δεν μπορεί να κάνει διαχωρισμό μεταξύ αυτο- και μη-αυτοαντιγόνων όταν αυτό επάγει μία απάντηση, όμως αντίθετα διακρίνει τι είναι επικίνδυνο ή ακίνδυνο. Τα επικίνδυνα σήματα διεγείρουν μία φλεγμονώδη απάντηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επαγωγή ειδικής αυτοανοσίας. Ανοσοκατασταλτικά μόρια εκφραζόμενα σε επλεγμένα κύτταρα έχουν την δυνατότητα να ρυθμίζουν φλεγμονή ειδική του ιστού και ακολούθως επαγωγή αυτοανοσίας.⁴³

Πρόσφατες μελέτες ταυτοποίησαν τη CD200 σαν ένα δείκτη της κυτταρικής επιφάνειας των κυττάρων του ανθρώπινου τριχικού θυλάκου.³¹ Είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη η οποία μεταβιβάζει ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό σήμα μέσω του υποδοχέα της (CD 200R).^{44,45} Εγκυτωμένη έκφραση του CD200 στα κύτταρα της περιοχής bulge θεωρείται σαν ένα προστατευτικό σήμα,⁴⁶ το οποίο διατηρεί τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος σε κατάσταση ηρεμίας μέσω της αλληλεπίδρασης CD200 - CD200R μεταξύ των κυττάρων της περιοχής bulge, των κυττάρων Langerhans και άλλων δένδριτικών κυττάρων.¹⁶ Η μείωση ή η απώλεια CD200 στην περιοχή bulge αποσπά stem cells και κάνει τον τριχικό θύλακο περισσότερο ευαίσθητο σε φλεγμονώδεις απαντήσεις που οδηγούν σε μόνιμη απώλεια τριχών και ουλωτική αλωπεκία.⁴⁷ Μειωμένη έκφραση CD200 έχει καταδειχθεί στην περιοχή bulge τριχικών θυλάκων ασθενών με ασυνήθεις μορφές γυροειδούς αλωπεκίας, με ειδικό εύρημα κυτταρική διήθηση γύρω από την περιοχή bulge, γεγονός το οποίο ενισχύει περαιτέρω την υπόθεση αυτή.⁴⁸

Πρόσφατες μελέτες για τη δράση CD200 και του ανασταλτικού υποδοχέα της, αποδεικνύουν ότι η αλληλεπίδραση CD200-CD200R εξασθενεί την περι-θυλακική φλεγμονή, εμποδίζει την ειδική αυτοάνοση δράση κατά του τριχικού θυλάκου και προστατεύει τα επιδερμικά stem cells από αυτοάνοση καταστροφή.²²

5) Αναστολή επικοινωνίας/συνεργασίας επιθηλίου-μεσεγχύματος

Ο κατώτερος θύλακος αυτοαναπαράγεται μετά

κάθε κύκλο και η αναγέννηση ρυθμίζεται από ενδογενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ της θυλακικής θηλής και του πολύ ειδικού αναγεννητικού επιθηλίου του κατώτερου σε ανάπαυση θυλάκου.

Έτσι αλληλεπιδράσεις επιθηλίου-μεσεγχύματος παίζουν αποφασιστικό ρόλο στην εισαγωγή μακράς διάρκειας κυκλικών μετατροπών του τριχικού θυλάκου. Παρεμβολή στην επικοινωνία μεταξύ των επιθηλιακών stem cells και του μεσεγχύματος του τριχικού θυλάκου πιθανόν να οδηγήσει σε καταστροφή του.²⁴ Αυτή η υπόθεση δεν έρχεται σε πλήρη ασυμφωνία με τη θεωρία καταστροφής της περιοχής bulge, καθώς έχει προταθεί διαφορετική θυλακική εντόπιση των stem cells με θυλακική ετερογένεια προγονικού κυττάρου. Έτσι, η φλεγμονώδης διήθηση δεν στοχεύει απαραίτητα και μόνο τα stem cells της περιοχής bulge αλλά μπορεί επίσης να στοχεύει και κάποια άλλα συστατικά των τριχών.⁴⁹

Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες, προτείνεται πιθανή συνεισφορά επιθηλιακής - μεσεγχυματικής μετατροπής στην πνευμονική και νεφρική ίνωση.⁵⁰ Πρόσφατα οι Nakamura και Tokura⁵⁰ απέδειξαν ότι ένας δείκτης επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής, "snail 1", εκφράζεται στους δερματικούς ινοβλάστες των ασθενών με πρόσθια ινωτική αλωπεκία. Η παρατήρηση αυτή προτείνει τον πιθανό ρόλο επιθηλιακής μεσεγχυματικής μετατροπής στα επιθηλιακά κύτταρα του τριχικού θυλάκου, στην παθογένεια των πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών.

6) Απορρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και δυσλειτουργία του σηματογόνου αδένου

Η υπόθεση ότι ανωμαλίες του σηματογόνου αδένου πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεση των ουλωτικών αλωπεκιών βασίζεται σε παρατηρήσεις στους επίμυες Asebia που έχουν υποστεί αυτόματες μεταλλάξεις (Scd1ab) οι οποίες εκφράζονται φαινοτυπικά με ουλωτική αλωπεκία.⁵²⁻⁵⁶ Σύμφωνα με αυτό το πρότυπο η περι-θυλακική φλεγμονή, η καταστροφή του σηματογόνου αδένου, το κοκκίωμα του τριχικού στελέχους και η ατροφία του σηματογόνου αδένου, οφείλονται σε αυτόματα μετάλλαξη ενός πολύ σημαντικού γονιδίου του σηματογόνου αδένου με αποτέλεσμα έλλειψη του ενζύμου stearyl-coenzyme A desaturase.⁵³ Η έλλειψη αυτού του ενζύμου προκαλεί διαταραχή στη σύνθεση των λιπαρών οξέων του σηματογόνου αδένου, οδηγώντας σε ατροφία του και ελάχιστη παραγωγή ή/και απουσία έκκρισης

σμήγματος.⁵⁶ Η φυσιολογική ποσότητα σμήγματος είναι απαραίτητη για την κανονική κερατινοποίηση του έσω επιθηλιακού ελύτρου και την ανεμπόδιστη αύξηση του τριχικού στελέχους. Η έλλειψη σμήγματος έχει σαν αποτέλεσμα μηχανική αντίσταση στην πορεία του στελέχους που, αντί να κινείται αυξανόμενο φυγόκεντρα, κινείται κεντρομόλα. Η ανάστροφη αυτή κίνηση-αύξηση οδηγεί σε διάτρηση του κατώτερου τμήματος του βολβού και κοκκιωματώδη αντίδραση ξένου σώματος καταλήγοντας σε καταστροφή του θυλάκου και ουλωτική αλωπεκία.⁵⁶

Ωστόσο αν και οι σμηγματογόνοι αδένες είναι ατροφικοί ή λείπουν εντελώς πρώιμα στην πορεία της νόσου στους ανθρώπους⁵² η κερατινοποίηση του έσω επιθηλιακού ελύτρου δεν καθυστερεί και ανάστροφη πορεία αύξησης του τριχικού στελέχους δεν έχει περιγραφεί.

Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν την άποψη ότι η φλεγμονή είναι δευτερογενές γεγονός αποτέλεσμα κάποιας πρωτοπαθούς διαταραχής στο σμηγματόγνοο αδέν.⁵⁷

7) Απώλεια του ενεργοποιητή του πολλαπλασιασμού του υποδοχέα-γ της περοξισόμης, PPAR-γ (Peroxisome Proliferator - Activated Receptor - γ)

Πρόσφατα οι Karnik και συν. δημοσίευσαν μια ιδιαίτερου ενδιαφέροντος μελέτη, η οποία υποδεικνύει μία σύνδεση μεταξύ της απορρύθμισης του μεταβολισμού των λιπιδίων και της καταστροφής των stem cells του τριχικού θυλάκου.⁵⁸ Με ανάλυση έκφρασης γονιδίων με μικροσυστοιχίες (microarray analysis) σε τριχικούς θυλάκους ασθενών με θυλακικό λειχήνα (LPP) ταυτοποιήθηκε έλλειψη του ενεργοποιητή του πολλαπλασιασμού του υποδοχέα-γ της περοξισόμης, PPAR-γ, υποσημαίνοντας κεντρικό ρόλο της διαταραχής του μεταβολισμού των λιπιδίων και της επεξεργασίας της περοξισόμης στην παθογένεια του LPP.⁵⁸

Ο PPAR-γ είναι μεταγραφικός παράγοντας ιδιαίτερα σημαντικός για την υγεία της τριχοσμηγματογόνου μονάδας, καθώς κατέχει ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση τόσο της φλεγμονής όσο και του μεταβολισμού των λιπιδίων.⁵⁹ Ειδικότερα, η απώλεια της λειτουργικότητας PPAR-γ οδηγεί σε μείωση της βιογένεσης της περοξισόμης, απώλεια της ομοιοστασίας των λιπιδίων, λιποτοξική δράση, καταστροφή ιστών, έκκριση χημειοκινών και κυτοκινών με τη μορφή λευκοτριενίων και προσταγλανδινών, προσέλκυση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων,

κινησιοποίηση του μεσολαβούμενου από τα λιπίδια κυτταρικού θανάτου (λιποαπόπτωση).⁵⁸

Πράγματι, η στοχευμένη απώλεια PPAR-γ σε σημασμένα K15 κύτταρα bulge σε μεταλλαγμένα ποντίκια, είχε σαν αποτέλεσμα βλάβες θυλακικού λειχήνα στο δέρμα και τους τριχικούς θυλάκους (ουλωτική αλωπεκία, εστιακή φλεγμονή, εναπόθεση λιπιδίων). Αυτό αποδεικνύει ότι η σηματοδότηση PPAR-γ μέσω ενδογενών κατάλληλων συνδέσμων πιθανόν να είναι ζωικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των stem cells του τριχικού θυλάκου. Κατά συνέπεια η διέγερση PPAR-γ με κλινικά διαθέσιμους αγωνιστές, όπως η πιογλιταζόνη (pioglitazone) πιθανόν να αποτελεί υποσχόμενη στρατηγική θεραπείας στο μέλλον, τουλάχιστον για εκείνες τις μορφές των πρωτοπαθών ουλωτικών αλωπεκιών που έχουν χαρακτηριστικά LPP.⁶⁰

8) Διαταραχή των στεροειδών κατά τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης

Αν και ο PPAR-γ φαίνεται ν' αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα στην έκφραση γονιδίων που έχουν σχέση με τη σύνθεση λιπιδίων και τη φλεγμονή, η ακριβής συνδετική σχέση μεταξύ ειδικών οδών μεταβολισμού των λιπιδίων και φλεγμονής στο δέρμα και τα εξαρτήματα του δέρματος δεν είναι πλήρως γνωστή.^{59,61}

Πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει ότι υπάρχει διαταραχή στην οδό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης στο δέρμα και τους τριχικούς θυλάκους ασθενών με PCA.⁶²

Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί μειωμένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και τη λιπογένεση στο τριχωτό κεφάλι ασθενών με λεμφοκυτταρική (LPP, CCCA, FFA) και ουδετεροφιλική πρωτοπαθή αλωπεκία. Επίσης παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των γονιδίων σχετικών με την φυσική και επίκτητη ανοσία στις PCA.

Η αναστολή της βιοσύνθεσης της ενδογενούς χοληστερόλης ή η συσώρευση των πρόδρομων μορφών της, πυροδοτεί μια έμφυτη ανοσιακή απάντηση και εισάγει μια προφλεγμονώδη απάντηση σε κύτταρα ανθρώπινων τριχικών θυλάκων in vitro. Έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει άμεση σύνδεση μεταξύ των ενδιάμεσων στερολών και της αυξημένης έκφρασης των γονιδίων, καθώς και της ενεργοποίησης των Toll like Receptors (TLR) και ιντερφερόνης (IFN) σηματοδοτικών μονοπατιών σε δέρμα ποντικών με LPP, με αποτέλεσμα τη στρατολόγηση μακροφάγων

γύρω από τους τριχικούς θυλάκους και την έναρξη της καταστροφής τους. Ο τρόπος έκφρασης των γονιδίων TLR και IFN σε PCA είναι όμοιος μ'αυτών που παρατηρείται σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα.

Η χορήγηση σε κύτταρα τριχικών θυλάκων *in vitro* ενός αναστολέα της σύνθεσης της χοληστερόλης (BM 15766) ή μιας πρόδρομης ουσίας της χοληστερόλης (7-dehydrocholesterol [7-DHC]) εισάγει μια προφλεγμονώδη απάντηση με αυξημένη έκφραση γονιδίων TLR και IFN. Το δίκτυο γονιδίων TLR4 ενεργοποιείται μετά από χορήγηση 7-DHC ενώ το δίκτυο TLR6 μετά από χορήγηση BM 15766 (αιτία συσσώρευσης 7-DHC και 8-DHC). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι διαφορετικές στερόλες εισάγουν διαφορετικά πρότυπα χημειοκινών και κυτοκινών. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι διαφορετικές στερόλες παραγόμενες στους υπότυπους PCA πιθανόν να συνεισφέρουν στις κλινικές και ιστολογικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών οντοτήτων της νόσου.

Αυτή η μελέτη⁶² αποκαλύπτει έναν, προηγούμενως άγνωστο, ρόλο των ενδιάμεσων στερολών της σύνθεσης της χοληστερόλης στην παθογένεια των PCA και ταυτοποιεί μία καινούργια σύνδεση μεταξύ των στερολών του δέρματος και της φλεγμονής, ο οποίος πιθανόν ν' αποδειχθεί σημαντικός στη διάγνωση και θεραπεία των PCA. Επιπλέον, τα επίπεδα στερολών του δέρματος θα μπορούσε να θεωρηθούν θεραπευτικός στόχος ή/και βιοδείκτης της νόσου. Μια υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική για τις PCA αποτελεί πιθανώς η αποκατάσταση της ομοιοστασίας της χοληστερόλης στα κύτταρα του τριχικού θυλάκου με κλινικά διαθέσιμους αγωνιστές PPAR-γ ή ανταγωνιστές LXR (Liver X receptors), οι οποίοι είναι πυρηνικοί υποδοχείς που ρυθμίζουν αυτήν την οδό σύνθεσης.⁶³⁻⁶⁶

9) Μεταλλάξεις κερατινών

Πολλές αναφορές σε οικογενείς περιπτώσεις ψευδογυροειδούς αλωπεκίας, αποψιλωτικής θυλακίτιδας, συνδρόμου Lassueur-Graham-Little-Piccardi υποδεικνύουν την ύπαρξη γενετικών παραγόντων.⁶⁷⁻⁶⁹

Είναι πιθανόν, γενετικά καθορισμένες νόσοι της κερατίνης να επάγουν φλεγμονώδη ουλωτική αλωπεκία δευτερογενώς, λόγω πρωτοπαθούς διαταραχής της κερατίνης, όπως στην αποψιλωτική ακανθωτή θυλακική υπερκεράτωση (keratosis follicularis spinulosa decalvans).⁷⁰ Χ-φυλοσύνδετη KFSD αντιπροσωπεύει συγγενή ουλωτική αλωπεκία, η οποία οφείλεται σε παρερμηνευμένη μετάλλαξη στο γονίδιο MBTSP2.⁷¹

Έχει αποδειχθεί ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο K6 διαγονιδιακών ποντικών οδηγούν στην ανάπτυξη ουλωτικής αλωπεκίας, λόγω καταστροφής του έξω επιθηλιακού ελύτρου.⁷² Έχει επίσης αποδειχθεί και σε πολλά άλλα είδη τρωκτικών (μοντέλα μελέτης), η ανάπτυξη ουλωτικής αλωπεκίας ανεξάρτητα από την έλλειψη σημηματογόνων αδένων.⁷³

Έτσι, γενετικοί παράγοντες είναι πιθανόν να υπεισέρχονται στην παθογένεια μερικών PCA είτε προδιαθέτοντας ένα άτομο σε μια ορισμένη νόσο ή μέσω άμεσης γενετικής επίδρασης, προκαλώντας τη βλάβη. Περισσότερες γενετικές μελέτες σε πάσχουσες οικογένειες απαιτούνται για να ταυτοποιήσουν σχετιζόμενα γονίδια.

10) Νευρογενής θεωρία

Οι Harries και Paus⁷⁴ έχουν προτείνει την πιθανότητα εμπλοκής νευρογενούς φλεγμονής στην παθογένεια των ουλωτικών αλωπεκιών.

Σύμφωνα με τη νευρογενή θεωρία, η ψυχική και συναισθηματική καταπόνηση επιδρά στην αύξηση και τον κύκλο των τριχών, μέσω της επαγωγής του νευρικού αυξητικού παράγοντα (nerve growth factor, NGF), αυξάνοντας έτσι την απελευθέρωση του νευροπεπτιδίου P (substance P, SP) που επάγει νευρογενή φλεγμονή στο δέρμα μέσω αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων.⁷⁵ Στην περιοχή bulge υπάρχουν σε μεγάλη πυκνότητα νευρικές ίνες θεικές σε SP με αποτέλεσμα να παρατηρείται πυκνή περιθυλακική φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση (ειδικότερα γύρω από την περιοχή bulge), συσώρευση και αποκοκκίωση περιθυλακικών μαστοκυττάρων, αυξημένη απόπτωση των κερατινοκυττάρων του τριχικού θυλάκου και ελάττωση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων της μήτρας.⁷⁷ Επιπλέον, χρησιμοποιώντας καλλιέργειες ανθρώπινων τριχικών θυλάκων έχει αποδειχθεί ότι η πρόσθεση νευροπεπτιδίου SP, εισάγει στην καταγενή φάση, αυξάνει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και στους αναγενείς θυλάκους, αυξάνει την έκφραση του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κλάσης I (MHC I) και της β₂-μικροσφαιρίνης (β₂-microglobulin) οδηγώντας σε κατέρριψη του ανοσολογικού προνομίου (immune privilege collapse, IP) και καταστροφή των stem cells του τριχικού θυλάκου. Επιπρόσθετα, η διέγερση SP αυξάνει την έκφραση νευροτροφινών και του υποδοχέα τους (p75NTR) σε ανθρώπινους τριχικούς θυλάκους, με αποτέλεσμα προώθηση στην καταγενή φάση.⁷⁸ Είναι επίσης γνωστό ότι το νευροπεπτίδιο P είναι αυξητικός παράγοντας των

ινοβλαστών (fibroblast growth factor - FGF) και έτσι μπορεί να εξηγηθεί ο σχηματισμός ουλής μέσω της περιθυλακικής νευρογενούς φλεγμονής.⁷⁹

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα ανωτέρω δεδομένα, πιθανόν η ψυχική και συναισθηματική καταπόνηση επάγει μέσω του νευροπεπτιδίου SP περιθυλακική νευρογενή φλεγμονή στις πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες μέσω κατέρριψης του IP ή/και μέσω προώθησης σε υπερβολικό βαθμό της προγραμματισμένης απώλειας τριχικών θυλάκων.

