

Βασικές αρχές της ανοσοθεραπείας στους μη μελανωτικούς δερματικούς όγκους

Δελλή Φ-Σ

Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

Κρατική Κλινική ΝΔΑΝΘ -Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Κατά την διαδικασία της ογκογένεσης, το ανοσοποιητικό σύστημα και τα καρκινικά κύτταρα συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν, με τελικό αποτέλεσμα την εξέλιξη του όγκου και την μεταστατική διασπορά. Η κατανόηση αυτής της συνεχούς διαδικασίας μπορεί να προσφέρει την δυνατότητα ανάπτυξης μίας προληπτικής και θεραπευτικής στρατηγικής που θα αλλάξει την πρόγνωση της νόσου, και ίσως θα τροποποιήσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου.

Οι μη μελανωτικοί δερματικοί όγκοι (ΜΜΔΟ) αντιπροσωπεύουν το συνηθέστερο καρκίνο στον άνθρωπο. Έχουν δοκιμαστεί πολλές ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως T-κυτταρικές θεραπείες, στρατηγικές βασισμένες στον εμβολιασμό, κυττοκίνες και μονοκλωνικά αντισώματα. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη από τους δερματολόγους είναι ο τοπικός ανοσοτροποποιητικός παράγοντας ιμικουϊμόδη.

Η ανοσοθεραπεία είναι μια καινούρια μέθοδος για την θεραπεία των πολυηπιθίων ή των υποτροπιάζοντων ΜΜΔΟ, καθώς και μια θεραπευτική λύση για τους ΜΜΔΟ στους ανοσοκαταστατημένους ασθενείς.

Basic Principles of Immunotherapy in Nonmelanoma Skin Cancers

Delli F-S., Mantekou-Lefaki I.

Summary

In the process of oncogenesis, the immune system and cancer cells coexist and interact, resulting in tumor progression and metastatic dispersion. Understanding this ongoing process may offer the potential for developing a preventive and therapeutic strategy that will change the prognosis of the disease, and perhaps modify the treatment of cancer.

Non-melanoma skin cancers (NMSC) represent the most common cancer in humans. Many immunotherapeutic approaches have been tested, such as T-cell therapies, vaccination-based strategies, cytokines and monoclonal antibodies. The most commonly used by dermatologists is the local immunomodulatory agent imiquimod.

Immunotherapy is a new method for the treatment of multiple or recurrent NMSCs, as well as a therapeutic solution for NMSC in immunocompromised patients.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Μη μελανωτικοί δερματικοί όγκοι, ανοσοθεραπεία

KEY WORDS • Non-melanoma skin cancer (NMSC), immunotherapy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η θεραπευτική προσέγγιση των συμπαγών όγκων έχει αλλάξει ριζικά με την

εφαρμογή των ανοσολογικών αρχών. Το μελάνωμα είναι ο κατεξοχήν δερματικός κακοήθης καρκίνος στον οποίο η ανοσοθεραπεία εφαρμόζεται ευρέως είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συμπληρωματική ή συν-

δυσαστική θεραπεία, ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Όσον αφορά τους μη μελανωτικούς δερματικούς όγκους (ΜΜΔΟ), η έρευνα οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στα «δύσκολα» περιστατικά η ανοσοθεραπεία θα μπορούσε να αντικαταστήσει τις κλασσικές μεθόδους θεραπείας. Στην ομάδα των «δύσκολων» περιστατικών συμπεριλαμβάνονται οι προχωρημένοι όγκοι, οι ΜΜΔΟ όγκοι σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και τα γενετικά σύνδρομα με πολλαπλούς όγκους.

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, αναλόγως με τον κίνδυνο ανάπτυξης των ΜΜΔΟ, κατατάσσονται σε υποκατηγορίες. Οι ΜΜΔΟ που εμφανίζονται συχνότερα σε αυτούς και όπου επικεντρώνεται η έρευνα της ανοσοθεραπείας είναι το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ), το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚΚ), το σάρκωμα Καροσί και το καρκίνωμα με προέλευση τα κύτταρα του Merkel. Εκτιμάται ότι στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού η συχνότητα του ΑΚΚ είναι 65 με 250 φορές μεγαλύτερη του γενικού πληθυσμού, και του ΒΚΚ αντίστοιχα 10 φορές.¹ Οι ασθενείς με λευχαιμίες παρουσιάζουν 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ενός ΜΜΔΟ και 7 με 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής ενός ΜΜΔΟ μετά από Mohs χειρουργική αφαίρεση, όπως και μεγαλύτερες πιθανότητες μεταστατικού ΑΚΚ.^{2,3,4} Επιπλέον, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, η πρόγνωση των ΜΜΔΟ φαίνεται δυσμενέστερη, ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν για πολλά χρόνια συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως αζαθειοπρίνη (ΑΖΑ), κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΚΚ στους ασθενείς που λαμβάνουν ΑΖΑ είναι σημαντικά μεγαλύτερος της κυκλοσπορίνης και της κορτιζόνης.⁵ Η ΑΖΑ, εκτός του ότι αυξάνει την φωτοευαισθησία και ευνοεί τις επαγόμενες από την UVA μεταλλάξεις,⁶ μειώνει την διορθωτική δραστηριότητα του DNA των κερατινοκυττάρων, με αποτέλεσμα πληθώρα p53 μεταλλάξεων.⁷ Κάποιες μελέτες ανέδειξαν ένα σχετικό πλεονέκτημα που προσφέρει η χρήση της μικοφеноλάτης, όμως, στους ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, και αυτό το φάρμακο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΒΚΚ.⁸ Δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες για τους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για τα πομφολυγώδη δερματικά νοσήματα, όπου χορηγούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή σε μεγάλες δόσεις, συνδυαστικά με ανοσοκατασταλτικά όπως ΑΖΑ και μικοφеноλάτη.

Φλέγων θέμα είναι η συχνότητα των ΜΜΔΟ στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες για την ΡΑ, τη ψωρίαση και τη νόσο του Crohn,

δηλαδή τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον TNF-α (ινφλιξιμάμπη, ανταλιμουμάμπη και γκολιμουμάμπη), την ουστεκινουμάμπη που στοχεύει την κοινή μονάδα p40 των ιντερλευκινών 12 και 23, την ετανερσέπτη που εξουδετερώνει τους υποδοχείς του TNF-α και την αλεφασέπτη που δεσμεύει το σύνδεση CD-2 στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων και εμποδίζει την αλληλεπίδρασή τους με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα επάγοντας την απόπτωση. Οι μελέτες που συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών είναι λίγες και τα συμπεράσματα αντικρουόμενα σε ότι αφορά τη συχνότητα και την επιθετικότητα των δερματικών όγκων στους ασθενείς που λαμβάνουν τις ως άνω αναφερόμενες θεραπείες.^{9,10} Αυτό το γεγονός περιπλέκει οποιαδήποτε ερμηνεία και δεν πρέπει να αγνοήσουμε ότι μερικές από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις αυτών των βιολογικών θεραπειών παρεμβαίνουν στους ανοσολογικούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς.

Η ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Στην εμφάνιση και στην εξέλιξη ενός όγκου περιγράφονται τρία στάδια (η ανοσοτύπωση - immunoe-diting, η ανοσοεπιτήρηση-immunosurveillance, και η ανοσοδιαφυγή - immune escape), όπου παρεμβαίνουν τόσο η έμφυτη, όσο και η επίκτητη ανοσία. Η επιλογή των καρκινικών κυττάρων που τελικά θα αποδράσουν και θα παρακάμψουν τους ελεγκτικούς ανοσιακούς μηχανισμούς, εξασφαλίζοντας την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό τους, συμπεριλαμβάνει: το παρατεταμένο σήμα πολλαπλασιασμού, την αποφυγή του σήματος καταστολής του πολλαπλασιασμού, και την αποφυγή της απόπτωσης. Το αποτέλεσμα είναι η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη του όγκου, η επαγωγή της αγγειογένεσης και η επέκταση με πιθανότητα μετάστασης. Εκτός αυτών των βασικών μηχανισμών, υπάρχουν και άλλοι, όπως κάποιες ιδιαιτερότητες του παρεγχύματος και της φλεγμονώδους διήθησης που το περιβάλλει, η αστάθεια του γονιδιώματος και οι μεταλλάξεις. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται η δυσλειτουργία και ο αναπρογραμματισμός του κυτταρικού μεταβολισμού του καρκινικού κυττάρου. Συνεπώς, μόνο αναλύοντας τους φυσικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς θα μπορούσαμε να δούμε ποια είναι η δυνατότητα της θεραπευτικής παρέμβασής μας στα λεγόμενα «σημεία ελέγχου» (checkpoint).

Όπως προαναφέρθηκε, η ανοσιακή απάντηση στα καρκινικά κύτταρα συμπεριλαμβάνει την έμφυτη

ανοσία στην πρώτη γραμμή άμυνας, με τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα (DCs, dendritic cells), τα κύτταρα με κοκκία (π.χ. ουδετερόφιλα), τους φυσικούς φονείς (NK - natural killers) και τα T λεμφοκύτταρα τύπου φυσικών φονέων (NKT – natural killers T lymphocytes). Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα ενεργοποιούνται στην παρουσία μορίων που σηματοδοτούνται από το στρες, όπως τα HSP-70 και HMGB1, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση διαφόρων ιντερφερονών (IFNs) και της ιντερλευκίνης, κυρίως ιντερλευκίνης-12 (IL-12). Αμέσως μετά, η ανοσιακή αντίδραση συνεχίζεται με το επίκτητο σκέλος της, οπότε ακολουθεί η ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων και των CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων.

Κατά τη διάρκεια της επαγρύπνησης υπάρχει μια σχετική ισορροπία των μηχανισμών ανάπτυξης-καταπολέμησης του όγκου. Οι φυσικοί φονείς εκφράζουν υποδοχείς του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας I (MHC I – Major Histocompatibility System I), γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση των NK, NKT, γδΤ (T ρυθμιστικά κύτταρα τύπου γδ) και CD8+ T λεμφοκυττάρων. Οι δύο τελευταίοι κυτταρικοί πληθυσμοί έχουν βασικό ρυθμιστικό ρόλο,¹¹ καταστέλλοντας την κυτταροτοξικότητα έναντι του όγκου και την παραγωγή της IFN γ .

Από την πρώτη στιγμή είναι φανερός ο διαδικτικός ρόλος του ανοσιακού συστήματος στην εξέλιξη του όγκου.

Η μετέπειτα ανοσιακή απάντηση παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα προς συγκεκριμένα αντιγόνα. Το αντιγόνο επεξεργάζεται από τα δενδριτικά κύτταρα και μέσω του MHC I και II, παρουσιάζεται στα T και στα B λεμφοκύτταρα. Ακολουθεί η ειδική κυτταρική και χυμική απάντηση. Ο T κυτταρικός πληθυσμός που επικρατεί είναι ο βοηθητικός CD4+, με ρόλο την εξωκυτταρική απελευθέρωση κυτταροκινών και με άμεση δράση στα καρκινικά κύτταρα. Λιγότερα είναι τα κυτταροτοξικά CTLsCD8+ με άμεση κυτταροτοξική δράση και τα ρυθμιστικά CD25 T λεμφοκύτταρα με ρόλο στην πρόληψη της αυτοάνοσης απάντησης.

Σε αυτό το σημείο, για την αποφυγή μιας αυτοάνοσης αντίδρασης από τα B λεμφοκύτταρα σε αυτοαντιγόνα, ενεργοποιούνται τα ενδογενή ανοσολογικά σημεία ελέγχου (immune check point).

Ο τρίτος κατά σειρά, αλλά ίσως ο πιο σημαντικός ελεγκτικός μηχανισμός, αφορά τον συνδέτη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-L1) και του υποδοχέα του (PD-1), με πρωταρχικό ρόλο την ανοσιακή ανοχή. Όταν το καρκινικό κύτταρο και το T

λεμφοκύτταρο συνδεθούν μέσω PD-1/PD-L1, καταστέλλεται σημαντικά η δραστηριότητα του T λεμφοκυττάρου.¹² Η αλληλεπίδραση PD-1/PD-L1 είναι η ουσιαστική οδός με την οποία ο όγκος αναστέλλει τους προστατευτικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς. Η φυσιολογική λειτουργία του συστήματος PD-1 είναι η εξάλειψη μιας ανεπιθύμητης ή υπερβολικής ανοσιακής απάντησης.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η θεραπευτική ανοσοπαρέμβαση μπορεί να διαχωριστεί σε ενεργητική και παθητική.

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος θεωρούνται ενεργητικοί και συμπεριλαμβάνουν κυρίως το GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) και τα εμβόλια (DNA, πεπτιδικά και ιικά ανασυνδυασμένα). Η παθητική παρέμβαση συμπεριλαμβάνει δύο ομάδες μορίων: (1) τις μη ειδικές ανοσορρυθμιστικές κυττοκίνες (IFN α , IL2 και ίσως μελλοντικά IL12) και (2) τα μονοκλωνικά αντισώματα (MAB, monoclonal antibodies).

Τα MAB στοχεύουν κάποιο υποδοχέα του καρκινικού κυττάρου με αποτέλεσμα να παύει η σηματοδότηση του συνεχούς πολλαπλασιασμού και συνεπώς η ανάπτυξη του όγκου, ή στοχεύουν άλλους παράγοντες όπως ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF, vascular endothelial growth factor). Τελευταία, τα MAB στοχεύουν τα βήματα της «επικοινωνίας» μεταξύ του καρκινικού κυττάρου και του ενεργοποιημένου T λεμφοκυττάρου.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΣΚΟΠΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

Στρατηγικές που στοχεύουν τα δενδριτικά κύτταρα

Τα άωρα DCs τροποποιούνται γονιδιακά με ογκογονικά αντιγόνα. Αυτή η μετατροπή συνεπάγεται τη μεταφορά του αγγελιοφόρου ριβοξυνουκλεϊκού οξέος (mRNA, messenger RNA) που κωδικοποιεί τα συγκεκριμένα καρκινικά αντιγόνα. Επομένως, τα DCs αποκτούν ώριμα χαρακτηριστικά, οπότε φέρουν τους υποδοχείς Toll-like Receptor 4 (TLR4) και τους συνδέτες CD40 και CD70, και είναι έτοιμα να συμμετέχουν ενεργά στην ανοσιακή αντίδραση έναντι του όγκου.

Η επιλογή του κατάλληλου αντιγονικού επιτόπου και η μοναδικότητα του αντιγονικού προφίλ του όγκου

κου για κάθε ασθενή, καθιστούν εξαιρετικά δαπανηρή και δύσκολή την εφαρμογή αυτής της στρατηγικής στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στρατηγικές που στοχεύουν τα ανοσιακά σημεία ελέγχου (immune check points) Αυτές οι στρατηγικές αφορούν την περιφερική ανοχή και σήμερα στοχεύουν δύο βασικούς συν-αναστολείς υποδοχείς: (1) το CTLA-4 (CD152), (2) τον υποδοχέα PD-1 και/ή τον συνδέτη του, PD-L1, και (3) τα Vδ T λεμφοκύτταρα.

Στρατηγικές που στοχεύουν την επίκτητη ανοσία π.χ. CAR (chimeric antigen receptor) T-cell therapy

Η αναγνώριση των καρκινικών αντιγόνων ή του παρεγχύματος ή των νέων αγγείων του όγκου από το ανοσοποιητικό σύστημα ήταν πάντα ο ιδανικός στόχος της θεραπείας του καρκίνου. Νέες εξελίξεις στο πεδίο της γονιδιακής τεχνολογίας αποσκοπούν στην τροποποίηση T λεμφοκυττάρων ώστε να εκφράσουν υψηλής συγγένεια υποδοχείς του αντίστοιχου καρκινικού αντιγόνου, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της συστηματικής τοξικότητας.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν συγκεκριμένα αντιγόνα του όγκου με κρίσιμο ρόλο στην καταστολή του. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι να έχουν ελάχιστη τοξικότητα και να μην επάγουν αυτο-ανοσία.

Τα εμβόλια

Τα πεπτιδικά εμβόλια χρησιμοποιούν τα πεπτίδια που κωδικοποιούνται από τα μεταλλαγμένα γονίδια και εκφράζονται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Τα DNA εμβόλια διαχειρίζονται ευκολότερα από ότι τα πεπτιδικά, όμως έχουν ένα βασικό μειονέκτημα: το ότι δύσκολα διατηρούν σε ικανοποιητικά επίπεδα την πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το αντίστοιχο πλασμίδιο.

ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ

Οι IFNs τύπου I (κυρίως α-2α, α-2b) χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του καρκίνου του νεφρού, του μελανώματος, του πολλαπλού μυελώματος και της λευχαιμίας, ενώ στην Δερματολογία αποτελούν θερα-

πευτικό μέρος των T δερματικών λεμφωμάτων (CTCL - σπογγοειδή μυκητίαση, σύνδρομο Sezary).¹³

Η ιντερλευκίνη 2 (IL2) αντιπροσωπεύει την πρώτη αποτελεσματική ανοσοθεραπεία του καρκίνου για το μεταστατικό μελάνωμα και το καρκίνο του νεφρού.¹⁴ Δεν έχει χρησιμοποιηθεί ακόμα στην θεραπεία ΜΜΔΟ.

Η ιντερλευκίνη 12 (IL12), χάρη στην ικανότητα ενεργοποίησης τόσο της έμφυτης (NK), όσο και της επίκτητης ανοσίας (κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα), θα ήταν ο ιδανικός υποψήφιος στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Στοχεύοντας στην IL12, κατ' επέκταση επηρεάζουμε την λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, και σε μικρότερο βαθμό των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων που ενορχοπιστώνουν την κυτταρική απάντηση τύπου Th1.

Παρότι οι αρχικές μελέτες στα πειραματικά ζώα (1995-2005) έδειχναν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η εφαρμογή της στις κλινικές μελέτες απογοήτευσε. Μετά από πολυετή παύση (2006-2010), η IL12 επανέρχεται ενσωματωμένη σε τρεις θεραπευτικές κατηγορίες: (1) ως ενεργής μη ειδική ανοσοθεραπεία (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή MAB, (2) ως ένα εμβόλιο που συμπεριλαμβάνει και καρκινικά κύτταρα ή πεπτίδια, και (3) ως γονιδιακή θεραπεία. Οι κλινικές μελέτες όπου η IL12 χορηγείται στους ΜΜΔΟ αφορούν την τοπική χρήση της στην σπογγοειδή μυκητίαση, στο μελάνωμα και στο καρκίνο του Merkel.¹⁵

Η ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΜΜΔΟ – ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

Η διαφορετική ανοσογονικότητα των διαφόρων δερματικών όγκων (π.χ. τα περισσότερα ΑΚΚ εκφράζουν ΜHC-I, ενώ τα ΒΚΚ όχι), και η διαφορετική συμπεριφορά της φλεγμονώδους διήθησης (π.χ. η κυτταρική διήθηση των ΒΚΚ με αυτόματη υποστροφή διαφέρει από τα κύτταρα που διηθούν τους άλλους δερματικούς όγκους ή ακόμα και άλλα είδη ΒΚΚ όπως το σκληροδερμοειδές), οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι στρατηγικές της ανοσοθεραπείας πρέπει να είναι διαφορετικές στους ΜΜΔΟ.¹⁶

1. Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ)

✓ Η ιντερφερόνη (IFNα-2b) έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία οζώδους μικρού μεγέθους (<1cm) και επιπολής επεκτεινόμενου ΒΚΚ σε τοπικές εγκύσεις, σε δοσολογία 1,5 εκατομμύρια μονάδες 3

φορές την εβδομάδα για 3 εβδομάδες. Εντούτοις, δεν μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως λόγω πολύ υψηλού κόστους. Αξιοσημείωτη όμως είναι η αντένδειξη του στους ανοσοκατασταλασμένους και στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, δηλαδή στους δύο πληθυσμούς που μας ενδιαφέρουν.

- ✓ Η ιμικουϊμόδη (imiquimod) είναι το τοπικό ανοσοτροποποιητικό μόριο που ενεργοποιεί ποικίλους ανοσολογικούς αντικαρκινικούς οδούς, και της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας. Δεσμεύει κυρίως τους υποδοχείς TLR4, αλλά και TLR7/8 των DCs. Επομένως προκαλεί μια σειρά αντιδράσεων με αποτέλεσμα την απελευθέρωση IFN α , IFN γ , TNF α και διαφόρων ιντερλευκινών (IL1, IL6, IL8, IL10, IL12). Ενεργοποιεί την κυτταρική αντίδραση τύπου Th1 και τα NK.
- ✓ Η ενδοβλαβική έγχυση oligo-δεσοξυνουκλεοτιδίου PF-3512676, που δεσμεύει τον TLR9, έδειξε καλή ανεκτικότητα στις πρώιμες μελέτες που αφορούσαν την θεραπεία BKK, πριν τις κλινικές δοκιμές, αλλά μη σημαντική επιρροή στην επιβίωση.¹⁷
- ✓ Στο σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου, το vismodegib επιτυγχάνει την ανοσοπρόληψη μέσω της ενεργοποίησης της σηματοδότησης της οδού hedgehog.¹⁸
- ✓ Η ανοσοποίηση με ανασυνδυασμένη πολυπεπτιδική Hsp1 επάγει απαντήσεις B και T κυτταρικού τύπου, μειώνοντας σημαντικά τον αριθμό των νεοεμφανιζόμενων BKK στα πειραματόζωα.¹⁸

2. Η ακτινική κερατίαση/Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (AKK)

- ✓ Για τα δερματικά AKK δεν έχουν σχεδιαστεί ξεχωριστές μελέτες ανοσοθεραπευτικών παραγόντων, αλλά οι σχετικές μελέτες του εμβολίου για τα AKK τραχήλου-κεφαλής θα μπορούσαν (τουλάχιστον θεωρητικά) να έχουν εφαρμογή και στην καταπολέμηση των δερματικών.¹⁹ Αυτή η προσωπική παρατήρηση στηρίζεται στην έκφραση του μορίου PD-L1 από τα κερατινοκύτταρα όταν βρίσκονται σε ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον.^{20,21} Είναι γνωστό ότι η έκφραση του PD-L1 από τα καρκινικά κύτταρα αποτελεί δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης και υψηλής επιθετικότητας.
- ✓ Στα προχωρημένα/υποτροπιάζοντα δερματικά AKK κεφαλής-τραχήλου, το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα cetuximab έναντι του υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα (EGFR) έχει δοκιμαστεί με επιτυχία, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την ακτινοβολία.²²

3. Ο δερματικός όγκος με προέλευση τα κύτταρα του Μέρκελ

- ✓ Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα αυτού του όγκου αυξάνεται συνεχώς, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στις πιθανές εξηγήσεις συμπεριλαμβάνεται η αυξημένη θεραπευτική χρήση των συστηματικών κορτικοστεροειδών και των βιολογικών παραγόντων.^{23,24,25}
- ✓ Η ανοσοθεραπεία θα ήταν χρήσιμη στην κατηγορία των ασθενών όπου ο όγκος παρουσιάζει τα αντιγόνα του polyomavirus. Η θεραπεία με IL2 στους HIV θετικούς ασθενείς που βρίσκονται σε αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας - HAART (highly active antiretroviral therapy) και ένα DNA εμβόλιο, φαίνονται πολλά υποσχόμενα στην θεραπευτική αντιμετώπιση του δερματικού καρκίνου με προέλευση τα κύτταρα του Μέρκελ σε αυτούς τους ασθενείς.^{26,27}

4. Τα δερματικά λεμφώματα

- ✓ Η σπογγοειδής μυκκίαση (SM) είναι ένα T δερματικό λέμφωμα που ανήκει στα μη-Hodgkin λεμφώματα. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν ένα σχετικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης SM,²⁴ γεγονός που κάνει πολύ ελκυστική την δυνατότητα ανοσοθεραπείας. Ήδη έχουν χρησιμοποιηθεί η IL-2, η IL-12 και μόρια όμοια με τους Toll υποδοχείς (Toll-like receptors).
- ✓ Από τα εμβόλια, βρίσκεται σε εξέλιξη μια μελέτη όπου εφαρμόζεται ενδοβλαβικά ο συνδυασμός αδενοϊού/IFN- γ .²⁸

5. Το σάρκωμα Kaposi

Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ο κίνδυνος εμφάνισης του σαρκόματος Kaposi φαίνεται αυξημένος,²⁴ όπως και στους HIV θετικούς ασθενείς.

Η IFN- α , είτε ενδομυϊκά, είτε υποδόρια, αποτελεί την μοναδική αποτελεσματική ανοσοθεραπεία του σαρκόματος Kaposi.²⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Όσο περισσότερο κατανοούμε τους μηχανισμούς της ογκογένεσης, διευρύνεται η δυνατότητά μας για στοχευμένες θεραπείες και για την ανοσοθεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου. Όσον αφορά τους ΜΜΔΟ, οι μελέτες είναι ελάχιστες. Ο συνδυασμός

των μονοκλωνικών αντισωμάτων που μπλοκάρουν το σύμπλεγμα B7-H1 και οι τεχνικές ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων είναι ελπιδοφόρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143(3):513-9.
- Mehran K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg* 2005; 31(1):38-42.
- Mehran K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 2004; 140(8): 985-8.
- Mehran K, Weenig RH, Lee KK, et al. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAAD* 2005; 53(6):1067-71.
- Ingvar A, Smedby KE, Lindelof B, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *J Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(8):2764-71.
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309(5742):1871-4.
- deGraaf YG, Rebel H, Elghalbzouri A, et al. More epidermal p53 patches adjacent to skin carcinomas in renal transplant recipients than in immunocompetent patients: the role of azathioprine. *Exp Dermatol* 2008; 17(4):349-55.
- Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol* 2009; 145(12):1391-6.
- Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *MD Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(3): 268-74.
- Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAAD* 2011; 64(6):1035-50.
- Fowler FW, Bodman-Smith MD. Harnessing the power of Vδ cells in cancer immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 2015; 180(1):1-10.
- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Intern J Clin Oncol* 2016; 21(3): 462-73.
- Price HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009; 114(20): 4337-53.
- Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *The Journal of Immunology* 2014; 192(12):5451-8.
- Lasek W, Zagazdzon R, Jakobisiak M. Interleukin 12: still a promising candidate for human immunotherapy? *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63(5):419-35.
- Walter A, Barysch MJ, Behnke S et al. Cancer-testis antigens and immunosurveillance in human cutaneous squamous cell and basal cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2010; 16(14):3562-70.
- Hofmann MA, Kors C, Audring H, et al. Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J Immunother* 2008; 31(5):520-7.
- Vogt A, Chuang PT, Hebert J et al. Immunoprevention of basal cell carcinoma with recombinant hedgehog-interacting protein. *J Exp Med* 2004; 199(6):753-61.
- MAGE-A3/HPV16 Vaccine for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00257738>.
- Cao Y, Zhang L, Riprajak P et al. Immunoregulatory molecule B7-H1 (CD274) contributes to skin carcinogenesis. *Cancer Research* 2011; 71(14):4737-41.
- Afreen S, Dermime S. The immunoinhibitory B7-H1 molecule as a potential target in cancer: Killing many birds with one stone. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2014; 7(1)doi:10.1016/j.hemonc.2013.09.005.
- Wollina U. Cetuximab in non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(7):949-56.
- Hemminki K, Liu X, Ji J, et al. Kaposi sarcoma and Merkel cell carcinoma after autoimmune disease. *Int J Cancer* 2012; 131(3):E326-8.
- Lanoy E, Engels EA. Skin cancers associated with autoimmune conditions among elderly adults. *Br J Cancer* 2010; 103(1):112-4.
- Aksoy S, Arslan C, Harputluoglu H, et al. Malignancies after rituximab treatment: Just coincidence or more? *JBUON* 2011; 16(1):112-5.
- Zeng Q, Gomez BP, Viscidi RP, et al. Development of a DNA vaccine targeting Merkel cell polyomavirus. *Vaccine* 2012; 30(7):1322-9.
- Coursaget P, Samimi M, Nicol JT, et al. Human Merkel cell polyomavirus: virological background and clinical implications. *APMIS* 2013; 121(8):755-69.
- Dummer R, Eichmuller S, Gellrich S et al. Phase II clinical trial of intratumoral application of TG1042 (adenovirus-interferon-gamma) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas and multilesional cutaneous B-cell lymphomas. *Mol Ther* 2010; 18(6):1244-7.
- Aversa SM, Cattelan AM, Salvagno L et al. Treatments of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53(3):253-65.

Αλληλογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
 Δελφών 124
 54643 Θεσσαλονίκη
 E-mail: ioannalefaki@yahoo.gr

Μακροχρόνια Εμπιστοσύνη

Αυτό είναι το δέρμα της
Τόσο καθαρό...

Αυτή είναι η ζωή της
Τόσο διαφορετική...

Αυτό είναι το **Cosentyx**

“ **ΕΝΔΕΙΞΗ**
ΣΤΗ
ΜΕΤΡΙΑ-ΣΟΒΑΡΗ
ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΤΑ
ΠΛΑΚΑΣ
ΚΑΙ ΤΗΝ
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ
ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ¹

1. Cosentyx[®] Περιήληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

 **NOVARTIS**

Έδρα (Αθήνα)
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Εθνική Οδός Αθηνών Λαμίας,
12ο χλμ. Μεταμόρφωση
Τηλ: 210 28 11 712
Φαξ: 210 28 12 014

Γραφείο Θεσσαλονίκης
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης Ν. Μουδανιών
ΚΤΙΡΙΟ ΒΡΑΝΑ - 2ος όροφος, ΤΚ57001 ΘΕΡΜΗ
Τηλ: 2310 42 10 23/24, 2310 42 40 39
Φαξ: 2310 42 40 59

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2897047, 210 2897147, 210 2897220, 210 2828812
(εκτός ωρών γραφείου)





▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Cosentyx 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευασία τύπου πένας **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 150 mg secukinumab* σε 1 ml.* Το secukinumab είναι ένα ανασυνδυασμένο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα εκλεκτικό για την ιντερλευκίνη-17A. Το secukinumab ανήκει στην IgG1/k-κατηγορία και παράγεται σε κύτταρα Ορθικών Κινεζικού Κρισητού (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (πένα SensoReady) Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Ψωρίαση κατά πλάκας** Το Cosentyx ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. **Ψωριασική αρθρίτιδα** Το Cosentyx, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο (DMARD) δεν ήταν επαρκής (βλ. παράγραφο 5.1). **Αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια** Το Cosentyx ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αγκυλωποιητικής σπονδυλοπάθειας σε ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη συμβατική θεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το Cosentyx προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση ή την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων για τα οποία ενδείκνυται το Cosentyx. **Δοσολογία Ψωρίαση κατά πλάκας** Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg secukinumab με υποδόρια ένεση με αρχική χορήγηση της δόσης τις Εβδομάδες 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από μηνιαία δόση συντήρησης. Η κάθε δόση των 300 mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg. **Ψωριασική αρθρίτιδα** Για τους ασθενείς με συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας ή που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNFα (IR), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg με υποδόρια ένεση με αρχική χορήγηση της Εβδομάδας 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από μηνιαία δοσολογία συντήρησης. Κάθε δόση των 300 mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg. Για τους άλλους ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση της Εβδομάδας 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση. **Αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια** Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση της Εβδομάδας 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση. Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία έως και 16 εβδομάδων. Ορισμένοι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση πιθανόν να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων. **Επίκλιση πληθυσμού Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω)** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεοεικονική δυσλειτουργία / ηπατική δυσλειτουργία Το Cosentyx δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. **Παθολογικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cosentyx σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Cosentyx πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Εάν είναι εκριτικό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφευχθούν ως σημεία της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς ενδέχεται να κάνουν μόνοι τους την ένεση του Cosentyx, εάν ο ιατρός κρίνει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να ενίσχυν την πλήρη ποσότητα του Cosentyx σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις** Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κλινικά σημαντική, ενεργός λοίμωξη (π.χ. ενεργός φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Λοιμώξεις** Το Cosentyx δυνητικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των λοιμώξεων. Στις κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν Cosentyx (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, και δεν έρχιαν διακοπής της θεραπείας. Σχετιζόμενες με τον μηχανισμό δράσης του Cosentyx, μη-σοβαρές βλεννογονοδερματικές καντινιάσεις λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά με το secukinumab απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης (3,55 ανά 100 έτη ασθενών για το secukinumab 300 mg έναντι 1,00 ανά 100 έτη ασθενών για το εικονικό φάρμακο) (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Cosentyx σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή ιστορικό υποπροστατισμού σε λοιμώξεις. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περιπτώση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Cosentyx δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την απόσπαση της λοίμωξης. Δεν αναφέρθηκε αυξημένη ευαισθησία στα ψυμμάτια στις κλινικές μελέτες. Ωστόσο, το Cosentyx δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-ψωριασικής θεραπείας πριν από την έναρξη του Cosentyx στους ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση. **Νόσος του Crohn** Απαιτείται προσοχή όταν το Cosentyx αναγνωρογραφείται σε ασθενείς με νόσο του Crohn καθώς παρατηρήθηκαν εξάρσεις της νόσου του Crohn, οι οποίες σε ορισμένους περιπτώσεις ήταν σοβαρές, σε κλινικές μελέτες τόσο στην ομάδα του Cosentyx όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με Cosentyx και έχουν νόσο του Crohn θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Στις κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Cosentyx. Σε περιπτώση αναφυλακτικής αντίδρασης ή άλλων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, η χορήγηση του Cosentyx πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή. **Άτομα εξορισμένα στο Λάτεξ** Το σφαιροειδές καπάκι της προγεμισμένης πένας του Cosentyx περιέχει ένα παράγωγο του φυσικού ελαστικού λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευθεί μέχρι σήμερα φυσικό ελαστικό λάτεξ στο σφαιροειδές καπάκι. Ωστόσο, η χρήση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας του Cosentyx σε άτομα ευαίσθητα στο λάτεξ δεν έχει μελετηθεί και επομένως υπάρχει δυνητικός κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. **Εμβολιασμοί** Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cosentyx. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Cosentyx μπορούν ταυτόχρονα να εμβολιαστούν με εμβόλια αδρανισμένων ή μη ζώντων μικροοργανισμών. Σε μία μελέτη, μετά από εμβολιασμούς με μηνιγγιτιδόκοκκο (*meningococcal*) και με αδρανισμένο ιό γρίπης (*influenza*), παρόμοια ποσοστά υγιών απόκρισεων είτε υπό θεραπεία με 150 mg secukinumab είτε υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ανέπτυξαν επαρκή ανοσολογική απόκριση με τουλάχιστον τετραπλασιασμό των τίτλων αντισωμάτων κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου και της γρίπης. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το Cosentyx δεν καταπέσει τη χυμική ανοσολογική απόκριση στα εμβόλια του μηνιγγιτιδόκοκκου και της γρίπης. **Ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία** Στις μελέτες της ψωρίασης, δεν έχουν αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του Cosentyx σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με το Cosentyx (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη σε άτομα με ψωρίαση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ του secukinumab και της μεθιοτρεξάτης (οπιστράμμα του CYP3A4). Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση όταν το Cosentyx συγχρηρήγησε με μεθοτρεξάτη (MTX) και/ή κορτικοστεροειδή στη μελέτη των αρθριτών (περιλαμβανομένων ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία** Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μέθοδο αντισυλληπτικής κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. **Κίνηση** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του secukinumab σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν προληφτικό μέτρο, είναι προτιμώμενο να αποφευχθεί η χρήση του Cosentyx κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν το secukinumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και δεν είναι γνωστό εάν το secukinumab απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από το secukinumab στα θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 20 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με Cosentyx, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Cosentyx για την γυναίκα. **Γαλουχία** Η επίδραση του secukinumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεση ή έμμεση επιβλαβή επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Cosentyx δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Περιλήψεις του προφίλ ασφαλείας** Συνολικά 6.804 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Cosentyx σε τυπολογικές και άλλα ανοικτά σχεδιασμού μελέτες σε διάφορες ενδείξεις (ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια και άλλια αυτοάνοσα νοσήματα). Από αυτούς, 3.671 ασθενείς εκτέθηκαν στο Cosentyx επί τουλάχιστον ένα έτος, αντιπροσωπεύοντας έκθεση 6.450 ετών ασθενών. **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωρίαση κατά πλάκας** Τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III στην ψωρίαση κατά πλάκας ομαδοποιήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια του Cosentyx σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επί έως και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Συνολικά, αξιολογήθηκαν 2.076 ασθενείς (692 ασθενείς σε 150 mg, 690 ασθενείς σε 300 mg και 694 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (συχνότερα ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα). Τα περισσότερα συμβλήματα ήταν ήπια ή μέτριας σοβαρότητας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωριασική αρθρίτιδα** Το Cosentyx μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στην ψωριασική αρθρίτιδα με 1.003 ασθενείς (703 ασθενείς σε Cosentyx και 300 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο) για συνολική έκθεση 1.061 έτη-ασθενών έκθεσης στη μελέτη (διήμερη διάρκεια έκθεσης για τους ασθενείς υπό θεραπεία με secukinumab: 456 ημέρες στη μελέτη #A 1 και 245 ημέρες στη μελέτη #A 2). Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα υπό θεραπεία με Cosentyx είναι συνυπόθετο με το προφίλ ασφαλείας στην ψωρίαση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια** Το Cosentyx μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στην αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια με 590 ασθενείς (394 ασθενείς σε Cosentyx και 196 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο) για συνολικά 755 έτη-ασθενών έκθεσης στη μελέτη (διήμερη διάρκεια έκθεσης για τους ασθενείς υπό θεραπεία με secukinumab: 469

ημέρες στη μελέτη ΑΣ 1 και 460 ημέρες στη μελέτη ΑΣ 2). Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια υπό θεραπεία με Cosentyx είναι συνυπόθετο με το προφίλ ασφαλείας στην ψωρίαση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε ψωριασική αρθρίτιδα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις κλινικές μελέτες στην ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα και την αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια καθώς επίσης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά (Πίνακας 1) αναφέρονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: 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) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Όργανο Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Ερπητική λοίμωξη του στόματος
	Όχι συχνές	Καντινιάση του στόματος
		Τριχοφυτία των ποδιών
		Εξωτερική ωτίτιδα
	Μη γνωστές	Καντινιάση βλεννογόνου και δέρματος (συμπεριλαμβανομένης της καντινιάσης του οισοφάγου)
Διαταραχές του αμοινοπλάσματος και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Ρινορροία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνίδωση

¹⁾ Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (φάσης III) σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια οι οποίοι εκτέθηκαν σε 300 mg, 150 mg, 75 mg ή εικονικό φάρμακο για θεραπεία διάρκειας έως 12 εβδομάδων (ψωρίαση) ή 16 εβδομάδων (ΨΑ και ΑΣ)

Προσαρμογή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Λοιμώξεις Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών στην ψωρίαση κατά πλάκας (συνολικά 1.382 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Cosentyx και 694 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο επί έως και 12 εβδομάδες), αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 28,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx συγκριτικά με το 18,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και ήπιες έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, οι οποίες δεν έρχιαν διακοπής της θεραπείας. Σημειώθηκε αύξηση των καντινιάσεων των βλεννογόνων ή του δέρματος, συμβατή με τον μηχανισμό δράσης, αλλά τα περισσότερα ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας, μη σοβαρά, ανταποκρινόμενα στην καθημερινή θεραπεία και δεν έρχιαν διακοπής της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 0,14% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx και στο 0,3% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Καθ' όλη την περίοδο θεραπείας (συνολικά 3.430 ασθενείς υπό θεραπεία με Cosentyx επί έως και 52 εβδομάδες) στην πλειοψηφία των ασθενών), αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 47,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx (0,9 ανά έτος παρακολούθησης ασθενούς). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx (0,015 ανά έτος παρακολούθησης ασθενούς). Τα ποσοστά λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλωποιητικής σπονδυλοπάθειας ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ψωρίασης. **Ουδετεροπενία** Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 της ψωρίασης, παρατηρήθηκε ουδετεροπενία πιο συχνά με το secukinumab απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες, παροδικές και αναστρέψιμες. Ουδετεροπενία <1,0-0,5x10⁹/l (CTCAE Βαθμού 3) αναφέρθηκε σε 18 από τους 3.430 (0,5%) ασθενείς υπό secukinumab, χωρίς δοσολογική και χρονική συσχέτιση με λοιμώξεις στις 15 από τις 18 περιπτώσεις. Δεν υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων πιο σοβαρής ουδετεροπενίας. Μη-σοβαρές λοιμώξεις με συνήθη ανταπόκριση στην καθημερινή θεραπεία που δεν έρχιαν διακοπής του Cosentyx αναφέρθηκαν στις υπόλοιπες 3 περιπτώσεις. Η συχνότητα της ουδετεροπενίας στην ψωριασική αρθρίτιδα και την αγκυλωποιητική σπονδυλοπάθεια είναι παρόμοια με εκείνη της ψωρίασης. Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας <0,5x10⁹/l (CTCAE Βαθμού 4). **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Στις κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν κνίδωση και σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης στο Cosentyx (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). **Ανοσογονκότητα** Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλωποιητικής σπονδυλοπάθειας, λιγότερο από 1% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx ανέπτυξε αντισώματα έναντι του secukinumab κατά τη διάρκεια διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Περιπτώσεις τα μισά από τα σχετιζόμενα με τη θεραπεία αντισώματα κατά το φάρμακο ήταν εξουδεθερωτικά, αλλά αυτά δεν σχετίστηκαν με απόλυτη της αποτελεσματικότητας ή με φαρμακοκινητικές ανωμαλίες. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άεστων κυκλοφορούντων φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης όφελος-κίνδυνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 (Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>) **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας στις κλινικές μελέτες. Δόσεις έως και 30 mg/κρίσιμη (περίπου 2.000 έως 3.000 mg) έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβια στις κλινικές μελέτες χωρίς δυσανεμία ή τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Τετραϋδρική διυδρική, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, Πολυσοβόλιο 80, Ύδωρ για ενέσιμο **6.2 Αυσθησιογόνοι** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής** 18 μήνες **6.4 Ιδιαιτερές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μη καταψύχετε. Εάν παραστεί ανάγκη, το Cosentyx μπορεί να ψυχθεί εκτός ψυγείου για ένα μόνο διάστημα έως 4 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου, όχι πάνω από 30°C. Φυλάσσετε τις πένες στην αρχική συσκευασία για να προστατευθούν από το φως. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Το Cosentyx διατίθεται σε προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσεως τοποθετημένη σε πένα τριγωνικού σχήματος με διαφανές παράθυρο και εκτετατή (ένα SensoReady). Η προγεμισμένη σύριγγα στο εσωτερικό της πένας είναι μια γυάλινη σύριγγα του 1 ml με ελαστική κρούση εμβόλιου επικαλυμμένη με FluroTec, βελόνα 27G x 1/2" και σκληρό κάλυμμα βελόνας από ελαστικό στυρολιόνη βουταδιένιο. Το Cosentyx διατίθεται σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 2 προγεμισμένες πένες και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες πένες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Το Cosentyx 150 mg ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε προγεμισμένη πένα μιας χρήσης για ατομική χρήση. Μην ανακινείτε ή καταψύχετε την πένα. Η πένα πρέπει να βγαίνει από το ψυγείο 20 λεπτά πριν από την ένεση προκειμένου να είναι βολική θερμοκρασία δωματίου. Πριν από τη χρήση συνιστάται ο οπτικός έλεγχος της προγεμισμένης πένας. Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές. Το χρώμα του μπορεί να κμαίνεται από άχρωμο σε ελαφρώς κίτρινο. Μπορεί να δείτε μία μικρή φυσαλίδα αέρα, κάτι που είναι φυσιολογικό. Να μην χρησιμοποιείτε εάν το υγρό περιέχει ειδικάρια σωματίδια, είναι θολό ή εκκρίνει κρυστάλλους. Λειτουργικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης καθώς αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, United Kingdom **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/14/980/004, EU/1/14/980/005, EU/1/14/980/007 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 15.01.2015 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΕΦΕΡΘΕΝΤΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 15.08.2017 Λεπτομερής πληροφορία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΠΙΝΗΧ** Cosentyx INJ.SOL.PF 150mg/1ml BTX2, PF.PENX1ml.N.1.929.03ε., Α.Τ. 1.150.03. **Κοστίσιν** Cosentyx INJ.SOL.PF.P 150mg/1ml BTX1, PF.PENX1ml.N.1.464.51ε., Α.Τ. 591.45ε **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Με 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. (Ημερομηνία δελτίου τύπου: 13/07/2017 - σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τμήν, συμπεριλαμβανομένων ΦΠΑ όπως ισχύει)



Έδρα (Αθήνα) Novartis (Hellas) A.E.B.E. Εθνική οδός Αθηνών Λαμίας 12ο χλμ. Μεταμόρφωση Τηλ: 210 28 11 712 Φαξ: 210 28 12 014	Γραφεία Βελαντισίων Novartis (Hellas) A.E.B.E. 12ο χλμ Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης Ν. Μουσώνων ΚΤΡΙΠΟ ΒΡΑΝΑ - Ζός όροφος,TK570100 ΘΕΡΜΠΗ Τηλ: 2310 42 10 23/24, 2310 42 40 39 Φαξ: 2310 42 40 59
--	--

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΓΡΑΦΗΝΟΣ: 210 2897047, 210 2897147, 210 2897220, 210 2828812 (εκτός ωρών λειτουργίας)

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανάερες
ΟΛΕΣ τες ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπεριλαμβανομένων την «ΚΤΡΙΠΗ ΚΑΡΤΑ»

Εφαρμογές των βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού στη δερματολογία

Ταμπουρατζή Ε. Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Β' Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά
Κολιάκος Γ. Καθηγητής Βιοχημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Κατσαντώνης Ι. Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Περίληψη

Τα βλαστοκύτταρα είναι πολυδύναμα κύτταρα που έχουν την ικανότητα για αυτοανανέωση και τη δυνατότητα για διαφοροποίηση σε θυγατρικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά απομονώνονται από το δέρμα και χρησιμοποιούνται στην επούλωση των ελκών, την ανδρογενετική αλωπεκία και την αντιγήρανση. Οι μέχρι τώρα συμβατικές θεραπείες στα ανωτέρω πεδία της δερματολογίας έχουν επιδείξει μέτρια κλινική επιτυχία με στασιμότητα ως προς την ανεύρεση νέων αξιόπιστων θεραπειών, γι' αυτό και οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα μπαίνουν σιγά-σιγά στην φαρέτρα των θεραπευτικών επιλογών.

Adipose Tissue Stem Cells and its Use in Dermatology

Tampouratzis E., Koliakos G., Katsantonis I.

Summary

Multipotent adipose tissue stem cells are characterized by self-renewal and capacity to differentiate into function-specific daughter cells. Therefore, these progenitor cells have been used as a treatment option for chronic wound healing, androgenetic alopecia and antiaging. Currently used therapies are increasingly reaching their limits, motivating the search for alternative treatment methods leading also to stem cells based therapeutic strategies.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Βλαστοκύτταρα, επούλωση ελκών, αλωπεκία, αντιγήρανση

KEY WORDS • Stem cells, wound healing, alopecia, antiaging

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια οι νέες θεραπείες με βλαστοκύτταρα έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την επούλωση των ελκών, την αναγέννηση των τριχών και την αντιγήρανση.

Τα βλαστοκύτταρα είναι πρωτογενή κύτταρα (μεσεγχυματικά) που υπάρχουν σε μεγάλες ποσότητες στον ομφάλιο λώρο. Σύμφωνα με την International

Society of Cellular Therapy ως μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ορίζονται εκείνα που στην επιφάνειά τους εκφράζουν τους δείκτες CD73, CD90, CD105 ενώ δεν εκφράζονται οι δείκτες των αιματολογικών κυττάρων CD14, CD34, CD45, CD11b, CD79, CD19, HLA DR και επιπλέον διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, λιποκύτταρα και χονδροκύτταρα.^{1,2,3}

Τα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού είναι πολυδύναμα, ετερογενή κύτταρα που υπάρχουν στον λιπώδη ιστό με χαρακτηριστικά παρόμοια των μεσεγ-

χυματικών βλαστοκυττάρων. Αν και έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τα μεσεγχυματικά, πλεονεκτούν στο ότι είναι πολύ σταθερά κύτταρα στις καλλιέργειες, στο ότι το περιεχόμενο των βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού είναι 5 φορές περισσότερο από ότι εκείνο των κυττάρων του μυελού των οστών και τέλος στο ότι η απομόνωσή τους επιτυγχάνεται πολύ πιο εύκολα και με ελάχιστη νοσηρότητα του δότη, συγκρινόμενα με τα μεσεγχυματικά.^{4,5} Έτσι μπορούν να ληφθούν εύκολα με απλή και δόκιμη μέθοδο από τον λιπώδη ιστό με λιπεκτομή ή λιποαναρρόφηση. Ακολούθως με την κατάλληλη διαδικασία απομόνωσης (είτε μηχανική είτε χημική) τα προκύπτοντα στρωματικά κύτταρα του λιπώδους ιστού, εγχύονται με ειδική βελόνα 27G στην περιοχή του δέρματος που υπάρχουν κυτταρικά ιστικά κενά λόγω πχ. βαριάς καταστρεπτικής λοίμωξης, τραύματος, ισχαιμίας ή εγκαύματος.^{6,7}

ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΕΛΚΩΝ

Τα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού, λειτουργούν αφενός μεν ως δομικά στοιχεία για την επούλωση των τραυμάτων (building blocks) λόγω της ικανότητάς τους να διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα, αφ' ετέρου δε λειτουργούν ως υποστηρικτές αναγέννησης λόγω της ικανότητάς τους να απελευθερώνουν ιστικούς αγγειογενετικούς παράγοντες^{8,9} (secretome units) (Εικόνα 1).⁹

Οι ιδιότητες των βλαστοκυττάρων είναι: ανοσορρυθμιστικές εφόσον αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των Β και Τ λεμφοκυττάρων και των natural killer cells, αντιμικροβιακές επειδή μειώνουν την υπερβολική φλεγμονή, αντιφλεγμονώδεις εφόσον μειώνουν την ίνωση και περιορίζουν τη δημιουργία ουλών και τέλος αναγεννητικές αφού προάγουν την νεοαγγειογένεση.