11) Προγραμματισμένη απώλεια οργάνου

Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος είναι η βασική διεργασία κλειδί για την μορφοποίηση των ιστών και των οργάνων τόσο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης όσο και κατά τη φυσιολογική αναδιαμόρφωση και αναπαραγωγή, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της μορφογένεσης των τριχικών θυλάκων και της εισόδου στο καταγενές στάδιο στον κύκλο των τριχών.⁸⁰ Ιστολογικά, έχει αποδειχθεί ήπια περιθυλακική φλεγμονή σε κλινικά μη φλεγμονώδες δέρμα, πολύ περισσότερο συνηθισμένη απ' ό,τι συνήθως εκτιμάται (π.χ. ανδρογενετική αλωπεκία), εξηγώντας με την προγραμματισμένη απώλεια οργάνου, γιατί ο ολικός αριθμός τριχικών θυλάκων ανά μονάδα επιφάνειας στο τριχωτό κεφαλής μειώνεται αργά και προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας.⁸¹ Βάσει των ανωτέρω, προτείνεται ότι η ανοσιακά μεσολαβούμενη προγραμματισμένη απώλεια οργάνου είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός για την απομάκρυνση κατεστραμμένων ή/και δυσλειτουργικών τριχικών θυλάκων και πιθανόν οι PCA να εκπροσωπούν μια υπερβολικά ανεξέλεγκτη παραλλαγή αυτού του, κατά τ' άλλα φυσιολογικού πρότυπου απάντησης σε μείζονα καταστροφή του τριχικού θυλάκου.⁸²

12) Αυξημένη απόπτωση σε PCA

Η συχνή παρουσία αποπτωτικών κερατινοκυττάρων σε τριχικούς θυλάκους βλαβών ουλωτικής αλωπεκίας, ενισχύει την άποψη ότι η απόπτωση ίσως να παίζει ρόλο στην παθογένεια των ουλωτικών αλωπεκιών. Στο χρόνιο δερματικό ερυθηματώδη λύκο (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus - CCLE) η απόπτωση είναι αυξημένη στους τριχικούς θυλάκους, την επιδερμίδα και τη φλεγμονώδη διήθηση, εκφραζόμενη με την αύξηση του δείκτη επιθηλιακού πολλαπλασιασμού Ki-67 και του ογκοκατασταλτικού γονιδίου P⁵³.⁸³⁻⁸⁶ Εδώ το P⁵³ ενεργεί σαν "φρουρός του γονιδιώματος" είτε

διευκολύνοντας την επανόρθωση του DNA ή οδηγώντας τα ανεπανόρθωτα κατεστραμμένα κύτταρα σε απόπτωση.⁸⁶ Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η έκφραση του ενδοσυστατικού αναστολέα απόπτωσης Bcl-2 είναι ελαττωμένη στο CCLE προδιαθέτοντας σε απόπτωση τον ιστό που έχει υποστεί βλάβη.⁸³

Ο υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας Fas (CD95) πυροδοτεί διαδικασία απόπτωσης συνδεδεμένος με την υποδοχέα του Fas ligand (FasL; CD95L). Στο CCLE, η έκφραση Fas είναι αυξημένη τόσο στη φλεγμονώδη διήθηση, όσο και στα επι-δερμικά κερατινοκύτταρα.^{83,87} Η περιθυλακική φλεγμονώδης διήθηση αποτελείται κυρίως από μακροφάγα τα οποία είναι FasL+ και πιστεύεται ότι έχει κεντρικό ρόλο στη θυλακική καταστροφή, συνήθως στο CCLE μέσω επαγωγής απρόσφορης απόπτωσης.^{83,87}

Σε βλάβες θυλακικού λειχήνα στο τριχωτό κεφαλής, έχει ταυτοποιηθεί αυξημένη έκφραση 206 γονιδίων από τα οποία τα περισσότερα εμπλέκονται λειτουργικά στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, την απόπτωση, την μετανάστευση κυττάρων και την αναπαραγωγή των ιστών. Περίπου 30% από τα υπερενεργοποιημένα γονίδια ρυθμίζονται από το P⁵³, γεγονός το οποίο υποδεικνύει κεντρικό ρόλο του ογκοκατασταλτικού αυτού γονιδίου στην παθογένεια του LPP.⁸⁸

13) Κυτταροτοξική καταστροφή, αυτοάνοση απάντηση και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες

Η περιθυλακική φλεγμονή παρατηρείται σχεδόν σε όλες τις PCA, κατευθύνοντας έτσι πολλούς ερευνητές να εξετάσουν τον πιθανό ρόλο της στην παθογένειά τους μέσω κυττάρων κυτταροτοξικότητας.

Ειδικότερα, στο CCLE η φλεγμονώδης διήθηση αποτελείται καθ' υπεροχήν από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα.⁸⁹ Τ-κύτταρα με έκφραση υποδοχέων χημειοκινών-4 βρίσκονται συχνά σε ουλωτικές βλάβες, υποδεικνύοντας τον άμεσο ρόλο τους στην ιστική καταστροφή μέσω επιθηλιακής εισβολής και επαγωγής απόπτωσης.⁹⁰ Επιπλέον η συνεντόπιση του δείκτη, δερματικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο, (cutaneous lymphocyte antigen - CLA) με τον κυτταροτοξικό δείκτη granzyme B είναι σημαντικά υψηλότερη σε ουλωτικές βλάβες CCLE συγκριτικά με μη ουλωτικές βλάβες και υποστηρίζει το ρόλο τους στην άμεση κυτταροτοξική ιστική καταστροφή.⁹¹ Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι PCA έχουν καταταγεί στα αυτοάνοσα νοσήματα. Η μικροτόμηση με Laser και ακολούθως ανάλυση με μικροσυστοιχίες ιστών CCLE δείχνει ότι απρόσφορη ενεργοποίηση αυτο-

άνοσων οδών υποκινεί αυτή την κυτταροτοξική απόπτωση οδηγώντας σε ιστική καταστροφή και ουλοποίηση.⁹²

Στο CCLE έχουν παρατηρηθεί επίσης αυξημένος αριθμός γδ-T κυττάρων⁹³ και πλασματοειδή δένδριτικά κύτταρα⁹⁹ μαζί με αυξημένη έκφραση ποικίλων μορίων προσκόλλησης (π.χ. κυτταρικά μόρια προσκόλλησης -1, αγγειακά μόρια προσκόλλησης και E-selectin) τα οποία πιθανόν είναι σημαντικά στην προώθηση της μετανάστευσης των κυττάρων στο πάσχον δέρμα.⁹⁵

Είναι γνωστό και από άλλα φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η γυροειδής αλωπεκία, ότι η ιντερφερόνη (IFN) κατέχει κεντρικό ρόλο στην προφλεγμονώδη απάντηση.⁹⁶ Στο CCLE η τοπική παραγωγή τύπου 1 IFN επάγει Th1 τύπου φλεγμονώδη απάντηση μέσω παραγωγής ποικίλων χημειοκινών (π.χ. CXCL9, 10 και 11) με επακόλουθη στρατολόγηση CXCR3+ T-κυττάρων στο προσβεβλημένο δέρμα.^{97,98}

Αξίζει να σημειωθεί ότι CXCL10 εκφράζεται κυρίως στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας σε περιοχές εισβολής των κυτταροτοξικών T-κυττάρων στη βασική στιβάδα.⁹⁹ Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α), Ιντερλευκίνη 2 (IL-2) και Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) βρίσκονται επίσης αυξημένες στο CCLE.¹⁰⁰

Ομοίως στη φλεγμονώδη διήθηση βλαβών LPP, εκφράζονται προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IFN-γ. Επίσης, η προϋνωτική κυτοκίνη, αυξητικός παράγοντας των όγκων β (TGF-β) βρίσκεται ιδιαίτερα αυξημένη.¹⁰¹

Σε πρώιμες βλάβες αποψιλωτικής θυλακίτιδας (Folliculitis decalvans, FD), ενεργοποιημένα Τ-βοηθητικά κύτταρα μαζί με διαδερματικά μόρια προσκόλλησης-1 και ιντερλευκίνη 8 είναι έντονα αυξημένα και επάγουν μετανάστευση ουδετεροφίλων στους ιστούς. Σε παλιές βλάβες ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών και ο TGF-β βρίσκονται πολύ αυξημένοι και θεωρείται ότι ευθύνονται για την ινωτική αντίδραση.¹⁰²

14) Μειωμένη ικανότητα αυτοδιατήρησης των stem cells του τριχικού θυλάκου

Στις "διφασικές αλωπεκίες" (π.χ. ανδρογενετική αλωπεκία, αλωπεκία από έλξη, στις οποίες ουλωτική αλωπεκία παρατηρείται στα τελικά στάδια) μπορεί να παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια τριχών.¹⁰³ Συγκρινόμενες με τις κλασσικές PCA: άμεση καταστροφή των stem cells της περιοχής "bulge" λόγω φλεγμονής είναι δύσκολο ν' αποδειχθεί.¹⁴ Σε μια πειραματική

μελέτη¹⁰⁴ οι Tanimura και συν. απέδειξαν ότι η απώλεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ Col17a1 (γονίδιο που κωδικοποιεί την αλυσίδα α του κολλαγόνου τύπου XVII και έχει υψηλή έκφραση στα stem cells τριχικού θυλάκου) και των stem cells του τριχικού θυλάκου οδηγεί σε μείωση της ικανότητας αυτοανέωσης των stem cells προκαλώντας μόνιμη απώλεια τριχών στα ποντίκια. Αυτό υποδεικνύει ότι και μόνο αλλαγή στο μικροπεριβάλλον, που συνίσταται σε μειωμένη εξωκυτταρική έκφραση της μήτρας, θα μπορούσε να προξενήσει ουλωτική αλωπεκία. Έτσι είναι πιθανό ότι η μειωμένη αυτοδιατήρηση ή/και η απώλεια αυτοανέωσης των stem cells, πιθανά εξ αιτίας των αλλαγών στο μικροπεριβάλλον να είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη PCA.

15) Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. λοιμώξεις, τραύματα, φάρμακα) έχει προταθεί ότι πιθανόν πυροδοτούν την εκδήλωση PCA.

Η λοίμωξη φαίνεται ότι αποτελεί κύριο παράγοντα στην παθογένεια της αποψιλωτικής θυλακίτιδας. Η άποψη αυτή στηρίζεται στην παρατήρηση ότι σχεδόν πάντα απομονώνεται χρυσίζων σταφυλόκοκκος από πάσχον δέρμα¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ και στο γεγονός ότι η νόσος συχνά ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντισταφυλοκοκκικά αντιβιοτικά. Ωστόσο, αν ληφθεί υπόψη το γεγονός πόσο συχνή είναι η φορεία του σταφυλόκοκκου στο γενικό πληθυσμό (20-30%), είναι πιθανό να παίζει ρόλο στην εκδήλωση της νόσου η ανώμαλη απάντηση του ξενιστή σε αυτά τα βακτήρια στο δέρμα (αντίδραση υπερευαισθησίας).¹⁰⁸

Σύμφωνα με μια θεωρία, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος παράγει τοξίνες υπεραντιγόνα (super antigens), τα οποία μπορούν να σχηματίζουν συμπλέγματα με υποδοχείς του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (MHC-II) και να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό Τ-λεμφοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους προωθούν την υπερβολική φλεγμονώδη απάντηση.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η παρατήρηση ότι αυτά τα βακτήρια μπορούν να επιβιώνουν της φαγοκυττάρωσης, γεγονός το οποίο εξηγεί τις συχνές υποτροπές της νόσου ακόμα και μετά από επιτυχή θεραπεία.¹¹⁰⁻¹¹¹

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι νέες βλάβες νεκρωτικής ακμής μπορούν να αναπαραχθούν πειραματικά με ένεση σταφυλοκόκκων και στρεπτοκόκκων απομονωμένων από ενεργείς βλάβες από τη ράχη του ίδιου ασθενούς σε φυσιολογικό δέρμα.

Αυτή επίσης η διαδικασία πιθανόν εκπροσωπεί ανώμαλη απόκριση του ξενιστή σε τέτοια κοινά βακτήρια.¹¹²

Τραυματισμοί διαφόρων ειδών θεωρείται ότι εμπλέκονται στην παθογένεση ορισμένων μορφών PCA,¹¹⁴ όπως κηλοειδούς ακμής αυχένα (ΑΚ),^{113,114} αποψιλωτικής θυλακίτιδας (FD),¹¹⁵⁻¹¹⁷ διαβρωτικής φλυκταινώδους δερματοπάθειας (EPD)¹¹⁸ και κεντρικής φυγόκεντρης αλωπεκίας (CCCA).¹¹⁹

Εμβόλια και φάρμακα πιστεύεται ότι πιθανόν να ευθύνονται για την εκδήλωση PCA.¹⁴ Έχει αναφερθεί σύνδρομο Graham-Little-Picardi-Lassueur μετά από εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β,¹²⁰ ΑΚ έχει συσχετισθεί με τη λήψη αντιεπιληπτικών¹²¹ και κυκλοσπορίνης^{122,123} ενώ έχει παρατηρηθεί θυλακική βλεννίνωση μετά χορήγηση imatinib.¹²⁴ Ομοίως εκδήλωση LPP έχει αναφερθεί μετά από έγχυση χρυσού,¹²⁵ εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β,¹²⁰ και λοίμωξη από ηπατίτιδα C¹²⁶ και anti-TNFα θεραπεία.^{127,128}

Επίσης CCLE έχει αναφερθεί μετά χορήγηση φαρμάκων όπως υδραλαζίνη, μινοκυκλίνη, καρβαμαζεπίνη, anti-TNFα.^{129,130}

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στις γνώσεις μας για την αιτιοπαθογένεια και την παθοφυσιολογία των PCA η θεραπευτική αντιμετώπιση παραμένει απογοητευτική λόγω περιορισμένης αποτελεσματικότητας σε πολλές περιπτώσεις.

Εφόσον η φλεγμονή καταστρέφει αμετάκλητα τα stem cells του τριχικού θυλάκου η μόνιμη απώλεια των τριχικών θυλάκων είναι αναπόφευκτη. Για ν' αποφευχθεί αποτελεσματικά χρειάζονται θεραπείες που θα στοχεύουν άμεσα τους κύριους ρυθμιστές της αιτιοπαθογένειας των PCA. Πρόοδος στην υψηλής απόδοσης, σύγχρονη μεθοδολογία ανίχνευσης σε συνδυασμό με τις νεώτερες υποθέσεις πιθανόν να επιτρέψει την γνώση της αιτιοπαθογένειας σε μοριακό επίπεδο ώστε να καθορισθούν στοχευμένες θεραπείες με την ανάπτυξη μικρών μορίων ή βιολογικών παραγόντων για τη θεραπεία όλων των τύπων PCA.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol* 2001; 19: 211-25.
- Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:103-110.
- Mirmirani P, Willey A, Headington JT, et al. Primary cicatricial alopecia: histopathologic findings do not distinguish clinical variants. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:637-43.
- Harries MJ, Sinclair RD, Macdonald-Hull S, et al. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. *Br J Dermatol* 2008; 159:1-22.
- Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol* 2009; 160:482-501.
- Pinkus H. Differential patterns of elastic fibers in scarring and non-scarring alopecias. *J Cutan Pathol* 1978; 5:93-104.
- Elston DM, McCollough ML, Warschaw KE, Bergfeld WF. Elastic tissue in scars and alopecia. *J Cutan Pathol* 2000; 27:147-52.
- Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. *Dermatol Ther* 2008; 21:221-37.
- Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, et al. Human hair follicle bulge cells are biochemically distinct and possess an epithelial stem cell phenotype. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4:296-301.
- Yang JS, Lavker RM, Sun TT. Upper human hair follicle contains a subpopulation of keratinocytes with superior in vitro proliferative potential. *J Invest Dermatol* 1993; 101:652-9.
- Rochat A, Kobayashi K, Barrandon Y. Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis. *Cell* 1994; 76:1063-73.
- Lavker RM, Sun TT, Oshima H, Barrandon Y, Akiyama M, Ferraris C, et al. Hair follicle stem cells. *J Invest Dermatol* 2003; 8:28-38.
- Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell* 2000; 102:451-61.
- Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol* 2010; 177: 2152-62.
- Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med* 2001; 7:293-301.
- McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther* 2008; 21:212-20.
- Harries MJ, Meyer KC, Paus R. Hair loss as a result of cutaneous autoimmunity: frontiers in the immunopathogenesis of primary cicatricial alopecia. *Autoimmun Rev* 2009; 8:478-83.
- Olsen E, Stenn K, Bergfeld W, et al. Update on cicatricial alopecia. *Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8:18-19.
- Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1459-68.
- Ohshima M. Hair follicle bulge: a fascinating reservoir of epithelial stem cells. *J Dermatol Sci* 2007; 46:81-89.
- Stenn KS. Insights from the asebia mouse: a molecular sebaceous gland defect leading to cicatricial alopecia. *J Cutan Pathol* 2001; 28:445-7.
- Stenn KS, Sundberg JP, Sperling LC. Hair follicle biology, the sebaceous gland, and scarring alopecias. *Arch Dermatol* 1999; 135:973-4.

23. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341:491-7.
24. McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther* 2008; 21:212-20.
25. Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti-hair follicle immune response. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8:176-81.
26. Pozdnyakova O, Mahalingam M. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol* 2008; 35:922-5.
27. Ito M, Liu Y, Yang Z, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med* 2005; 11:351-4.
28. Nowak JA, Polak L, Pasolli HA, Fuchs E. Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis. *Cell Stem Cell* 2008; 3:33-43.
29. Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Uu Y, et al. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells. *J Cell Sci* 1998; 111 (Pt21):3179-88.
30. Kloepper JE, Tiede S, Brinckmann J, et al. Immunophenotyping of the human bulge region: the quest to define useful in situ markers for human epithelial hair follicle stem cells and their niche. *Exp Dermatol* 2008; 17: 592-609.
31. Ohyama M, Terunuma A, Tock CL, et al. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest* 2006; 116:249-60.
32. Nijhof JG, Braun KM, Giangreco A, et al. The cell-surface marker MTS24 identifies a novel population of follicular keratinocytes with characteristics of progenitor cells. *Development* 2006; 133:3027-37.
33. Jensen KB, Collins CA, Nascimento E, et al. Lz1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. *Cell Stem Cell* 2009; 4:427-39.
34. Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Penman S, Hoffman RM. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle bulge stem cells can form neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:5530-34.
35. Jaks V, Barker N, Kasper M, et al. Lgr5 marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells. *Nat Genet* 2008; 40:1291-99.
36. Snipped HJ, Haegerbarth A, Kasper M, et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science* 2010; 327:1385-89.
37. Harries MJ, Meyer KC, Chaudhry IH, et al. Does collapse of immune privilege in the hair-follicle bulge play a role in the pathogenesis of primary cicatricial alopecia? *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:637-44.
38. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008; 159:1077-85.
39. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol* 2005; 26:32-40.
40. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008; 159:1077-85.
41. Moresi JM, Horn TD. Distribution of Langerhans cells in human hair follicle. *J Cutan Pathol* 1997; 24:636-40.
42. Hutchens KA, Balfour EM, Smoller BR. Comparison between Langerhans cell concentration in lichen planopilaris and traction alopecia with possible immunologic implications. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:277-80.
43. Rosenblum MD, Yancey KB, Olasz EB, et al. CD200, a "no danger" signal for hair follicles. *Dermatol Sci* 2006; 41: 165-74.
44. Wright GJ, Puklavec M J, Willis AC, et al. Lymphoid/neuronal cell surface OX2 glycoprotein recognizes a novel receptor on macrophages implicated in the control of their function. *Immunity* 2000; 13:233-42.
45. Wright GJ, Cherwinski H, Foster-Cuevas M, et al. Characterization of the CD200 receptor family in mice and humans and their interactions with CD200. *J Immunol* 2003; 171:3034-46.
46. Hoserblum MD, Yancey KB, Olasz EB, Truitt RL. CD200, a "no danger" signal for hair follicles. *J Dermatol Sci* 2006; 41:165-74.
47. Barclay AN, Wright GJ, Brooke G, Brown MH. CD200 and membrane protein interactions in the control of myeloid cells. *Trends Immunol* 2002; 23: 285-90.
48. Yoshida R, Tanaka K, Amagai M, Ohshima M. Involvement of the bulge region with decreased expression of hair follicle stem cell markers in senile female cases of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1346-50.
49. Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. *Br J Dermatol* 2009; 160: 609-15.
50. Nakamura M, Tokura Y. Expression of snail1 in the fibrotic dermis of post-menopausal frontal fibrosing alopecia: possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition and a review of the Japanese patients. *Br J Dermatol* 2010; 162:1152-54.
51. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110:341-50.
52. Stenn KS. Insights from the asebia mouse: a molecular sebaceous gland defect leading to cicatricial alopecia. *J Cutan Pathol* 2001; 28:445-47.
53. Zheng Y, Eilertsen KJ, Ge L, et al. Scleritin is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse. *Nat Genet* 1999; 23:268-70.
54. Wood GA, Flenniken A, Osborne L. et al. Two mouse mutations mapped to chromosome 11 with differing morphologies but similar progressive inflammatory alopecia. *Exp Dermatol* 2005; 14:373-79.
55. Hiroi A, Ito T, Seo N. et al. Male New Zealand Black/KN mice: a novel model for autoimmune-induced permanent alopecia? *Br J Dermatol* 2006; 155:437-45.
56. Sundberg JP, Boggess D, Sundberg B A, et al. Asebia-2J (Scd1(ab2J)): a new allele and a model for scarring alopecia. *Am J Pathol* 2000; 156:2067-75.
57. Al-Zaid T, Vanderweil S, Zembowicz A, Lyle S. Sebaceous gland loss and inflammation in scarring alopecia: a