Ευνόητο είναι λοιπόν ότι χάρις στα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά και στις ιδιότητές τους ευνοούν την ταχεία και ομαλή επούλωση των ελκών.^{6,10,11}

Επίσης μια βιοτεχνολογική δομή που τα τελευταία χρόνια έχει επισύρει το ενδιαφέρον είναι τα ικρίωματα, τα οποία αποτελούνται από κολλαγόνο ή υαλουρονικό οξύ (Υ.Ο.). Τα ικρίωματα μπορούν να δράσουν είτε μεμονωμένα στην επούλωση των ελκών, είτε συνδυαζόμενα με τα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού. Το Υ.Ο. που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη των ικριωμάτων είναι πιο αποτελεσματικό σε σχέση με το κολλαγόνο και λειτουργεί σαν «υπόβα-

θρο» που βοηθά τα κύτταρα της προσβεβλημένης περιοχής να καλύψουν το ιστικό κενό εκφράζοντας από πλεονεκτικότερο λειτουργικά σημείο όλες τις επουλωτικές τους ιδιότητες.^{12,13,14,15,16,17}

Είναι γνωστό ότι η μεταφορά βλαστοκυττάρων από τη μια θέση στο δέρμα σε μια άλλη προκαλεί οξειδωτικό stress, γι' αυτό και τα ικρίωματα είναι πιθανότατα εκείνη η βιολογική υποδομή που βοηθά τα βλαστοκύτταρα να βρουν πιο φιλόξενο «υπόβαθρο».³ Αυτό επιτυγχάνεται παρέχοντας εκτός από μηχανική προστασία και καταστροφή των ελεύθερων ριζών, δημιουργώντας έτσι συνθήκες μικροπεριβάλλοντος ικανές να διατηρήσουν την μακροζωία και την αποτελεσματικότητα των βλαστοκυττάρων.¹⁸

Όταν τα βλαστοκύτταρα εγχύονται με Υ.Ο. δημιουργείται πιο χαλαρός ιστός, υπάρχει καλύτερη αγγείωση στην περιοχή και παράγονται περισσότερες ουσίες που βοηθούν στην επούλωση.¹⁹

Με τη χρήση των ικριωμάτων φαίνεται να αυξάνεται η αποτελεσματικότητα των βλαστοκυττάρων ούτως ώστε ίσως να χρειάζεται εντέλει μικρότερος αριθμός τους να εγχυθεί στο έλκος.^{15,20}

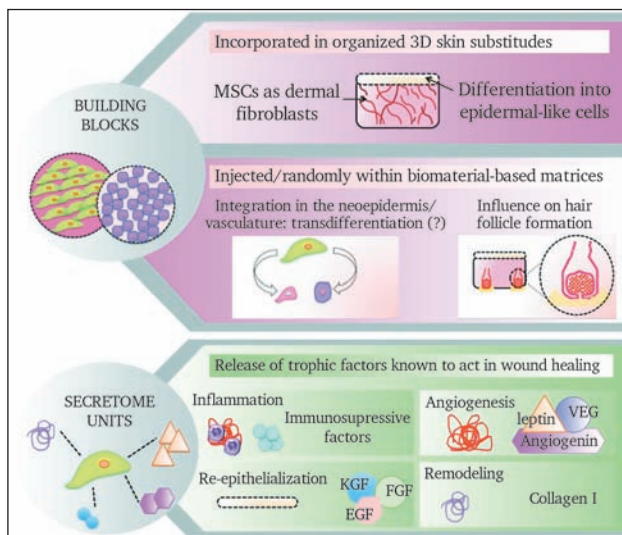
Οι Gir et al, το 2012 αναφέρουν 174 δημοσιευμένα περιστατικά, με κλινικές εφαρμογές των βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού, κάποια από τα οποία αφορούν την αναγέννηση, αναδιάρθρωση ιστών και την επούλωση ελκών χωρίς να έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τις παραπάνω θεραπευτικές εφαρμογές τους.²¹

Ενδεικτικά:

Οι Rigotti et al, το 2007 χρησιμοποίησαν βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού για τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών από ακτινοβολία, σε 20 ογκολογικούς ασθενείς με έλκη, ατροφία, ινωτικές βλάβες. Τοποθετήθηκαν τα ανωτέρω κύτταρα στις προσβεβλημένες από την ακτινοβολία περιοχές με βελτίωση της αναδόμησης των ιστών, της νεοαγγειογένεσης και κλινική μείωση του πόνου.²²

Οι Akita et al, το 2010 ανέφεραν περιστατικό με δυσίατο έλκος στην περιοχή του κόκκυγα (που δημιουργήθηκε σε έδαφος ακτινοθεραπείας) το οποίο αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με συνδυασμό βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού, τεχνητού δέρματος και αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, με μεγάλη βελτίωση 82 ημέρες μετά την θεραπεία.²³

Οι Lee et al, το 2012 δημοσίευσαν μια μελέτη 15 ασθενών στην οποία εφαρμόστηκαν πολλαπλές ενδομυϊκές ενέσεις βλαστοκυττάρων λιπώδους ιστού σε χρόνια ισχαιμία κάτω άκρων. Οι ασθενείς έπασαν από δυσίατα έλκη λόγω σακχαρώδη διαβήτη ή αποφρακτικής θρομβοαγγειίτιδας. Ένα μεγάλο ποσο-



Εικόνα 1 – Ρόλος των βλαστοκυττάρων ως building blocks, και ως secretome units.

στό των ασθενών (66,7%) έδειξε βελτίωση στην νεοαγγειογένεση των ιστών και παράλληλα σταδιακή μείωση του πόνου και της διαλείπουσας χολότητας στα κάτω άκρα. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πολλαπλές εγχύσεις ήταν μια ασφαλής, εναλλακτική επιλογή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες για έλκη δυσίατα σε ασθενείς με χρόνια ισχαιμία άκρων.²⁴

Έτσι λοιπόν με βάση τα παραπάνω δεδομένα ο ρόλος των βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού, φαίνεται να έχει στο μέλλον σημαντική θέση στην επούλωση ελκών ποικίλης αιτιολογίας.

ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΛΩΠΕΚΙΑ

Εκτός από τα έλκη, τα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού έχουν θέση στην αντιμετώπιση της ανδρογενετικής αλωπεκίας. Ο τριχικός θύλακος έχει δυο σημαντικά και μοναδικά χαρακτηριστικά: μπορεί να ανανεωθεί μέσω εγγενούς πληθυσμού βλαστοκυττάρων και επίσης έχει κυκλική δραστηριότητα (αναγενής-καταγενής-τελογενής φάση)²⁵ (Εικόνα 2).²⁵

Η δομική πολυπλοκότητα του τριχικού θυλάκου, ο υψηλός ρυθμός ανάπτυξης και η ικανότητά του να κάνει κύκλο και να επιστρέφει στην αρχική του κατάσταση, τον καθιστούν ως ένα από τα πιο δυναμικά κυτταρικά συμπλέγματα των θηλαστικών. Περισσότερες από 100 δομικές και ρυθμιστικές πρωτεΐνες έχουν εντοπισθεί στα επιθηλιακά και μεσεγχυματικά τμήματα του τριχικού θυλάκου παράγοντας ένα πο-

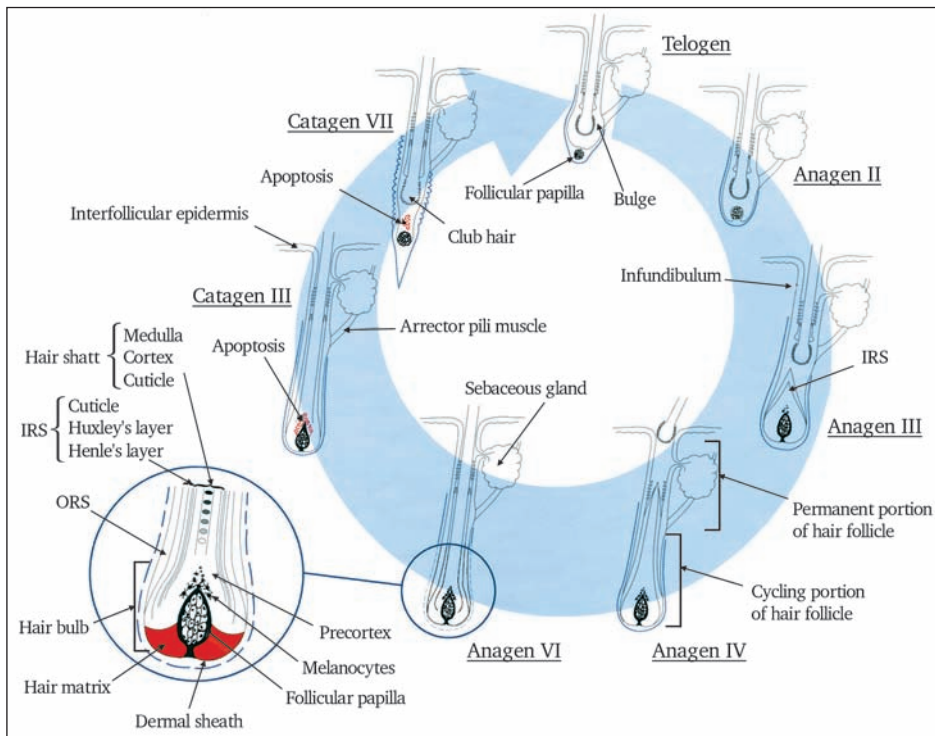
λύπλοκο πρότυπο έκφρασης χρωροχρονικά που εκφράζει τις αλλαγές της κυκλικής δραστηριότητας του. Εκεί εντοπίζονται τα βλαστοκύτταρα, στην περιοχή bulge και αυτή είναι η πηγή των κυττάρων για ανανέωση. Αυτά τα κύτταρα παράγουν όλες τις σειρές των επιθηλιακών κυττάρων και η καταστροφή τους οδηγεί σε απώλεια τριχικού θυλάκου.²⁵

Στην ανδρογενετική αλωπεκία, η χρήση βλαστοκυττάρων «ανοίγει» νέους θεραπευτικούς ορίζοντες. Τα βλαστοκύτταρα απομονώνονται από τον λιπώδη ιστό, επεξεργάζονται και εγχύονται στο τριχωτό της κεφαλής με τοπική αναισθησία. Μια τέτοια ενδιαφέρουσα μελέτη ανακοινώθηκε στο IMCAS 2017 στο Παρίσι, για τη θεραπεία της ανδρογενετικής αλωπεκίας. Συμμετείχαν 22 ασθενείς (17 άνδρες και 5 γυναίκες), 21-44 ετών με αρχόμενη ανδρογενετική αλωπεκία όπου εφαρμόστηκαν βλαστοκύτταρα. Στις 6 εβδομάδες ήταν πλέον εμφανής η αναστολή της τριχόπτωσης ενώ 6 μήνες μετά υπήρχε βελτίωση στην ποιότητα και το πάχος της τρίχας.²⁶ Η παρακολούθηση των ασθενών έχει βάθος 2ετίας όπου τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι ίδια χωρίς οι ασθενείς να εμφανίσουν υποτροπή της νόσου.

ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗ

Εκτός από την ανδρογενετική αλωπεκία, τα βλαστοκύτταρα κερδίζουν έδαφος και στην αισθητική δερματολογία δίνοντας πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιγήρανση. Μια τέτοια μελέτη ανακοινώθηκε το 2013 στο World Congress of Cosmetic Dermatology στην Αθήνα, όπου εφαρμόστηκαν βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού σε δέρμα ηλιοεκτιθέμενο στην περιοχή του προσώπου ασθενών με φωτογήρανση και στη συνέχεια λήφθηκαν punch βιοψίες μετά την εφαρμογή μόνο βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού, εν συνεχεία εφαρμογή βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού σε συνδυασμό με Υ.Ο. κατόπιν, 4 ημέρες μετά, εφαρμόστηκε fractional laser (1540 nm) στις ανωτέρω περιοχές.^{7,27} Ο συνδυασμός των παραπάνω θεραπειών με laser αύξησε τον πολ/σμό των κυττάρων, οδήγησε σε γρήγορη επούλωση των βλαβών και σε καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα. Με την πρόκληση ελεγχόμενης διαδικασίας επούλωσης («wound healing») μέσω του laser, ενισχύθηκε η λειτουργία των βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού.²⁸

Τα παραπάνω στοιχεία επιβεβαιώθηκαν με τις ιστολογικές εικόνες όπου τα στοιχεία της νεοαγγειογένεσης ήταν όχι μόνο διακριτά αλλά και ενισχυμέ-



Εικόνα 2 – Τριχικός θύλακος: αναγενής, καταγενής, τελογενής φάση.

να στους ασθενείς που υπήρχε συνδυασμός βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού με Υ.Ο και fractional laser.^{7,27}

Δεδομένου, λοιπόν ότι η νεοαγγειογένεση είναι το «κλειδί» στην αντιγήρανση, δίνεται έτσι το έναυσμα να ξεκινήσουν περαιτέρω έρευνες για να αποδειχθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα των βλαστοκυττάρων στην διαδικασία της αντιγήρανσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H et al "Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell based therapies" *Tissue Eng* 2001 7:211-28.
- Dominici M, Le Blanc K, Muller I et al. "Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement" *Cytotherapy* 2006 8:315-317.
- Duscher D, Barrera J, Wong VW, et al "Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? A mini review" *Gerontology* 2016 62:216-225.
- Salibian A, Widgerow A, Abrouk M et al. "Stem cells in plastic surgery: a review of current clinical and translational applications" *APS* 2013 40(6):666-675.
- Fromm-Dornieden C, Koenen P "Adipose derived stem cells in wound healing: recent results in vitro and in vivo" *OA Molecular and Cell Biology* 2013; 1(1):8.
- Oteno-Vinas M, Falanga V "Mesenchymal stem cells in chronic wounds: the spectrum from basic to advanced therapy" *Adv Wound Care* 2016 5(4):149-163.
- Κατσαντώνης Ι. "Η χρήση των αυτόλογων βλαστοκυττάρων στην αισθητική δερματολογία" *Ελλ Επιθ Δερμ Αφρ* 2014 25(2):107-110.
- Wikramanayake TC, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. "Epidermal differentiation in barrier maintenance and wound healing" *Adv Wound Care* 2014; 3(3):272-280.
- Cerqueira M, Pirraco R, Marques A. "Stem cells in skin wound healing: are we there yet?" *Adv Wound Care* 2016; 5(4):164-175.
- Lee D, Ayoub N, Agrawal D. "Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy" *Stem Cell Research & Therapy* 2016 7:37.
- Rittle L "Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals". *J Cell Commun Signal* 2016; 10(2): 103-120.
- Ojeh N, Pastal I, Tomic-Conic M, et al. "Stem cells in skin regeneration, wound healing and their clinical applications" *Int J Mol Sci* 2015; 16(10):25476-25501.
- Cam C, Zhu S, Truong NF, et al. "Systematic evaluation of natural scaffolds in cutaneous wound healing" *J Mater Chem B Mater Biol Med* 2015; 3(40):7986-7992.
- Zoller N, Valesky E, Butting M, et al. "Clinical application of a tissue-cultured skin autograft: an alternative from the treatment of non-healing or slowly healing wounds?" *Dermatology* 2014; 229(3):190-8.
- Kajahn J, Franz S, Rueckert E, et al. "Artificial extracellular matrices composed of collagen I and high sulphated

- hyaluronan modulate monocyte to macrophage differentiation under conditions of sterile inflammation” *Biomater* 2012; 2(4):226-273.
16. Griffin D, Weaver W, Scumpia P, et al. “Accelerated wound healing by injectable microporous gel scaffolds assem from annealed building blocks” *Nat Mater* 2015 14(7): 737-744.
 17. Fierro F, ‘O Neal A, Beegle J. “Hypoxic pre-conditioning increases the infiltration of endothelial cells into scaffolds for dermal regeneration pre-seeded with mesenchymal stem cell” *Front Cell Dev Biol* accelerated wound healing by injectable microporous gel scaffolds assem from annealed building blocks” *Nat Mater* 2015; 14(7):737-744.
 18. Wong VW, Rustad KC, Glotzbach JP, et al. “Pullulan hydrogels improve mesenchymal stem cell delivery into high oxidative stress wounds” *Macromol Biosci* 2011; 11(11): 1458-1466.
 19. Rustad KC, Wong VW, Sorkin M, et al. “Enhancement of mesenchymal stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold” *Biomaterials* 2012; 331:80-90.
 20. Lam MT, Nauta A, Meyer NP, et al. “Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing” *Tissue Eng Part A* 2013; 19(5-6): 738-747.
 21. Gir P, Oni G, Brown S et al “Human adipose stem cells: current clinical applications” *Plast Reconstr Surg* 2012; 129(6): 1277-1290.
 22. Riggoti G, Marchi A, Galie M. “Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose derived adult stem cells” *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(5):1409-1422.
 23. Akita S, Akino K, Hirano A et al. “Non cultured autologous adipose derived stem cells therapy for chronic radiation injury” *Stem Cells Int* 2010:2010.
 24. Lee HC, An SG, Lee HW et al. “Safety and effect of adipose tissue derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia” *Circ J* 2012 76:1750-1760.
 25. Panteleyev A, Jahoda C, Christiano A “Hair follicle pre-termination” *Journal of Cell Science* 2001; 114:3419-3431.
 26. Andjelkov K “The use of adipose derived regenerative cells: where are we today?” *IMCAS Paris*, 2017.
 27. Katsantonis J. “Implementation of autologous cell therapy in aesthetic dermatology” *World Congress of Cosmetic Dermatology Athens*, 2013.
 28. Algamdi KM, Kumar A, Moussa NA “Low level laser therapy generally enhances cell proliferation with not any cytotoxic effect” *Lasers Med Sci* 2012; 27(1):237-249.

Αλληλογραφία: Ε. Ταμπουρατζή

Δερματολογικό Ιατρείο Τζανείο Νοσοκομείο Πειραιά
Ζαννη και Αφεντούλη, 185-36 Πειραιάς
Email: elefteria_tab@yahoo.gr

 Remicade[®]
INFLIXIMAB

Ξανασχεδιάζοντας το μέλλον



DERM-1232653-0000 - 465/17-REM-09/17



Για την πλήρη περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
παρακαλούμε να απευθύνεστε στην **MSD Ελλάδα**,
Αγίου Δημητρίου 63, 17456, Άλιμος. Τηλ. : 210 9897300

Λιανική τιμή Remicade PD.C.SO.IN 100MG/VIAL: 455,02€
Νοσοκομειακή τιμή Remicade PD.C.SO.IN 100MG/VIAL: 350,87€

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

Ερπητοειδές κηρίο: Από τη διάγνωση στη θεραπεία

*Γεροχρήστου Μ.
Δούβαλη Θ.
Γεροδήμου Μ.
Σταυρόπουλος Π.Γ.
Αντωνίου Χ.*

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Το ερπητοειδές κηρίο είναι μια σπάνια φλυκταινώδης δερματοπάθεια, συνήθως του τελευταίου τριμήνου της κύησης (μετά την 26 εβδομάδα). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Hebra το 1872 και εξακολουθεί να υφίσταται διαμάχη για την ταξινόμησή του. Μερικοί το χαρακτηρίζουν ως γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση της κύησης, ενώ άλλοι το θεωρούν ως μια ξεχωριστή οντότητα της ψωρίασης. Ο επιπολασμός της νόσου είναι άγνωστος, στη βιβλιογραφία περιγράφονται λιγότερες από 200 περιπτώσεις. Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική, καθώς η κατάσταση είναι απειλητική για τη ζωή και συνδέεται με πηλακουντιακή ανεπάρκεια και ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες.

Impetigo Herpetiformis

Gerochristou M., Douvali Th., Gerodimou M., Stavropoulos P.G., Antoniou Ch.

Summary

Impetigo herpetiformis is a rare pustular dermatosis of pregnancy typical seen in the last trimester of pregnancy (after 26 weeks). First described by Hebra in 1872, there is still controversy in its classification. Some classify it as generalised pustular psoriasis of pregnancy, while others consider it as a distinct entity from psoriasis. The prevalence of this entity is unknown, but there have been fewer than 200 reported cases to date. An early diagnosis is essential as the condition is life threatening and is associated with placental insufficiency and electrolytes abnormalities.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ερπητοειδές κηρίο, κύηση, διάγνωση, θεραπεία

KEY WORDS • Impetigo herpetiformis, pregnancy, diagnosis, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ερπητοειδές κηρίο (ΕΚ), γνωστό διαφορετικά και ως “γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση της κύησης” αποτελεί μια σπάνια, αλλά ταυτόχρονα εξαιρετικά σοβαρή φλυκταινώδη διαταραχή, που σχετίζεται με την κύηση, τη λοχεία αλλά και με υποσβεσταιμικές καταστάσεις.^{1,2,3} Είναι δυνατόν να εμφανιστεί αιφνιδώς σε ασθενείς που δεν πάσχουν από ψωρία-

ση,⁴ όμως οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό της νόσου.⁵ Ωστόσο, είναι αδιευκρίνιστο, αν όλες οι γυναίκες με ερπητοειδές κηρίο, θα αναπτύξουν ψωρίαση στο μέλλον.⁶

Είναι ακόμη υπό συζήτηση, αν αυτή η διαταραχή είναι ειδική κατάσταση της κύησης ή απλώς επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια αυτής.⁷ Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ της

φλυκταινώδους ψωρίασης και του ΕΚ, που να σχετίζονται με το φύλο, την ηλικία, την κύηση, τις εργαστηριακές τιμές, τα ιστολογικά ευρήματα και την ανταπόκριση στην θεραπεία.⁸ Φαίνεται ότι η μόνη διαφορά μεταξύ των δύο είναι η χρονική στιγμή εμφάνισης του εξανθήματος. Το εξάνθημα λοιπόν, που παρουσιάζεται κατά την κύηση χαρακτηρίζεται ως ΕΚ, ενώ εκτός κύσεως χαρακτηρίζεται ως φλυκταινώδης ψωρίαση.⁵

Αρχικά περιγράφηκε από τον Hebra το 1872 σε 5 γυναίκες.⁹ Υπάρχουν κάποιες αναφορές εμφάνισης του εξανθήματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε άνδρες, ακόμη και σε παιδιά.^{4,10} Ωστόσο, η σπάνια αυτή νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε έγκυες γυναίκες.^{9,10,11} Βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων, σε 113 περιπτώσεις που καταγράφηκαν από το 1921 μέχρι το 1958, βρέθηκε ότι το 58% των ασθενών ήταν έγκυες, ενώ το 36% και 10% ήταν γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα.^{9,12} Η κατάσταση αυτή συνδέεται με πτωχή μητρική και εμβρυϊκή έκβαση.^{3,9,12}

Ο υποπαραθυρεοειδισμός και η υπασβεστιαμία πολύ συχνά ανευρίσκονται στις εγκύους και μη γυναίκες με ΕΚ, παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για την εκδήλωση της νόσου.¹³ Μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί 200 περιπτώσεις, μέρος των οποίων πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση του ΕΚ.^{4,14-15}

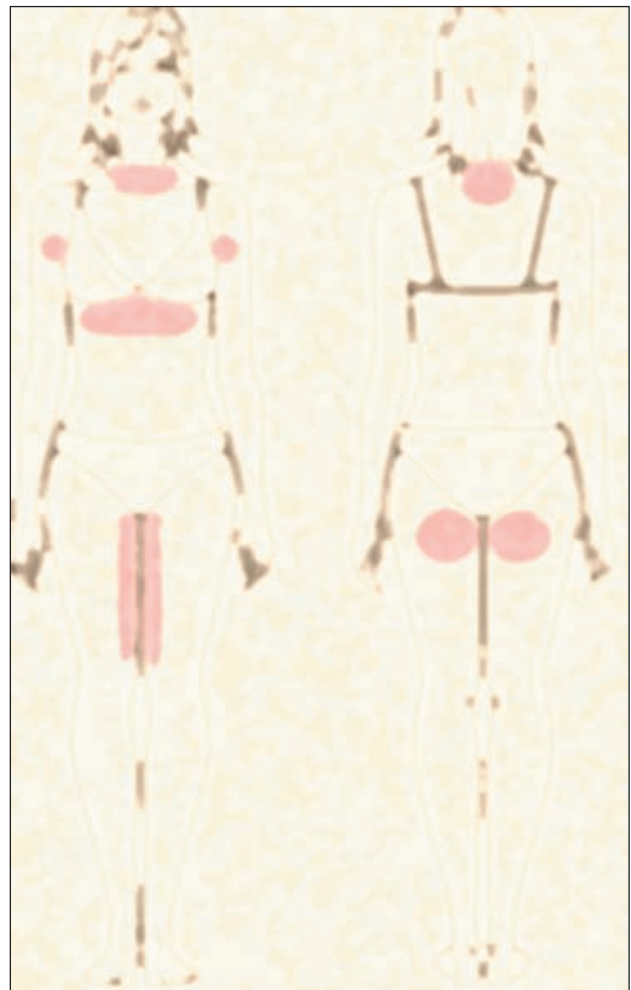
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Το ΕΚ όταν συσχετίζεται με την κύηση έχει οξεία έναρξη και μπορεί να εμφανιστεί από το τέλος του 1^{ου} τριμήνου μέχρι το τέλος του 3^{ου} τριμήνου, με μεγαλύτερη συχνότητα το τελευταίο τρίμηνο και τη λοχεία.^{1,3,10} Αναμένεται να υποχωρήσει αυτόματα στα διαστήματα μεταξύ των κύσεων, οι υποτροπές όμως είναι αναμενόμενες, με το εξάνθημα να εκθύεται γρηγορότερα και να είναι πολύ σοβαρότερο.^{5,16,17} Η φλυκταινώδης ψωρίαση επιδεινώνεται με την έμμηνου ρύση και τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων. Πιστεύεται λοιπόν, ότι και το ΕΚ σχετίζεται με τις ορμονικές διακυμάνσεις που συμβαίνουν κατά την κύηση.¹⁸

Η πρωτοπαθής βλάβη στο ΕΚ είναι η άσπρη φλύκταινα.^{13,16} Το εξάνθημα αρχικά μπορεί να εμφανιστεί με την μορφή ασύμμετρων ερυθριματωδών κηλίδων και βλατίδων ή με την μορφή ελαφρά υπεργερμένων λεπιδωδών πλακών, συμμετρικά κατανεμημένων στην κοιλιακή χώρα, στις μηροβουβωνικές πτυχές και γενικά στις παρατριμματικές περιοχές. Περιοχές

προτίμησης αποτελούν ο ομφαλός, η έσω πλευρά των μηρών, οι μασχάλες, η υπομαζική χώρα και ο λαιμός (Σχήμα 1). Στα όρια των φλεγμονωδών ερυθριματωδών πλακών υπάρχουν πολλαπλές, σαν κεφαλή καρφίτσας, άσπρες φλύκταινες επώδυνες, επιφανειακές με λευκωπό ή πρασινωπό υγρό.^{3,4,5,9,10,18,19,20}

Οι περιοχές προσβολής επεκτείνονται σταδιακά με περιφερική επέκταση των ενεργών φλυκταινώδων ορίων. Μετά την επέκταση της βλάβης το κεντρικό μέρος αυτής ρύγνεται και εφελκιδοποιείται εμφανίζοντας έτσι περιοχές προσομοιάζουσες με κηρίο, εξ ου και το όνομά της νόσου.^{3,18,21} Στην συνέχεια οι βλάβες συρρέουν και σε σοβαρές περιπτώσεις καλύπτουν σχεδόν όλη την επιφάνεια του σώματος εκτός από το πρόσωπο, τις άκρες χείρες και τους άκρας πόδες.^{3,10} Στις παρατριμματικές περιοχές οι βλάβες έχουν πρασινοκαφέ χρώμα, με εικόνα εκπλαστήσεων και πολλές φορές τίθεται θέμα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ κονδυλωμάτων ή βλαστικής πέμφιγας.^{3,9}



Σχήμα 1 – Ανατομικές θέσεις του εξανθήματος στο ΕΚ. (Γράφημα Συγγραφών).

Το εξάνθημα μπορεί να επηρεάσει επίσης και βλεννογόνους, όπως τη γλώσσα, τις παρειές και τον οισοφάγο καταλείποντας επώδυνες διαβρώσεις.^{3,6,9,10} Υπονύχιες φλύκταινες πιέζουν την ονυχιαία πλάκα και προκαλούν ονυχόλυση.³

Σοβαρές συστηματικές εκδηλώσεις παρουσιάζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων, όπως υψηλός πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετοι, διάρροια και απώλεια βάρους.³ Δεν αποκλείεται επίσης η συνύπαρξη συμπτωμάτων όπως πόνου, ταχυκαρδίας, αρθρίτιδας, καταβολής, λεμφαδενοπάθειας και σπληνομεγαλίας.^{9,10} Υπασβεστιαμία και συνοδές καταστάσεις όπως σπασμοί και παραλήρημα είναι αρκετά συχνά.³ Κνησμός συνήθως δεν παρατηρείται.^{4,5}

Η πορεία του ΕΚ είναι προοδευτικά εξελισσόμενη με εναλλαγές εξάρσεων και υφέσεων.¹⁰ Συνήθως υποχωρεί αυτόματα μετά τον τοκετό, καταλείποντας συχνά μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, χωρίς ουλοποίηση και χωρίς υπολειμματικές ψωριασικές πλάκες.^{3,10}

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Εκ των εργαστηριακών ευρημάτων παρατηρείται ουδετεροφιλία και συνοδός λεμφοπενία, ενώ αύξηση της ΤΚΕ αναμένεται σε πολύ σοβαρές εξάρσεις της νόσου.^{3,5,22} Μπορούν επίσης να συνυπάρχουν υποπρωτεϊναιμία όπως και αυξημένα επίπεδα ουρίας και ουρικού οξέος.²² Σε μερικούς ασθενείς συνυπάρχει πρωτεϊνουρία με παρουσία ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στα ούρα αυτών.⁵

Στα πλαίσια υπερπαραθυρεοειδισμού σε αρκετές περιπτώσεις ανευρίσκεται υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία.^{10,23} Σε μία έρευνα μάλιστα, εκ των 113^{ων} περιπτώσεων που έχουν καταγραφεί, το 50% παρουσίαζε υπασβεστιαμία, έτσι ώστε από μερικούς ερευνητές η υπασβεστιαμία να θεωρείται απαραίτητο στοιχείο διάγνωσης της νόσου.^{9,12,13,16} Η υποπρωτεϊναιμία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα σοβαρής νόσου, μπορεί όμως να είναι μια φυσιολογική κατάσταση απόρροια της κύησης, καθώς κατά την διάρκεια αυτής αναμένεται μείωση της τάξης του 1mg/dl.^{3,17}

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ιστολογική εικόνα είναι ίδια με αυτή της φλυκταινώδους ψωρίασης.³ Η τυπική βλάβη είναι η φλύκταινα του Kogoj, που είναι μια σπογγίομορφη κοι-

λότητα στην επιδερμίδα αποτελούμενη από συντετριμμένα επιδερμικά κύτταρα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα που μεταναστεύουν μέσω των τριχοειδών στην επιδερμίδα.^{3,13,14,16} Η βλάβη στην φλυκταινώδη ψωρίαση παραμένει με την μορφή μικροαποστημάτων, ενώ στο ΕΚ αυτά μεγαλώνουν και δίνουν μεγάλες κοιλότητες αποστημάτων.^{3,6} Επιπρόσθετα μπορεί να συνυπάρχουν παρακεράτωση και μετανάστευση μονοκυττάρων από το χόριο προς την επιδερμίδα.^{4,13,16,14} Ο άμεσος και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικοί.⁴

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το ΕΚ θεωρείται ως μια ανεξάρτητη οντότητα, η αιτιολογία του οποίου παραμένει άγνωστη.^{10,17} Πάντως η κλινική του ομοιότητα με την φλεγμονώδη ψωρίαση και τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα αντιλευκοπρωτεϊνών που προέρχονται από το δέρμα, οδηγούν μερικούς στο να το θεωρούν μία παραλλαγή της φλυκταινώδους ψωρίασης. Πιστεύεται ότι η διαταραχή είναι ευκολότερο να εκδηλωθεί όταν υπάρχει λανθάνουσα ψωρίαση, ή ότι πυροδοτείται από μεταβολικές καταστάσεις όπως ο υποπαραθυρεοειδισμός και οι ορμονικές μεταταβολές της κύησης.^{3,4,9,11} Ένα σημαντικό γονίδιο που φαίνεται να συνδέεται με το ΕΚ είναι το PI3 -αναστολέας πεπτιδάσης 3.

Παρατηρήθηκε επίσης ότι η ασθένεια εκδηλώθηκε σε άτομα που είχαν κάνει θυρεοειδεκτομή και κατά λάθος τους είχε αφαιρεθεί και ο παραθυρεοειδής αδένας.⁹

Η κύηση οδηγεί σε αυξημένες απαιτήσεις ασβεστίου κατά το τελευταίο τρίμηνο και έτσι μπορεί από μόνη της να προκαλέσει ψευδή υπασβεστιαμία σε άτομα με λανθάνοντα υποπαραθυρεοειδισμό.³ Η υπασβεστιαμία με την σειρά της, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να πυροδοτήσει τη φλυκταινώδη ψωρίαση.¹⁹ Υπάρχουν επίσης αναφορές κατά τις οποίες η ψωρίαση κατά πλάκας υποχωρεί κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Παρόλα αυτά ο παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ εγκυμοσύνης και ΕΚ δεν είναι ξεκάθαρη.⁴

Το ΕΚ μαζί με μια ομάδα άλλων νοσολογικών οντοτήτων κατατάσσεται στις λεγόμενες «αυτοφλεγμονώδεις δερματοπάθειες», στην παθογένεια των οποίων εμπλέκεται κυρίως η φυσική ανοσιακή λειτουργία του οργανισμού. Άλλες παρόμοιες καταστάσεις θεωρούνται το γαγγραινώδες πυόδερμα, το σύνδρομο Sweet καθώς και η ψωριασική αρθρίτιδα. Η κύρια εμπλεκόμενη κυτταροκίνη φαίνεται ότι είναι η IL-

1β και η όλη ενεργοποίηση συντελείται πιθανόν μέσω της «πλατφόρμας» των φλεγμονοσωμάτων (inflammasones).²⁴

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφοροδιάγνωση του ΕΚ περιλαμβάνει άλλες δερματοπάθειες της κύψης όπως είναι το πολύμορφο εξάνθημα της κύψης, το πεμφιγοειδές της κύψης, η ενδοπαιική χολόσταση ή η ατοπία της κύψης και άλλες φλυκταινώδεις δερματοπάθειες που θα μπορούσαν να εμφανιστούν ανεξαρτήτως εγκυμοσύνης, όπως είναι η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, η επιμολυσμένη δερματίτιδα, η υποκεράτιος φλυκταινώδης δερματοπάθεια.

Κατά την φάση που το ΕΚ μοιάζει με τις βλάβες του πεμφιγοειδούς της κύψης, η βιοψία και ο άμεσος ανοσοφθορισμός μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν τις δύο καταστάσεις.⁴ Άλλη ασθένεια που θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην διαφορική διάγνωση είναι το πολύμορφο ερύθημα και η IgA πέμφιγα.¹⁰ Υπάρχουν πολλά χαρακτηριστικά που μας βοηθούν στην διαφορική διάγνωση αυτών των διαταραχών. Αυτά συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.^{3,10}

Βασικά χαρακτηριστικά του ερπητοειδούς κηρίου που βοηθούν στη διαφοροδιάγνωσή του.

- Η αρχική βλάβη είναι άσηπτη ενδοεπιδερμική φλύκταινα.
- Η ιστολογική εικόνα είναι ίδια με αυτή της φλυκταινώδους ψωρίασης.
- Ο κνησμός, εάν υπάρχει είναι ηπιότατος.
- Δεν υπάρχει κληρονομικό ή οικογενειακό ιστορικό.
- Η πορεία της νόσου είναι θυελλώδης.
- Υπάρχουν συγκεκριμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η κύψη και ο υποπαραθυρεοειδισμός.
- Ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία εκλογής βασίζεται στη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών και συγκεκριμένα της πρεδνιζολόνης με διαφορετική πιθανή ανταπόκριση.^{6,13} Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή κατατάσσονται στην κατηγορία C, λόγω κυρίως της εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών σε μελέτες που αφορούν ζώα. Ωστόσο σε μέτριες δόσεις θεωρούνται ασφαλή. Η βραχυπρόθεσμη χρήση των κορτικοστεροειδών

πριν τον τοκετό για την πρόληψη του συνδρόμου αναπνευστικής δυσφορίας δεν φαίνεται να ενέχει κίνδυνο για το έμβρυο ή το νεογέννητο βρέφος. Είναι συχνά αποτελεσματικά σε χαμηλή δόση 15-30 mg/ημέρα, ωστόσο επί επιμονής της νόσου ή επί εμφάνισης νέων φλυκταινών αυξάνεται η δόση τους σε 60 mg/ημέρα.^{3,25} Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυάζονται με τα αντιβιοτικά για την πρόληψη επιμόλυνσης.³ Αναγκαία κρίνεται η βαθμιαία μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης, λόγω πιθανής αναζωπύρωσης της νόσου σε απότομη μείωσή της.²⁵ Τα τοπικά κορτικοστεροειδή σε μερικές περιπτώσεις δρουν ανακουφιστικά.¹⁸

Σε επίμονες περιπτώσεις έχει αναφερθεί η χρήση κυκλοσπορίνης, η οποία σύμφωνα με τον FDA ανήκει στην κατηγορία B. Η κυκλοσπορίνη δεν επιφέρει χρωμοσωμικές ή γονιδιακές μεταλλάξεις, συνεπώς σε κύψη δεν απαιτείται η διακοπή της. Ωστόσο επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση της εγκύου λόγω αυξημένου κινδύνου προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και γέννησης λιποβαρούς εμβρύου.

Τα επίπεδα του ασβεστίου και της αλβουμίνης πρέπει να μειώνονται τακτικά, όπως επίσης πρέπει να λαμβάνονται και καλλιέργειες για την πρόληψη της δερματικής επιμόλυνσης ή και της σήψης.²⁵ Υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται για την διατήρηση της ισορροπίας ηλεκτρολυτών και τη διόρθωση ενδεχόμενης υποασβεστιαίμιας.^{2,4}

Έχει αναφερθεί και χορήγηση ACTH προς αποφυγή επινεφριδιακής καταστολής.¹⁶ Αυτή η θεραπεία αποδείχτηκε επιτυχής στον έλεγχο δερματικών βλαβών, αλλά η απαραίτητη δόση για να γίνει αυτό, εξαρτήθηκε από τις παρενέργειες των κορτικοειδών.¹⁶ Η σουλφοπυριδίνη και οι σουλφόνες δεν έχουν αποδειχτεί επιβλητικές για αυτή την κατάσταση, σε αντίθεση με τη χρησιμότητα τους στο σύνδρομο Sneddon-Wilkinson.^{3,23} Σε μη εγκυμονούσες γυναίκες αναφέρεται επιτυχία της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και τετρακυκλίνη.⁵ Σε σοβαρές περιπτώσεις συνιστάται διακοπή της κύησης.¹⁰

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση, προ της χρήσης των κορτικοστεροειδών, ήταν απογοητευτική με τη θνησιμότητα να αγγίζει το 70-90%, εξαιτίας της δευτεροπαθούς ανάπτυξης υπερθερμίας, νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας.^{4,9,10} Η χρήση των κορτικοστεροειδών και της αντιβιοτικής θεραπείας έχει μειώσει δραματικά

τη θνησιμότητα της μητέρας. Ωστόσο, ο κίνδυνος περιγεννητικής θνησιμότητας παραμένει υψηλός λόγω της ανεπάρκειας του πλακούντα, της πρόωρης ρίξης των μεμβρανών, του πρόωρου τοκετού και του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου. Η ευνοϊκή έκβαση της νόσου προϋποθέτει τη στενή συνεργασία του δερματολόγου και του γυναικολόγου. Απαραίτητη κρίνεται η μητρική και η εμβρυϊκή επιβίωση, γι' αυτό επί επιδείνωσης της νόσου, εφόσον το επιτρέπει η πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου, πραγματοποιείται καισαρική τομή.^{9,16,18,22,26}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Katsambas A., Stavropoulos PG, Katsiboulas V. et al. Impetigo Herpetiformis during the puerperium, case report *Dermatology* 1999; 198:400-2.
2. Callen JP. Pregnancy's effects on the skin. Common and uncommon changes. *Postgrad Med* 1984; 75:138-45.
3. Sasseville D, Wilkinson RD, Schnader JY. Dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol* 1981; 20:223-41.
4. Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:977-98.
5. Dacus JV. Pruritus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:738-45.
6. Al-Fares SI, Jones SV, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:197-206.
7. Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am Fam Physician* 2007; 75:211-8.
8. Champiom R. Generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1959; 71:384-7.
9. Hellreich P. The skin changes of pregnancy. *Cutis* 1974; 13:82-86.
10. Wade TR, Wade SL, Jones HE. Skin changes and diseases associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978; 52:233-42.
11. McKenzie AW. Skin disorders in pregnancy. *Practitioner* 1971; 206:773-80.
12. Moslein P. Impetigo herpetiformis, psoriasis pustulosa, acrodermatitis continua Hal-lopeau. *Arch Klin Exp Dermatol* 1959; 208:410-58.
13. Sauer GC, Geha BJ. Impetigo herpetiformis. Report of a case treated with corticosteroid-review of the literature. *Arch Dermatol* 1961; 83:119-26.
14. Eudy SF, Baker GF. Dermatopathology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:728-37.
15. Ott F, Krakowski A, Tur E et al. Impetigo herpetiformis with lowered serum level of vitamin D and its diminished intestinal absorption. *Dermatologica* 1982; 164:360-5.
16. Beveridge GW, Harkness RA, Livingstone JR. Impetigo herpetiformis in two successive pregnancies. *Br J Dermatol* 1966; 78:106-12.
17. Kaizenellenbogen I, Feuerman E. Psoriasis pustulosa and impetigo herpetiformis in two successive pregnancies. *Acta Derm Venereo!* 1966; 46:86-8.
18. Hayashi RH. Bullous dermatoses and prurigo of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:746-53.
19. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80:771-93.
20. Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *West J Med* 1998; 169:223-4.
21. Sodhi VK, Sausker WF. Dermatoses of pregnancy. *Am Fam Physician* 1988; 37:131-8.
22. Oosterling RJ, Nobrega RE, Du Boeuff JA et al. Impetigo herpetiformis or generalized pustular psoriasis? *Arch Dermatol* 1978; 114:1527-9.
23. Bajaj AK, Swarup Y Gupta OP et al. Impetigo herpetiformis. *Dermatologica* 1977; 155:292-5.
24. Christofers I et al. Bimodal immune activation in psoriasis *Br J Dermatology*; 2014; 170:59-65.
25. Murray JC. Pregnancy and the skin. *Dermatol Clin* 1990; 8:327-34.
26. Oumeish OY, Farraj SE, Bataineh AS. Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol* 1982; 118:103-5.

Αλληλογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδίσιας Νόσων
 Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»
 Τηλ 2107265106, 6978601134
 Email: pgstavr@med.uoa.gr

1

Δισκίο

την ΗΜΕΡΑ¹

Brivir®

BRIVUDIN

Αποτελεσματικά + Γρήγορα¹

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε δισκίο περιέχει 125mg brivudin. Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: μονοδερική λακτόζη. Κάθε δισκίο περιέχει 37mg μονοδερική λακτόζη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1 **4.3. Αντενδείξεις:** Το BRIVIR δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **Αντενδείξεις υπό αντικρκινική χημειοθεραπεία:** Η χρήση του BRIVIR αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό αντικρκινική χημειοθεραπεία, ειδικά εάν λαμβάνουν 5-Fluorouracil (5-FU), συμπεριλαμβανομένων και των ακευασμάτων τοπικής χρήσης, των προφαρμάκων τα οποία μεταβολίζονται σε 5-Fluorouracil (π.χ. capecitabine, floxuridine, tegafur) και προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών ή άλλων 5-Fluoropyrimidines (βλέπε επίσης παρ. 4.4 και 4.5). **Αντενδείξεις υπό αντιμυκητιασική θεραπεία με φλυκοναζόλη:** Η χρήση του Briviranτενδείκνυται σε ασθενείς υπό αντιμυκητιασική θεραπεία με φλυκοναζόλη επειδή αυτή είναι προ-φάρμακο της 5-Fluorouracil(5-FU). **Αντενδείξεις με ανοσοανεπάρκεια:** Η χρήση του BRIVIR αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια όπως π.χ. αιτίες υπό αντικρκινική χημειοθεραπεία, άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή. **Παιδιά:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα τουBRIVIR σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί και ως εκ τούτου δεν ενδείκνυται η χρήση του. **Κύηση και γαλουχία:** Το BRIVIR αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλέπε επίσης παρ. 4.6.). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η brivudin χορηγήθηκε σε περισσότερους από 3900 ασθενείς σε κλινικές μελέτες. Η πιο σοβαρή αντίδραση, που σπάνια συμβαίνει, ήταν η ηπατίτιδα. Επίσης, αυτή η αντίδραση έχει καταγραφεί κατά τη διάρκεια ερευνητών μετά την κυκλοφορία. Η μόνη συχνή ανεπιθύμητη αντίδρασηήταν η ναυτία (2.1%). Οι επόμενες συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (συνήθιστες και σπάνιες) ήταν εκείνες που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα και τις ψυχιατρικές διαταραχές SOCs.Είναι επίσης φανερό από τα στοιχεία έρευνας μετά την κυκλοφορία ότι η brivudin επιδρά στο ΚΝΣ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ήταν οι αντιστοιχείς κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης του προϊόντος, όπως είναι φανερό και από τα στοιχεία έρευνας μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων συμφωνούν σε αυτές που εμφανίζονται σε άλλα αντιικά νουκλεοζίδια της ίδιας κατηγορίας. **Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών:** Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της brivudinανάλογα με το οργανικό σύστημα κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Ακροκυκλωπαρία, πύκνωση, λεμφοκυττάρωση, μονοκυττάρωση. Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Θρομβοπενία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100). **Αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας** (περιφερικό οίδημα και οίδημα της γλώσσας, χειλιών, βλεφάρων, λάρυγγα και προσώπου, κνιστός, εξάνθημα, αυξημένη επιδερμίδα, βήχας, δύσπνοια, βρογχόσπασμος). Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Ανορεξία. Ψυχιατρικές διαταραχές: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Απηνία, αγχώδη διαταραχή. Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Παραίσθησης, συγκυτική κατάσταση. Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Κεφαλαλγία, ζάλη, λιγος, υπνηλία, παραίσθησία. Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Δυσγευσία, τρόμος. Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση το διαθέσιμο δεδομένα): Διαταραχή ισορροπίας. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου: Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Πόνος στο αυτί. Αγγειακές διαταραχές: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Υπέρταση. Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Υπόταση. Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Αγγειίτιδα. Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές (≥1/100 έως <1/10); Ναυτία. Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Δυσπεψία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, τυμπανισμός, δυσκοιλιότητα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Αιχμάδα ήπαρ, αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Ηπατίτιδα, αύξηση της χοληρυθρίνης στο αίμα. Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Εξάνθημα σπαστικής έκδησης, απολεπιστική δερματίτιδα, πολυμορφο ερύθημα, σύνδρομο Steven's Johnson. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος: Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000); Οστικά άλγη. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); Εξοσθένωση, κόπωση, γριπηώδης σύνδρομη (οίδημα κακοχίας, πυρετός, πόνος ρίγη).

Έγκαιρη θεραπεία
του Οξέος Έρπητα
Ζωστήρα σε ενήλικες
ανοσοεπαρκείς
ασθενείς¹

Βιβλιογραφία: 1. Smpc Brivir®.



Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το BRIVIR® και η 5-Fluorouracil συμπεριλαμβανομένων και των ακευασμάτων τοπικής χρήσης ή των προφαρμάκων τα οποία μεταβολίζονται σε 5-Fluorouracil (π.χ. capecitabine, floxuridine και tegafur) ή προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό αυτών των δραστικών ουσιών και άλλων 5-Fluoropyrimidines π.χ. flucytosine δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα και πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων πριν αρχίσει η θεραπεία με φάρμακο της ομάδας 5-Fluoropyrimidine. Ως μια επιπλέον προφύλαξη, πρέπει να ελεγχεται η δραστηριότητα του ενζύμου DPD (διυδροπυριμιδίνης αφυδρογονάσης) πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία με φάρμακο της ομάδας της 5-Fluoropyrimidine σε ασθενείς που προσφάτως έπαιρναν BRIVIR®.



Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στη Menarini Hellas.

MENARINI HELLAS A.E.

Αν. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα, Τηλ.: 210 8316111-3, Fax: 210 8317343, e-mail: menarini@otenet.gr

Δερματικές αντιδράσεις στο ψύχος

Αυδάκη Δ.
Κοντοχριστόπουλος Γ.

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

Περίληψη

Η έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο δέρμα και τους υποκείμενους ιστούς ή να επιδεινώσουν ήδη υπάρχουσες καταστάσεις. Οι σημερινές αλλαγές στις κοινωνικές συνήθειες των ανεπτυγμένων χωρών και η ανάδειξη των χειμερινών διακοπών και σπορ σε ιδιαίτερα δημοφιλή τρόπο αναψυχής έχει αυξήσει την επίπτωση αυτών των παθήσεων οι οποίες, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορούν μέχρι και να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του πάσχοντος. Οι συνθήκες, αυτές, καθιστούν επιτακτική την πρωιμότερη διάγνωση και πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση τους. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η συλλογή των πιο πρόσφατων τόσο διαγνωστικών όσο και θεραπευτικών δεδομένων, που υπάρχουν στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

Skin Reactions to Cold

Lydaki D., Kontochristopoulos G.

Summary

Exposure to extreme, or even in some cases, moderate cold can cause or aggravate various diseases of the skin, some of which could even endanger the life of the patient. The current changes in social patterns of the developed countries and the emerge of winter holidays and winter outdoor sports have led to an increase in the incidence of these diseases. This condition, underlines the need for an earlier diagnosis and more effective treatments. The aim of this review is collecting the most recent data on diagnosis and management of these diseases.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Δερματικές αντιδράσεις στο ψύχος, τραύμα εκ ψύχους, διάγνωση, θεραπεία

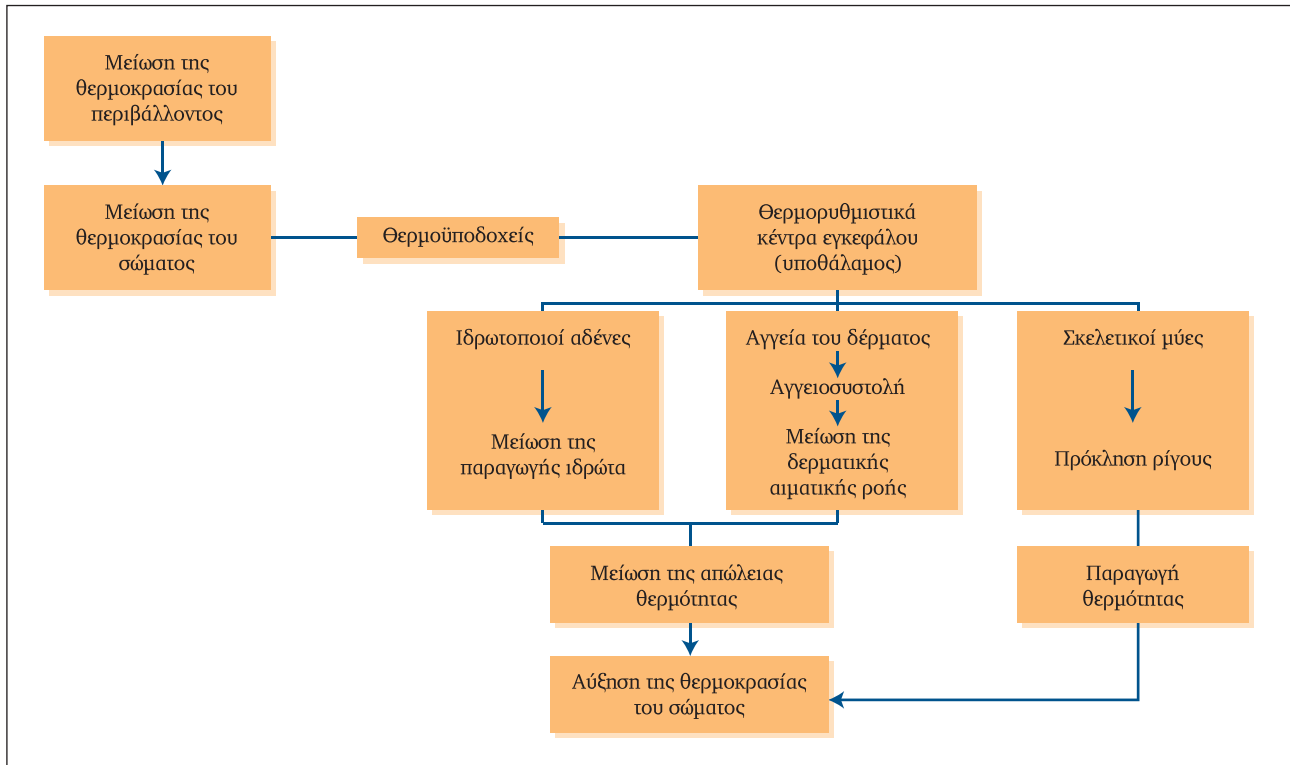
KEY WORDS • Dermatoses caused or aggravated by cold, cold injuries, diagnosis, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος επιτυγχάνεται με πολλούς μηχανισμούς, εκ των οποίων ένας κύριος είναι η μεταβολή της αιματικής ροής στο δέρμα. Η θερμορυθμιστική ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού είναι τόσο αποτελεσματική, ώστε να καταφέρνει να διατηρεί τη θερμοκρασία του

γύρω στους 37°C, σε εξωτερικές θερμοκρασίες από 15°C έως και 54°C.

Στόχος είναι, η όσο το δυνατόν μείωση της απώλειας θερμότητας από την επιφάνεια του δέρματος και αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με την αντιδραστική στο ψύχος αγγειοσύσπαση των αγγείων αυτού (Σχήμα 1). Μετά από αντιδραστική, στο ψύχος, σύσπαση των αγγείων η φυσιολογική αγγειοσύσπαση είναι



Σχήμα 1 – Διαγραμματική απεικόνιση της φυσιολογικής αντίδρασης του οργανισμού στο ψύχος.