- potential role in pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:597-603.
58. Karnik P, Tekest Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, Mirmirani P. Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1243-57.
 59. Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:1007-22.
 60. Stenn KS, Karnik P. Lipids to the top of hair biology. *J Invest Dermatol*. 2010; 130:1205-07.
 61. Mirmirani P, Karnik P. Lichen planopilaris treated with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. *Arch Dermatol* 2009; 145:1363-66.
 62. Panicker S, et al. Sterol Intermediates of cholesterol biosynthesis inhibit hair growth and trigger an innate immune response in cicatricial alopecia. *PLoS One*. 2012; 7: e38449.
 63. Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, et al. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 2003; 9:213-9.
 64. Joseph SB, Bradley MN, Castrillo A, et al. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. *Cell* 2004; 119:299-309.
 65. Valledor AF. The innate immune response under the control of the LXR pathway. *Immunobiology* 2005; 210:127-32.
 66. Fontaine C, Rigamonti E, Nohara A, et al. Liver X receptor activation potentiates the lipopolysaccharide response in human macrophages. *Circ Res* 2007; 101:40-49.
 67. Sahl WJ. Pseudopelade: An inherited alopecia. *Int J Dermatol* 1996; 35:715-9.
 68. Douwes KE, Landthaler M, Szeimies RM. Simultaneous occurrence of folliculitis decalvans capillitii in identical twins. *Br J Dermatol* 2000; 143:195-7.
 69. Viglizzo G, Verrini A, Rongioletti F. Familial Lassueur-Graham-Little-Piccardi syndrome. *Dermatology* 2004; 208:142-4.
 70. Romine KA, Rothschild JG, Hansen RC. Cicatricial alopecia and keratosis pilaris: keratosis follicularis spinulosa decalvans. *Arch Dermatol* 1997; 133:381-84.
 71. Aten E, Brasz LC, Bornholdt D, et al. Keratosis follicularis spinulosa decalvans is caused by mutations in MBTPS2. *Hum Mutat* 2010; 31:1125-33.
 72. Sundberg JP, King Jr LE. Mouse models for the study of human hair loss. *Dermatol Clin* 1996; 14:619-32.
 73. Rothnagel JA, Longley MA, Holder RA, et al. Genetic disorders of keratin: are scarring alopecias a sub-set? *J Dermatol Sci* 1994; 7: S164-9.
 74. Harries M, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol* 2010; 177:2152-62.
 75. Peters EM, Arck PC, Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol* 2006; 15:1-13.
 76. Peters EM, Botchkarev VA, Botchkareva NV, et al. Hair-cycle-associated remodeling of the peptidergic innervation of murine skin, and hair growth modulation by neuropeptides. *J Invest Dermatol* 2001; 116:236-45.
 77. Arck PC, Handjiski B, Hagen E, et al. Indications for a "brain-hair follicle axis (BHA)": inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J* 2001; 15:2536-38.
 78. Peters EM, Liotiri S, Bodo E, et al. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol* 2007; 171:1872-86.
 79. Nilsson J, von Euter AM, Dalsgaard CJ. Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature* 1985; 315:61-63.
 80. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001; 81:449-94.
 81. Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF. Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 239-46.
 82. Eichmuller S, van der Veen C, Moll I, et al. Clusters of perifollicular macrophages in normal murine skin: physiological degeneration of selected hair follicles by programmed organ deletion. *J Histochem Cytochem* 1998; 46:361-70.
 83. Baima B, Sticherling M. Apoptosis in different cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2001; 144:958-66.
 84. Chung JH, Kwon OS, Eun HC. et al. Apoptosis in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1998; 20:233-41.
 85. Pablos JL, Santiago B, Galindo M, et al. Keratinocyte apoptosis and p53 expression in cutaneous lupus and dermatomyositis. *J Pathol* 1999; 188:63-68.
 86. Zamolo G, Coklo M, Santini Dusevic D, et al. Expression of p53 and apoptosis in discoid lupus erythematosus. *Croat Med J* 2005; 46:678-84.
 87. Nakajima M, Nakajima A, Kayagaki N, et al. Expression of Fas ligand and its receptor in cutaneous lupus: implication in tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83:223-29.
 88. Karnik P, Smetanick M, McCormick TS, Mirmirani P. Microarray-based gene expression profiling in primary cicatricial alopecia implicates p53-dependent abnormal cytokine production, concurrent apoptosis and tissue remodelling in disease pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2005; 124:A79.
 89. Tebbe B, Mazur L, Stadler R, Orfanos CE. Immunohistochemical analysis of chronic discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus relation to immunopathological mechanisms. *Br J Dermatol* 1995; 132:25-31.
 90. Wenzel J, Henze S, Brahler S, et al. The expression of human leukocyte antigen-DR and CD25 on circulating T cells in cutaneous lupus erythematosus and correlation with disease activity. *Exp Dermatol* 2005; 14:454-59.

91. Wenzel J, Uerlich M, Worrenkamper E, et al. Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA. *Br J Dermatol* 2005; 153:1011-15.
92. Wenzel J, Zahn S, Bieber T, Tuting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009; 301:83-86.
93. Volc-Piatzer B, Anegg B, MiSota S, Pickl W, Fischer G. Accumulation of gamma delta T cells in chronic cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 84S-91S.
94. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, et al. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon-alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions; *Am J Pathol* 2001; 159:237-43.
95. Nyberg F, Hasan T, Skoglund C, Stephansson E. Early events in ultraviolet light-induced skin lesions in lupus erythematosus: expression patterns of adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:431-36.
96. Gilhar A, Paus R, Kaiish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117:2019-27.
97. Wenzel J, Worenkamper E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol* 2005; 205:435-42.
98. Flier J, Boorsma DM, van Beek PJ, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol* 2001; 194:398-405.
99. Wenzel J, Zahn S, Mikus S, et al. The expression pattern of interferon-inducible proteins reflects the characteristic histological distribution of infiltrating immune cells in different cutaneous lupus erythematosus subsets. *Br J Dermatol* 2007; 157:752-57.
100. Toro JR, Finlay D, Dou X, et al. Detection of type 1 cytokines in discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2000; 136:1497-501.
101. Moretti S, Amato L, Massi D, et al. Evaluation of inflammatory infiltrate and fibrogenic cytokines in pseudopustule of Brocq suggests the involvement of T-helper 2 and 3 cytokines. *Br J Dermatol* 2004; 151:84-90.
102. Chiarini C, Torchia D, Bianchi B, Volpi W, Caproni M, Fabbri P. Immunopathogenesis of folliculitis decalvans: clues in early lesions. *Am J Clin Pathol* 2008; 130:526-34.
103. Sperling LC, Cowper SE. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 41-50.
104. Tanimura S, Tadokoro Y, Inomata K, et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells. *Cell Stem Cell* 2011; 8:177-87.
105. Powell J, Dawber RP: Folliculitis decalvans and tufted folliculitis are specific infective diseases that may lead to scarring, but are not a subset of central centrifugal scarring alopecia. *Arch Dermatol* 2001; 137:373-74.
106. Powell JJ, Dawber RP, Gatter K: Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings. *Br J Dermatol* 1999; 140:328-33.
107. Bogg A. Folliculitis decalvans. *Acta Derm Venereol* 1963; 43:14-24.
108. Vandenberg MF, Verbrugh HA. Carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical relevance. *J Lab Clin Med* 1999; 133:525-34.
109. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their K relatives. *Science* 1990; 248:1066.
110. Brooke RC, Griffiths CE. Folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:120-122.
111. Rogers DE, Tompsett R. The survival of staphylococci within human leukocytes. *J Exp Med* 1952; 95:209-30.
112. Strumia MM. Experimental acne varioliformis. *Arch Derm Syphilol* 1924; 10:702.
113. Salami T, Omeife H, Samuel S. Prevalence of acne keloidalis nuchae in Nigerians. *Int J Dermatol* 2007; 46:482-84.
114. Knable AL Jr, Hanke CW, Gonin R. Prevalence of acne keloidalis nuchae in football players. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:570-57.
115. Dalziel KL, Telfer NR, Wilson CL, Dawber RP: Tufted folliculitis. A specific bacterial disease? *Am J Dermatopathol* 1990; 12:37-41.
116. Luelmo-Aguilar J, Gonzalez-Castro U, Castejón-Rodriguez A. Tufted hair folliculitis. A study of four cases. *Br J Dermatol* 1993; 128:454-57.
117. Pujol RM, Matias-Guiu X, Garcia-Patos V, de Moragas JM. Tufted-hair folliculitis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:199-201.
118. Grattan CE, Peachey RD, Boon A. Evidence for a role of local trauma in the pathogenesis of erosive pustular dermatosis of the scalp. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:7-10.
119. Olsen EA, Callender V, McMichael A, et al. Central hair loss in African American women: incidence and potential risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 245-52.
120. Bardazzi F, Landi C, Orlandi C, Neri I, Varotti C. Graham Little-Piccardi-Lasseur syndrome following HBV vaccination. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:93.
121. Grunwald MH, Ben-Dor D, Livni E, Halevy S. Acne keloidalis-like lesions on the scalp associated with antiepileptic drugs. *Int J Dermatol* 1990; 29:559-61.
122. Azurdia RM, Graham RM, Weismann K, Guerin DM, Parslew R. Acne keloidalis in caucasian patients on cyclosporin following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143:465-67.
123. Ramerò L, Silvestre JF, Gutjarro J, et al. Nuchal acne keloidalis associated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001; 144:429-30.
124. Yanagi T, Sawamura D, Shimizu H. Follicular mucinosis associated with imatinib (STI571). *Br J Dermatol* 2004; 151:1276-78.
125. Burrows NP, Grant JW, Crisp AJ, Roberts SO. Scarring alopecia following gold therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74:486.
126. Brudy L, Janier M, Reboul D, et al. Erosive lichen of scalp. *Acta Derm Venereol* 1997; 124: 703-6.

127. Abbasi NR, orlow SJ. Lichen planopilaris noted during etanercept therapy in a child with severe psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26 (1): 118 doi: 10.1111/J.1525-1470.20080084.x.
128. Garcovich S, et al. Onset of lichen planopilaris during treatment with etanercept. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1161-3.
129. Schoonen WM et al. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:1588-596.
130. Vedove CD, et al. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNFα agents. *JDDG* 2012; 19:889-97.

Αλληλογραφία: B. Χασάπη-Κελεπέση

Γ' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων
και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή, Αθήνα
E-mail: glafkosc@otenet.gr

ΝΕΑ ΕΝΔΕΙΞΗ

στην παιδιατρική ψωρίαση
κατά πλάκας

$$\begin{array}{r} 365 \\ -4 \\ \hline 361 \end{array}$$
 ημέρες

εστίαση στην καθημερινότητα...
όχι στην Ψωρίαση

 **Stelara**[®]
(ustekinumab)

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
βρίσκεται στις εσωτερικές σελίδες.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELARA® 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 45 mg ustekinumab σε 0,5 ml. Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι της υπερεξέλιξης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μυελοματώσεως ποντικών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές ως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ψωρίαση κατά πλάκας. Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που δεν ανταποκρίθηκαν, ή παρουσιάζουν αντενδείξεις ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης (MTX) ή της φωτοθεραπείας (PUVA, ψωραλένιο και υπεριώδης ακτινοβολία Α). **Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας:** Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε εφήβους ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών και άνω, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με, ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες. **Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA):** Το STELARA, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη-βιολογικό αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (DMARD) υπάρχει ανεπαρκής. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή ψωριατική, βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Λοιμώξεις:** Το ustekinumab μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του STELARA σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με STELARA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση του STELARA. Το ενδογόμενο θεραπευτικό κατά τη φυματίωση πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης του STELARA σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λάμβαναν STELARA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να γίνει υποδείξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη. **Κακοήθειες:** Τα ανοσοκατασταλτικά όπως το ustekinumab αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν STELARA στα πλαίσια κλινικών μελετών ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη του STELARA. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση του STELARA στους ασθενείς αυτούς. Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ισχυρό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικών θεραπειών ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος εκτός του μελανώματος (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση του STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Ευαισθησία στο λάτεξ:** Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας στην προγεμισμένη σύριγγα κατασκευάζεται από ήπιο φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα που έχουν ευαισθησία στο λάτεξ. **Ευαισθησιογόμοι:** Συνιστάται να μη συγχρησιμοποιούνται εμβόλια ζώντων ή μη βακτηρίων (όπως ο Βακίλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με το STELARA. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει ζώντα ή μη ζώντα βακτηριακά εμβόλια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λάμβαναν STELARA. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το STELARA πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχιστεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογραφούμενοι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό. Οι ασθενείς που λάμβαναν STELARA μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανιστικά ή μη ζώντα εμβόλια. Η μακροχρόνια θεραπεία με STELARA δεν καταστέλλει τη χημική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονοκόκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο. **Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία:** Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και του STELARA ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά. **Ανοσοθεραπεία:** Το STELARA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν το STELARA μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία. **Σοβαρές δερματοπάθειες:** Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ustekinumab (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Τα συμπτώματα της ερυθροδερμικής ψωρίασης ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το STELARA θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο. **Ειδικό πληθυσμίο:** **Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):** Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν STELARA, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστούν εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη των προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες με το ustekinumab ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επέβαλαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για το STELARA είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πλάκα:** Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενήλικων στο ustekinumab σε 7 ελεγχόμενες μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 4.135 ασθενείς με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένων 3.256 που εκτέθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες, 1.482 που εκτέθηκαν για τουλάχιστον 4 έτη και 838 που εκτέθηκαν για τουλάχιστον 5 έτη. Ο Πίνακας 3 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος με την συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη αντήρηση: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης Ανεπιθύμητων ενεργειών
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Οδοντικές λοιμώξεις, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, έρπηξ ζωστήρ, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοίδηματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία Όχι συχνές: Παράλυση προσωπικού νεύρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: Διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Φλυκταίνωδης ψωρίαση, αποφολιδωση δέρματος Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκληρύνσης, οίδηματος και κνησμού)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις: Στις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ustekinumab και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,27 ανά ασθενή που λάμβαναν ustekinumab και 1,17 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε 0,01 ανά ασθενή που λάμβαναν ustekinumab (5 σοβαρές λοιμώξεις σε 616 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) και 0,01 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (4 σοβαρές λοιμώξεις σε 287 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 9.848 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 4.135 ασθενείς, η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,1 έτη, 3,2 έτη για τις μελέτες για την ψωρίαση και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,86 ανά ασθενή που λάμβαναν ustekinumab και 0,86 ανά ασθενή που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (107 σοβαρές λοιμώξεις σε 9.848 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 107 σοβαρές λοιμώξεις σε 4.135 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 287 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) και 0,35 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 287 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η επίπτωση του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελανώματος ήταν 0,65 ανά 100 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (4 ασθενείς σε 616 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) σε σύγκριση με 0,70 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 287 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 9.848 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 4.135 ασθενείς, η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,1 έτη, 3,2 έτη για τις μελέτες για την ψωρίαση και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελανώματος, σε 54 ασθενείς σε 9.830 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (επίπτωση 0,56 ανά 100 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) και 54 ασθενείς σε 9.830 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (επίπτωση 0,56 ανά 100 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Αυτή η επίπτωση κακοήθειας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (τυποποιημένο ποσοστό επίπτωσης = 0,92 [διαστήμα εμπιστοσύνης 95%: 0,69, 1,20], προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελανώματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, μελάνωμα, καρκίνος του παχέος εντέρου και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελανώματος ήταν 0,50 ανά 100 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 0,50 ανά 100 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (49 ασθενείς σε 9.830 ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab) (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ανοσογονικότητα:** Στις κλινικές μελέτες, λιγότερο από το 8% των ασθενών που λάμβαναν ustekinumab, ανέπτυξαν αντισώματα στο ustekinumab. Δεν παρατηρήθηκε προφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του ustekinumab και των αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Η πλειοψηφία των ασθενών που ήταν θετικοί σε αντισώματα στο ustekinumab είχαν εξουδετερμικά αντισώματα. Η αποτελεσματικότητα έτεινε να είναι μικρότερη σε ασθενείς που ήταν θετικοί σε αντισώματα στο ustekinumab, ωστόσο, η θετικότητα στα αντισώματα δεν απέκλειε την κλινική ανταπόκριση. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας. Η ασφάλεια με το ustekinumab έχει μελετηθεί σε μία μελέτη φάσης 3 με 110 ασθενείς 12-17 ετών για μέγιστο διάστημα έως και 60 εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V. Υπερδοσολογία:** Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες εφάπαξ δόσεις μέχρι 6 mg/kg χωρίς να περιοριστεί η δόση λόγω τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/08/494/003. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 22 Ιουνίου 2015. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη Ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ. SOL.45mg (90mg/ml)/0,5ml PF. SYR.	BT x 1 PF. SYR x 0,5ML	2.371,81€	2.879,64€

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
STELARA® 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 mg ustekinumab σε 1 ml. Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντισώμα έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μελετώμενων ποντικών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές ως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ψωρίαση κατά πλάκας. Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που δεν ανταποκρίθηκαν, ή παρουσιάζουν αντενδείξεις ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης (MTX) ή της φωτοθεραπείας (PUVA, ψωραλένιο και υπεριώδης ακτινοβολία Α). **Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας.** Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε έφηβους ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών και άνω, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με, ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες. **Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA):** Το STELARA, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη-βιολογικό αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (DMARD) υπήρξε ανεπαρκής. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή ψωριασική, βλέπε παράγραφο παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Λοιμώξεις.** Το ustekinumab μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του STELARA σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με STELARA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση του STELARA. Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης του STELARA σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν STELARA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να γίνει υπόδειξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη. **Κακοήθειες.** Τα ανοσοκατασταλτικά όπως το ustekinumab αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν STELARA στα πλαίσια κλινικών μελετών ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για περιλαμβανόμενους ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζονται τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη του STELARA. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση του STELARA στους ασθενείς αυτούς. Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιστορικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος εκτός του μελάνωματος (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας.** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαίσθησίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση του STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Ευαισθησία στο λάτεξ:** Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας στην προγεμισμένη σύριγγα κατασκευάζεται από ήπιο φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα που έχουν ευαισθησία στο λάτεξ. **Εμβολιασμοί:** Συνιστάται να μη συγχρησιμοποιούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βόκκιλος των Calmette και Guérin (BCG)) με το STELARA. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει ζώντα ιικά ή ζώντα βακτηριακά εμβόλια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν STELARA. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το STELARA πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχιστεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογραφούμενοι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν την Περιήληση των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν STELARA μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανιστοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια. Η μακροχρόνια θεραπεία με STELARA δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο. **Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία:** Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και του STELARA ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά. **Ανοσοθεραπεία:** Το STELARA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν το STELARA μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία. **Σοβαρές δερματοπάθειες:** Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ustekinumab (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Τα συμπτώματα της ερυθροδερμικής ψωρίασης υποδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το STELARA θα πρέπει να διακοπεί εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο. **Ειδικά πληθυσμοί: Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):** Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν STELARA, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας.** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες με το ustekinumab ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επείδαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για το STELARA είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα:** Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενήλικων στο ustekinumab σε 7 ελεγχόμενες μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 4.135 ασθενείς με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένων 3.256 που εκτέθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες, 1.482 που εκτέθηκαν για τουλάχιστον 4 έτη και 838 που εκτέθηκαν για τουλάχιστον 5 έτη. Ο Πίνακας 3 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και της συχνότητας εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Οδοντικές λοιμώξεις, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα. Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρ, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοίδηματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία. Όχι συχνές: Παράλυση προσώπικου νεύρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος. Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: Διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνίδωση. Όχι συχνές: Φλυκταινώδης ψωρίαση, αποφολιδωση δέρματος Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης. Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκλήρυνσης, οίδηματος και κνησμού)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λαμβάναν ustekinumab και εκείνων που λαμβάναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1.27 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάναν ustekinumab και 1.17 για τους ασθενείς που λαμβάναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε 0,01 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάναν ustekinumab (5 σοβαρές λοιμώξεις σε 616 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και 0,01 για τους ασθενείς που λαμβάναν εικονικό φάρμακο (4 σοβαρές λοιμώξεις σε 287 ανθρωποέτη παρακολούθησης) (βλέπε παράγραφο παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 9.848 ανθρωποέτη έκθεσης σε 4.135 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,1 έτη, 3,2 έτη για τις μελέτες για την ψωρίαση και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,86 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάναν ustekinumab και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,01 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάναν ustekinumab (107 σοβαρές λοιμώξεις σε 9.848 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν εκκολυματίτιδα, κυτταρίτιδα, πνευμονία, σηψαιμία, σκληροειδίτιδα και χολοκυστίτιδα. Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που παράλληλα λαμβάναν αγωγή με ισονιαζίδη δεν ανέπτυξαν φυματίωση. **Κακοήθειες:** Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, η επίπτωση κακοήθειας, εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελάνωματος, ήταν 0,16 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάναν ustekinumab (1 ασθενής σε 615 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,35 για τους ασθενείς που λαμβάναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 287 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η επίπτωση του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελάνωματος ήταν 0,65 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάναν ustekinumab (4 ασθενείς σε 615 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,70 για τους ασθενείς που λαμβάναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 287 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 9.848 ανθρωποέτη έκθεσης σε 4.135 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,1 έτη, 3,2 έτη για τις μελέτες για την ψωρίαση και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελάνωματος, σε 55 ασθενείς σε 9.830 ανθρωποέτη παρακολούθησης (επίπτωση 0,56 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab). Αυτή η επίπτωση κακοήθειας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (τυποποιημένο ποσοστό επίπτωσης = 0,92 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,69, 1,20], προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελάνωματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, μελάνωμα, καρκίνος του παχέος εντέρου και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του καρκίνου του δέρματος εκτός του μελάνωματος ήταν 0,50 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (49 ασθενείς σε 9.815 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (4:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας:** Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων περιόδων των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα του ustekinumab, παρατηρήθηκαν εξάνθημα και κνίδωση, το καθένα σε ποσοστό < 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ανοσογονικότητα:** Στις κλινικές μελέτες, λιγότερο από το 8% των ασθενών που λαμβάναν ustekinumab ανέπτυξαν αντισώματα στο ustekinumab. Δεν παρατηρήθηκε προφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του ustekinumab και των αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Η πλειοψηφία των ασθενών που ήταν θετικοί σε αντισώματα στο ustekinumab είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Η αποτελεσματικότητα έτεινε να είναι μικρότερη σε ασθενείς που ήταν θετικοί σε αντισώματα στο ustekinumab, ωστόσο, η θετικότητα στα αντισώματα δεν απέκλειε την κλινική ανταπόκριση. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας, Ασφάλεια του ustekinumab έχει μελετηθεί σε μία μελέτη φάσης 3 με 110 ασθενείς 12-17 ετών για μέγιστο διάστημα έως και 60 εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας/ομάδες περιθαλψής να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V, ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/08/494/004. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 22 Ιουνίου 2015. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη Ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/TIMH