αποτέλεσμα τόσο της παραγόμενης από το ενδοθήλιο αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης-1, όσο και της επίδρασης του συμπαθητικού τόνου ως απάντηση στο ερέθισμα του υποθαλαμικού θερμορυθμιστικού κέντρου. Αυτή η αγγειοσυσπαστική αντίδραση οδηγεί στην μείωση της απώλειας θερμότητας από τα άκρα, οδηγώντας ταυτόχρονα σε αντιστροφή της κατανομής του όγκου αίματος, αυξάνοντας τον εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο. Έτσι αυξάνεται και η ποσότητα θερμού όγκου αίματος που φτάνει στα εσωτερικά όργανα και διατηρείται η θερμοκρασία πυρήνα.

Σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης στο ψύχος, η προκαλούμενη αγγειοσύσπαση θέτει σε κίνδυνο την υγεία του δέρματος καθιστώντας πιθανή μέχρι και τη νέκρωσή του. Προκειμένου να εξασφαλιστεί, λοιπόν, η απαραίτητη για την επιβίωση του ιστού, αιμάτωση, παρεμβάλλονται διαστήματα αγγειοδιαστολής. Έτσι, προκύπτουν επαναλαμβανόμενοι κύκλοι αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής, το φαινόμενο Lewis, επιτυγχάνοντας τη μικρότερη δυνατή απώλεια θερμότητας και την αποφυγή πρόκλησης βλάβης στους ιστούς. Παρόλα αυτά εάν η θερμοκρασία πυρήνα είναι σε κρίσιμα χαμηλές τιμές, το φαινόμενο πάει και ακολουθεί μόνιμη αγγειοσύσπαση.

Άλλες φυσιολογικές αντιδράσεις στο ψύχος είναι η εξαγωγή υγρού στο διάμεσο χώρο, λόγω αύξη-

σης της ενδαγγειακής πίεσης κατά την αγγειοσύσπαση, η αύξηση της γλοιότητας του αίματος, η μείωση της ταχύτητας αποδέσμευσης του οξυγόνου από την οξυαιμοσφαιρίνη, η μείωση της ταχύτητας της νευρικής αγωγιμότητας και αλλαγές στην προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων.

Οι παράγοντες που εν τέλει θα καθορίσουν τον βαθμό της βλάβης εκ του ψύχους στο δέρμα είναι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος και ο χρόνος έκθεσης σε αυτό. Όμως, υπάρχουν και διαφορές στην ενδογενή ευαισθησία του κάθε οργανισμού, που καθιστούν ορισμένους πιο επιρρεπείς σε θερμοκρασίες που θα ήταν ανεκτές από άλλους. Έτσι, δερματοπάθειες που σχετίζονται με το κρύο μπορούν να ταξινομηθούν σε αυτές που οφείλονται σε έκθεση σε υπερβολικό ψύχος και αυτές που οφείλονται σε υπερευαίσθησία ή ανώμαλη αντίδραση στο ψύχος (Πίνακας 1).

1. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΕ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΟ ΨΥΧΟΣ

Κρυοπάγημα (Frostbite)

Γενικά χαρακτηριστικά: Έκθεση σε θερμοκρασίες

Πίνακας 1	Συνοπτικά οι δερματοπάθειες που προκαλούνται από ψύχος.
	Παθήσεις του δέρματος οφειλόμενες σε έκθεση σε υπερβολικό ψύχος: Κρυοπάγημα Σύνδρομο εμβαπτίσεως ή των χαρακωμάτων
	Παθήσεις του δέρματος οφειλόμενες σε ανώμαλη αντίδραση ή υπερευαισθησία στο ψύχος: Χείμετλα Φαινόμενο Raynaud Αγγειακά αποφρακτικά σύνδρομα προκαλούμενα από ψύχος: Κρυοσφαιριναιμία Κρυοϊνωδογοναιμία Ψυχροσυγκολλητιναιμία Υποδερματίτιδα από ψύχος Δερματοπάθεια προκαλούμενη από τη χρήση παγοκύστης Κνίδωση από ψύχος Ερύθημα από ψύχος Αιμόλυση από ψύχος Ακροκυάνωση Ερυθροκυάνωση Αστεατωτικό έκζεμα Πελίδνωση Τραυματική δερματοπάθεια του νεογνού από ψύχος Σκλήρηνμα νεογνού

χαμηλότερες από -2°C προκαλεί ιστική αντίδραση που ποικίλει ανάλογα τον βαθμό έκθεσης και την ευαισθησία του ατόμου.³ Η πάθηση αυτή προσβάλλει κυρίως αθλητές χειμερινών σπορ και χειμερινούς ορειβάτες. Επιπλέον, προσβάλλει άστεγους, στρατιώτες και εργαζόμενους που εκτείνονται για πολύ ώρα στο ψύχος. Ο κίνδυνος αυξάνεται με την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα.

Παθογένεια: Η βλάβη προκαλείται μέσω της υποξίας που υφίστανται, λόγω αγγειοσπασίας και προκαλούμενης ισχαιμίας, αλλά και μέσω άμεση ψύξης των ιστών και δημιουργίας πάγου τόσο ενδοκυττάρια όσο και εξωκυττάρια. Η ψύξη αυτή προκαλεί διαταραχή πρωτεϊνών, λιπιδίων και ηλεκτρολυτών, ιστική αφυδάτωση, λύση κυτταρικών μεμβρανών και κυτταρικό θάνατο. Η σταδιακή επαναθέρμανση μπορεί να επιβαρύνει την κατάσταση καθώς ευνοεί τη δημιουργία μεγαλύτερων, πιο καταστροφικών, κρυστάλλων πάγου. Στην φάση καθυστερημένης ισχαιμίας, που επέρχεται μετά, παράγοντες όπως η φλεγμονή που μεσολαβείται από θρομβοξάνη A, προσταγλανδίνη F_{2A}, βραδυκινίνη και ισταμίνη, η αύξηση της γλοιότητας του αίματος και της τάσης σχηματισμού θρόμβων, οι παροδικές αγγειοσυσπάσεις αρτηριδίων

και φλεβιδίων οδηγούν σε περαιτέρω υποξία και βλάβη του ιστού. Στη μετέπειτα φάση της καθυστερημένης ισχαιμίας, η φλεγμονή που προκαλείται αυξάνει τη γλοιότητα του αίματος και την τάση σχηματισμού θρόμβων, που σε συνδυασμό με τις επαναλαμβανόμενες αγγειοσυσπάσεις οδηγούν σε περαιτέρω υποξία και βλάβη του ιστού.

Κλινική εικόνα: Οι βλάβες εντοπίζονται συχνότερα στα ακάλυπτα σημεία του σώματος και ιδιαίτερα σε αυτιά, μύτη και δάκτυλα άνω και κάτω άκρων. Το δέρμα αποκτά, αρχικά, ωχρή όψη, μειώνεται η αισθητικότητα, με άθικτους ακόμα τους εν τω βάθει ιστούς. Σε σοβαρότερες μορφές, εμφανίζεται, τοπικά, ερύθημα, οίδημα, κνιδώδη όψη, πλήρης απώλεια της αισθητικότητας, φυσαλίδες, πομφόλυγες, διαβρώσεις και σταδιακά επέρχεται βλάβη των εν τω βάθει ιστών (μυών τενόντων, οστών, νεύρων) έως το στάδιο του ακρωτηριασμού (Πίνακας 2). Σε βλάβη των νεύρων της περιοχής, συνυπάρχουν υπεριδρωσία, αισθητικό τύπου νευροπάθεια και ευαισθησία στο ψύχος.

Θεραπεία: Πριν την έναρξη της θεραπείας και εφόσον και εφόσον ο ασθενής είναι σταθεροποιημένος πρώτο μέλημα είναι η αντιμετώπιση της υποθερμίας. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει από το πεδίο της έκθεσης στο ψύχος και να συνεχιστεί στο νοσοκομείο. Βασικό βήμα αυτής είναι η, όσο το δυνατόν, πιο άμεση επαναθέρμανση των προσβεβλημένων περιοχών για να μειωθεί η διάρκεια της ψύξης των ιστών, αν και δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η επαναθέρμανση εάν υπάρχει κίνδυνος ψύξης εκ νέου. Αυτή πρέπει να επιτευχθεί με εμβάπτιση σε ζεστό νερό ή χρήση ζε-

Πίνακας 2	Ταξινόμηση βαθμού κρυοπαγήματος	
	Βαθμός κρυοπαγήματος	Κλινική εικόνα μετά από επαναθέρμανση
	Πρώτου βαθμού	Κεντρική λευκωπή πλάκα, περιβαλλόμενη από ερύθημα, χωρίς φυσαλίδες
	Δεύτερου βαθμού	Σχηματισμός φυσαλίδων με ορώδες ή πυώδες περιεχόμενο, περιβαλλόμενων από ερύθημα και οίδημα
	Τρίτου βαθμού	Νέκρωση δέρματος με αιμορραγικές φυσαλίδες που σχηματίζουν εσχάρες 2-3 εβδομάδες αργότερα
Τετάρτου βαθμού	Νέκρωση δέρματος και μαλακών μοριών, γάγγραινα	

στών κομπρεσών θερμοκρασίας 37°C-43°C για 20-30 λεπτά. Άλλες πηγές θερμότητας, όπως η φωτιά, ως θερμαντικά μέσα πρέπει να αποφεύγονται. Επιπλέον μέτρα αποτελούν η ανάπαυση, η ενυδάτωση, τα αντιφλεγμονώδη, αρχίζοντας με ιμπουπροφένη 12 mg/kg ανά ημέρα έως την επούλωση των τραυμάτων, η περιποίηση των τραυμάτων με παροχέτευση των φυσαλίδων που περιέχουν ορώδες περιεχόμενο αλλά όχι αυτών με αιμορραγικό, η εφαρμογή αλοιφής ή κρέμας με aloe vera, ο αντιτετανικός όρος και δίαιτα υψηλή σε θερμίδες και πρωτεΐνες. Πρέπει να αποφεύγονται οι μηχανικοί τραυματισμοί, το μασάζ και οι χειρουργικοί χειρισμοί, μέχρι και 90 ημέρες μετά, έως ότου καθοριστεί επακριβώς ο βαθμός της βλάβης που απαιτεί χειρουργικό καθαρισμό. Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, σε επιλεγμένες ή πιο σοβαρές καταστάσεις, αποτελούν τα αγγειοδιασταλτικά (προστακυκλίνη, ιλοπρόστιν εντός 48 ωρών από την ψύξη των ιστών, για μετρίου βαθμού κρουοπαγήματα), τα θρομβολυτικά (ενεργοποιητής του πλασμινογόνου εντός 24 ωρών από την ψύξη των ιστών, για σοβαρού βαθμού κρουοπαγήματα), τα αντιβιοτικά (για σοβαρού βαθμού κρουοπαγήματα ή αυτά με ανοιχτές βλάβες), το υπερβαρικό οξυγόνο και η συμπαθηκτομή. Νεότερες θεραπευτικές επιλογές βρίσκονται υπό έρευνα, όπως η εφαρμογή nano-gel που περιέχει τριτερπενοειδή του μύκητα *Ganoderma lucidum* με τη χρήση θεραπευτικών υπερήχων, η τοπική χρήση αλοιφής πολυ-l-αργινίνης, η εφαρμογή ακτινοβολιών χαμηλών συχνοτήτων (low-frequency pulsed electromagnetic field) και η άμεση ενδαγγειακή θρομβεκτομή προς αποφυγή των ακρωτηριασμών.³⁻⁷

Σύνδρομο εμβαπίσεως ή των χαρακωμάτων (Immersion or Trench foot syndrome)

Γενικά χαρακτηριστικά: Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται ως αποτέλεσμα παρατεταμένης (πάνω από μια εβδομάδα) έκθεσης των κάτω άκρων σε υγρασία και ψύχος, θερμοκρασίας μεγαλύτερης του σημείου ψύξης των ιστών (15,5-21°C). Ήταν συχνό φαινόμενο σε στρατιωτικούς του Α' και Β' παγκοσμίου πολέμου (γι' αυτό και η ονομασία "σύνδρομο των χαρακωμάτων"), σε ναυαγούς και εργαζόμενους σε ορυζώνες. Πλέον τα περιστατικά είναι μεμονωμένα σε άστεγους ή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων αναψυχής. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του αποτελούν η ακινησία, τα στενά παπούτσια, η αφυδάτωση, η κακή διατροφή, η περιφερική αγγειοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, τραύματα, ο αλκοολισμός και η χρήση ναρκωτικών.

Παθογένεια: Μέσω της υπερυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας σε παρατεταμένη εμβροχή της και του αγγειόσπασμου, λόγω ψύχους, επέρχεται υποξική βλάβη των ιστών και νέκρωση τοπικά των νεύρων, των μυών, του υποδερματικού λίπους και των αιμοφόρων αγγείων.

Κλινική εικόνα: Αρχικά, τα εκτεθειμένα άκρα αποκτούν ωχροκίτρινη χροιά και γίνονται ψυχρά και οίδηματώδη, με συνοδή μείωση της αισθητικότητας (προ-υπεραιμικό στάδιο). Ακολούθως, το χρώμα αποκαθίσταται σε ερυθρό, με το οίδημα να εμμένει και επέρχεται εμφάνιση φυσαλίδων, πομφόλυγων, εκχυμώσεων, νεκρώσεων και επιμολύνσεων (υπεραιμικό στάδιο). Σε αυτό το στάδιο, το άλγος είναι έντονο και υπάρχει αίσθημα θερμότητας στην προσβεβλημένη περιοχή. Τέλος, η ευαισθησία στο ψύχος γίνεται μεγάλη, το υπερκείμενο δέρμα ωχρο, με περιοδικό οίδημα, υπεριδρωσία, επίμονη αισθητικού τύπου νευροπάθεια, τοπική φλεβική στάση, σχηματισμό ελκών, οι μύες ατροφούν και νεκρώνονται και τα οστά και οι αρθρώσεις της περιοχής αλλοιώνονται (μετα-υπεραιμικό στάδιο). Τα στάδια αυτά, μπορεί να επέλθουν μέσα σε λίγες ώρες έως και πολλά χρόνια μετά.

Διαφορική διάγνωση: Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει δερματοφυτία, κυτταρίτιδα, σικτική κερατόλυση, ερύθρασμα, μικροβιακές λοιμώξεις και διαβρωτική βλαστομυκητίαση των διαβητικών.

Θεραπεία: Η θεραπεία, περιλαμβάνει κυρίως συντηρητικά μέτρα. Απαιτείται η άμεση επαναφορά σε κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας. Πρέπει να αποφεύγεται η στενή επαφή με πηγή θερμότητας, η εμβάπτιση σε νερό, οι μαλάξεις και οι χειρουργικοί χειρισμοί. Συστήνονται ανάπαυση, αναλγητικά, αγγειοδιασταλτικά, ιδίως σε αρχικά στάδια, και αντιβιοτικά όπου αυτά είναι απαραίτητα.

II. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΕ ΑΝΩΜΑΛΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ Ή ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΟ ΨΥΧΟΣ

Χείμετλα (Chilblains)

Γενικά χαρακτηριστικά: Τα χείμετλα είναι συχνή φλεγμονώδης δερματοπάθεια, που εμφανίζεται μετά από έκθεση σε μετρίου βαθμού ψύχος και υγρασία. Συχνότερα εμφανίζεται σε παιδιά, γυναίκες και ηλικιωμένους, με συνήθη εμφάνιση το φθινόπωρο και το χειμώνα, αλλά και καλοκαίρι στη βορειοδυτική

Ευρώπη. Προδιαθεσικούς παράγοντες αποτελούν το γενετικό υπόβαθρο, η ηλικία, η διατροφή, υποκείμενα συστηματικά νοσήματα (ΣΕΛ), η περιφερική αγγειοπάθεια, η περιορισμένη κινητικότητα, τα στενά ρούχα και η έλλειψη κεντρικής θέρμανσης.

Παθογένεια: Η παθογένεια της βλάβης αυτής είναι μερικώς μόνο γνωστή. Φαίνεται πως σχετίζεται με ανώμαλη αγγειακή αντίδραση στο ψύχος. Ο αγγειόσπασμος, με επακόλουθη υποξία και ανάλογη φλεγμονώδη αντίδραση, φαίνεται να είναι ο βασικότερος μηχανισμός πρόκλησης των δερματικών αυτών βλαβών, γι' αυτό και θα μπορούσε να αποτελεί στόχο της θεραπείας. Ταυτόχρονα, η υπεργλοιοίτιση, με την επακόλουθη ενδοθηλιακή καταστροφή της μικροκυκλοφορίας, έχουν ενοχοποιηθεί, καθώς και η παρουσία αυτοαντισωμάτων.¹¹

Κλινική εικόνα: Κλινικά, τα χείμηλα, εμφανίζονται ως μονήρεις ή πολλαπλές, συμμετρικές, οίδηματώδεις, ερυθρές ή ερυθροϊώδεις κηλίδες, βλατίδες, πλάκες ή οζίδια. Η ραχιαία επιφάνεια των δακτύλων άνω και κάτω άκρων είναι χαρακτηριστικά σημεία εμφάνισής τους, τα οποία και καθίστανται οίδηματώδη, αν και μπορούν να εμφανιστούν και αλλού (Εικόνα 1). Συγκεκριμένα, εμφάνιση των βλαβών στους μπουές γυναικών, σχετίζονται με την ιππασία, αλλά έχουν αναφερθεί και περιστατικά ιδιοπαθούς εμφάνισής τους στα σημεία αυτά.¹² Φυσαλίδες και εξελκώσεις μπορεί να εμφανιστούν και συμπτώματα όπως αίσθημα καύσου, εφίδρωση, κνησμός, ψυχρότητα δέρματος είναι συχνά. Μπορεί να έχουν οξεία πορεία, εμφάνιση εντός 12-24 ωρών μετά την έκθεση στο ψύχος και αποδρομή 1-3 εβδομάδες αργότερα, ή και χρόνια, με συχνές υποτροπές που διαρκούν εβδομάδες και μειώνονται το καλοκαίρι, ιδίως σε



Εικόνα 1 – Ασθενής με χείμηλα.

πλικιωμένους ή σε συσχέτιση με υποκείμενο συστηματικό νόσημα.

Ιστολογικά ευρήματα και περαιτέρω έλεγχος: Η βιοψία, αν και όχι απαραίτητη για τη διάγνωση, δείχνει οίδημα θηλώδους χορίου και επιφανειακή ή/και εν τω βάθει λεμφοκυτταρική διήθηση των αγγείων και των εκκρινών αδένων. Τα χαρακτηριστικά αυτά, όμως, δεν είναι παθολογικά για τη νόσο. Περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνει γενική αίματος, έλεγχο αυτοανοσίας, κρουσφαιρίνες, ψυχροσυγκολλητίνες, κρουϊνωδογόνο, πλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, αντιπυρηνικά αντισώματα και βιοψία δέρματος προς αποκλεισμό ερυθηματώδη λύκου που εμφανίζεται με τη μορφή χειμέτων, αιματολογικών δυσκρασιών που σχετίζονται με το ψύχος, αιματολογικών διαταραχών (όπως οξεία μυελογενής λευχαιμία⁹), αυτοάνοσων νοσημάτων (Aicardi-Goutières, Singleton-Merten σύνδρομο¹⁰).

Θεραπεία: Η αντιμετώπιση τους, πρωτίστως, είναι η αποφυγή του ψύχους, άνετα και ζεστά ρούχα, γάντια, κάλτσες και σκουφιά, γυμναστική, ελαφρό μασάζ και διακοπή καπνίσματος. Για τις περιπτώσεις που τα συντηρητικά μέτρα δεν αποφέρουν αποτελέσματα συστήνεται φαρμακευτική αγωγή. Φαρμακευτικές επιλογές αποτελούν η νιφεδιπίνη (20 mg ημερησίως)¹⁵ και τα τοπικά κορτικοστεροειδή⁸ και τα δύο όμως έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η από του στόματος πεντοξυφιλίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική.¹⁴ Άλλες υπό έρευνα θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η νικοιναμίδη,¹³ η διπυριδαμόλη, η δελτιαζέμη και η τοπική χρήση 2% hexylnicotinecream, 5% minoxidylot, τρινιτρίνη και tacrolimus.

Φαινόμενο Raynaud

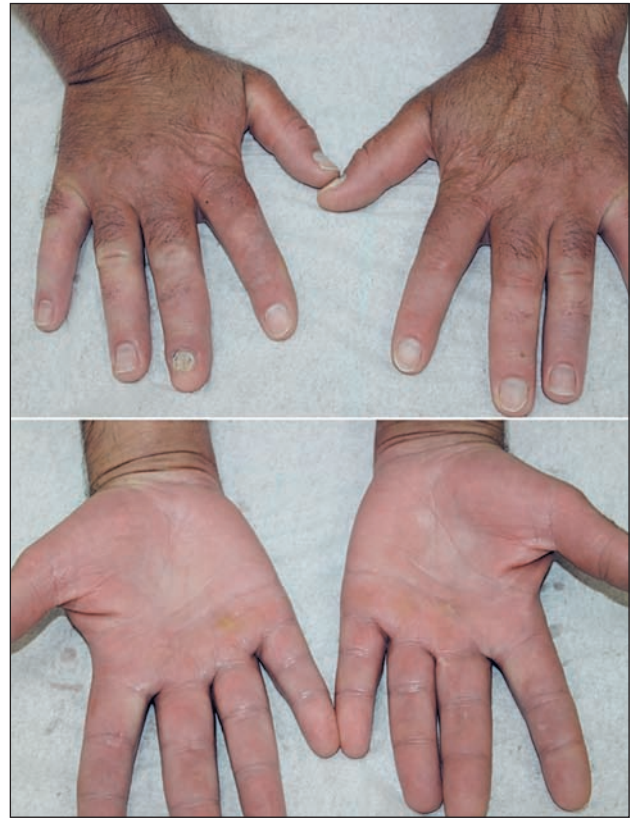
Γενικά χαρακτηριστικά: Το φαινόμενο Raynaud είναι μία υπερβολική αγγειοσπαστική αντίδραση στο ψύχος και στο συναισθηματικό στρες, που προσβάλλει το 10% του πληθυσμού, με επικράτηση στις γυναίκες και ιδίως τις προεμμηνόπαυσιακές. Διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές, όταν αυτό συσχετίζεται με υποκείμενα νοσήματα όπως αυτάνοσα (σκληρόδερμα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren, δερματομυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα), αιματολογικά (κρουσφαιριναιμία, κρουϊνωδογοναιμία, παραπρωτεϊναιμία, σύνδρομο POEMS-Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, and Skin changes, ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση¹⁶), υποθυρεοειδισμό, καθώς και φάρμακα (αμφεταμίνες, χημειοθεραπευτικά φάρμακα με κύρια οισπλατίνη και μπλεομυκίνη)

και εργασιακούς επιβαρυντικούς παράγοντες (πολυβινυλοχλωρίδιο, κρουπάγημα, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, χρήση δονούμενων εργαλείων). Η διάκριση του πρωτοπαθούς, από το δευτεροπαθές, γίνεται βάση του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, συμπεριλαμβανομένης της τριχοειδοσκόπησης ονυχιαίας πτυχής. Ενδεικτικά στοιχεία για δευτεροπαθές φαινόμενο είναι ηλικία εμφάνισης άνω των 40 ετών, οικογενειακό ιστορικό, σοβαρά επεισόδια με άλγος και σημεία ισχαιμούντος ιστού, ασύμμετρη προσβολή, ταυτόχρονη εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων άλλης νόσου, παθολογική τριχοειδοσκόπηση ονυχιαίας πτυχής, παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, σημεία και συμπτώματα ισχαιμίας στα εγγύς άνω ή κάτω άκρα. Υποτροπές του επεισοδίου είναι συχνές στην πρωτοπαθή και όχι στη δευτεροπαθή μορφή, το οποίο όμως σε αντίθεση με το πρώτο έχει χειρότερη πρόγνωση καθώς μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ελκών ακόμα και γάγγραινας.