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ, SOL, 90MG/1ML PF.SYR.	BT x 1 PF. SYR. x 1,0ML	2.616,12€	3.168,52€



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1124

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 70 €

Η θεραπεία και η διαχείριση της ψωρίασης σε ειδικές ομάδες ασθενών

**Κωστόπουλος Ν.
Παναγάκης Π.**

Ειδικευόμενος Ιατρός, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Α' Δερματολογική Κλινική ΕΣΥ, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Περίληψη

Η ψωρίαση είναι μια συχνή φλεγμονώδης δερματοπάθεια που εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα. Στην καθημερινή κλινική πράξη ο δερματολόγος καλείται να προσεγγίσει κλινικά και θεραπευτικά ειδικές ομάδες ασθενών όπως οι έγκυοι, τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι. Οι ιδιαιτερότητες των ομάδων αυτών και η έλλειψη επαρκών κλινικών και ερευνητικών δεδομένων απαιτούν προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων με κατάλληλη χρήση, τροποποίηση ή αποφυγή τοπικών και συστηματικών θεραπειών, κλινική εμπειρία, καλή γνώση των γενικών κατευθυντήριων οδηγιών καθώς και χρησιμοποιούμενων φαρμάκων.

Psoriasis. Treatment in Specific Patient Groups

Kostopoulos N., Panagakis P.

Summary

Psoriasis is a common inflammatory dermatological disease and appears to affect all ages and both sexes. In everyday clinical practice the physician has to assess clinically and approach therapeutically special groups of patients such as pregnant women, children and elderly patients. The specificities of these groups and the lack of adequate clinical data and researches require adjustment of therapeutic approaches with proper use, modification or avoidance of available topical and systemic treatments, clinical experience and good knowledge of the guidelines and drugs in use.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ψωρίαση, εγκυμοσύνη, παιδιά, ηλικιωμένοι

KEY WORDS • Psoriasis, pregnancy, children, elderly

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση είναι μια φλεγμονώδης νόσος που προκαλείται μέσω διαταραχής της φυσικής ανοσίας. Με τα σημερινά δεδομένα η ψωρίαση θεωρείται μια συστηματική νόσος που περιλαμβάνει δερματικές βλάβες, πιθανή συμμετοχή των αρθρώσεων με τη μορφή της ψωριασικής αρθρίτιδας και χαρακτηριστικά συνοδά νοσήματα.^{1,2}

Η νόσος είναι πολυπαραγοντική με κληρονομική προδιάθεση και ανοσοολογική συσχέτιση ενώ διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, π.χ. τραύμα, λοίμωξη ή φαρμακευτικές αγωγές, μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα για την εμφάνιση της νόσου στα άτομα με προδιάθεση.¹

Η νόσος παρουσιάζεται εξίσου και στα 2 φύλα. Μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες αλλά είναι σπάνια στην παιδική ηλικία και πιο συχνή στους ενήλικες.¹ Η έναρξη της νόσου φαίνεται να έχει 2 κορυφώσεις: Μεταξύ των ηλικιών 30-39 και μεταξύ 50-69 ετών. Η κλινική εμπειρία χρόνων, η εκτενής έρευνα καθώς και η χρήση καινοτόμων βιολογικών μορίων έχει διευρύνει το εύρος των θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της ψωρίασης στην καθημερινή πράξη. Μολαταύτα, η αντιμετώπιση και η διαχείριση συγκεκριμένων ομάδων ασθενών με ψωρίαση όπως τα παιδιά, οι έγκυοι και οι ηλικιωμένοι, αποτελεί μια πρόκληση που σχετίζεται κυρίως με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας και τους περιορισμούς των θεραπευτικών σχημάτων αλλά και με την

έλλειψη επαρκών ερευνητικών και κλινικών δεδομένων από τις ομάδες αυτές.³

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ - ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Υπάρχει ποικιλία θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της ψωρίασης. Οι τοπικές θεραπείες μπορεί να είναι αποτελεσματικές με σχετικά λίγες παρενέργειες αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται χρόνια και συνήθως απαιτούν πολύ καλή συμμόρφωση και εκπαίδευση του ασθενούς.^{1,2} Συνοπτικά οι επιλογές αυτές είναι:

1. Κορτικοστεροειδή με τη μορφή κρεμών, αλοιφών, γελών και διαλυμάτων. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά αλλά υπάρχει περιορισμός στη χρόνια χρήση τους λόγω της εν δυνάμει εμφάνισης παρενεργειών.
2. Ανάλογα της βιταμίνης D₃. Η καλσιποτριόλη και η καλσιτριόλη έχουν αποτελεσματικότητα ανάλογη των κορτικοστεροειδών κλάσης 2 αλλά χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους.
3. Ανθραλίνη και πίσσα. Οι τοπικές αυτές θεραπείες έχουν περιορισμένη χρήση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις της ψωρίασης και μέτρια αποτελεσματικότητα ενώ απαιτούν πολύ καλή συμμόρφωση του ασθενούς.
4. Ταζαροτένη. Είναι ένα τοπικό ρετινοειδές σε μορφή κρέμας ή γέλης
5. Συνδυαστική θεραπεία. Ο συνδυασμός περισσότερων του ενός τοπικών θεραπειών τείνει να είναι πιο αποτελεσματική θεραπεία και με λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τις μονοθεραπείες.
6. Φωτοθεραπείες. Αυτές μπορεί να είναι φωτόλουτρα σε τακτές συνεδρίες με UVA-UVB ή θεραπεία PUVA.
7. Τα διάφορα μαλακτικά και ενυδατικά τα οποία μπορεί να μην είναι από μόνα τους θεραπεία σίγουρα όμως αποτελούν χρήσιμη προσθήκη αλλά και βοήθημα στην περιποίηση του δέρματος του ασθενούς με ψωρίαση.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1. Ασιτρετίνη. Είναι ένα συστηματικά χορηγούμενο ρετινοειδές, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σαν μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά με άλλες τοπικές ή συστηματικές αγωγές
2. Κυκλοσπορίνη. Είναι ένας αναστολέας καλσι-

νευρίνης με ανοσορυθμιστική δράση. Είναι συστηματική αγωγή πρώτης γραμμής, αποτελεσματική αλλά με κίνδυνο νεφροτοξικότητας και αυξημένης εμφάνισης δερματικών κακοηθειών σε παρατεταμένη χορήγηση.

4. Μεθοτρεξάτη. Είναι ένας αναστολέας της σύνθεσης φυλλικού οξέος με κυτταροστατικές (παρεμπόδιση της αντιγραφής του DNA) αλλά και αντιφλεγμονώδεις δράσεις (τροποποίηση στην έκφραση γονιδίων στα Τ-λεμφοκύτταρα). Σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη MTX θεωρείται μέτριας δραστηριότητας αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνεχόμενα για μεγάλο χρονικό διάστημα με θεραπευτικά αποτελέσματα που διαρκούν. Σημαντική παρενέργεια της μακροχρόνιας θεραπείας αποτελεί η συσσωρευτική ηπατική βλάβη.^{1,2}
5. Άλλοι παράγοντες όπως η υδροξυουρία (αντινεοπλασματικό) και η Μυκοφαινόλη Μοφετίλ (ανοσοκατασταλτικό) είναι αποτελεσματικοί αλλά όχι στον ίδιο βαθμό με την κυκλοσπορίνη και την μεθοτρεξάτη.

Βιολογικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί έχουν κοινό τρόπο δράσης που είναι η αναστολή της κυτοκίνης TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha).

7. Αδαλιμουμάμπη (Adalimumab). Αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1) με ειδικότητα έναντι του TNF-α. Χρησιμοποιείται σε μέτρια έως βαριάς μορφής ψωρίαση όταν δεν επιτυγχάνει η θεραπεία με MTX, κυκλοσπορίνη και PUVA. Κύρια παρενέργεια είναι η αυξημένη συχνότητα κάποιων λοιμώξεων ή η επιδείνωση ενεργών λοιμώξεων
8. Ετανερσέπτη. Είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης με αντι-TNF-α δράση. Οι ενδείξεις της είναι παρόμοιες με την αδαλιμουμάμπη. Είναι δραστική και στην ψωριασική αρθρίτιδα ενώ υπάρχουν είναι τα θέματα ασφάλειας της χρήσης των αντι-TNF βιολογικών παραγόντων με την αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων, αναζωπύρωση λανθάνουσας TB, μελάνωμα και SCC.
9. Ινφλιξιμάμπη (Infliximab). Είναι ένας TNF-α ανταγωνιστής (χimerικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα) που προσφέρει άμεση και σχεδόν πλήρη καταστολή των συμπτωμάτων της ψωρίασης. Αποτελεσματική ως 2ης και 3ης γραμμής θεραπεία σε μέτρια έως βαριά ψωρίαση για διάστημα 2 ετών. Κατά τη διάρκεια του 2 έτους θεραπείας υπάρχει ελάττωση της αποτελεσματικότητας. Προσοχή χρειάζονται οι αντιδράσεις κατά την έγχυση και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων και νεοπλασιών καθώς και η πιθανότητα αναζωπύρωσης λανθάνουσας TB.

Εικόνα 1 – Σύνοψη των θεραπευτικών επιλογών στην ψωρίαση κατά πλάκας.

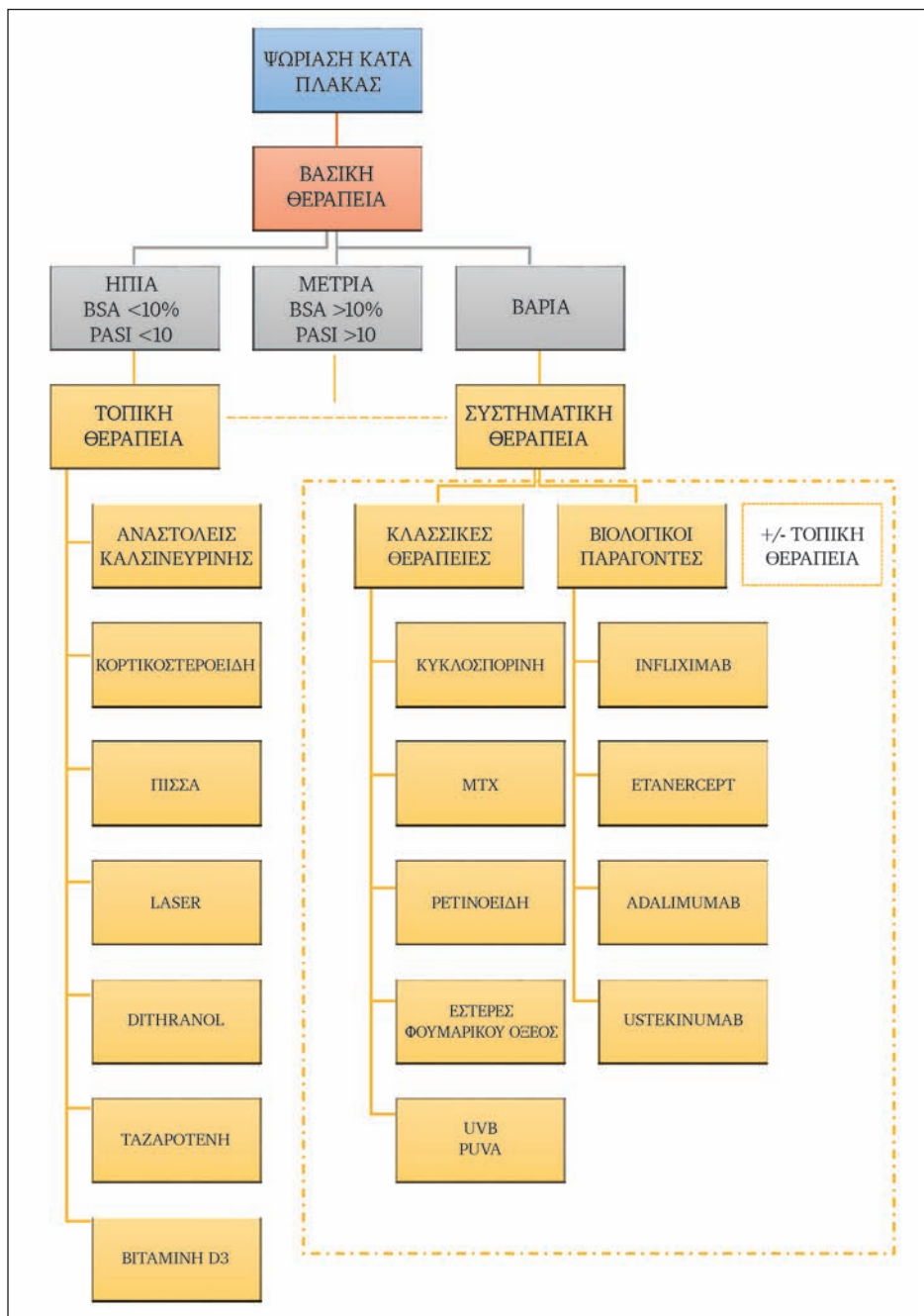
10. Ουστεκινουμάμπη (Ustekinumab). Είναι ένα μονοκλωνικό IgG1 καντίσωμα έναντι της IL-12/IL-23. Οι ενδείξεις της είναι παρόμοιες με των άλλων βιολογικών παραγόντων. Η Ουστεκινουμάμπη φαίνεται να υπερτερεί σε θεραπευτικό αποτέλεσμα από την Ετανερσέπτη ενώ έχει και πιο ασφαλές προφίλ.

ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η ψωρίαση, όπως κι άλλες φλεγμονώδεις νόσοι, εμφανίζεται συχνά κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας. Η ψωρίαση δε συνδέεται με αυξημένο ποσοστό αποβολών, διαμαρτίες περί τη διάπλαση ή με πρόωρο τοκετό ενώ η κλινική εικόνα της νόσου δύναται να μεταβληθεί. Σε μια έρευνα για την ψωρίαση στην εγκυμοσύνη έδειξε ότι 55,3% των ασθενών εμφάνισε βελτίωση, 21,3% δεν είχε καμία αλλαγή και 23,4 % εμφάνισε επιδείνωση ενώ μετά τον τοκετό 65,2% των ασθενών εμφάνισε επιδείνωση ενώ 8,7% βελτίωση. Η βελτίωση της κλινικής εικόνας αποδίδεται στις διάφορες ανοσο-ενδοκρινικές αλληλοεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα κατά την εγκυμοσύνη.⁴

Θεραπεία της ψωρίασης κατά της διάρκειας της εγκυμοσύνης

Η χορήγηση ενός θεραπευτικού παράγοντα στη



συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού επηρεάζεται από:

1. Έλλειψη γνώσεων για την πιθανή επιβλαβή δράση του στο έμβρυο. Ο κίνδυνος τερατογένεσης παραμένει απροσδιόριστος για το 91,2% των φαρμάκων που εγκρίθηκαν την εικοσαετία 1980-2000 στις ΗΠΑ
2. Αυξημένο ποσοστό ακούσιων κυήσεων και καθυστερημένη αναγνώριση της εγκυμοσύνης. Στις ΗΠΑ αποτελούν το 50%-60% του συνολικού αριθμού τους.

Για ηθικούς λόγους υπάρχει αποκλεισμός εγκύων

από τις κλινικές μελέτες κάθε νέου θεραπευτικού μέσου έτσι οι γνώσεις μας για την ασφάλεια των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη προέρχονται κυρίως από:

- Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών μετά από λανθασμένη ή τυχαία λήψη
- Αναδρομικές μελέτες
- Μητρώα ασθενών (Registries)

Μια επιλογή για ασθενείς με ήπια μορφής ψωρίαση είναι η πιθανή διακοπή της αγωγής. Σε πιο βαριές μορφές ψωρίασης όμως συνήθως υπάρχει ανάγκη συνέχισης της αγωγής.⁴

ΤΟΠΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Τοπικά κορτικοστεροειδή. Αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ήπια νόσο και η χρήση χαμηλής & μέτριας ισχύος θεωρείται ασφαλής για σύντομο χρονικό διάστημα. Έχουν κατηγοριοποιηθεί ως κατηγορίας C στην κύηση και εμφανίζουν τον ελάχιστο κίνδυνο. Ο φόβος εμφάνισης ανωμαλιών (όπως χειλοσχιστία) δεν υποστηρίζεται από σύγχρονες έρευνες. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ήπιας έως μέτριας δραστηριότητας κορτικοστεροειδή πριν από την επιλογή πιο ισχυρών σκευασμάτων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση των τοπικών κορτικοστεροειδών στις θηλάζουσες μητέρες και αν αυτά χρησιμοποιούνται τότε πρέπει να γίνεται σε βλάβες κατώτερων επιφανειών του σώματος.⁴
2. Ανταγωνιστές Καλσινευρίνης (Tacrolimus/Pimecrolimus). Έχουν πολύ χαμηλή συστηματική απορρόφηση ακόμη και σε εκτεταμένη τοπική

εφαρμογή. Είναι αποτελεσματικός στην ψωρίαση προσώπου, γεννητικής περιοχής και παρατριμιατικών περιοχών αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ιδίως το διάστημα πριν από τον τοκετό και αμέσως μετά.^{2,4}

3. Βιταμίνη D₃ και ανάλογα. Τα φάρμακα αυτά ανήκουν στην κατηγορία κύησης C. Η έλλειψη επαρκών δεδομένων και η ύπαρξη άλλων δραστικών τοπικών παραγόντων καθιστά τα φάρμακα αυτά απεφευκτέα. Η τοπική καλσιποτριένη είναι χαμηλού κινδύνου για το θηλάζων βρέφος καθώς έχει πτωχή απορρόφηση μετά από τοπική εφαρμογή. Μολαταύτα οι μητέρες θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή του βρέφους με τις περιοχές όπου έχει γίνει εφαρμογή.⁴

Φωτοθεραπεία. Τόσο οι στενού (NB) όσο και οι ευρέος φάσματος (BB) UVB είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς κατά την κύηση. Υπάρχει όμως ανάγκη μέτρησης επιπέδων φυλλικού οξέος καθώς θεωρείται ότι η NB-UVB προκαλεί ελάττωση του φυλλικού οξέος ορού. Η θεραπεία με PUVA έχει σχετική αντένδειξη στην εγκυμοσύνη.⁴

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

1. Η μεθοτρεξάτη ανήκει στη κατηγορία κύησης X. Λόγω της δράσης της, αυτή αντενδείκνυται στην κύηση και στο θηλασμό. Γυναίκες υπό θεραπεία που θέλουν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία τουλάχιστον 1 έως 3 μήνες πριν την έναρξη προσπάθειών σύλληψης.
2. Ασιτρετίνη. Ανήκει στη κατηγορία κύησης X με

Πίνακας 1	United States FDA pharmaceutical pregnancy categories	
	Pregnancy Category A	Επαρκείς συγκριτικές μελέτες δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο UVB/NB-UVB
	Pregnancy Category B	Μελέτες στα ζώα δεν έδειξαν κίνδυνο στο έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες στον άνθρωπο. Χρήση μόνο όταν είναι απολύτως αναγκαίο. <i>Βιολογικοί παράγοντες</i>
	Pregnancy Category C	ΑΕ στα ζώα χωρίς να υπάρχουν επαρκείς συγκριτικές μελέτες σε εγκυμονούσες, αλλά το πιθανό όφελος υπερτερεί του κινδύνου <i>Τοπικά κορτι/δν, ανάλογα BitD, αναστολείς καλσινευρίνης, Κυκλοσπορίνη</i>
	Pregnancy Category D	Εμβρυϊκός κίνδυνος σε ανθρώπους (έρευνα ή εμπειρία μετά την κυκλοφορία), αλλά το πιθανό όφελος υπερτερεί του κινδύνου
	Pregnancy Category X	Εμβρυϊκός κίνδυνος σε ανθρώπους ή ζώα κι ο κίνδυνος από τη χρήση του φαρμάκου στην κύηση υπερτερεί του πιθανού οφέλους <i>Μεθοτρεξάτη, Ρετινοειδή</i>

Πίνακας 2	Θεραπευτικές επιλογές στην εγκυμοσύνη		
	Φωτοθεραπεία	Τοπική θεραπεία	Συστηματική θεραπεία
	• UVB/NB-UVB	• Μαλακτικά • Τοπικά κορτικοστεροειδή • Τοπικά ανάλογα βιταμίνης D • Τοπικοί ανοσοτροποποιητές (Tacrolimus/pimecrolimus)	• Κορτικοστεροειδή • Κυκλοσπορίνη • Βιολογικοί παράγοντες (Anti-TNFα & Anti IL12/23)

γνωστή τερατογόνο δράση. Γυναίκες υπό θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγουν την προοπτική τεκνοποίησης για μέχρι και 2 ή 3 χρόνια από τη διακοπή της θεραπείας.

3. Κυκλοσπορίνη. Ανήκει στην κατηγορία κύησης C. Απουσία γνωστής τερατογόνου δράσης αλλά υπάρχει συσχέτιση με τη γέννηση ελλιποβαρούς ή πρόωρου νεογνού. Έχει καλή αποτελεσματικότητα σε εγκύους ασθενείς και θα πρέπει να θεωρείται μια βιώσιμη επιλογή θεραπείας για τις ασθενείς ιδίως όταν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των όποιων κινδύνων.^{1,2,4}
4. Συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Ανήκουν στην κατηγορία κύησης C. Δεν χρησιμοποιούνται συχνά. Θα πρέπει να αποφεύγονται το πρώτο τρίμηνο της κύησης.^{2,4} Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολλές καταστάσεις, ιδίως το ερπητοειδές μολυσματικό κηρίο, αλλά μετά από την επιλογή των πιο καθιερωμένων θεραπειών. Θεωρούνται ασφαλή στο θηλασμό αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται 3-4 ώρες πριν.
5. Μυκοφеноλάτη Μοφετίλ. Θα πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη αλλά και σε γυναίκες ασθενείς που σκέφτονται το ενδεχόμενο τεκνοποίησης. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις πιθανότητας τερατογένεσης.

Βιολογικοί παράγοντες. Έχουν χαρακτηριστεί ως κατηγορίας κύησης B και θεωρούνται σχετικά ασφαλείς στην εγκυμοσύνη.^{4,5} Η μοριακή δομή των βιολογικών παραγόντων επιτρέπει τη μεταφορά μικρών ποσοτήτων από τη μητρική κυκλοφορία στο έμβρυο, μέσω του πλακούντα (λιγότερο το 1ο τρίμηνο της κύησης και αυξάνεται μέχρι τον τοκετό).^{1,2,3} Δεν φαίνεται να υπάρχει αύξηση ανεπιθύμητων εκδηλώσεων σε γυναίκες που ελάμβαναν το φάρμακο κατά την σύλληψη και κατά τη διάρκεια του 1ου τριμήνου της κύησης. Παρόλα αυτά λόγω της ανοσορρυθμιστικής τους δράσης ενδέχεται να επηρεάζουν τις φυσιολογικές άνοσες αποκρίσεις του νεογνίου αυξάνοντας τον κίνδυνο λοιμώξεων ενώ παράλληλα θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση

ζώντων εμβολίων στα βρέφη αυτά για 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση βιολογικού παράγοντα στην μητέρα.³ Η έλλειψη επαρκών δεδομένων επιβάλλει αυξημένη προσοχή και σύνεση στη χρήση τους στη θεραπεία της ψωρίασης στην εγκυμοσύνη.^{4,5,6}

Σε ασθενείς με ψωρίαση με επιθυμία για εγκυμοσύνη η έναρξη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα θα πρέπει να αναβάλλεται.⁶ Στην περίπτωση που ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν υπάρχουν προληπτικές οδηγίες (οδηγίες που δεν βασίζονται σε ερευνητικά δεδομένα) που συστήνουν την έγκαιρη διακοπή θεραπείας, πριν την σύλληψη, ανάλογα με τον χορηγούμενο παράγοντα στους εξής χρόνους:⁶

Infliximab	6 μήνες
Adalimumab	5 μήνες
Etanercept	3 εβδομάδες
Ustekinumab	4 μήνες

Τέλος σε περίπτωση εγκυμοσύνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες θα πρέπει να διακόπτεται η βιολογική θεραπεία και να γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου ενώ παράλληλα οι ασθενείς θα πρέπει να καθησυχάζονται από το θεράποντα ιατρό για το προφίλ ασφαλείας των θεραπειών αυτών.^{4,6}

Πίνακας 3	Θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης στην εγκυμοσύνη		
	1η γραμμή	2η γραμμή	3η γραμμή
	• Ενυδατικά-Μαλακτικά • Τοπικά κορτικοστεροειδή • Αναστολείς καλσινευρίνης • Τοπικά ανάλογα βιταμίνης D	• Φωτοθεραπεία UVB/NB-UVB • Κυκλοσπορίνη	• Βιολογικοί παράγοντες • Anti-TNFα • Anti IL12/23

ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η ψωρίαση αποτελεί συχνή δερματοπάθεια στα παιδιά (στο 1/3 των ασθενών με ψωρίαση εκδηλώνει τη νόσο στην 1η ή 2η δεκαετία της ζωής του). Η αναλογία στα δύο φύλα είναι 47% στους άνδρες έναντι 53% στις γυναίκες αλλά με σοβαρότερη κλινική εικόνα στα αγόρια. Υπάρχει υψηλό ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού και συσχέτιση με HLA Cw6. Συχνή η προσβολή του προσώπου (18-46%)

Στη θεραπευτική προσέγγιση του νοσήματος σε αυτή την ηλικία σημαντικό ρόλο παίζουν η σωστή εκτίμηση νόσου (τύπος, εντόπιση, έκταση βλαβών, συννοσηρότητες), η προσεκτική και λεπτομερής ενημέρωση του παιδιού και των γονιών για το νόσημα και τη θεραπεία, η ειδική μέριμνα για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της νόσου στην ψυχο-κοινωνική ανάπτυξη του παιδιού αλλά και των επιπτώσεων της θεραπείας στην μελλοντική υγεία του παιδιού ενώ τέλος θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια πρόληψης ή εξάλειψης εκλυτικών παραγόντων (στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, τραυματισμοί).²

Θεραπεία της ψωρίασης στην παιδική ηλικία

Τοπικοί παράγοντες

Αυτοί περιλαμβάνουν τα διάφορα ενυδατικά σκευάσματα, τα τοπικά κορτικοστεροειδή, τοπικά ρετινοειδή, καλσιποτριόλη και σκευάσματα που περιέχουν πίσσα ή σαλικυλικό οξύ. Στα παιδιά και σε απουσία εκτεταμένης νόσου και σημαντικής αλλαγής στην ποιότητα ζωής, συνίσταται η έναρξη της θεραπείας με ένα τοπικό παράγοντα.²

Κερατολυτικά – Μαλακτικά. Η χρήση τους αυξάνει την αποτελεσματικότητα των τοπικών φαρμάκων καθώς αυξάνει την απορρόφησή τους ενώ συγχρόνως ενυδατώνουν, μειώνουν την διαδερμική απώλεια νερού και τους τραυματισμούς συνεπώς και τα φαινόμενα Koebner. Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή στα παιδιά. Προτείνεται η θεραπευτική αγωγή να περιέχει το λιγότερο ισχυρό στεροειδές που είναι αποτελεσματικό και να μειώνεται η ισχύς ή η δοσολογία όσο υποχωρούν τα συμπτώματα. Ειδική μέριμνα πρέπει να δίνεται στη σωστή ενημέρωση του γονέα για τα οφέλη, τη σωστή χρήση αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα τοπικά ανάλογα Βιταμίνης D₃ είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική μη στεροειδής θεραπεία. Τα φάρμακα αυτά ομαλοποιούν την κερατινοποίηση και έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση. Η καλσιποτριόλη είναι αποτελεσματική στα παιδιά και σχεδόν

χωρίς τοπικές ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω όμως αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπερασβεσταιμίας θα πρέπει να μετράται το ιονισμένο ασβέστιο σε παιδιά που λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή.² Η μέγιστη δόση είναι για παιδιά 6-12 ετών 50gr/εβδομάδα και για παιδιά >12 ετών 100gr/εβδομάδα. Οι αναστολείς Καλσινευρίνης (tacrolimus/ pimecrolimus). Δεν έχουν επίσημη έγκριση για την ψωρίαση αλλά είναι αποτελεσματικά, ασφαλή και καλά ανεκτά σε περιοχές όπως το πρόσωπο, πτυχές και περιγεννητικά. Θα πρέπει να δίνονται σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών.

Φωτοθεραπεία

Η UVB φωτοθεραπεία είναι μια επιλογή για μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά (>10-12 ετών) που θα πρέπει να δοκιμάζεται πριν την επιλογή πιο τοξικής θεραπείας (π.χ. MTX, κυκλοσπορίνη κ.ά.). Τόσο η UVB όσο και η θεραπεία με PUVA θα πρέπει να γίνονται με προσοχή για την αποφυγή των πιθανών κινδύνων και λόγω έλλειψης μελετών σχετικά με τις μακροχρόνιες επιπτώσεις. Η NB-UVB συχνότερα χρησιμοποιούμενη (μ.ο συνεδριών 16).

Επιτυγχάνεται υψηλότερη αποτελεσματικότητα και αποφυγή τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ερύθημα) όταν συνδυάζεται με τοπικά κορτικοστεροειδή ή τοπικά ανάλογα βιταμίνης D₃.²

Συστηματικά χορηγούμενα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα από τις συστηματικές θεραπείες στην ομάδα αυτή ασθενών οπότε η χρήση τους θα πρέπει να περιορίζεται σε παιδιά με βαριά ή ανθεκτική στην τοπική θεραπεία νόσο.

1. Κυκλοσπορίνη. Είναι καλά ανεκτή θεραπεία και χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Η δυναμικά νεφροτοξική, υπέρτασική και ανοσοκατασταλτική της δράση περιορίζει τη χρήση της στις βαριές ή ανθεκτικές μορφές ψωρίασης.² Έχει ταχεία και υψηλή αποτελεσματικότητα (δοσοεξαρτώμενη). Η δοσολογία της στα παιδιά είναι 2,5-5 mg/kg με σύσταση για παραμονή στην μικρότερη δυνατή δόση αλλά και διακοπόμενη θεραπεία
2. Μεθοτρεξάτη. Έχει εγκεκριμένη παιδιατρική χρήση στην νεανική ΡΑ (με ύπαρξη κλινικών μελετών στα παιδιά). Απαιτείται στενή παρακολούθηση για την αποφυγή τοξικότητας στο αίμα και ηπατοτοξικότητας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση της μπορεί να ελέγξει παροξυσμούς της νόσου σε νεαρούς ασθενείς και μπορεί να αποσυρθεί ενώ η νόσος βελτιώνεται. Η δοσολογία είναι 0,2-0,4 mg/kg/week

3. Ρετινοειδή. Η ασιτρετίνη και παρόμοιες ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και με ασφάλεια και είναι καλά ανεκτή. Είναι αποτελεσματική σε σοβαρές μορφές (φλυκταινώδης, ερυθροδερμική) ψωρίασης. Παρατεταμένη όμως έκθεση στην ασιτρετίνη δύναται να οδηγήσει στην πρόωρη σύγκλιση των αποφύσεων και σε διαταραχή της οστικής ανάπτυξης.^{1,2} Λόγω της τερατογόνου δράσης πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε νεαρά κορίτσια κοντά στην εφηβεία ή έφηβα κορίτσια. Η δοσολογία 0,2-0,6 mg/kg/day.

Βιολογικοί παράγοντες

Από τους βιολογικούς παράγοντες μόνο η ετανεροσέπτη έχει εγκριθεί στην Ευρώπη για χρήση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών με ψωρίαση και μεγάλη τυχαίοποιημένη δοκιμή έχει δείξει πως είναι αποτελεσματική.² Υπάρχουν ακόμα ενδείξεις ότι η χρήση της στην παιδιατρική ψωρίαση μπορεί να επιτρέψει την μείωση των δόσεων άλλων θεραπευτικών σχημάτων. Η ασφάλεια του φαρμάκου έχει μελετηθεί και δεν έχουν αναφερθεί ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλα αυτά στην δοκιμή της ετανεροσέπτης για την παιδιατρική ψωρίαση υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη θεραπεία.² Η δόση του φαρμάκου είναι 0,8mg/kg/week (maximum 50mg) μέχρι για 24 εβδομάδες ενώ συστήνεται διακοπή του φαρμάκου σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Οι Anti-TNFα (Infliximab, Humira) βιολογικοί παράγοντες δεν έχουν επίσημη έγκριση για την ψωρίαση στα παιδιά. Υπάρχουν μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά (>6 ετών) με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου & ρευματικά νοσήματα που ελάμβαναν τους παράγοντες αλλά η έλλειψη επαρκών δεδομένων επιβάλλει αυξημένη προσοχή.²

Πίνακας 4	Θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης στην παιδική ηλικία		
	1η γραμμή	2η γραμμή	3η γραμμή
	- Ενυδατικά-Μαλακτικά - Τοπικά κορτι-κοστεροειδή - Ανάλογα βιταμίνης D₃ - Αναστολείς καλσινευρίνης	- Φωτοθεραπεία (>12 ετών) - Μεθοτρεξάτη - Ετανεροσέπτη	- Κυκλοσπορίνη - Anti-TNFα - Anti IL12/23

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ

Η ομάδα αυτή αφορά ασθενείς ≥65 ετών. Λόγω της αυξημένης ηλικίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πρόσθετοι παράγοντες:

- Πολυφαρμακία. Αυτή αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και την γενικότερη θνησιμότητα περιορίζοντας η τροποποιώντας έτσι τις θεραπευτικές επιλογές.
- Συννοσηρότητα. Η συνύπαρξη νοσημάτων όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης, κινητικά προβλήματα και αρθροπάθειες πιθανά επηρεάζουν το είδος των θεραπευτικών επιλογών
- Επηρεασμένη φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκων σχετιζόμενη με τις ηλικιακές μεταβολές ή τη μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία.
- Οι οικονομικοί πόροι των ηλικιωμένων ασθενών και η ύπαρξη ή όχι ασφάλισης.

Θεραπευτικές επιλογές

Ο αριθμός των μελετών για τις θεραπείες στους ηλικιωμένους ασθενείς με ψωρίαση, είναι μικρός καθώς υπάρχει υπό-εκπροσώπηση των ηλικιωμένων ασθενών στις κλινικές μελέτες (πολλές φορές αποκλείονται λόγω συνοδών νοσημάτων).

1. Μεθοτρεξάτη. Από την κλινική εμπειρία προκύπτει η ανάγκη για λεπτομερή ενημέρωση κατ'επανάληψη αν χρειαστεί για την σωστή λήψη του φαρμάκου (τονίζοντας ότι πρέπει να λαμβάνεται μια φορά/εβδομάδα!!!)

Σε ασθενείς με Ρευματοειδή αρθρίτιδα, η κάθαρση της MTX είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας και μειώνεται περαιτέρω με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι λόγω πιθανής επηρεασμένης ηπατικής ή/και νεφρικής λειτουργίας συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων με ταυτόχρονη συχνή παρακολούθηση για πρώιμα σημεία τοξικότητας.^{1,3} Ακόμα υπάρχει και αυξημένη πιθανότητα, λόγω της ηλικίας, καταστολής του μυελού των οστών. Σε ασθενείς με ΡΑ ήδη πάσχοντες από Καρδιακή Ανεπάρκεια, η θεραπεία με anti-TNF παράγοντα έχει 4πλή θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν MTX.^{3,7,8}

2. Κυκλοσπορίνη. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα προβλήματα από την χρήση της κυκλοσπορίνης στις συνιστάμενες δόσεις. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών (λόγω πολυφαρμακίας) στις αλλη-

λεπιδράσεις φαρμάκων που μεταβάλλουν την βιοδιαθεσιμότητα και στην συνεπή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών.^{1,2} Συστήνεται η έναρξη της θεραπείας με την χαμηλότερη δυνατή δόση ακολουθούμενη από στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η εμφάνιση κακοηθειών.

3. Ρετινοειδή/Αισιτρετίνη. Αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή αλλά σε μικρές δόσεις. Είναι αποτελεσματική σε σοβαρές μορφές (φλυκταινώδης, ερυθροδερμική) ψωρίασης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην συγχορήγηση με αντιδιαβητικά καθώς αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Βιολογικοί παράγοντες: Η προχωρημένη ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη για την θεραπεία με anti-TNFa παράγοντες και η απόφαση για έναρξη θεραπείας καθορίζεται από την σχέση οφέλους- ανεπιθύμητων ενεργειών.^{3,7,8,9} Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις όμως θα πρέπει να τηρούνται σχολαστικά κατά την επιλογή και έναρξη της θεραπείας. Ακόμα θα πρέπει να υπάρχει εγρήγορση όσο αφορά την παρουσία ή την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων (υπάρχει και ανάγκη ετήσιου αντιγριπικού εμβολιασμού). Σε μελέτες ηλικιωμένων ασθενών με ΡΑ, η χρήση βιολογικών παραγόντων έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας ή την επιδείνωση ήδη υπάρχουσας.³ Συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση Anti-TNFa σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξωθήσεως <35%).