Παθογένεια: Η υπερβολική αγγειοσυσπαστική απάντηση που χαρακτηρίζει το φαινόμενο μεσολαβείται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και την ανώμαλη τοπική ενεργοποίηση των α2 αδρενεργικών υποδοχέων, συγκεκριμένα του υποτύπου C. Συγκεκριμένα ερεθίσματα, όπως το ψύχος, οδηγούν στην μετατόπιση του υποδοχέα αυτού, από το εσωτερικό του κυττάρου, στην μεμβράνη του. Επιπλέον τα οιστρογόνα φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθογένεση του φαινομένου πιθανώς μεταβάλλοντας την έκφραση του συγκεκριμένου υποτύπου του υποδοχέα.¹⁷

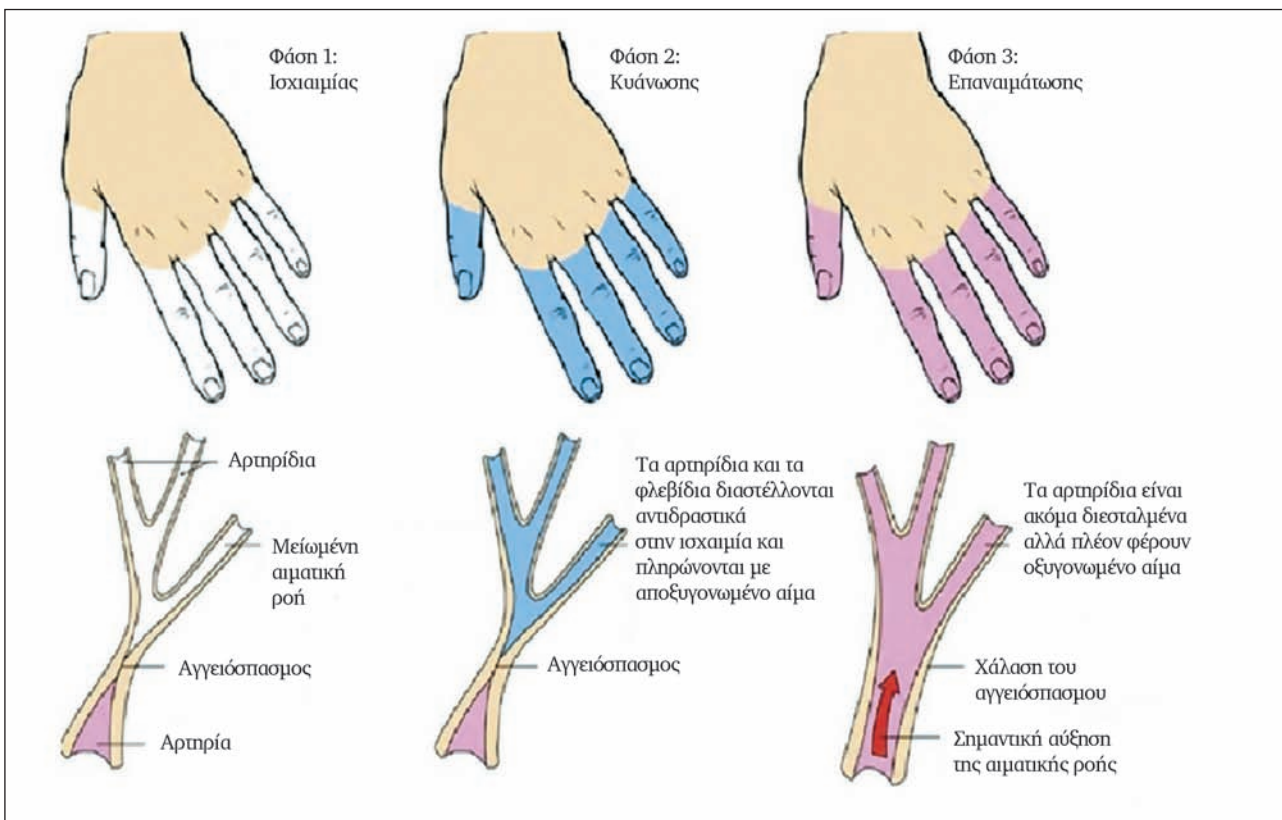
Κλινική εικόνα: Η κλινική του εικόνα συνίσταται σε αλλαγή του χρώματος των δακτύλων συχνότερα των άνω άκρων αλλά και σπανιότερα των κάτω (Εικόνα 2). Το επεισόδιο ξεκινάει με αλλαγή χρώματος των άκρων των δακτύλων τα οποία αποκτούν αρχικά ωχρή όψη, λόγω μειωμένης αιματικής ροής και στη συνέχεια κυανή, λόγω υποξίας (Σχήμα 2). Συχνότερα, το φαινόμενο ξεκινάει από ένα δάκτυλο και απλώνεται στα υπόλοιπα, συμμετρικά στα δύο χέρια, αφήνοντας ανέπαφο τον αντίχειρα. Ίσως συνυπάρχει αίσθημα μουδιάσματος και καυστικού ή νυγμώδους πόνου στα δάκτυλα (συμπτώματα ισχαιμούντος ιστού).

Η διάγνωση του φαινομένου δεν στηρίζεται σε σαφή διαγνωστικά κριτήρια ή τεστ. Έτσι, αυτή τίθεται σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει τόσο ευαισθησία στα δάκτυλα μετά από έκθεση στο ψύχος όσο και αλλαγή του χρώματος των δακτύλων μετά από έκθεση στο ψύχος σε άσπρο, μπλε, ή συνδυασμό των δύο, χρώμα.

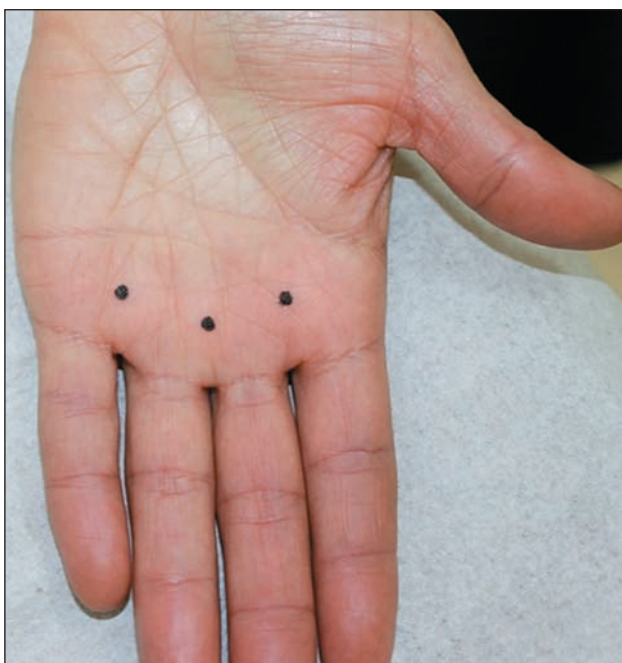


Εικόνα 2 – Ασθενής με σύνδρομο Raynaud.

Θεραπεία: Η θεραπεία του πρωτοπαθούς φαινομένου περιλαμβάνει αποφυγή του ψύχους και χορήγηση φαρμάκων όπως αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη) με αμφισβητούμενα όμως αποτελέσματα,¹⁸ συνδυασμό αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και β-ανταγωνιστών (μετροπρολόλη)¹⁹ και εποπροστενόλη²⁰ για ανθεκτικές καταστάσεις. Έχει σημειωθεί περιστατικό ίασης με τη χρήση ριτουξιμάμπης σε ανθεκτική μορφή του φαινομένου.²¹ Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ευεργετικά αποτελέσματα των τοπικών ενέσεων βοτουλινικής τοξίνης τύπου A τόσο στην επούλωση των προκαλούμενων βλαβών όσο και στην ανακούφιση από τον πόνο (Εικόνα 3).^{22,23} Επιπλέον, ο βελονισμός φαίνεται να ανακουφίζει από τα συμπτώματα αλλά και να μειώνει τα επεισόδια προσβολής. Τέλος, θεραπευτικές επιλογές αποτελούν και ορισμένες επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές όπως η συμπαθηκτομή, η νευροδιέγερση και η μεταμόσχευση λίπους στα χέρια των ασθενών. Η θεραπεία του φαινομένου αυτού είναι ακόμα ανεπαρκής και επιδέχεται έρευνας.



Σχήμα 2 – Σχηματική απεικόνιση πορείας του φαινομένου Raynaud. Πηγή: Creager MA: Raynaud’s phenomenon. Med Illus 2:84, 1983.



Εικόνα 3 – Σημεία έγχυσης της βοτουλινικής τοξίνης σε ασθενείς με σύνδρομο Raynaud.

Αγγειακά αποφρακτικά σύνδρομα προκαλούμενα από ψύχος (Cold induced vascular occlusion syndromes)

Α) Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα (Cryoglobulin aemic vasculitis)

Γενικά χαρακτηριστικά: Κρυοσφαιριναιμία ορίζεται η παρουσία κρυοσφαιρινών στον ορό του ασθενούς και ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο που εμπλέκει τα μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγεία. Η επίπτωση της είναι 1:100.000 άτομα γενικού πληθυσμού, με το ποσοστό αυτό όμως να αυξάνεται σημαντικά σε άτομα με χρόνιες παθήσεις. Οι κρυοσφαιρίνες, είναι ανοσοσφαιρίνες, οι οποίες καθιζάνουν όταν ψύχονται και διαλύονται όταν θερμαίνονται. Κρυοσφαιριναιμία μπορεί να παρατηρηθεί ιδιοπαθώς αλλά και σε παθήσεις όπως νεοπλασίες (μακροσφαιριναιμία του Waldenström και πολλαπλόν μυέλωμα), λοιμώξεις (χρόνια ηπατίτιδα C, HIV, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, λοιμώδης μονοπυρήνωση, τοξοπλάσμωση, λοίμωξη

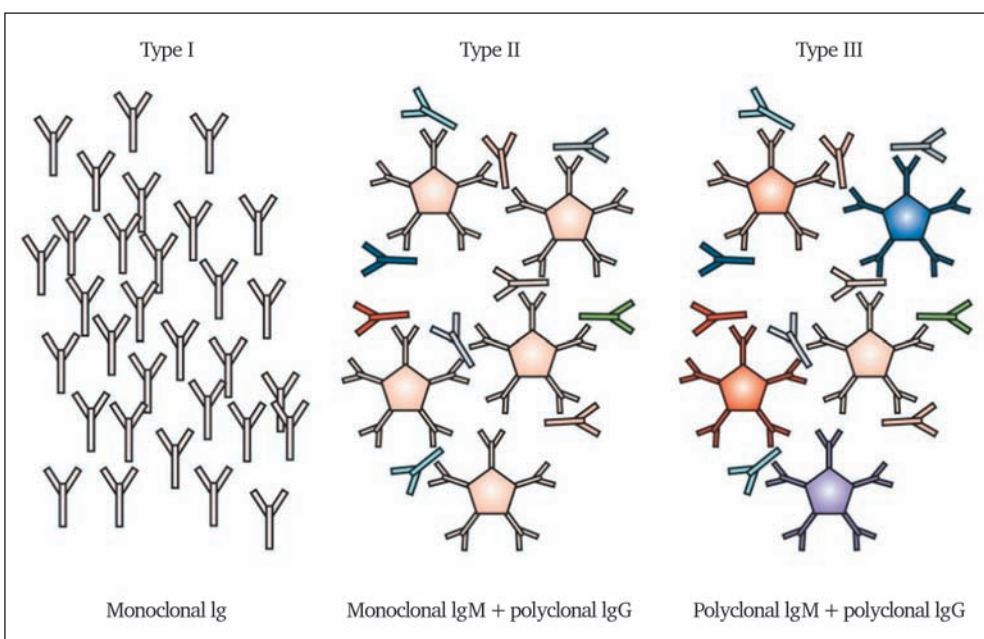
από κυτταρομεγαλοϊό) και αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjögren). Διακρίνονται οι εξής τρεις τύποι κρουσφαιρινών (Σχήμα 3):

- Τύπος I (Μονοκλωνικός): Χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη κυρίως IgM ή IgG και σπανιότερα IgA ή πρωτεΐνη Bence Jones. Ο τύπος αυτός εμφανίζεται κυρίως στη μακροσφαιριναιμία του Waldenström και στο πολλαπλούν μυέλωμα. Αποτελεί το 5- 10% όλων των κρουσφαιριναιμιών.
- Τύπος II (Μεικτός): Περιλαμβάνει 2 ή περισσότερες ανοσοσφαιρίνες, από τις οποίες η μία είναι μονοκλωνική. Ο τύπος αυτός παρατηρείται σε χρόνια ηπατίτιδα C, σε λευχαιμίες, χρόνιες λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα ή είναι ιδιοπαθής. Αποτελεί το 50- 65% όλων των κρουσφαιριναιμιών.
- Τύπος III (Πολυκλωνικός): Ανοσοσυμπλέγματα στα οποία περιλαμβάνονται και άλλες πρωτεΐνες. Παρατηρείται σε χρόνια ηπατίτιδα C, σε παθήσεις του συνδετικού ιστού ή σε χρόνιες λοιμώξεις. Αποτελεί το 30% περίπου όλων των κρουσφαιριναιμιών.

Παθογένεια: Ο κύριος μηχανισμός της κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας συνίσταται σε κρουοεξαρτώμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τις κρουσφαιρίνες, η οποία ακολουθείται από προσέλκυση λευκών αιμοσφαιρίων και αγγειακή βλάβη, με αποτέ-

λεσμα την άμεση, ή μέσω φλεγμονής, απόφραξη των αγγείων.

Κλινική εικόνα: Οι περισσότεροι ασθενείς με κρουσφαιριναιμία είναι ασυμπτωματικοί. Τα σημεία και συμπτώματα σχετίζονται με τον τύπο των κρουσφαιρινών. Η τύπου I κρουσφαιριναιμία συχνά είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί και να εμφανιστεί με συμπτώματα υπεργλοιοίτιδας ή/και θρομβώσεων, όπως φαινόμενο Raynaud, ισχαιμία των δακτύλων, δικτυωτή πελίδνωση, πορφύρα και νευρολογικά συμπτώματα (πονοκέφαλος, ίλιγγος, μείωση οπτικού πεδίου, διπλωπία, αταξία, σύγχυση). Αντιθέτως, οι μεικτές (τύπου II και III) κρουσφαιριναιμίες προκαλούν συχνότερα συστηματικά και μη ειδικά συμπτώματα, όπως αρθραλγίες, αίσθημα κοπώσεως, μυαλγίες καθώς και ψηλαφητή πορφύρα και αισθητηριακές αλλαγές, λόγω περιφερικής νευροπάθειας. Η δερματική προσβολή είναι το συχνότερο σύμπτωμα σε όλους τους τύπους και συχνά εμφανίζεται δεκαετίες νωρίτερα από τις εξωδερματικές εκδηλώσεις. Περιλαμβάνει την εμφάνιση ερυθρών κηλίδων ή βλατίδων στα κάτω άκρα (90%-95%) καθώς και σπανιότερα αιμορραγικές εσχάρες και έλκη (20%-25%),²⁴ με νέκρωση των άκρων των δακτύλων άνω και κάτω άκρων. Άλλα συμπτώματα της νόσου αποτελούν το φαινόμενο Raynaud, η δικτυωτή πελίδνωση, η ακροκυάνωση και η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση και μπορεί να εμφανιστούν, αν και σπανιότερα, στο κεφάλι, τον λαιμό και τους βλεννογόνους. Σε επανθήμανση των προσβεβλημένων μελών συμβαίνει



Σχήμα 3 – Σχηματική απεικόνιση των τριών τύπων κρουσφαιρινών.

επαναιμάτωση εντός 15-20 λεπτών. Η διάγνωση της κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με κλινικά σημεία και ιστολογικά στοιχεία ανοσοσυμπλεγμιατικής αγγειίτιδας και επιβεβαιώνεται με συμβατά εργαστηριακά ευρήματα (μετρήσιμα επίπεδα κρουσφαιρινών στον ορό).

Ιστολογικά/Εργαστηριακά ευρήματα: Συχνότερα ιστολογικά ευρήματα των δερματικών βλαβών αποτελούν η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, η φλεγμονώδης ή μη πορφύρα, μη φλεγμονώδεις θρομβωτικές βλάβες και αιμορραγικά ή ισχαιμικά στοιχεία. Εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν τα ανιχνεύσιμα επίπεδα κρουσφαιρινών στον ορό (αν και καθίστανται ανιχνεύσιμα στο 40% του υγιούς πληθυσμού), μείωση συστατικών του συμπληρώματος όπως το CH50 (total hemolytic complement) με φυσιολογικό το C3, αυξημένες τιμές δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) και ύπαρξη αυτοαντισωμάτων (ρευματοειδή παράγοντα, αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα).

Πρόγνωση: Η κρουσφαιριναιμία δεν φαίνεται να αυξάνει την θνησιμότητα σε σχέση με το ίδιο το υποκείμενο νόσημα, ενώ γενικά η πρόγνωση σχετίζεται με το νόσημα αυτό. Κάποιες επιπλοκές της όμως σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση όπως η νεφρική ανεπάρκεια ή η εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικής/πλασματοκυτταρικής διαταραχής.

Θεραπεία: Η θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την υποκείμενη νόσο και συνίσταται σε τρία μέρη. Αυτά είναι πρώτον, η αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό HCV σε περίπτωση HCV-συνδεόμενης κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας, δεύτερον, η παθογενετική θεραπεία αυτοάνοσων/λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και τρίτον, η παθογενετική/συμπτωματική θεραπεία για την ανακούφιση των δερματικών συμπτωμάτων, δηλαδή των ελκών. Η αντιϊκή θεραπεία έναντι του HCV φαίνεται να αποτελεί αιτιολογική θεραπεία της συνδεόμενης με τον ιό κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας και πρόσφατα δεδομένα ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα των άμεσα δρώντων αντιικών, έναντι αυτής.²⁵ Η ριτουξιμάμπη αποτελεί την καλύτερη, πλέον, παθογενετική συστηματική θεραπεία έναντι της ασθένειας, αντικαθιστώντας σταδιακά τα παλαιότερα χρησιμοποιούμενα κυτταροστατικά φάρμακα, χρησιμοποιούμενη ακόμα και σε μικρότερες δόσεις από αυτές που χορηγούνταν έως σήμερα.²⁶ Σε επιλεγμένους ασθενείς με κλινικά συμπτώματα, η συνδυαστική θεραπεία με αντιϊκά και ριτουξιμάμπη, φαίνεται να είναι αποτελεσματική. Σε ήπια συμπτωματολογία (ήπια πορφύρα, αρθραλγίες) ως θεραπεία συστήνονται κύκλοι χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, ενώ

σε σοβαρή σπλαγχνική προσβολή (σπειραματονεφρίτιδα, αισθητηριακή περιφερική νευροπάθεια, μη επουλώσιμα έλκη και/ή επεκταθείσα αγγειίτιδα) συστήνεται ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πλασμαφαίρεσης. Όσον αφορά τη λεπτομερέστερη τοπική θεραπεία των ελκών, σε αυτή περιλαμβάνονται οι χειρουργικοί καθαρισμοί με την απαιτούμενη χρήση τοπικής αναισθησίας, χρήση δερματικών μοσχευμάτων, τοπική χρήση gel ομόλογων αιμοπεταλίων, αντιβιοτικά όπου υπάρχουν ενδείξεις επιλοίμωξης και αναλγητικά (παρακεταμόλη έως και μορφίνη για σοβαρότερες καταστάσεις).²⁷

B) Κρουϊνωδογοναιμία (Cryofibrinaemia)

Γενικά χαρακτηριστικά: Όταν το πλάσμα ψύχεται στους 4°C έως 72 ώρες οι πρωτεΐνες ιζηματοποιούνται. Εάν τόσο ο ορός όσο και το πλάσμα ιζηματοποιούνται, τότε το ίζημα ονομάζεται κρουσφαιρίνες. Εάν, όμως, το ίζημα προκύπτει μετά την ψύξη του πλάσματος αλλά όχι του ορού, τότε το ίζημα ονομάζεται κρουϊνωδογόνο. Σε αντίθεση με τις κρουσφαιρίνες, το κρουϊνωδογόνο, αν και μπορεί να περιέχει ανοσοσφαιρίνες, αποτελείται κυρίως από ινωδογόνο, ινική, ινωδονεκτίνη ή/και προϊόντα διάσπασης της ινικής. Εξ ορισμού, λοιπόν, είναι μη ανιχνεύσιμο στον ορό. Η κρουϊνωδογοναιμία μπορεί να είναι ιδιοπαθής αλλά και δευτεροπαθής. Δευτεροπαθώς παρατηρείται σε νεοπλασίες, λοιμώξεις, αυτοάνοσες και μεταβολικές νόσους και μπορεί να προϋπάρχει της εμφάνισης άλλων συμπτωμάτων αυτών.

Παθογένεια: Η παθογένεια της ιδιοπαθούς κρουϊνωδογοναιμίας, δεν είναι επακριβώς γνωστή. Εικάζεται πως η ινωδονεκτίνη δρα ως ο πυρήνας που προκαλεί την εκλυόμενη από το ψύχος ιζηματοποίηση των συμπλεγμάτων ινωδογόνου-ινικής, σπριζόμενοι σε “in vitro” μελέτες. Άλλη θεωρία υποστηρίζει, πως συστατικά του κρουϊνωδογόνου, όπως η α-αντιθρυψίνη ή η α-μακροσφαιρίνη, αναστέλλουν την ενεργότητα της πλασμίνης συμβάλλοντας έτσι στο σχηματισμό των θρόμβων.

Κλινική εικόνα: Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα στην 5^η με 7^η δεκαετία της ζωής τους, με επικράτηση στις γυναίκες. Τα συμπτώματα, συχνότερα, είναι δερματικές εκδηλώσεις όπως ευαισθησία στο ψύχος, χείμειλα, επώδυνα έλκη ή νεκρωτικές εσχάρες, πορφύρα και δικτυωτή πελίδωση, φαινόμενο Raynaud και αρθραλγίες. Άλλα σπανιότερα είναι η πολυνευρίτιδα, η οξεία μονονευρίτιδα, το κοιλιακό άλγος και η σπειραματονεφρίτιδα. Άλλες καταστάσεις έχουν σχετιστεί με την κρου-

σφαιριναιμία, χωρίς η αιτιακή συσχέτιση να έχει επιβεβαιωθεί. Τέτοιες είναι το έμφραγμα, το εγκεφαλικό, το ισχαιμικό άκρο, η πνευμονική εμβολή και η θρομβοφλεβίτιδα των άκρων.

Ιστολογικά/Εργαστηριακά ευρήματα: Ιστολογικά, παρατηρούνται θρόμβοι αιμοπεταλίων και ινικής στα δερματικά αγγεία μικρού μεγέθους, με περιαγγειακή μονοκυτταρική διήθηση. Η διάγνωση τίθεται σε άτομα που έχουν ανιχνεύσιμο κρουϊνωδογόνο, αν και μικρή ποσότητα του (έως 50mg/L) μπορεί να βρεθεί και σε υγιή άτομα, και απουσία κρουσοφαρινών στο πλάσμα, καθώς και κλινικές εκδηλώσεις και ιστοπαθολογικά ευρήματα του χαρακτηριστικού “*insitu*” θρόμβου.

Θεραπεία: Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει πρωτίτως προφύλαξη από το ψύχος και διακοπή καπνίσματος. Ινωδολυτικοί παράγοντες όπως στανζολόλη, αλτεπλάση, στρεπτοκινάση και ουροκινάση φαίνεται να βοηθούν. Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, όπως κορτικοειδή, κυτταροτοξικά και πλασμαφαίρεση ίσως έχουν αποτελέσματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Αντιπηκτικά, όπως ηπαρίνη και βαρφαρίνη, επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί με κάποια αποτελέσματα, φαίνεται όμως να επάγουν τα συμπτώματα σε ορισμένες καταστάσεις. Στην δευτεροπαθή κρουσοφαριναιμία, η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος θα οδηγήσει σε αποδρομή των συμπτωμάτων της.

Γ) Ψυχροσυγκολλητιναιμία (*Coldagglutinin disease*)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η ψυχροσυγκολλητιναιμία είναι μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με το ψύχος, αιμολυτική αναιμία και αντισώματα (συνότερα IgM, σπανιότερα IgA ή IgG) έναντι πολυσακχαριδικών αντιγόνων της επιφάνειας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την συγκόλληση των ερυθροκυττάρων σε χαμηλές θερμοκρασίες. Αντιπροσωπεύει το 15% των αυτοάνοσων αιμολυτικών αναιμιών. Είναι σπάνια ασθένεια που εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες άνω των 70 ετών, με επίπτωση 1/1000 ανά έτος.

Κλινική εικόνα: Παθολογικές ψυχροσυγκολλητινικές παράγονται ως απάντηση σε λοιμώξεις (μυκόπλασμα της πνευμονίας,^{31,32} λοιμώδη μονοπυρήνωση) ή σε λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (από μία καλοήγη ψυχροσυγκολλητιναιμία έως και υψηλού βαθμού κακόηθες λέμφωμα³³). Και στις δύο περιπτώσεις προκαλούν την ίδια κλινική εικόνα. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι αναιμία, συμπτώματα που σχετίζονται με αυτήν, καθώς και εκείνα που σχετίζονται με έκθεση στο ψύχος. Οι δερματικές εκδηλώσεις,

που εντάσσονται στα συμπτώματα εκλυόμενα από ψύχος, περιλαμβάνουν την δικτυωτή πελιδνώση και την ακροκυάνωση. Οι αλλοιώσεις αυτές αποδράμουν με την επαναθέρμανση των προσβεβλημένων μελών και δεν συμβαίνει αντιδραστική υπεραιμία κατά την επαναθέρμανση, όπως στο φαινόμενο Raynaud. Οι ασθενείς ίσως παραπονούνται για πόνο και δυσχέρεια κατά την κατάποση κρύων υγρών και τροφών. Η υποψία της διάγνωσης αυτής τίθεται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση και επιβεβαιώνεται με τα εργαστηριακά ευρήματα.

Εργαστηριακά ευρήματα: Εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν η εύρεση συγκόλλησης ερυθροκυττάρων στο περιφερικό αίμα, υψηλός τίτλος ψυχροσυγκολλητινών στο αίμα, θετική Coombs και ευρήματα λοίμωξης από μυκόπλασμα/λοιμώδη μονοπυρήνωση ή λέμφωματος. Συγκεκριμένα πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν πως οι ψυχροσυγκολλητινικές πρέπει να αναζητούνται μόνο στο αίμα ατόμων με θετική αντίδραση Coombs.²⁸

Θεραπεία: Η νόσος θεραπεύεται εξατομικευμένα και συμπτωματικά, με αποφυγή έκθεσης στο ψύχος σε ελαφριές καταστάσεις, ενώ, η πιθανότητα φαρμακευτικής παρέμβασης, εξετάζεται σε περιπτώσεις συμπτωματικής αναιμίας ή επί σοβαρής καρδιαγγειακής επιβάρυνσης. Η φαρμακευτικές επιλογές είναι διάφορες μεταξύ των οποίων μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη, συνδυασμός ριτουξιμάμπης-φλουδαρβίνης ή ριτουξιμάμπης-βενδαμουςτίνης και άλλες υπό έρευνα ακόμα, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-C1.³⁰ Η θεραπεία ταυτόχρονα στοχεύει στην υποκείμενη νόσο.²⁹

Υποδερματίτιδα από ψύχος (*Cold panniculitis*)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η πάθηση αυτή είναι υπότυπος της υποδερματίτιδας και ανήκει σε αυτές που προκαλούνται από τραύμα εκ ψύχους. Μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία, συχνότερα όμως σε βρέφη και παιδιά, ιδιαιτέρως στα μάγουλα παιδιών που πιπιλίζουν πάγο ή γρανίτα σε ξυλάκι (ropsicle panniculitis), στο όσχεο των προεφηβικής ηλικίας αγοριών και σε νεογνά που υποβάλλονται σε θεραπεία για υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με την εφαρμογή παγοκυστών στο πρόσωπο.

Παθογένεια: Το λίπος των νεογνών έχει μεγαλύτερη αναλογία κορεσμένου προς ακόρεστο λίπος σε σχέση με άτομα μεγαλύτερων ηλικιών, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το σημείο ψύξης του. Αυτή η διαφορά στη σύσταση του λίπους τους φαίνεται να τα προδιαθέτει για την πάθηση αυτή.