Σε κανένα βιολογικό παράγοντα δεν υπάρχει ανάγκη τροποποίησης της δόσης.⁹ Οι υποδόρια χορηγούμενοι παράγοντες anti-TNFa αδαλιδουμάμπη και Ετανερόσεπτη σε έρευνα για την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας μονοθεραπείας τους σε ηλικιωμένους ασθενείς, επέδειξαν αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφαλείας που δε διέφεραν από μεγάλες κλινικές μελέτες σε ασθενείς όλων των ηλικιών.⁷ Για αυτό το λόγο και είναι προτιμότεροι σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ειδικές ομάδες ασθενών με ψωρίαση έχουν ιδιαιτερότητες και περιορισμούς που περιορίζουν την ποσότητα των υπαρχόντων κλινικών δεδομένων και μελετών όσο αφορά τη θεραπεία της νόσου και κατά συνέπεια τη σύνταξη λεπτομερών κατευθυντήριων οδηγιών.^{2,3} Αυτό εν μέρει εξηγείται από το

γεγονός ότι οι ομάδες αυτές αποτελούν μικρό αριθμό από το σύνολο των ασθενών και έχουν ιδιαιτερότητες που περιορίζουν ή αποκλείουν την συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες. Απαραίτητα εφόδια για τη σωστή θεραπευτική επιλογή αποτελούν η καλή γνώση των γενικών κατευθυντήριων οδηγιών για την ψωρίαση, των ιδιοτήτων και των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, καθώς και η κλινική εμπειρία τόσο της αντιμετώπισης της ψωρίασης όσο και του χειρισμού ασθενών που ανήκουν σε αυτές τις ειδικές ομάδες. Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν πλέον μια χρήσιμη προσθήκη στις θεραπευτικές επιλογές και σε αυτούς τους ασθενείς. Η περαιτέρω μελέτη των μακροχρόνιων επιπτώσεων των νέων βιολογικών θεραπειών θα αποσαφηνίσει το προφίλ ασφαλείας τους και ενδέχεται να αλλάξει τη θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης για αυτούς του ασθενείς στο εγγύς μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update Alexander Nast et al. Journal of the German Society of Dermatology.
2. North American Psoriasis Guidelines: National Psoriasis Foundation Update of Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, Papp KA, Lebwohl et al Arch dermatol 2012;148(1).
3. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis Bruce E. Strober et al Dermatology Therapy 2012;2(1).
4. Safety of biologic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes in males and females Z.Z.N. Yiu, C.E.M. Griffiths, R.B. Warren. British J Dermatology Accepted date 14/04/2014.
5. Management of psoriasis in pregnancy. Strober BE et al. Dermatology Therapy 2013; 26:285-92.
6. Management of patients who are pregnant TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring.
7. Efficacy and Safety of subcutaneous Anti-TNFa. Etanercept and Adalimumab, in Elderly patients Affected by Psoriasis and Psoriatic arthritis: An observational long term study Maria Sole Chimenti et al Dermatology 2012; 225:312-19.
8. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: BIOBADADERM registry, Biobadaderm Study Group JEADV 2014 Accepted: 15 July 2014.
9. Management of elderly patients on TNFa antagonists TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring.

Αλληλογραφία:

panagakis98@yahoo.gr

Ποιά είναι η διάγνωσή σας

Δελλή Φ-Σ.

Παπαδοπούλου Γ.

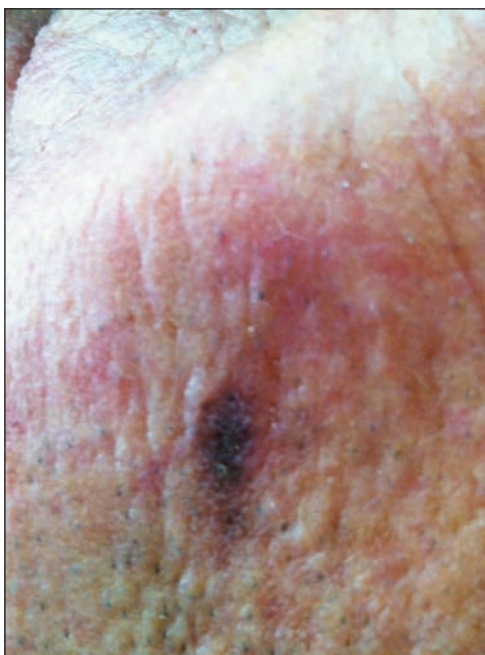
Μαντέκου-Αεφάκη Ι.

Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άντρας ηλικίας 64 ετών παρουσιάζει μια ανώδυνη μελαγχρωματική βλάβη που εντοπίζεται στην αριστερή παρειά (Εικόνα 1). Στη δερματοσκοπική εικόνα παρατηρείται ψευδοδίκτυο, μια περιοχή με σφαιρίδια, καθώς και περιοχές με ομοιογενή μελάγχρωση χωρίς δομικά στοιχεία (Εικόνα 2).

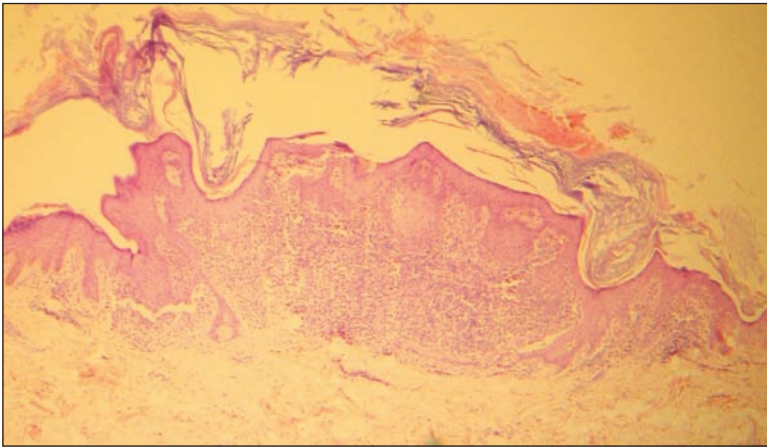
Η βλάβη αφαιρέθηκε. Στην ιστοπαθολογική εικόνα περιγράφονται: ακάνθωση, αύξηση των μεσοθηλαίων καταδύσεων, ασάφεια και αποκόλληση του δερμοεπιδερμικού συνδέσμου ενώ στο θηλώδες χόριο παρατηρείται μια ταινιοειδής λεμφοκυτταρική διήθηση, καθώς και άφθονα μελανοφάγα (Εικόνες 3, 4, 5).



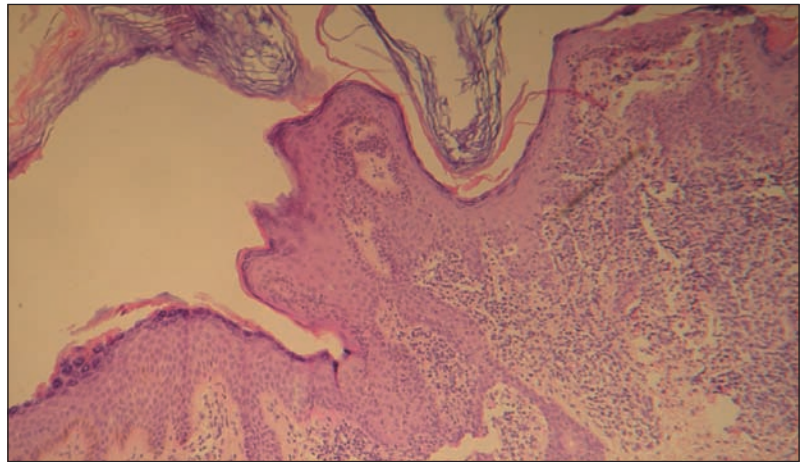
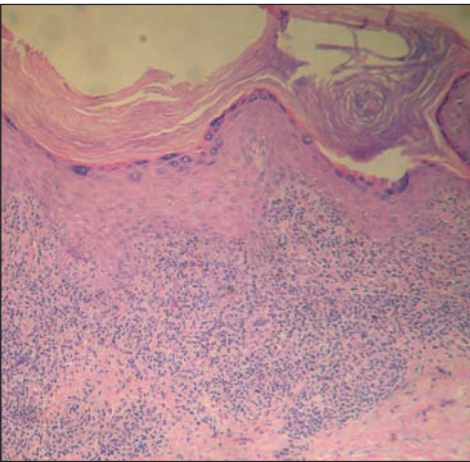
Εικόνα 1 – Μελαγχρωματική βλάβη αριστερής παρειάς.



Εικόνα 2 – Δερματοσκοπική εικόνα.



Εικόνες 3, 4, 5 – Ιστοπαθολογική εξέταση: ακάνθωση, αύξηση μεσοθηλαίων καταδύσεων, ταινιοειδής λειχηνοειδής λεμφοκυτταρική διήθηση και σχισμοειδής αποκόλληση στη βασική συβάδα.



Ποια είναι η διάγνωσή σας;

Ciclosporin
Sporilen®

Η Κυκλοσπορίνη
έχει όνομα!

Υπεύθυνος Επιστημονικής Ενημέρωσης

T. 210 9609960
F. 210 9638518
www.libytec.gr


LIBYTEC®
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

 **Pharmathen**
Innovation inspired by life
T. 210 6664805-6 • F. 210 6664804
www.pharmathen.com

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Καλοήθης Λειχηνοειδής κερατίαση (Μονήρης)

Συζήτηση

Μέχρι σήμερα, η δερματοσκόπηση θεωρείται ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διευκρίνιση σχεδόν όλων των μελαγχρωματικών βλαβών. Αυτό όμως δεν ισχύει για τις επίπεδες μελαγχρωματικές βλάβες του προσώπου (ΜΒΠ).¹

Οι ΜΒΠ συχνά έχουν παρόμοια κλινική εικόνα και αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι εφικτή η κλινική διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοπθών (ακτινική φακή – LM/ΑΦ, μελαγχρωματική σημγματορροϊκή κερατίαση – pSebK/μΣΚ, μελαγχρωματικοί σπίλοι, λειχηνοειδής κερατίαση – LK, ΛΚ) και κακοπθών μελαγχρωματικών βλαβών (μελαγχρωματική ακτινική κερατίαση – pAK/μAK, κακοήθης φακή – LM/ΚΦ, μελαγχρωματική νόσος του Bowen, μελαγχρωματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα – pBCC/μBKK), και ιδιαίτερα του μελανώματος (Μ) in situ. Η σημασία των δερματοσκοπικών προτύπων συνήθως είναι δύσκολο να αξιολογηθεί.²

Η διάγνωση μιας λειχηνοειδούς κερατίαςης θεωρείται σπάνια, ίσως επειδή κλινικά μιμείται την ΑΦ, τη νόσο του Bowen και το επιπολής επεκτεινόμενο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Θεωρείται ότι προέρχεται από την υποσιτροφή μιας προϋπάρχουσας βλάβης, όπως η ακτινική φακή, η σημγματορροϊκή μυρμηκία ή το ακάνθωμα με μεγάλα κύτταρα ενώ άλλοι την θεωρούν αυτόνομη οντότητα.

Η κλινική εικόνα και η ιστολογική εξέταση ποικίλουν σύμφωνα με το στάδιο εξέλιξης της βλάβης, καθορίζοντας 3 κλινικούς και 5 ιστολογικούς τύπους: τον κλασσικό, τον φυσαλλιδώδη και τον άτυπο που έχουν την ίδια κλινική εμφάνιση και τον πρώιμο ή διασυνδεσμικό και τον όψιμο ή ατροφικό.³

1. Ο **κλασσικός τύπος, ο πομφολυγώδης και ο άτυπος** παρουσιάζονται σαν μία ερυθματώδη ή ροζ βλατίδα ή πλάκα, ταχέως εξελισσόμενη σε χρονικό διάστημα το πολύ τριών μηνών. Δερματοσκοπικά μερικές φορές παραμένουν υπολείμματα μελαγχρωματικού δικτύου, ευδιάκριτες καφέ κηλίδες, συστάδες γκρι σιγμάτων, ακανόνιστες γραμμοειδείς ή άλλου σχήματος υπεραγγειεκτασίες. Ιστολογικά στην επιδερμίδα παρατηρούνται υπερκεράτωση (71%), εστιακή παρακεράτωση (79%), ακάνθωση (43%) ενώ στο χόριο παρατηρούνται (σε ποσοστό 100%) λειχηνοειδής φλεγμονώδης διήθηση με ασάφεια του δερμοεπιδερμικού συνδέσμου και κενотоπιώδη εκφύλιση των κυττάρων της βασικής

στιβάδας, νεκρωτικά κερατινοκύτταρα (71%), μελανοφάγα (79%) και ελάσωση (50%). Η παρουσία της παρακεράτωσης διακρίνει την ΛΚ από τον τυπικό, ομαλό λειχήνα. Η φυσαλλιδώδης παραλλαγή έχει χαρακτηριστικά μια ενδοεπιδερμική ή υποεπιδερμική αποκόλληση με πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση ή/και την αύξηση αποιτωτικών κερατινοκυττάρων της βασικής στιβάδας. Η άτυπη παραλλαγή έχει παρόμοια ιστολογία με τον κλασσικό τύπο, με ευμεγέθη CD3, CD30 (+) λεμφοκύτταρα με υπερχρωματικούς, ακανόνιστους πυρήνες, διάσπαρτα κατανεμημένα.^{4,5,6}

2. Ο **πρώιμος ή διασυνδεσμικός (interface) υπότυπος** είναι συνήθως μια ερυθματώδης έως σκούρη κόκκινη ή μελαγχρωματική καφεοειδής βλάβη. Ανάλογα με την ηλικία της βλάβης (από 3 μήνες έως 1 χρόνο), δερματοσκοπικά μπορεί να εμφανίζει χαρακτηριστικά της ηλιακής φακής ή επίπεδης σημγματορροϊκής κερατίαςης με σκωροφαγώμενα όρια, αποτυπώματα (fingerprinting), κεχροειδόμορφοι κύστες (milia-like cysts), ανοίγματα φαγεσωρικού τύπου (comedo-like openings), και μικρές εστίες μελανοφάγων, τα γκρι στίγματα (grey dots). Ιστολογικά, μεμονωμένα λεμφοκύτταρα διατάσσονται κατά μήκος του δερματοεπιδερμικού φραγμού χωρίς να συνοδεύεται από την ακάνθωση της επιδερμίδας.

3. Ο **όψιμος ή ατροφικός υπότυπος** μπορεί να παρουσιαστεί κλινικά ως ιώδεις βλατίδες ή ακανόνιστα κατανεμημένες βλάβες σε αποχρώσεις του καφέ ή γκρι, και χρονολογούνται άνω ενός έτους. Ιστοπαθολογικά παρουσιάζει επιδερμική ατροφία με ίνωση στις χοριακές θηλές, κατά τόπους λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και ακράτεια μελανίνης.

Ως προς την δερματοσκοπική διαφορική διάγνωση και σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.^{7,8,9}

1. Το πρότυπο των γραμμών βρέθηκε στις καλοήθεις βλάβες (ΛΚ, ΣΚ)
 2. Το πρότυπο των κύκλων στις κακοήθεις (ΚΦ, μAK)
 3. Το πρότυπο των σφαιριδίων (clods) στο μBKK
 4. Το πρότυπο των σιγμάτων (dots) στις μAK
 5. Το πρότυπο χωρίς δομικά στοιχεία (structureless) εμφάνισε υψηλότερη ειδικότητα για τις μAK
- Σημεία που βοηθούν στη διάγνωση, αλλά δεν είναι παθογνωμονικά είναι τα εξής:

1. Για το μελάνωμα και την κακοήθη φακή, αξιολογείται το γκρι χρώμα ανεξάρτητα με το πρότυπο.
2. Για το μBKK, η έλκωση και τα αγγεία που διακλαδίζονται.

Πίνακας 1	Σύνοψη της χρήσης της κυκλοσπορίνης στις αυτοάνοσες δερματοπάθειες (πλν της ψωρίασης)				
	Γκρι χρώμα	Λευκοί Κύκλοι	Λέπι (δερματοσκοπικά)	Σαφώς αφοριζόμενο όριο	Πρότυπο χωρίς στοιχεία
Κακοήθης φακή (LM /ΚΦ)	+++	-	-	-	-
Μελαγχρωματική ακτιν. Κερατιάση (pAK/μAK)	+	++	+	-	-
Ηλιακή φακή επίπεδη σμηγ/κπ (pSebK/μΣΚ)	+/-	-	-	++	++
Λειχνοειδής κερατιάση (LK, ΛΚ)	+	-	-	+	-

3. Για τη μAK, παρότι το γκρι χρώμα είναι και εδώ συχνό, καθοδηγούν την διάγνωση το λέπι, οι λευκοί κύκλοι, οι τέσσερις τελείες που σχηματίζουν ένα τετράγωνο και είναι ορατές μόνο με πολωμένο φως (rosettes) και οι ρομβοειδείς σχηματισμοί.
4. Οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι (Melanocytic nevi) έχουν συνήθως το δίκτυο ανάμεσα στα τριχοθυλάκια(ψευδοδίκτυο)
5. Για τη διάγνωση της ΣΚ συνηγορούν η ύπαρξη γραμμών μεταξύ των θυλάκων ως συνηθέστερη εικόνα και το πρότυπο χωρίς στοιχεία. Λευκές σφαίρες (κεράτινες ψευδοκύστες-milia like cysts) και πορτοκαλόχρους σφαίρες (φαγεσωρικά ανοίγματα comedo-like openings) εμφανίζονται σε λίγες περιπτώσεις. Το εγκεφαλοειδές πρότυπο (cerebriform pattern) εμφανίζεται στο 100% των ΣΚ και στο 0% των ακτινικών εφηλίδων.
6. Στην ΛΚ παρατηρούνται συχνότερα τα στίγματα ή οι γραμμές γκρι χρώματος.

Εν κατακλείδι, η ύπαρξη του γκρι χρώματος συνηγορεί υπέρ κακοήθειας και πρέπει να οδηγεί σε βιοψία ή εξαίρεση ανάλογα και με την κλινική υποψία. Όσον αφορά την ΚΦ έναντι στην μAK, οι γκρι κύκλοι συνηγορούν υπέρ της Κακοήθους Φακής, ενώ το λέπι (δερματοσκοπικά), το σαφώς αφοριζόμενο όριο και οι λευκοί κύκλοι υπέρ της ακτινικής κερατίαςης. Για τη διαφορική διάγνωση ΚΦ έναντι SL/ΛΚ/ΣΚ, το γκρι χρώμα οποιασδήποτε μορφής συνηγορεί υπέρ μελανώματος, ενώ το σαφώς αφοριζόμενο όριο υπέρ καλοήθειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Την καλοήθη λειχνοειδή κερατιάση πρέπει να

την σκεφτόμαστε όταν συναντάμε μία μονήρη καφέ βλάβη στο πρόσωπο. Η διάγνωση πρέπει να γίνεται με το συνδυασμό κλινικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Η δερματοσκόπηση είναι μέθοδος περιορισμένης διαγνωστικής αξίας όσον αφορά τις επίπεδες μελαγχρωματικές βλάβες του προσώπου (ΜΒΠ).¹

Η δυσκολία κλινικής και δερματοσκοπικής διάγνωσης ΜΒΠ (Πίνακας 1) καθιστά απαραίτητη την βιοψία και την ιστοπαθολογική εξέταση. Είναι ο μοναδικός τρόπος που επιβεβαιώνει την έγκαιρη και σωστή διάγνωση μιας κακοήθους μελαγχρωματικής βλάβης, ιδιαίτερα όταν εντοπίζεται στο πρόσωπο. Το τελικό συμπέρασμα της πιο πρόσφατης δημοσίευσης που συμπεριλαμβάνει ένα σημαντικό αριθμό περιστατικών,⁹ είναι πως επειδή το γκρι χρώμα δεν υπάρχει μόνο στο μελάνωμα, αλλά βρέθηκε ότι έχει υψηλή προγνωστική-διαγνωστική αξία, καλό είναι να εξετάζονται ιστολογικά όλες οι βλάβες με οποιαδήποτε δομή γκρι χρώματος, εκτός κι αν κλινικά μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση άλλης καλοήθους βλάβης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions. JEADV 2014; 29(1):120-7.
2. Goncharova Y, Attia E.A.S, Souid K, Vasilenko I.V. Dermoscopic features of facial pigmented skin lesions. ISRN Dermatology 2013; 546813.
3. Morgan MB1, Stevens GL, Switlyk S. Benign lichenoid keratosis: a clinical and pathologic reappraisal of 1040 cases. Am J Dermatopathol. 2005; 27:387-92.
4. Robbins Pathologic Basis of Disease. Seventh Edition. WB Saunders 2005.
5. Jang KA, Kim SH, Choi JH, et al. Lichenoid keratosis: a

- clinicopathologic study of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(3):511-6.
6. Kim HS1, Park EJ, Kwon IH, et al. Clinical and histopathologic study of benign lichenoid keratosis on the face. *Am J Dermatopathol.* 2013; 35(7):738-41
7. Pralog P, Bathelier E, Dalle S, et al. Dermascopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol* 2012; 167(2):280-7.
8. Nascimento MM, Shitara D, Enokihara MM, et al. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *JAAD* 2014; 71(4):708-15.
9. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and non-melanocytic pigmented lesions. *JAAD* 2011; 64(6):1068-73.

Αλληλογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δεληφών 124

54643 Θεσσαλονίκη

E-mail: ioannalefaki@yahoo.gr



IPSEN ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 - 174 56 ΑΛΙΜΟΣ - ΑΘΗΝΑ - ΤΗΛ.: 210 9843324 - 210 9858930, FAX: 210 9887911

E-mail: ipsenepe@ipsen.com - <http://www.ipsen.com>

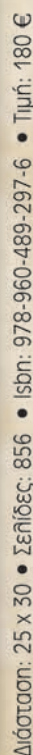
ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΚΥΠΡΟΥ: GJK HEALTHPHARMA SERVICES LTD,

SOPHOULI 2 CHIANTECLAIR BLD, 5TH FLOOR – FLAT 503-505, 1521 NICOSIA CYPRUS, ΤΗΛ.: 00357 22818250



Botulinum type A toxin- haemagglutinin complex 500U

ατλας ΚΛΙΝΙΚΗ
δερματολογία
με έγχρωμες εικόνες



Τέλος σε μια προσπάθεια να βοηθηθεί η διάγνωση, δίνεται μία σειρά φωτογραφιών που απεικονίζουν παθήσεις που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση ενός εξανθημάτος, που, κατά κύριο λόγο, προσβάλλει μία ειδική περιοχή του ανθρώπινου σώματος (π.χ. το πρόσωπο ή τη βουβωνική περιοχή).

Τετραπόλεως 14, Αθήνα, ΤΚ. 115 27
Τηλ.: 210 7789 125 -210 7793 012, Fax.: 210 7759 141
email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

**Ιωαννίδης Δ.
Βακιρλής Ε.**

*Καθηγητής Δερματολογίας, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Λέκτορας Δερματολογίας, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης*

1. Μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες στην παιδική ηλικία

Οι δερματοπάθειες αυτές είναι συνήθως καλής πρόγνωσης και αυτοϊασιμες, αλλά η θεραπεία με στενού εύρους υπεριώδη ακτινοβολία Β και τοπικά κορτικοστεροειδή μπορεί να έχει πιο γρήγορα αποτελέσματα

Οι μελαγχρωματικές πορφύρες (ΜΠ) περιλαμβάνουν μια ομάδα χρόνιων ιδιοπαθών δερματοπαθειών, που παρουσιάζονται κυρίως σε ενήλικες, αλλά περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν και σε παιδιά. Πετέχειες και πορφύρα με χρώμα φαιό, ερυθρό, ή κίτρινο είναι χαρακτηριστικές. Η ιστοπαθολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική τριχοειδίτιδα.

Για να αυξηθεί η πτωχή, σε πληροφορίες, βιβλιογραφία σχετικά με την μελαγχρωματική πορφύρα σε παιδιά, ερευνητές από τον Καναδά πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη, διάρκειας 10 ετών, σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών με κλινική και παθολογοανατομική διάγνωση της ΜΠ. Οι ασθενείς με λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα εξαιρέθηκαν από την μελέτη. Η συλλογή των δεδομένων έγινε μέσω της ανασκόπησης των ιστορικών των ασθενών και με τηλεφωνική επικοινωνία.

Εντοπίστηκαν δεκαεπτά ασθενείς (9 γένους θηλυκού) με επιβεβαιωμένη μελαγχρωματική πορφυρική δερματοπάθεια. Η ηλικία έναρξης κυμαίνονταν από 2 έως 17 έτη (μέσος όρος: 9 έτη). Η Νόσος

Schamberg ήταν ο πιο συχνός υπότυπος (12 ασθενείς). Οι άλλοι υπότυποι που παρατηρήθηκαν ήταν οι: Gougerot-Blum, Δούκα-Καπετανάκη και χρυσίζων λειχήνας. Σπογγοειδής μυκητίαση ή άτυπες μορφές ΜΠ δεν ανευρέθησαν.

Δεκαπέντε ασθενείς εμφάνιζαν βλάβες στα κάτω άκρα, ενώ 2 ασθενείς είχαν βλάβες μόνο στα άνω άκρα. Δύο ασθενείς είχαν γενικευμένο διάσπαρτο εξάνθημα και ένας είχε νευροτομιακή ΜΠ. Όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν, είχαν αμφοτερόπλευρη προσβολή. Έντεκα ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί, 3 είχαν κνησμό και 3 παραπονέθηκαν για το αισθητικό πρόβλημα που προκύπτει από την εμφάνιση των βλαβών. Δεν αναφέρθηκε ιστορικό έκθεσης σε κάποιο φάρμακο σε 11 ασθενείς και δε θεωρήθηκε υπεύθυνο κάποιο αλλεργιογόνο. Άλλο συνοδό νόσημα δεν αναφέρθηκε επίσης.

Η νόσος ακολούθησε χρόνια πορεία σε όλους τους ασθενείς. Δεκατρείς ασθενείς είχαν ύφεση του εξανθήματος σε χρονικό διάστημα που κυμαίνονταν από 6 μήνες έως 9 έτη. Οι οκτώ από αυτούς είχαν ίαση της νόσου σε λιγότερο από 1 χρόνο. Τέσσερις ασθενείς είχαν ακόμη βλάβες κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Επτά ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε καμία θεραπεία. Από τους υπολοίπους, οι οκτώ ασθενείς εφάρμοσαν τοπικά κορτικοστεροειδή (6 παρουσίασαν βελτίωση), και σε δύο χορηγήθηκε θεραπεία με στενού εύρους υπεριώδη ακτινοβολία Β (NB-UVB), οι οποίοι και βελτιώθηκαν γρήγορα. Από τις υπόλοιπες θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν οι αναστολείς της καλσινευρίνης εμφάνισαν μεικτά

αποτελέσματα, ενώ η βιταμίνη Κ, τα τοπικά αντιβιοτικά και τα μαλακτικά δεν είχαν ιδιαίτερη επιτυχία.

Όλοι οι ασθενείς είχαν υφέσεις και εξάρσεις της ΜΠ, πριν από την πλήρη ύφεση των βλαβών. Τέλος, από αυτή την έρευνα, δεν προέκυψαν συγκεκριμένοι προγνωστικοί παράγοντες για τη νόσο.

Σχόλιο (Mary Wu Chang, MD)

Η μελέτη αυτή, αν και αναδρομική, με μικρό αριθμό ασθενών, επιβεβαιώνει τις προηγούμενες αναφορές, ότι η μελαγχρωματική πορφυρική δερματοπάθεια στα παιδιά είναι ιδιοπαθής, εμφανίζεται συνήθως στα κάτω άκρα, είναι ασυμπτωματική, έχει εξάρσεις και υφέσεις και, τελικά, είναι αυτοϊάσιμη. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αλλά η συνετή χρήση των τοπικών κορτικοστεροειδών ή η εφαρμογή της NB-UVB ακτινοβολίας, αποτελούν μία καλή θεραπευτική προσέγγιση. Αναμονή και παρακολούθηση είναι συχνά η καλύτερη λύση για τους περισσότερους ασθενείς.

Coulombe J et al. Pigmented purpuric dermatosis: Clinicopathologic characterization in a pediatric series. *Pediatr Dermatol* 2015 May/June; 32:358

2. Το φάρμακο Tofacitinib μπορεί να είναι αποτελεσματικό για τη σοβαρή, υποτροπιάζουσα ατοπική δερματίτιδα

Αυτή η πιλοτική μελέτη υπόσχεται πολλά για το μέλλον.

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να παρουσιασθεί με τη σοβαρή της μορφή και να απαιτηθεί συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπισή της. Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι αποτελεσματική, αλλά συχνά σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Διάφοροι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινόλη, η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη, έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε μερικούς ασθενείς με σοβαρή ΑΔ.

Η παθογένεση της ΑΔ μελετάται εντατικά και σήμερα πιστεύεται ότι στην οξεία φάση συμμετέχουν κυρίως τα Th2 κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι οι αναστολείς της Janus κινάσης (JAK) θα μπορούσαν να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αντίστοιχης ανοσιακής διαταραχής.

Οι ερευνητές του συγκεκριμένου άρθρου περιγράφουν τα αποτελέσματα μιας ανοικτής, προοπτικής μελέτης έξι ασθενών με υποτροπιάζουσα ΑΔ. Όλες οι συστηματικές θεραπείες διεκόπησαν στους 5 ασθενείς τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη του tofacitinib, εκτός από την χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης σε έναν ασθενή με σοβαρό κνισμό. Η συνταγογραφούμενη δόση tofacitinib ήταν 5 mg, δύο φορές ημερησίως (όπως είναι η εγκεκριμένη δόση για την ρευματοειδή αρθρίτιδα), εκτός από ένα ασθενή που το φάρμακο του χορηγήθηκε μόνο μία φορά την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με τη σύγκριση του δείκτη SCORAD πριν και μετά τη θεραπεία.

Ο δείκτης SCORAD μειώθηκε σημαντικά από 54,8% σε 36,5% κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου παρακολούθησης και σε 12,2% κατά τη διάρκεια της δεύτερης περιόδου ($p < 0,05$). Επιπλέον, οι ασθενείς δεν εμφάνισαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σχόλιο (Jeffrey P. Callen, MD)

Αυτό το φάρμακο πιθανόν να έχει πολλαπλές χρήσεις στη Δερματολογία, συμπεριλαμβανομένης και της ΑΔ. Η έρευνα αυτή, ωστόσο, μπορεί να θεωρηθεί ως μια πιλοτική μελέτη. Μια πιο οργανωμένη μελέτη, με κατάλληλους ελέγχους, θα μπορούσε να επιτρέψει την έγκριση από τον FDA αυτού του φαρμάκου για την ΑΔ. Μέχρι τότε, αυτή η θεραπεία θα μπορούσε να χορηγηθεί μόνο στους ασθενείς, στους οποίους η ΑΔ δεν ελέγχεται με τοπική θεραπεία, φωτοθεραπεία, ή με άλλα ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα.

Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):395-9.

3. Αντιμετώπιση σκληροατροφικού λειχήνα γεννητικών οργάνων

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν συμβουλές στους Δερματολόγους σχετικά με τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές.

Ιστορικό και στόχος: Ο σκληροατροφικός λειχήνας (ΣΛ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια με κύρια εντόπιση την πρωκτογεννητική περιοχή. Εμφανίζεται και στα δύο φύλα, σε οποιαδήποτε

ηλικία, αλλά πιο συχνά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η νόσος συνοδεύεται από κνησμό, πόνο, δυσπαρεύνια, επώδυνη αφόδευση, σχηματισμό ουλών και διαταραχές του ουροποιογεννητικού συστήματος. Όπως είναι αναμενόμενο, ο ΣΛ μειώνει σημαντικά το δείκτη ποιότητας ζωής. Μια διεθνής ομάδα εμπειρογνομόνων από διάφορες ιατρικές ειδικότητες καθόρισε τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του LS.

Βασικά σημεία: Η βιοψία δεν είναι πάντοτε απαραίτητη για τη διάγνωση, αλλά μπορεί να χρειασθεί για να αποκλείσουμε άλλες δερματοπάθειες, όπως η ψωρίαση, η ερεθιστική ή αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, το έκζεμα, η λεύκη, ή η μορφέα καθώς επίσης και για να αναγνωρίσουμε εγκαίρως προκαρκινωμάτωδεις ή κακοήθεις γενικά μεταβολές.

Στις γυναίκες, η θεραπεία εκλογής είναι η εφαρμογή ισχυρών τοπικών στεροειδών (clobetasol και mometasone σε αλοιφή). Τα τοπικά στεροειδή πρέπει να χορηγούνται μία ή δύο φορές την ημέρα για 1 έως 3 μήνες με μείωση της συχνότητας εφαρμογής μετά από ένα μήνα, εάν υπήρξε κλινική ανταπόκριση. Ο έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου, και όχι η ίαση, είναι ο στόχος της θεραπείας. Όταν η ασθένεια είναι σε αρχικό στάδιο, ανταποκρίνεται καλύτερα στη θεραπεία. Το αν η χρήση τοπικών στεροειδών αποτρέπει την δημιουργία ουλών είναι άγνωστο. Η θεραπεία συντήρησης περιλαμβάνει λιγότερο συχνή εφαρμογή των ισχυρών τοπικών στεροειδών ή των αναστολέων της καλσινευρίνης με στόχο τη μείωση των συμπτωμάτων και των υποτροπών.

Στους άνδρες, ο στόχος της θεραπείας είναι η ίαση και όχι ο έλεγχος των συμπτωμάτων. Η αγωγή με ισχυρά τοπικά στεροειδή μπορεί να εφαρμοσθεί, αλλά η καλύτερη αντιμετώπιση είναι η περιτομή ή η πλαστική αναμόρφωση της ακροποσθίας.

Οι θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν τις ενδοβλαβικές ενέσεις στεροειδών ή τους αναστολείς της καλσινευρίνης. Η τοπική εφαρμογή τρετινοΐνης (0,025% 5 ημέρες την εβδομάδα για 1 έτος) και η συστηματική χορήγηση ρετινοειδών έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές. Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών και σειρές μικρού αριθμού ασθενών δείχνουν κάποιο όφελος από α) την ενδοβλαβική έγχυση adalimumab, β) τη χορήγηση μεθοιτροξάλης σε συνδυασμό με συστηματικά στεροειδή σε ώσεις, γ) την κυκλοσπορίνη, δ) την πενικιλλίνη και τις κεφαλοσπορίνες και ε) την από του στόματος χορήγηση βιταμίνης Α, Ε και D. Τα τοπικά οιστρογόνα, τεστοστερόνη, διϋδροτεστοστερόνη και 2% προγεστερόνη δεν συνιστώνται.

Στο ΣΛ της πρωκτογεννητικής περιοχής συνιστάται να αποφεύγει ο ασθενής τον ερεθισμό με προϊόντα καθαρισμού και τη συχνή έκθεση στο νερό. Η τακτική χρήση τοπικών μαλακτικών, μεταξιδίων εσώρουχων και ηπακτικών είναι επίσης ευεργετική.

Θα πρέπει βέβαια να αναφέρουμε ότι ο ΣΛ της πρωκτογεννητικής περιοχής συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ακανθοκυτταρικού επιθηλώματος και απαιτεί την τακτική παρακολούθηση και εξέταση από τον ιατρό. Επίσης αναφέρεται αυξημένη συσχέτιση με ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες (ιδιαίτερα παθήσεις του θυρεοειδούς).

Σχόλιο (Craig A. Elmets, MD)

Ο ΣΛ έχει αυξημένη επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Αρκετές θεραπευτικές επιλογές βελτιώνουν την πορεία της νόσου. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες από ειδικούς διαφόρων ειδικοτήτων, οι οποίοι ένωσαν τις δυνάμεις τους για να αξιολογήσουν τις αποδείξεις για την αντιμετώπιση της νόσου, παρέχει ένα λογικό πλαίσιο για τη διαχείριση αυτού του δύσκολου προβλήματος.

Kirtschig G et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Jul 22; [e-

4. Η χορήγηση βιταμίνης B3 για την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος

Η συστηματική χορήγηση νικοτιναμίδης μείωσε αποτελεσματικά την ανάπτυξη των νέων κρουσμάτων μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος και τις ακτινικές κερατώσεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

Το νικοτιναμίδιο, μια μορφή της βιταμίνης B3 που διατίθεται χωρίς συνταγή, έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι μπορεί να διορθώσει μερικές από τα επιβλαβείς επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV). Ο μηχανισμός δράσης επιτυγχάνεται μέσω της διακοπής της εξάντλησης του ATP που σχετίζεται με την UV και τον αποκλεισμό (ή αναστολή?) της γλυκόλυσης. Ερευνητές από την Αυστραλία πραγματοποίησαν μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη χορήγησης από του στόματος νικοτιναμίδης (500 mg δύο φορές ημερησίως) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με τουλάχιστον δύο μη μελανοκυτταρικούς καρκί-

νους του δέρματος [NMSCs] κατά τα προηγούμενα 5 έτη.

Ο πρώτος στόχος της μελέτης ήταν η καταγραφή του αριθμού των νέων NMSCs (ακανθοκυτταρικά και βασικοκυτταρικά καρκινώματα -SSCs και BCCs-), που αναπτύχθηκαν κατά την διάρκεια της περιόδου θεραπείας (12 μήνες). Επίσης, οι ερευνητές κατέγραψαν α) τον αριθμό των νέων ακτινικών κερατιάσεων κατά τη διάρκεια της ίδιας χρονικής περιόδου, β) τον αριθμό των νέων NMSCs στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία και γ) τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο. Το ποσοστό εμφάνισης νέων NMSCs ήταν 23% μικρότερο στους ασθενείς που λάμβαναν νικοτιναμίδη σε σχέση με τους λήπτες του εικονικού φαρμάκου, μείωση που είναι στατιστικά σημαντική. Ακόμη και τα μεμονωμένα ποσοστά SCCs, BCCs και ακτινικών κερατιάσεων μειώθηκαν, αλλά τα οφέλη υποχώρησαν μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες και στους ασθενείς που λάμβαναν νικοτιναμίδη και σε αυτούς με εικονικό φάρμακο.

Σχόλιο (Hensin Tsao, MD, PhD)

Αυτή είναι μία ενθαρρυντική μελέτη για την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος με τη χρήση ενός

σχετικά ασφαλούς και απλού φαρμάκου, τη νικοτιναμίδη. Οι συγγραφείς έχουν αναφερθεί και στο παρελθόν στην ευεργετική επίδραση της νικοτιναμίδης στη μείωση των ακτινικών κερατιάσεων (J Invest Dermatol 2012;132:1497). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι NMSCs, ειδικά τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά αυξήθηκαν στην ομάδα της νικοτιναμίδης μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο λόγος για την αύξηση των SCC είναι ασαφής. Ίσως οι καρκίνοι να καταστέλλονται, αλλά δεν έχουν εξαλειφθεί και στη συνέχεια, μετά το τέλος της θεραπείας, επανέρχονται στη φυσιολογική τους πορεία.

Τα αποτελέσματα αυτά ταιριάζουν με τα αποτελέσματα άλλων από του στόματος θεραπειών, όπως η ρετινόλη, η ακιτρετίνη, και η ισοτρετινοΐνη, οι οποίες, όμως, συνοδεύονται από περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από ό,τι τα 1000 mg νικοτιναμίδης ημερησίως.

Chen AC et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. N Engl J Med 2015 Oct 22; 373:1618

Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the N Engl J Med. July- October 2015.

Αλληλογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Παν/κή Δερματολογική Κλινική,

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Δεληφών 124, 54643 Θεσσαλονίκη

E-mail: dem@auth.gr

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Οι οδηγίες προς συγγραφείς υπάρχουν online στην ιστοσελίδα του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»: <http://www.sygros-hosp.gr>. Επιλέγοντας το εικονίδιο του Περιοδικού, είναι διαθέσιμες οι πληροφορίες για το περιοδικό «Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας».

Author guidelines are available online at the site of “Andreas Syggros” Hospital: <http://www.sygros-hosp.gr>. By clicking on the Journal’s Cover, detailed information for the Journal “Hellenic Dermato-Venerological Review” are available.