Κλινική εικόνα: Εκδηλώνεται με τη εμφάνιση ελαφρώς ερυθρηματώδων, μη ευαίσθητων, υποδόριων οζιδίων σκληρής συστάσεως 48 με 72 ώρες μετά την έκθεση στο ψύχος και σπανιότερα αργότερα.³⁶ Οι βλάβες που εμφανίζονται στο όσχεο και την περιοχή του περινέου, συχνά με αμφοτερόπλευρη και συμμετρική εντόπιση, καθιστούν δύσκολο και ευρύ το βάδισμα, καθώς προκαλούν πόνο. Οι μάζες είναι στέρεες, ευαίσθητες και δεν διαπερνώνται από το φως. Το υπερκείμενο δέρμα είναι συχνά φυσιολογικό ή ερυθρό, με χαρακτηριστικό εύρημα, όμως, την χαμηλή θερμοκρασία του. Συναντάται υποδερματίτις στους μηρούς γυναικών που ιππεύουν ή κάνουν σκι (equestrian cold panniculitis)³⁵ και κατά την άθληση φοράνε ανεπαρκή ρουχισμό, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για χείμελα. Η διάγνωση τίθεται από την κλινική εξέταση και το ιστορικό έκθεσης στο κρύο πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, καθώς η ιστολογική εικόνα δεν είναι παθολογική.

Ιστολογικά ευρήματα: Ιστολογικά ευρήματα είναι η περιαγγειακή λεμφοϊσθιοκυτταρική διήθηση στο όριο υποδορίου λίπους και δικτυωτού χορίου καθώς και μια μη ειδική εικόνα μικτής φλεγμονώδους διήθησης από λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και αφρώδη κύτταρα. Η εικόνα αυτή ομοιάζει με την ιστολογική εικόνα του λύκου.³⁴

Θεραπεία: Δεν χρειάζεται θεραπεία καθώς υποστρέφει μέσα σε μέρες έως και εβδομάδες. Σε ιππείς ή σκιέρ τα στενά παντελόνια θα πρέπει να αποφεύγονται και ο ρουχισμός να διατηρεί τη θερμοκρασία των άκρων.

Δερματοπάθεια προκαλούμενη από τη χρήση παγοκύστης (Ice-pack dermatosis)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η δερματοπάθεια προκαλούμενη από χρήση παγοκύστης είναι μία προσφάτως προσδιορισμένη και σπάνια πάθηση των ενηλίκων που βρίσκονται σε χρόνια θεραπεία με παγοκύστη, όπως σε περιπτώσεις οσφυαλγίας.

Κλινική εικόνα: Οι κλινικές εκδηλώσεις της περιλαμβάνουν ερυθρηματώδεις πλάκες, πορφυρικό στοιχείο, εξελκώσεις και βλάβες που ομοιάζουν με πελίδωση, βλάβες που εμφανίζονται στα σημεία εφαρμογής του πάγου.

Ιστολογικά ευρήματα: Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ομοιάζουν με εκείνα του δερματικού λύκου και περιλαμβάνουν επιφανειακή και εν τω βάθει περιαγγειακή και περιεξαρτηματική δερματίτιδα, αύξηση ενδοχοριακής βλεννίνης και επιφανειακή λοβιακή υποδερματίτιδα. Θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει μία

κατάσταση ενδιάμεση της υποδερματίτιδας εκ ψύχους και των χειμέλων, καθώς περιλαμβάνει, τόσο ιστολογικά, όσο και κλινικά, χαρακτηριστικά και από τις δύο αυτές παθήσεις.

Κνίδωση από ψύχος (Cold urticaria)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η κνίδωση εκ ψύχους αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό των χρόνιων κνιδώσεων (7-8%). Προσβάλλει κυρίως νέα άτομα, με ίδια επικράτηση στα δύο φύλα. Εμφανίζεται μετά από μία αιφνίδια πτώση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος ή μετά από επαφή με κρύο νερό. Συνήθως ξεκινά μετά από λοίμωξη, λήψη φαρμάκων, συναισθηματική φόρτιση και έχει συσχετιστεί ακόμα και με ορισμένα εμβόλια.⁴³ Είναι μια αυτοπεριοριζόμενη νόσος που σημειώνει υποστρόφη στο 50% των ασθενών μέσα σε 5-6 χρόνια. Η ηλικία εμφάνισης της φαίνεται να συνδέεται με την πρόγνωση, καθώς τα συμπτώματα⁴⁰ φαίνεται να επιμένουν περισσότερο σε περίπτωση νεαρότερης ηλικίας εμφάνισης της.

Παθογένεια: Η αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι μερικώς μόνο γνωστή. Μετά από το τεστ έκθεσης στο ψύχος στους ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους παρατηρείται αποκοκκίωση των δερματικών μαστοκυττάρων και απελευθέρωση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών τους στην κυκλοφορία. Έτσι, προκαλείται ερεθισμός των απολήξεων των νευρών στο δέρμα προκαλώντας αίσθημα κνησμού και καυσαλγίας, καθώς και αγγειοδιαστολή των αγγείων, τοπικά, με επακόλουθα την εξαγγείωση υγρών και εμφάνιση πομφών.

Κλινικά χαρακτηριστικά: Τα δερματολογικά ευρήματα είναι ίδια με κάθε μορφή κνίδωσης, δηλαδή περιλαμβάνουν κνησμώδεις πομφούς με ή χωρίς αγγειοοίδημα. Συγκεκριμένα, λίγα λεπτά μετά την έκθεση στο ψύχος, εμφανίζονται οίδηματώδεις πλάκες, ροδόχροες ή στο χρώμα του δέρματος, μεμονωμένες ωοειδείς ή συρρέουσες, που επεκτείνονται, μεταναστεύουν και αλλάζουν συνεχώς σχήμα και διαστάσεις. Οι βλάβες ποικίλουν σε μέγεθος, από κηλίδες 2mm έως πομφούς 3 cm. Παρατεταμένη έκθεση στο ψύχος, όπως κολύμβηση σε κρύο νερό, μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική αντίδραση, η οποία ποικίλει από γενικευμένη κνίδωση έως αναφυλαξία, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό ή/και το καρδιαγγειακό σύστημα. Πρέπει, λοιπόν, να είναι γνωστό πως η ζωή των ασθενών που εμπλέκονται σε αθλήματα νερού, τίθεται σε κίνδυνο.⁴⁶ Η διάγνωση τίθεται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση και επιβεβαιώνεται με τη

δοκιμασία πάγου (cold stimulation test), κατά την οποία παγοκύστη ή κύβος πάγου έρχεται σε επαφή με το δέρμα από 1 έως 5 λεπτά και ελέγχεται η έκθεση πομφών.

Θεραπεία: Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την προστασία από το ψύχος, καθώς και την εκπαίδευση του ασθενούς για τον κίνδυνο εμφάνισης των συστηματικών αντιδράσεων (σε περιπτώσεις κολύμβησης, κατανάλωσης κρύων υγρών ή στερεών τροφών, έκθεσης στις χαμηλές θερμοκρασίες χειρουργείου και χορήγησης κρύων ενδοφλέβιων διαλυμάτων). Συστήνεται στους ασθενείς να εξοικειωθούν με τη χρήση αυτοχορηγούμενης ένεσης επινεφρίνης. Τα αντισταμινικά έναντι των H1 υποδοχέων είναι η πρώτη επιλογή προφυλακτικής θεραπείας.^{38,39,43,45} Η κρυσταλλίνη, ένας ανταγωνιστής της σεροτονίνης και της ισταμίνης, χρησιμοποιούνταν αρκετά στο παρελθόν, φαίνεται όμως να μην υπερέχει έναντι άλλων ανισταμινικών έχοντας ταυτόχρονα αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες των παλιότερων ανισταμινικών πρώτης γενιάς. Έτσι, προτιμώνται τα δεύτερης γενιάς για χρόνια χρήση με καθημερινή λήψη, σε δόσεις ελαφρώς αυξημένες. Εναλλακτική, σε περίπτωση αποτυχίας των ανισταμινικών, είναι η αντι-IgE θεραπεία (ομαλιζουμάμπη)^{38,41,43} ή η κυκλοσπορίνη, με την πρώτη να φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική για τις συχνές υποτροπές.^{40,43} Αναφορά έχει γίνει και στην αποτελεσματικότητα δοξκυκλίνης.⁴² Η απευαισθητοποίηση στο ψύχος, αν και υπάρχει ως μέθοδος, δεν είναι πολύ πρακτική.

Ερύθημα από ψύχος (Colderythema)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η πάθηση αυτή είναι μία από τις σπανιότερες αντιδράσεις στο ψύχος και περιλαμβάνει ερύθημα κατά περιοχές με άλγος, μετά από την έκθεση στο ψύχος. Φαίνεται να σχετίζεται με την κνίδωση εκ ψύχους, καθώς οι βλάβες είναι παροδικές, αλλά δεν εμφανίζονται πομφοί.

Αιμόλυση από ψύχος (Coldhaemolysis)

Γενικά χαρακτηριστικά: Αιμόλυση μετά από έκθεση στο ψύχος συνδέεται συχνά με σύφιλη αν και μπορεί να υπάρχει απουσία της νόσου και μάλιστα με ψευδώς θετικό Wasserman test. Τα συμπτώματα συμβαίνουν στην επαναθέρμανση και περιλαμβάνουν αιμοσφαιρινουρία, πυρετό, κνίδωση εκ ψύχους και το φαινόμενο Raynaud. Τα συμπτώματα αποδράμουν με την αντισυφιλιδική θεραπεία όταν η σύφιλη είναι το αίτιο.

Ακροκυάνωση (Acrocyanosis)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η κατάσταση αυτή πρόκειται για μία σπάνια λειτουργική διαταραχή των αγγείων των άκρων, που συνηθέστερα εμφανίζεται σε εφήβους και νεαρές γυναίκες, ιδίως χαμηλού σωματικού βάρους. Υπάρχει κληρονομική προδιάθεση.

Παθογένεια/Κλινική εικόνα: Πρόκειται για επίμονη, μη παροξυσμική, συμμετρική κυάνωση των άκρων και του προσώπου μετά από έκθεση σε ψύχος, λόγω μείωσης της οξυαιμοσφαιρίνης. Το δέρμα είναι ψυχρό, ιδρωτικό και αποκτά ερυθρό χρώμα όταν ανυψωθεί, λόγω αυξημένης φλεβικής παροχέτευσης. Το αίτιο της κατάστασης είναι είτε παθολογικές καταστάσεις του καρδιοαναπνευστικού συστήματος είτε τοπικές διαταραχές στην αιμάτωση των άκρων. Διάφοροι μηχανισμοί εμπλέκονται στη δημιουργία των δεύτερων, όπως αυξημένα επίπεδα ενδοθληλίνης-1 στο αίμα, αύξηση της γλοιότητας του αίματος αλλά και μία ανώμαλη αντίδραση παρατεταμένου αγγειόσπασμου των αρτηριδίων του δέρματος και επακόλουθη αγγειοδιαστολή των αρτηριακών τριχοειδών και του υποθηλώδους φλεβικού πλέγματος. Η ακροκυάνωση μπορεί να εμφανιστεί ιδιοπαθώς ή δευτεροπαθώς. Έτσι μπορεί να εμφανιστεί σε καταστάσεις όπως άλλες δερματοπάθειες εκ ψύχους: υποξαιμία, φάρμακα (IFN-α, Butyl nitrate, μπλεομυκίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), τοξίνες, κακοήθη νοσήματα,⁴⁹⁻⁵¹ λοιμώξεις, μεταβολικά νοσήματα, τραυματισμούς της σπονδυλικής στήλης, κληρονομικές κερατοδερματοπάθειες και σχιζοφρένεια.

Θεραπεία: Η θεραπεία περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα, αρχικά, όπως αποφυγή του ψύχους και διακοπή του καπνίσματος. Φαρμακευτικές επιλογές αποτελούν οι αδρενεργικοί αναστολείς, η βρωμοκρυσταλλίνη και η τοπική χρήση νικοτινικού οξέος και μινοξιδίλης.^{47,48}

Ερυθροκυάνωση (Erythrocyanosis)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η ερυθροκυάνωση είναι κατάσταση που προσβάλλει κυρίως έφηβες ή νέες γυναίκες. Είναι συχνότερη στις βόρειες χώρες με έξαρση τους χειμερινούς μήνες. Πρόκειται για ερυθροκυανωτική δυσχρωμία στους μπουρς ή στις κνήμες και σπανιότερα στους γλουτούς και τους ώμους μετά από έκθεση στο ψύχος.

Παθογένεια: Λόγω του παχέος στρώματος λίπους στην περιοχή αυτές απομονώνονται τα επιφανειακά δερματικά αγγεία από την εν τω βάθει κυκλοφορία. Έτσι αυξάνεται η ευαισθησία των συγκεκριμένων πε-

ριοχών και προκαλείται ανώμαλη αντίδραση στο ψύχος.

Κλινική εικόνα: Σχηματίζονται οιδηματώδεις, ερυθροκύανες πλάκες στο δέρμα με συμμετρική κατανομή. Το παρακείμενο δέρμα είναι ψυχρό και υγρό και υπάρχουν αίσθημα βάρους, αιμωδίες και νυκτερινές κράμπες. Η πορεία είναι προϊούσα με προοδευτική πάχυνση και ίνωση. Αυτόματη βελτίωση συμβαίνει μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από εν τω βάθει χείμετλα, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, σκληρό ερύθημα του Bazin και δερματίτιδα εκ στάσεως.

Θεραπεία: Η θεραπεία είναι συντηρητική με αποφυγή του ψύχους, ζεστά ρούχα, άσκηση, απώλεια βάρους και ελαστικές κάλτσες.

Αστεατωτικό έκζεμα (Asteatotic eczema or eczema craquèle or winter eczema)

Γενικά χαρακτηριστικά/Παθογένεια/Κλινική εικόνα: Το αστεατωτικό έκζεμα είναι πάθηση που προσβάλλει το πολύ ξηρό δέρμα, κυρίως ηλικιωμένων ατόμων. Οι χαμηλές θερμοκρασίες και οι μειωμένη υγρασία τον χειμώνα προκαλούν σχισμές στην κεράτινη στιβάδα του δέρματος και αποφολίδωση. Οι βλάβες συναντώνται ιδιαιτέρως έντονες στα κάτω άκρα (πρότυπο crazy-paving), αλλά και στα άνω άκρα και τον κορμό. Οι ασθενείς ενδέχεται να παραπονούνται για άλγος ή κνησμό, συνηθέστερα όμως είναι ασυμπτωματικοί. Βλάβη του επιδερμικού φραγμού, εξαιτίας της μείωσης των επιφανειακών λιπιδίων του δέρματος και ελάττωσης των σημηματογόνων και ιδρωτοποιών αδένων, πιθανώς συνεισφέρει στην εμφάνιση της πάθησης χωρίς όμως η ακριβής αιτιολογία να είναι γνωστή. Αυτές οι αλλαγές στο δέρμα συμβαίνουν φυσιολογικά με την αύξηση της ηλικίας και θεωρούνται κύρια αιτία του φαινομένου. Άλλες καταστάσεις όπως κακή θρέψη, μειωμένη υγρασία περιβάλλοντος και ξηροί και ψυχροί άνεμοι επιβαρύνουν την κατάσταση. Τα επεισόδια προσβολής επαναλαμβάνονται κάθε χειμώνα, έως ότου, τελικά, καθίστανται μόνιμα.

Θεραπεία: Η θεραπεία αρχικά πρέπει να είναι συντηρητική με παράλληλη χρήση ενυδατικών προϊόντων δέρματος, ιδιαιτέρως εκείνων που περιέχουν ουρία, και ίσως τοπικών κορτικοστεροειδών. Τα συντηρητικά μέτρα πρέπει να στοχεύουν στην υγρασίωση της ατμόσφαιρας εντός της οικίας, ειδικά το χειμώνα κατά τη χρήση κεντρικής θέρμανσης, αποφυγή συχνού μπάνιου και χρήσης σαπουνιών και αποφυγή μάλλινων ρούχων.

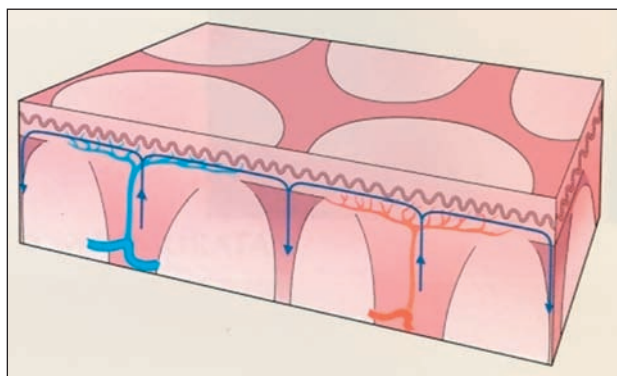
Πελίδνωση (Livedo)

Γενικά χαρακτηριστικά: Πρόκειται για διάστικτη κηλιδώδη ερυθροκυάνωση του δέρματος συνήθως υπό μορφή δικτύου που αυξάνει σε ένταση μετά από έκθεση στο ψύχος. Είναι αποτέλεσμα της ελαττωμένης αιματικής ροής στα μεσαίου μεγέθους αγγεία, και μπορεί να συμβεί στα πλαίσια αγγειοπάθειας λόγω αγγειόσπασμου, καταστάσεων υπεργλοιότητας, θρόμβωσης και καταστάσεων υπερπηκτικότητας, όπως και λόγω αγγειίτιδας.

Παθογένεια/Κλινική εικόνα: Στην περίπτωση που το αίτιο είναι το ψύχος, συμβαίνει μία ανώμαλη αντίδραση αγγειοσύσπασης. Η αιματική παροχή στο δέρμα οργανώνεται σε κώνους, οι βάσεις των οποίων έχουν διάμετρο 1-4 εκ. και βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος. Κάθε κώνος αιματώνεται από ένα αρτηριόλιο και όταν η παροχή μειώνεται, το αποξυγονωμένο αίμα στις αναστομωτικές περιοχές δίνει την εικόνα του δικτύου (Σχήμα 4).

Η πελίδνωση ταξινομείται σε φυσιολογική (κατάσταση που ονομάζεται μαρμαροειδές δέρμα), συμπτωματική (διακρίνεται σε δικτυωτή και ρακεμική) και συγγενή.

- Το *μαρμαροειδές δέρμα* προσβάλλει το 50% των παιδιών και πρόκειται για παροδική, συμμετρική, δικτυωτή ερυθροκυάνωση μετά από έκθεση σε ψύχος. Υποχωρεί πλήρως μετά από επαναθέρμανση και γι' αυτό δεν συστήνεται κάποια συγκεκριμένη θεραπεία. Συνυπάρχει με χείμετλα, ακροκυάνωση και ερυθροκυάνωση.
- Η *δικτυωτή πελίδνωση* είναι συχνή σε νέες και μεσήλικες γυναίκες. Πρόκειται για διάστικτη κηλιδώδη ερυθροκυάνωση με μορφή δικτύου ή δακτυλιοειδών σχηματισμών που εμφανίζεται συνήθως συμμετρικά στα κάτω άκρα αλλά και στον



Σχήμα 4 – Ανατομική βάση δημιουργίας της πελίδνωσης. Πηγή: Bologna Dermatology, 3rd Edition.

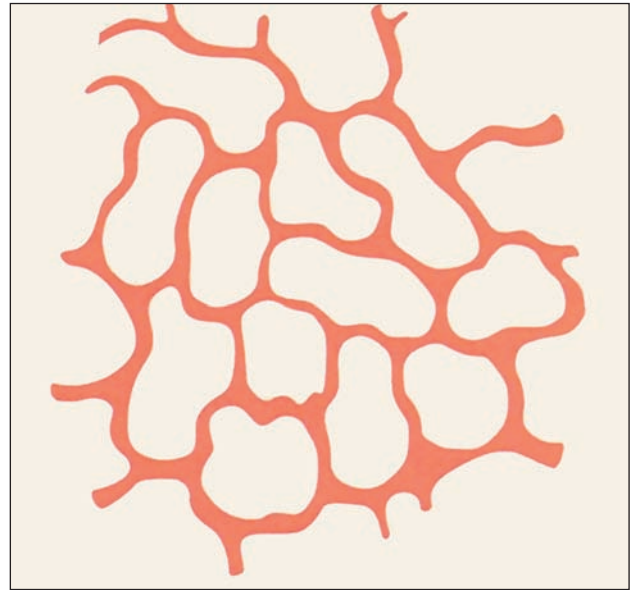
κορμό. Το ψύχος επιβαρύνει την εικόνα και η ανύψωση του ποδός την βελτιώνει. Μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής οφειλόμενη σε νόσους των αγγείων, είτε αποφρακτικών (αθηρωματική εμβολή, θρομβοκυτταραιμία, πολυσφαιριναιμία, κρουσφαιριναιμία, ψυχροσυγκολλητιναιμία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ερυθρηματώδης λύκος, σύνδρομο αντικαρδιολιπίνης,) είτε των τοιχωμάτων τους (όπως αθηροσκλήρωση, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, δερματική οζώδης πολυαρτηρίτιδα, ρευματοειδής αγγειίτιδα, πελιδνοειδής αγγειίτιδα, σύνδρομο Sneddon, λοιμώξεις, υπερθυρεοειδισμός και υπερασβεστιαίμια). Επίσης συνδέεται με νευροορμονικές ή αυτοάνοσες παθήσεις και λήψη φαρμάκων (αμανταδίνη, κινίνη, κινιδίνη). Η κατάσταση αυτή είναι αναστρέψιμη εάν αντιμετωπιστεί πρώιμα, σε χρόνια όμως παραμονή της αναπτύσσονται μόνιμες τηλεαγγειεκτασίες (Σχήμα 5α)

- Όταν οι κυκλικοί σχηματισμοί είναι μεγαλύτεροι με δενδροειδές πρότυπο η πελίδνωση ονομάζεται *ρακεμική*. Αυτός ο τύπος έχει συνήθως ασύμμετρη κατανομή σε κορμό, άνω και κάτω άκρα. Η πρόγνωση του τύπου αυτού είναι χειρότερη, με προοδευτική επιδείνωση και σύνδεση με νόσους όπως αποφρακτικές αγγειοπάθειες, σύνδρομο Sneddon, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα κ.α. (Σχήμα 5β)
- Τέλος η *συγγενής πελίδνωση* είναι κατάσταση που εμφανίζεται στη γέννηση και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί μέχρι τα δύο έτη. Οι βλάβες εμφανίζονται ασύμμετρα, συνηθέστερα σε ένα άκρο και επιτείνονται με το κρύο, το κλάμα και την άσκηση.

Θεραπεία: Η θεραπεία της πελίδνωσης είναι συντηρητική και συμπτωματική, με σύσταση αποφυγής του ψύχους. Στις δευτεροπαθείς περιπτώσεις γίνεται αντιμετώπιση του εκάστοτε υποκείμενου νοσήματος.

Τραυματική δερματοπάθεια του νεογνού από ψύχος (Neonatal cold injury)

Γενικά χαρακτηριστικά: Η τραυματική δερματοπάθεια εκ ψύχους του νεογνού είναι μία πάθηση, σήμερα σπάνια στον ανεπτυγμένο κόσμο, που προσβάλλει τελειόμνη νεογνά μικρού βάρους γέννησης. Η έκθεση στο κρύο, προκαλεί, σε αυτά, υποθερμία και γενικευμένο οίδημα που αφήνει εντύπωμα.



Σχήμα 5 – Σχηματική αναπαράσταση προτύπων πελίδνωσης. Πηγή: Bologna Dermatology, 3rd Edition.

Κλινική εικόνα: Συνηθέστερα, η κλινική εμφάνιση της νόσου συμβαίνει εντός των 4 πρώτων ημερών της ζωής και τα χαρακτηριστικά της είναι το έντονο ερύθημα ή κυάνωση του προσώπου και των άκρων και το οίδημα που ξεκινάει από τα άκρα και επεκτείνεται κεντρικά. Ίσως υπάρχουν πετέχειες. Το δέρμα είναι ψυχρό και το νεογνό υποθερμικό. Άλλα, μη δερματικά συμπτώματα, υπάρχουν, όπως λήθαργος, μειωμένη όρεξη, εμετός και ολιγουρία. Φαίνεται να έχει υψηλή θνητότητα, γύρω στο 25%.

Σκληροίδημα των νεογνών (Scleremaneonatorum)

Γενικά χαρακτηριστικά: Το σκληροίδημα των νεογνών είναι μία σπάνια πάθηση, που προσβάλλει κυρίως πρόωρα, μικρού βάρους και γενικώς σοβαρά πάσχοντα νεογνά και εμφανίζεται μέσα στην πρώτη εβδομάδα ζωής. Σε λίγες περιπτώσεις έχει συσχετιστεί με τραύμα εκ ψύχους, φαίνεται όμως αυτό να μην αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα. Διακρίνεται κλινικά και ιστολογικά από το τραύμα εκ ψύχους των νεογνών.

Παθογένεια: Στην παθογένεση και αυτής της πάθησης, μάλλον εμπλέκεται η αυξημένη αναλογία κορεσμένου υποδορίου λίπους των νεογνών.

Κλινική εικόνα: Κλινικά το προσβεβλημένο νεογνό είναι σοβαρά επηρεασμένο, με το δέρμα του να αποκτά σκληρή και ψυχρή υφή, κιτρινωπή όψη, με κυάνωση κατά τόπους. Οι βλάβες εντοπίζονται, αρχικά, στους γλουτούς, τους μηρούς και τις κνήμες και στη συνέχεια γενικεύεται ταχέως καλύπτοντας τελικά τις παλάμες, τα πέλματα και τα γεννητικά όργανα. Η διάγνωση τίθεται κλινικά και με τη βοήθεια βιοψίας εάν χρειαστεί. Η πρόγνωση είναι φτωχή και η θνητότητα φτάνει το 50%. Στα νεογνά που θα επιβιώσουν οι δερματικές βλάβες υποστρέφουν πλήρως.

Ιστολογική εικόνα: Ιστολογικά ευρήματα αποτελούν τα 'κενά σχήματος βελόνης' στα λιποκύτταρα και οι ινωτικές αλλαγές γύρω από τα λιπώδη λοβία, χωρίς φλεγμονώδη στοιχεία.