Υποβολή άρθρων

Η υποβολή των άρθρων γίνεται:

- Ηλεκτρονικά: Κατερίνα Σεριώτη, e-mail: kathyseriotis@yahoo.com
- Ταχυδρομικώς, στη διεύθυνση:

Για το περιοδικό

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”

Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Αθήνα

Η εργασία υποβάλλεται σε ένα (1) αντίγραφο, καθώς και σε δισκέτα ή CD. Οι εικόνες και οι πίνακες υποβάλλονται σε δύο (2) αντίγραφα και μπορούν να είναι και έγχρωμα. Στο πίσω μέρος των εικόνων να αναγράφεται ο τίτλος της εργασίας. Τα χειρόγραφα των εργασιών που δημοσιεύονται δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ

1. Άρθρα σύνταξης

Σύντομα άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με την προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνοψη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

2. Ανασκοπήσεις

Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων,

στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις, περίπου 3000-5000 λέξεων. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις γραμμένες από έναν ή το πολύ δύο συγγραφείς.

3. Ερευνητικές εργασίες

Κλινικές δοκιμές ή κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα αποτελέσματα. Να έχουν έκταση περίπου 3000 λέξεων.

4. Θεραπευτικές εργασίες

Πρόκειται για εργασίες πρωτότυπες ή ανασκοπήσεις με σκοπό να εξαχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα.

5. Κλινικοεργαστηριακές μελέτες

Πρόκειται για εργασίες οι οποίες αφορούν σε μικρό ή μεγάλο αριθμό ασθενών, όπου συνδυάζεται η κλινική παρατήρηση και εμπειρία με την επιλεγμένη εργαστηριακή διερεύνηση, προκειμένου να εξαχθούν διαγνωστικά συμπεράσματα.

6. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα ή εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγχμένο το αποτέλεσμα.

7. Ιατρική επικαιρότητα και ειδικά άρθρα

Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων πάνω σε συγκεκριμένο θέμα (highlights). Συγγραφή μικρού αριθμού 3-4 σελίδων πάνω σε εξειδικευμένο θέμα. Βραχείες ενημερωτικές δημοσιεύσεις.

8. Γενικά θέματα

Θέματα που σχετίζονται με τις επιστήμες της

υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Ιατροκοινωνικά θέματα και οικονομικές αναλύσεις που αφορούν στη Δημόσια Υγεία.

9. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

10. Γράμματα προς τη Σύνταξη

Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κλπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

11. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

12. Αυτο-αξιολόγηση γνώσεων

Είναι γνωστή η μέθοδος της αυτο-αξιολόγησης και γίνεται με βάση τα διεθνή πρότυπα (βλ. American Academy of Dermatology).

13. Επιλεγμένη βιβλιογραφική ενημέρωση

Αφορά στην καταχώρηση περιλήψεων άρθρων, τα οποία έχουν ιδιαίτερη σπουδαιότητα ή πραγματική χρησιμότητα για την ιατρική πράξη και προέρχονται από το διεθνές ιατρικό τύπο. Στόχος είναι η ιατρική πληροφόρηση όσο το δυνατόν ευρύτερου ιατρικού κοινού, που δεν έχει τη δυνατότητα προσπέλασης στο διεθνές ιατρικό τύπο. Πρότυπο: *Excerpta Medica*.

14. Βιβλιοκριτική

15. Διατριβές

16. Διεθνής ενημέρωση

Ορισμένα από τα τεύχη του περιοδικού μπορούν να είναι μονοθεματικά και εκδίδονται από έναν ή δύο προσκεκλημένους, από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού, εκδότες (guest-editors), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τα τεύχη αυτά.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γράφονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα από τη μία πλευρά των σελίδων, με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί.

Περιλαμβάνουν τίτλο, περίληψη ελληνική και αγγλική, λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά, δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων, κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες.

Το ονοματεπώνυμο του/των συγγραφέα/ων να γράφεται ολόκληρο στην ονομαστική. Ακολουθεί η κλινική, το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, και η διεύθυνση, το τηλέφωνο, και η ηλεκτρονική διεύθυνση του/της συγγραφέα που είναι υπεύθυνος/η για την επικοινωνία.

Οι οδηγίες προς τους συγγραφείς αναθεωρούνται συνεχώς και δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος κάθε χρόνου.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Είναι ευθύνη των συγγραφέων να δηλώνουν την παρουσία ή απουσία σύγκρουσης συμφερόντων στην σελίδα τίτλου του άρθρου.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θεωρείται ότι μπορούν να δημοσιευτούν, με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευτεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται όμως τελικά αποτελέσματα εργασιών που δημοσιεύτηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει –κατά οποιονδήποτε τρόπο– δημοσιευτεί μερικά ή ολικά. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνυποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμάται ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

Ό,τι δημοσιεύεται σε περιοδικό του εξωτερικού, μπορεί να αναδημοσιευτεί με γραπτή έγκριση του διευθυντή σύνταξης.

Περίληψη

Η περίληψη και στις δύο γλώσσες (ελληνικά, αγγλικά) να περιλαμβάνει τα μηνύματα της εργασίας το πολύ σε 200 λέξεις.

Λέξεις – κλειδιά

3-6 λέξεις – κλειδιά στα ελληνικά και τα αγγλικά.

Βιβλιογραφία

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο να αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Στο βιβλιογραφικό κατάλογο αναγράφονται μόνο αυτές που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εξής:

α. Περιοδικά. Γράφονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων, εφόσον είναι μέχρι τρεις (για πάνω από τρεις να αναγράφεται η ένδειξη και συν ή et al). Ακολουθεί ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό στην καθιερωμένη του συντομογραφία, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του άρθρου, π.χ. Scarborough D, Bisaccia E, Schven W et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. *Int J Dermatol* 1989; 28:629-637.

Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έπος, π.χ. 1989; 28 (Suppl 1): 629-630.

β. Βιβλία. Γράφεται το επώνυμο και το αρχικό του ονόματος του συγγραφέα/ων, ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδότης, το έτος· π.χ., Rook A, Wilkinson DS, Edling FJC et al. *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986.

Όταν αναφέρεται ένα κεφάλαιο από ένα βιβλίο, γράφεται ως εξής: Επώνυμο, αρχικά ονόματος συγγραφέα, τίτλος κεφαλαίου. Στο /In: Συγγραφείς βιβλίου, τίτλος βιβλίου, τόπος έκδοσης, εκδότης, έτος, σελίδες· π.χ., Goltz R. Paget's disease, mammary and extra mammary. In: Chun AC, Edelson RL (eds) *Malignant tumors of the skin*. London: Arnold, 1999: p 294-300.

Φωτογραφίες

Οι φωτογραφίες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστά αρχεία .jpeg ή .tiff μορφή. Σε περίπτωση που μπορεί να αναγνωριστεί η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αποστέλλεται **φόρμα συγκατάθεσης φωτογραφιών**. Οι λεζάντες των φωτογραφιών να παρέχονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

Συνοδευτική επιστολή παραχώρησης copyright

Όλα τα χειρόγραφα να συνοδεύονται από επιστολή που να υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η **συνοδευτική επιστολή** πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς, καθώς και ότι ο συγγραφέας μεταβιβάζει το copyright της εργασίας και των φωτογραφιών στη Σύntαξη του περιοδικού.



Θεραπευτική καινοτομία στο προχωρημένο Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα¹

Η πρώτη εγκεκριμένη, μη επεμβατική - από του στόματος, συστηματική θεραπεία²



Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού³.

Το πρόσωπο στην φωτογραφία δεν είναι πραγματικός ασθενής. Η βλάβη έχει προσομοιωθεί από ασθενή στη μελέτη ERIVANCE BCC κατά την έναρξη και κατά την εβδομάδα 24¹. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου είναι οι μυϊκοί σπασμοί, η αλωπεκία, η δυσγευσία και το μειωμένο σωματικό βάρος². Erivedge 150mg σκληρά καψάκια. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, που βρίσκεται στη σελίδα 261.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης σφάλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).

1. Sekulic A. et al. N Engl J Med 2012; 366:217-9
2. Erivedge ΠΧΠ
3. Εγκεκριμένος Τρόπος Διάθεσης του φαρμακευτικού προϊόντος Erivedge από τον ΕΟΦ 6115/25.09.2013

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνος 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com
Δωρεάν γραμμή επικοινωνίας:
τηλ.: 800 111 93 00 Ελλάδα
τηλ.: 800 92 668 Κύπρος

Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008



Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Erivedge 150 mg σκληρά καψάκια. Σκληρό καψάκιο (καψάκιο). Ροζ χρώματος, αδιαφανές, στο οποίο αναγράφεται «150 mg» και γκρίζο αδιαφανές κάλυμμα, στο οποίο αναγράφεται το «VISMO». με μούρο μελάνι. Το μέγεθος του καψακίου είναι «Μέγεθος 1» (διαστάσεις 19,0 x 6,6 mm). **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg vismodegib. **Έκδοχο με γνωστή δράση:** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 71,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά καψάκιο. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν συμμορφώνονται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge. Η συγχώρησηση βοτάνου St. John (*Hypericum perforatum*). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Εμβρυϊκός θάνατος ή σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες:** Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκό θάνατο ή σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Οι αναστολές του μονοπατιού Hedgehog όπως το vismodegib, έχει δείξει ότι είναι εμβρυοτοξικό ή/και τερατογόνο σε πολλά είδη ζώων και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές διαρριές, συμπεριλαμβανομένων των κρανιοπροσωπικών, των ανωμαλιών μέσης γραμμής και των ανωμαλιών των άκρων. Το Erivedge δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. **Κριτήρια για τη γυναικία σε αναπαραγωγική ηλικία:** Η γυναικία σε αναπαραγωγική ηλικία ορίζεται στο Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge ως: · σεξουαλικά ώριμη γυναίκα, η οποία · είχε έμμηνο ρύση οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 διαδοχικών μηνών, · δεν έχει υποβληθεί σε υστερεκτομή ή αμφοτερόπλευρη ωθηκτομή, ή δεν έχει ιατρικά επιβεβαιωμένη μόνιμη πρόωρη ωθηκτική ανεπάρκεια, · δεν έχει γονότυπο XY, σύνδρομο Turner ή αγενεσία μήτρας, · γίνεται αμηνόρροια μετά από αντικρκινική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Erivedge. **Συμβουλευτική: Για τη γυναικία σε αναπαραγωγική ηλικία:** Το Erivedge αντενδείκνυται σε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, η οποία δεν συμμορφώνεται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge. Η γυναικία σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κατανοήσει ότι: · Το Erivedge εκθέτει το έμβρυο σε κίνδυνο τερατογένεσης. · Δεν πρέπει να λάβει το Erivedge εάν είναι έγκυος ή προγραμματίζει να μείνει έγκυος. · Πρέπει να έχει αρνητική δοκιμασία κύησης, η οποία θα πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Erivedge. · Πρέπει να έχει αρνητική δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και εάν έχει γίνει αμηνόρροια. · Δεν πρέπει να μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία της δόση. · Πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφωθεί με τη χρήση αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης. · Πρέπει να χρησιμοποιεί 2 μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης, ενώ λαμβάνει το Erivedge, εκτός εάν δεσμευτεί να μην έχει σεξουαλικές επαφές (αποχή). · Πρέπει να ενημερώσει τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης της σε περίπτωση που συμβεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία της δόση: · Εάν μείνει έγκυος ή πιστεύει για οποιονδήποτε λόγο ότι μπορεί να είναι έγκυος. · Εάν απολέσει την αναμενόμενη έμμηνο ρύση της. · Εάν σταματήσει να χρησιμοποιεί αντισύλληψη, εκτός εάν δεσμευτεί να μην έχει σεξουαλικές επαφές (αποχή). · Εάν πρέπει να αλλάξει αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. · Δεν πρέπει να θηλάζει ενώ λαμβάνει το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση. **Για τους άνδρες:** Το vismodegib εμπεριέχεται στο σπέρμα. Για να αποφευχθεί η πιθανή έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, ο άνδρας ασθενής πρέπει να κατανοήσει ότι: · Το Erivedge εκθέτει το έμβρυο σε κίνδυνο τερατογένεσης, εάν ο άνδρας προχωρήσει σε σεξουαλική επαφή χωρίς προστασία με έγκυο γυναίκα. · Πρέπει να χρησιμοποιεί πάντα τη συνιστώμενη αντισύλληψη. · Θα πρέπει να ενημερώσει τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση που η γυναίκα σύντροφός του μείνει έγκυος ενώ αυτός λαμβάνει Erivedge ή κατά τη διάρκεια 2 μηνών μετά από την τελευταία του δόση. **Για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:** Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εκπαιδεύσουν τους/τις ασθενείς ώστε να κατανοήσουν και να αποδεχθούν όλους τους όρους του Προγράμματος Αποφυγής Κύησης του Erivedge. **Αντισύλληψη: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μίας ιδιαίτερα αποτελεσματικής μεθόδου και μίας μεθόδου φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση. **Άνδρες:** Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν πάντα προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν διατίθεται), ακόμη και μετά από εκτομή σπερματικού πόρου, κατά τη σεξουαλική επαφή με γυναίκα σύντροφο ενώ λαμβάνουν το Erivedge και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση. **Δοκιμασία κύησης:** Η γυναικία σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να υποβληθεί σε δοκιμασία κύησης, η οποία θα διεξαχθεί από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και θα έχει ιατρική επίβλεψη, σε διάστημα 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι δοκιμασίες κύησης θα πρέπει να έχουν ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/mL ανάλογα με τη διαθεσιμότητα σε τοπικό επίπεδο. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erivedge θα πρέπει να συνεχίσουν να πραγματοποιούν τη μηνιαία δοκιμασία κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. **Περιορισμοί συνταγογράφησης και διάθεσης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Η αρχική συνταγογράφηση και διάθεση του Erivedge θα πρέπει να πραγματοποιείται σε διάστημα 7 ημερών από την αρνητική δοκιμασία κύησης. Οι συνταγές του Erivedge θα πρέπει να περιορίζονται στις 28 ημέρες της θεραπείας και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγή. **Εκπαιδευτικό υλικό:** Προκειμένου να βοηθηθούν οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς ώστε να αποφευχθεί η εμβρυϊκή έκθεση στο Erivedge, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικά υλικά (Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge) για να τονίσουν τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του Erivedge. **Επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη:** Σε είδη ζώων, το vismodegib έχει δείξει ότι προκαλεί σοβαρές μη αναστρέψιμες μεταβολές στην ανάπτυξη των οδόντων (εκφύλιση/νέκρωση των οδοντοβλαστών, σχηματισμός κύστεων με υγρό στο οδοντικό πολφό, οστεοποίηση του ριζικού σωλήνα και αμφορραγία) και κλείσιμο των επιφυσιακών αυξητικών πλακών. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο για χαμηλό ανάστημα και παραμορφώσεις των οδόντων για τα βρέφη και τα παιδιά. **Δωρεά αίματος:** Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα ενώ λαμβάνουν το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση. **Δωρεά σπέρματος:** Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα ενώ λαμβάνουν το Erivedge και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση. **Αλληλεπιδράσεις:** Η παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) θα πρέπει να αποφευχθεί, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης αποτελεσματικότητας του vismodegib. **Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο:** Οι ασθενείς με προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης δερματικού καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο. Έχουν αναφερθεί περιστατικά δερματικού καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο σε ασθενείς με προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα υπό θεραπεία με Erivedge. Δεν έχει προσδιοριστεί εάν το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο σχετίζεται με τη θεραπεία με Erivedge. Επομένως, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη λήψη του Erivedge, και το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη θεραπεία. **Επιπρόσθετες προφυλάξεις:** Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους/στις ασθενείς ώστε να μην δώσουν ποτέ αυτό το φάρμακο σε άλλο άτομο. Τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στο τέλος της θεραπείας θα πρέπει να απορριφθούν αμέσως από τον/την ασθενή σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (εάν εφαρμόζεται, π.χ. επιστρέφοντας τα καψάκια στον φαρμακοποιό ή τον ιατρό τους). **Έκδοχα:** Τα καψάκια του Erivedge περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια στη Lapp λακτάση ή δυσαστορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:** Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες εμφανίστηκαν σε $\geq 30\%$ των ασθενών, ήταν οι μυϊκοί σπασμοί (74,6 %), η αλωπεκία (65,9 %), η δυσευασία (58,7 %), το μειωμένο σωματικό βάρος (50,0 %), η κόπωση (47,1 %), η ναυτία (34,8 %) και η διάρροια (33,3%). **Συνοπτική παρουσίαση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 1 που ακολουθεί, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) - Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) - Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) - Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Η ασφάλεια του Erivedge έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης 1 και 2, οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση μονοθεραπείας με Erivedge σε δόσεις ≥ 150 mg. Οι δόσεις > 150 mg δεν οδήγησαν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στις κλινικές δοκιμές και οι ασθενείς σε δόσεις > 150 mg έχουν συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε ήταν σε συμφωνία, τόσο στους ασθενείς με mBCC, όσο και στους ασθενείς με laBCC, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Erivedge σε κλινικές δοκιμές

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση Υπονατριαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσευασία Αγευσία	Υποευασία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Έμετος Δυσπεψία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Κνησμός Εξάνθημα	Μαδάρωση Ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί Αρθραλγία, Πόνος στα άκρα	Οσφυαλγία, Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Μυαλγία, Άλγος πleurών Μυοσκελετικό άλγος
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αμηνόρροια*	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σωματικό βάρος μειωμένο Κόπωση, Άλγος	Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις		Ηπατικά ένζυμα αυξημένα**

Όλες οι αναφορές βασίζονται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADR) όλων των βαθμών με βάση το National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] έκδοση 3.0, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

*Από τους 138 ασθενείς με προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, οι 10 ήταν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Μεταξύ αυτών των γυναικών, παρατηρήθηκε αμηνόρροια σε 3 ασθενείς (30 %).

MedDRA = Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες.

**Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** 27/05/2015

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Νοσοκομειακή Τιμή: € 5676,84 - Λιανική Τιμή: € 6826,51

ΚΑΘΑΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΤΗΝ IL-17A



**Ισχυρό αποτέλεσμα με διάρκεια
με Cosentyx 300mg^{1,2}**

8/10 ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ψωρίαση
επιτυγχάνουν καθαρό ή σχεδόν καθαρό δέρμα
την 16^η εβδομάδα¹

1. Thaci et al., Journal of the American Academy of Dermatology 2015, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013> 2. Cosentyx Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Απρίλιος 2015

Το προϊόν δεν είναι ακόμα εμπορικά διαθέσιμο στην Ελλάδα

Για περαιτέρω πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Cosentyx[®]
secukinumab
1^η γραμμής
συστηματική θεραπεία

GR1510397469

Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας

Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2015

Ε

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Ε

ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

Δ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Α

ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2015,
Τόμος 26, Τεύχος 4

HELLENIC
DERMATO-
VENEREOLOGICAL
REVIEW

October - December 2015
Volume 26, No 4



Τριμηνιαία Έκδοση
Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"
Κληροδότημα Ιφ. Α. Συγγρού

- Πολυκεντρική δικτυοϊστικοκυττάρωση
- Νόσος Mondor του πέους
- Δέρμα και Πάγκρεας: Ασυνήθεις αλλά εκλεκτικές σχέσεις
- Εντοπισμένη σκληροδερμία (Μορφέα)
- Διαφυτική ιδρωταδενίτιδα
- Πρωτοπαθείς ουλωτικές αλωπεκίες
- Θεραπεία και διαχείριση ψωρίασης



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ
ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ
ΤΕΤΡΑΠΟΛΕΙΣ 4-8, ΑΘΗΝΑ, Τ.Κ. 115 27

ISSN 1105-3828

INFLECTRA™
INFLIXIMAB

Για τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες
συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Τοπικός Αντιπρόσωπος:



ΕΝΟΡΑΣΙΣ

ΕΝΟΡΑΣΙΣ Α.Ε.

ΑΘΗΝΑ: Τραπεζούντος 17 & Α. Παπανδρέου,
151 27 Μελίσσια, Τηλ.: 210 6136332, Φαξ: 210 8105298
ΘΕΣΣ/ΝΙΚΗ: Δελφών 17, 555 35 Πυλαία
Τηλ.: 2310 326136, Φαξ: 2310 306790

Hospira
Biologics
BioLogical Confidence

Remicade®
INFLIXIMAB



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Remicade® απευθυνθείτε στην εταιρεία MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.



MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 989 7300, Fax: 210 989 7444, www.msd.gr