Θεραπεία: Η θεραπεία, είναι αυτή του υποκείμενου νοσήματος και φαίνεται να βοηθάει η επαναλαμβανόμενη αφαιμαξομετάγγιση.^{52,53}

Σύνδρομο υπεριδρωσίας οφειλόμενο στο ψύχος (Cold induced hyperhidrosis)

Γενικά χαρακτηριστικά: Το σύνδρομο υπεριδρωσίας οφειλόμενο στο ψύχος είναι μία σπάνια οικογενής πάθηση κατά την οποία σημειώνεται έντονη εφίδρωση του κορμού όταν το δέρμα ψύχεται στους 7 με 10°C. Η πάθηση συνυπάρχει με άλλα παθολογικά χαρακτηριστικά όπως θολωτή υπερώρα, ανικανότητα πλήρους έκτασης των αγκώνων και σκολίωση.⁵⁵ Χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν προσφάτως προσδιοριστεί και εικάζεται κάποια συσχέτιση με το υπερ- IgE σύνδρομο.⁵⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ψύχος προκαλεί ποικίλες αντιδράσεις στο

δέρμα άλλες ακίνδυνες και άλλες σοβαρές, που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο το άκρο του ασθενούς ή ακόμα και τη ζωή του. Αν και οι περισσότερες παθήσεις εξ αυτών είναι γνωστές από το παρελθόν, πολλά νέα δεδομένα προκύπτουν σχετικά με την πιο ακριβή διάκριση μεταξύ των διάφορων κλινικών οντοτήτων και την θεραπεία αυτών. Παρόλα αυτά, οι δυσκολίες στην αντιμετώπιση πολλών από των προκαλούμενες βλάβες λόγω έλλειψης, προς το παρόν, αποτελεσματικών θεραπειών αναδεικνύει την αξία της προφύλαξης και καθιστά επιτακτική την εκπαίδευση εκτός των ειδικών υγείας και του ίδιου του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Christopher Griffiths, Jonathan Barker, Tanya Bleiker, et al: Rook's Textbook of Dermatology, 9th Edition, 2016. Wiley-Blackwell.
2. Jean L. Bolognia, Joseph L. Jorizzo, Ronald P. Rapini: Dermatology: 4-Volume set, 3rd Edition, 2012. Saunders.
3. McIntosh SE, Opacic M, Freer L et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2014 update. J Wilderness & Environmental Medicine 2014; 25:S43-54.
4. Shen CY, Xu PH, Shen BD et al. Nanogel for dermal application of the triterpenoids isolated from Ganoderma lucidum (GLT) for frostbite treatment. JDrug Delivery 2016; 23:610-8.
5. Jones LM, Coffey RA, Natwa MP et al. The use of intravenous tPA for the treatment of severe frostbite. JBurns 2017; pii: S0305-4179(17)30027-X.
6. Mingke Jiao, Lin Lou, Lin Jiao et al. Effects of low-frequency pulsed electromagnetic fields on plateau frostbite healing in rats. J Wound Repair Regen 2016; 24:1015-22.
7. Sidhartha Tavri, Suvranu Ganguli, Roy G. Bryan Jr et al. Catheter-Directed Intraarterial Thrombolysis as Part of a Multidisciplinary Management Protocol of Frostbite Injury. J Vascular and Interventional Radiology 2016; 27: 1228-35.
8. Souwer IH, Bor JH, Smits P et al. Assessing the effectiveness of topical betamethasone to treat chronic chilblains: a randomised clinical trial in primary care. BJ General Practice 2017; 67(656):e187-e193.
9. Tran C, McEwen G, Fraga GR. Chilblain-like leukaemia cutis. BMJ Case Reports 2016; 2016: 10.1136/bcr-2016-214838.
10. Rutsch F. Chilblain lesions associated with inherited autoimmune disease. J Dermatology 2015; 173:1369-70.
11. Shahi V, Wetter DA, Cappel JA et al. Vasospasm Is a Consistent Finding in Pernio (Chilblains) and a Possible Clue to Pathogenesis. J Dermatology 2015; 231:274-9.
12. Shahi V, Wetter DA, Cappel JA et al. Idiopathic pernio of the buttocks and thighs - clinical report. J Dermatology 2015; 23:274-9.
13. Verma P. Topical Nitroglycerine in Perniosis/Chilblains. J Skinmed 2015; 13(3):176-7.

14. Al-Sudany NK. Treatment of primary pemphigus with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial). *J Dermatol Ther*. 2016; 29:263-8.
15. Souwer IH, Bor JH, Smits P et al. Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial. *J Ann Fam Med* 2016; 14:453-9.
16. Beynon C, Huws G, Lawson T. Myeloproliferative Disease: An Unusual Cause of Raynaud's Phenomenon and Digital Ischaemia. *J Case Rep Med* 2016; 2016:9675171.
17. Fardoun MM, Nassif J, Issa K et al. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms. *J Front Pharmacol* 2016; 7:438.
18. Ennis H, Hughes M, Anderson ME et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *J Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD002069.
19. Csiki Z, Garai I, Shemirani AH et al. The effect of metoprolol alone and combined metoprolol-felodipin on the digital microcirculation of patients with primary Raynaud's syndrome. *J Microvasc Res* 2011; 82:84-7.
20. Cruz JE, Ward A, Anthony S et al. Evidence for the Use of Epoprostenol to Treat Raynaud's Phenomenon With or Without Digital Ulcers. *J Ann Pharmacother* 2016; 50:1060-7.
21. Shabrawishi M, Albeity A, Almoallim H. Severe Primary Raynaud's Disease Treated with Rituximab. *J Case Rep Rheumatol* 2016; 2016:2053804.
22. Segreto F, Marangi GF, Cerbone V. The Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of Raynaud Phenomenon. *J Ann Plast Surg* 2016; 77:318-23.
23. Zhao H, Lian Y. Clinical and image improvement of Raynaud's phenomenon after botulinum toxin type A treatment. *Australas J Dermatol*. 2015; 56:202-5.
24. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D et al. Mixed cryoglobulinemic cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *J Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:355-74.
25. Comarmond C, Garrido M, Pol S et al. Direct-acting Antiviral Therapy Restores Immune Tolerance to Patients With Hepatitis C Virus-induced Cryoglobulinemia Vasculitis. *J Gastroenterology* 2017. doi: 10.1053/j.gastro. 2017.02.037. [Epub ahead of print]
26. Colantuono S, Mitrevski M, Yang B et al. Efficacy and safety of long-term treatment with low-dose rituximab for relapsing mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Clin Rheumatol* 2017; 36:617-23.
27. Grada A, Falanga V. Cryoglobulinemic vasculitis and Cryofibrinogenemia-Induced Cutaneous Ulcers: A Review and Diagnostic Criteria. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18:97-104.
28. Wilen CB, Booth GS, Grossman BJ et al. Using direct anti-globulin test results to reduce unnecessary cold agglutinin testing. *J Transfusion* 2017. doi: 10.1111/trf.14059. [Epub ahead of print]
29. Chic Acevedo C, Garcia Torres E, Alvarez Rivas MA. Cold agglutinin disease of IgA class as early manifestation of multiple myeloma and resolution after treatment with new anti-myeloma drugs]. *J Med Clin* 2016; 147:e63-e64.
30. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016:226-31.
31. Shah M, Khan S, Chan K. Mycoplasma pneumonia with persistent lymphadenopathy and severe cold agglutinin haemolysis. *J Respir Med Case Rep* 2016; 19:196-8.
32. Atta M, Brannigan ET, Bain BJ. Cold autoimmune hemolytic anemia secondary to atypical pneumonia. *Am J Hematol* 2017; 92:109.
33. Javed R, Datta SS, Basu S et al. Resolution of Serologic Problems Due to Cold Agglutinins in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32: 290-3.
34. Karkouche R, Bernigaud C, Fontugne J et al. Cold-associated pemphigus of the thighs histopathologically mimicking lupus. Six observations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016. doi: 10.1111/jdv.13969. [Epub ahead of print]
35. Kluger N, Marty L, Bourseau-Quetier C et al. Perniosis/cold panniculitis in French equestrians: four cases. *Int J Dermatol*. 2016 ; 55:e618-e620.
36. Lipke MM, Cutlan JE, Smith AC. Cold panniculitis: delayed onset in an adult. *Cutis*. 2015; 95:21-4.
37. West SE, McCalmont TH, North JP. A Cold-Induced Dermatitis With Similarities to Cold Panniculitis and Perniosis That Histopathologically Resembles Lupus. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1314-8.
38. The definition, diagnostic testing and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/ UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *J Allergy* 2016; 71:780-802.
39. Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L et al. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *J Acta Derm Venereol* 2015; 95:278-82.
40. Deza G, Brasileiro A, Bertoloni-Colilla M. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:918-24.
41. Sussman G, Hibert J, Barron C et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticarial. *J Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:170-4.
42. Gorczyza M, Schoepke N, Krause K et al. Patients with chronic cold urticaria may benefit from doxycycline therapy. *Br J Dermatol* 2017; 176:259-61.
43. Singleton R, Halverstam CP. Diagnosis and management of cold urticaria. *J Cutis* 2016; 97:59-62.
44. Raison-Peyron N, Philibert C, Bernard N et al. Cold Contact Urticaria Following Vaccination: Four Cases. *J Acta Derm Venereol* 2016; 96:852-3.
45. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *J Acta Derm Venereol* 2016; 96:56-9.
46. Mazarakis A, Bardousis K, Almpanis G et al. Kounis syndrome following cold urticaria: The swimmer's death. *Int J Cardiol* 2014; 176:e52-3.

47. Das S, Maiti A. Acrocyanosis: An overview. *Indian J Dermatol* 201; 58:417-20.
48. Miranda S, Livesque H. Acrocyanosis: A common but poorly understood condition. *J Rev Med Interne* 2017; 38:225-7.
49. Hari Kumar KV, Kumar A, Tomar D. Acrocyanosis with intrahepatic carcinoid tumor. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5:221-3.
50. Kumar P, Ghosh S, Tanwar HS. Acrocyanosis in a young adult: a rare presentation of extra-adrenal pheochromocytoma. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
51. Lesesve JF. Acrocyanosis revealing chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Case Rep* 2016; 4:404-5.
52. Spohn GP, Pietras TA, Stone MS. Delayed-Onset ScleremaNeonatorum in a Critically Ill Premature Infant. *J PediatrDermatol* 2016; 33:e168-9.
53. Spohn GP, Pietras TA, Stone MS. Scleremaneonatorum treated with intravenous immunoglobulin: a case report and review of treatments. *J Pediatr Dermatol* 2016; 33: e168-9.
54. Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T. Cold-induced hyperhidrosis: possible association with hyper-IgE syndrome. *Int J Dermatol* 2017; 56:e42-e43.
55. Gonzalez Fernandez D, Lazaro Pirez M, Santillan Garzón S. Cold-induced sweating syndrome type 1, with a CRLF1 level mutation, previously associated with Crisponi syndrome. *J Dermatology* 2013; 227:126-9.

Αλληλογραφία: Δ. Λυδάκη

E-mail: danailydaki@yahoo.gr

FREZYDERM

CREAM BOOSTERS Velvet Concentrate

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙΣΤΕ
την καθημερινή κρέμα



ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η πρώτη ολοκληρωμένη σειρά Personalized Cosmetics της FREZYDERM με 14 υπερσυμπυκνωμένες συνθέσεις, όπου η κάθε μία διαθέτει στοχευμένη δράση.

ΕΝΙΣΧΥΟΥΝ

/ τη δράση της κρέμας με επιπλέον δράσεις
/ τη σύνθεση της κρέμας με επιπρόσθετα δραστικά συστατικά.

ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ

/ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΙ SKIN ACTIVATORS

(Artemia salina iodine-free & Vegetal Hydrolyzed GAGs).
Ενεργοποιούν τον κυτταρικό μεταβολισμό και την αφομοίωση.

/ AGE - RETURN - BACK

Ενίσχυση της δράσης της κάθε κρέμας για την κάλυψη των αναγκών του κάθε δέρματος: αντιγήρανση, λάμψη, σύσφιξη, λεύκανση, λιπόλυση, γέμισμα ρυτίδων, ελαστικότητα, αναδόμηση, αντιοξειδωση, FREZYDERM κώδικας νεότητας.

Δεν υποκαθιστούν οποιαδήποτε κρέμα καθημερινής φροντίδας.
Συνδυάζονται ιδανικά με όλες τις ενυδατικές, αντιγηραντικές και λευκαντικές κρέμες FREZYDERM.

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ VELVET CONCENTRATE

Άμεση βελτίωση της όψης της επιδερμίδας - Άμεση βελτίωση της υφής της κάθε κρέμας

Δερματολογικές εκδηλώσεις του ιού Ζίκα και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Θεοδοσίου Γ.
Βακιρλής Ε.
Σωτηρίου Ε.
Λαζαρίδου Ε.
Απάλλα Ζ.
Ιωαννίδης Δ.

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Ο ιός Ζίκα ανήκει στους φλαβοϊούς και μεταδίδεται κυρίως με το τσίμπημα κουνουπιών του γένους *Aedes* (Αιδής). Από τους ασθενείς που μολύνονται μόνο το 20% θα εμφανίσει συμπτώματα. Τα κυριότερα είναι κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, χαμηλή πυρετική κίνηση, αρθραλγία και μη πυώδης επιπεφυκίτιδα. Στις επιπλοκές από τη λοίμωξη από τον ιό Ζίκα περιλαμβάνονται το σύνδρομο Guillain-Barré, μυελίτιδα και μηνιγγο-εγκεφαλίτιδα σε ενήλικες καθώς και μικροκεφαλία κι άλλες αναπτυξιακές διαταραχές σε νεογνά και βρέφη γυναικών που μολύνθηκαν από τον ιό κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πρόσφατη επιδημία στην Αμερικανική Ήπειρο έχει αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας. Η αναγνώριση των εκδηλώσεων της νόσου σε δέρμα και βλεννογόνους, καθώς η πλειοψηφία των συμπτωματικών ασθενών (90%) θα εμφανίσουν εξάνθημα, μπορεί να οδηγήσει σε ορθή κι έγκαιρη διάγνωση ατόμων που προέρχονται ή έχουν πρόσφατα ταξιδέψει σε ενδημικές περιοχές.

Cutaneous Manifestations of Zika Virus and Review of the Literature

Theodosiou G., Vakirlis E., Sotiriou E., Lazaridou E., Apalla Z., Ioannidis D.

Summary

Zika virus is an arthropod-borne flavivirus transmitted by mosquitoes (*Aedes* sp.). Clinical manifestations of Zika virus occur approximately in 20% of patients and include acute onset of a maculopapular rash, which occasionally may be pruritic, low-grade fever, arthralgia or non-purulent conjunctivitis. Zika virus has been associated with neurologic complications; these include Guillain-Barré syndrome, myelitis, and meningoencephalitis in adults, as well as congenital microcephaly and other developmental problems among babies born to women infected during pregnancy. The current outbreak of Zika virus in Americas is a growing public health problem. Recognizing the cutaneous manifestations of Zika virus infection, which are present in the vast majority of the symptomatic patients (90%), may lead to correct and early diagnosis particularly in individuals who come or have recently travelled in the endemic areas.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑ • Ιός Ζίκα, δερματικές εκδηλώσεις, ανασκόπηση

KEY WORDS • Zika virus, cutaneous manifestations, review

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός Ζίκα ανακαλύφθηκε το 1947 σε αίμα πιθήκου του είδους *Rhesus macaque*, στο δάσος Ζίκα της

Ουγκάντα, από όπου πήρε το όνομα του.¹⁻³ Έκτοτε παράμεινε σχετικά άγνωστος για 70 έτη, ώσπου μέσα σε ένα χρόνο μεταδόθηκε στη Βραζιλία από τα νησιά του Ειρηνικού και πολύ σύντομα εξαπλώθηκε στην

Αμερικανική Ήπειρο.^{4,5} Αποτελεί τον πρώτο λοιμώδη αιτιολογικό παράγοντα συγγενών διαμαρτιών που αποκαλύφθηκε τα τελευταία 50 χρόνια. Δημιούργησε παγκόσμιο συναγερμό και κηρύχτηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) «Διεθνούς ενδιαφέροντος επείγουσα κατάσταση δημόσιας υγείας».⁴

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το γεγονός πως ο ιός Ζίκα είναι υπεύθυνος για την ασθένεια στον άνθρωπο ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά στη Νιγηρία το 1953.⁶⁻⁸ Παρόλο που έγινε γνωστό πως ο ιός προκαλεί ήπια εμπύρετο νόσο, μόνο 13 περιστατικά αναφέρθηκαν τα επόμενα 57 χρόνια.^{4,5-8}

Θεωρείται πως από τη Νιγηρία, την Ουγκάντα και την Τανζανία ο ιός μεταδόθηκε σε άλλες περιοχές της Αφρικανικής ηπείρου και της Ασίας, όπου καταγράφηκαν σποραδικές περιπτώσεις.⁵ Επιδημίες εξαιτίας του ιού Ζίκα έχουν καταγραφεί στην Αφρική, την ΝΑ Ασία και τα Νησιά του Ειρηνικού.

Η επιδημία που καταγράφηκε στην Μικρονησία προκάλεσε 5.000 λοιμώξεις σε έναν συνολικό πληθυσμό 6.700 ατόμων. Κατά την επιδημία των ετών 2013-2014 στη Γαλλική Πολυνησία υπήρξαν 32.000 επιβεβαιωμένα περιστατικά, μεταξύ των οποίων και κάποια περιστατικά επιπεπλεγμένα με σύνδρομο Guillain-Barré. Επιδημίες εκδηλώθηκαν μετέπειτα και σε άλλα νησιά του Ειρηνικού Ωκεανού (Νέα Καληδονία, Νήσος του Πάσχα, Νήσοι του Κουκ, Σαμόα και Αμερικανική Σαμόα). Σποραδικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί επίσης τα τελευταία χρόνια στην Ταϊλάνδη, στην Μαλαισία, στην Καμπότζη, στις Φιλιππίνες και στην Ινδονησία.^{4,5}

Ο ιός Ζίκα ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά στην Αμερικανική Ήπειρο τον Μάιο του 2015, όταν διαπιστώθηκε μια μικρής έκτασης επιδημία εξανθηματικής εμπύρετης νόσου στη επαρχία Μπάχια της Βραζιλίας. Μέχρι τον Οκτώβριο του ίδιου έτους η νόσος είχε εξαπλωθεί σε τουλάχιστον 14 επαρχίες της χώρας. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Υπουργείου Υγείας της χώρας, περίπου 1,3 εκατομμύρια άνθρωποι νόσσαν από τον ιό Ζίκα κατά τη διάρκεια του έτους 2015. Κατά την ίδια περίοδο, περίπου 51.500 περιστατικά διαπιστώθηκαν στην Κολομβία ενώ μέχρι το Μάρτιο του 2016 ο ιός Ζίκα εξαπλώθηκε σε 33 χώρες της Αμερικής.⁷⁻¹¹

Στις ΗΠΑ καταγράφηκαν περιστατικά μετάδοσης από τσίμπημα κουνουπιού στη Φλόριντα και το Τέ-

ξας, ενώ σε άλλες πολιτείες διαπιστώθηκε ίωση από τον Ζίκα σε ταξιδιώτες που επέστρεψαν από ενδημικές περιοχές.¹²⁻¹⁴ Σε μια καταγραφή από τη Νέα Υόρκη, όπου εξετάστηκαν 3605 ταξιδιώτες από ενδημικές περιοχές, βρέθηκαν 182 ασθενείς θετικοί για τον ιό Ζίκα μεταξύ των οποίων και 20 εγκυμονούσες.¹⁵

Το Σεπτέμβριο του 2015 ερευνητές από τη Βραζιλία παρατήρησαν αύξηση στον αριθμό των νεογνών με μικροκεφαλία στις περιοχές που εκδηλώθηκε η επιδημία από τον ιό Ζίκα. Μέχρι τα μέσα Φεβρουαρίου του 2016 περισσότερες από 4.300 περιπτώσεις μικροκεφαλίας είχαν διαπιστωθεί, παρόλο που η λανθασμένη διάγνωση, ή η υπερδιάγνωση, πιθανώς, να οδήγησαν σε μεγαλύτερο από τον πραγματικό αριθμό περιστατικών. Επίσης, επιστήμονες από τη Γαλλική Πολυνησία διαπίστωσαν αναδρομικά αυξημένο αριθμό εμβρυικών ανωμαλιών και συγγενών διαμαρτιών, περιλαμβανόμενης και της μικροκεφαλίας μετά την επιδημία που προκάλεσε ο ιός Ζίκα στη χώρα.^{7,8,10}

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Στο αστικό και ημιαστικό περιβάλλον ο ιός Ζίκα μεταδίδεται κυρίως μέσω τσιμπήματος από μολυσμένο κουνούπι του γένους Αηδής (*Aedes*) (*Ae. Aegypti*, «κουνούπι τίγρης», *Ae. albopictus*), ολοκληρώνοντας έναν κύκλο ανθρώπου-κουνουπιού-ανθρώπου. Τα κουνούπια αυτού του γένους διαβιούν κυρίως σε τροπικές περιοχές, υπάρχουν όμως και είδη που διαβιούν σε εύκρατες περιοχές (*Ae. Albopictus*). Εκτός του ιού Ζίκα, τα κουνούπια αυτού του γένους μεταδίδουν την ασθένεια του Δάγγειου πυρετού και τον ιό Chikungunya, ο οποίος προκαλεί και την ομώνυμη νόσο. Τα κουνούπια αυτά αφήνουν τα αυγά τους κοντά σε δοχεία που περιέχουν στάσιμα νερά όπως κουβάδες, γλάστρες, βάζα κτλ. Τσιμπούν όλη τη διάρκεια του 24ώρου και το τσίμπημά τους είναι ανεπαίσθητο.^{4,5}

Άλλοι τρόποι μετάδοσης του ιού είναι: η κάθετη μετάδοση κατά τη διάρκεια της κύησης από τη μητέρα στο έμβρυο, αλλά και μέσω της σεξουαλικής επαφής. Ενδεχομένως ο ιός Ζίκα μπορεί να περάσει στον πλακούντα έχοντας συνδεθεί στενά με ορισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες. Κρούσματα μετάδοσης μέσω μεταγγίσης έχουν αναφερθεί στη Βραζιλία, καθώς επίσης, πριν από την τελευταία επιδημία, έχουν δημοσιευθεί τέσσερα περιστατικά προσβολής υγειονομικού προσωπικού ιατρικών εργαστηρίων, χωρίς

όμως να είναι σαφής ο τρόπος μετάδοσης του ιού σε αυτές τις περιπτώσεις.¹⁶⁻¹⁸ Αντίθετα, μέχρι σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μετάδοσης μέσω του θηλασμού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μετάδοση του ιού πραγματοποιείται τόσο πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, όσο και κατά τη διάρκεια της νόσου, ή ακόμα και μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Ο ιός Ζίκα έχει απομονωθεί στο αίμα, τα ούρα, το σάλιο, το σπέρμα, τα κολπικά υγρά, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το αμνιακό υγρό και το μητρικό γάλα. Στον ορό του αίματος ο ιός είναι ανιχνεύσιμος από λίγες ημέρες-μέχρι μια εβδομάδα ενώ στο ολικό αίμα, σε μη εγκύους, έχει ανιχνευτεί ακόμη και 81 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Στον ορό εγκύων γυναικών, το γονιδίωμα του ιού Ζίκα έχει ανιχνευτεί μέχρι και 107 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αντίστοιχα ο ιός παραμένει στις κολπικές εκκρίσεις μέχρι 14 ημέρες, στα ούρα και στο σάλιο μέχρι 91 ημέρες και στο σπέρμα μέχρι 188 ημέρες, μετά την εμφάνιση της νόσου.¹⁹⁻²¹

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο ακριβής χρόνος επώασης της νόσου είναι άγνωστος, αλλά θεωρείται παρόμοιος με τα υπόλοιπα λοιμώδη νοσήματα που μεταδίδονται από τα κουνούπια. Υπολογίζεται ότι η νόσος θα εκδηλωθεί σε λιγότερο από μια εβδομάδα (3-12 ημέρες). Ένας εθελοντής, στον οποίο ενοφθαλμίστηκε ο ιός υποδόρια, εκδήλωσε εμπύρετο νόσημα διάρκειας τεσσάρων ημερών, 82 ώρες μετά τον ενοφθαλμισμό. Ιαμμία παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια εκδήλωσης των συμπτωμάτων.^{3,22-24} Μεταξύ των δωρητών αίματος στη Γαλλική Πολυνησία, στο αίμα των οποίων ανιχνεύτηκε ο ιός με RT-PCR, το 26% ανέφερε επιπεφυκίτιδα, εξάνθημα, αρθραλγία ή συνδυασμό των παραπάνω, 3-10 μέρες μετά την αιμοδοσία.^{3,22}

Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου είναι: κλι-

δώδες ή βλατιδώδες εξάνθημα (90%), πυρετός (65%), αρθρίτιδα ή αρθραλγία (65%), μη πυώδης επιπεφυκίτιδα (55%), μυαλγίες (48%), κεφαλαλγία (45%), οπισθοβολβικό άλγος (39%), οίδημα (19%) και έμετος (10%).⁵ Άλλα συμπτώματα τα οποία έχουν παρατηρηθεί είναι: αιμοσπερμία, παροδική δυσακουσία, οίδημα στους καρπούς και στους αστραγάλους και τέλος εκχυμώσεις.²⁵

Η υποκλινική μορφή της νόσου, με αμβληγρά συμπτώματα, ή ακόμα και χωρίς συμπτώματα, είναι αρκετά συχνή. Όταν όμως τα γενικά συμπτώματα εμφανιστούν, διαρκούν από μερικές μέρες μέχρι μία εβδομάδα. Συνήθως οι ασθενείς δεν αναζητούν ιατρική φροντίδα, ενώ τα θανατηφόρα περιστατικά είναι σπάνια. Τέλος, είναι πιθανό, κάποιος που έχει μολυνθεί από τον ιό, να προστατεύεται από νέα μελλοντική λοίμωξη.^{3,22-25}

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΖΙΚΑ

Το εξάνθημα της νόσου εμφανίζεται 1-3 μέρες μετά την εμφάνιση χαμηλής πυρετικής κίνησης και γενικών συμπτωμάτων. Είναι ένα γενικευμένο, κλιδοβλατιδώδες, συρρέον ερύθημα, το οποίο μπορεί δυνητικά να προσβάλει όλα τα μέρη του σώματος (Εικόνα 1). Το εξάνθημα μπορεί να είναι κνησμώδες, αλλά έχουν περιγραφεί σειρές περιστατικών που στην πλειοψηφία τους το εξάνθημα ήταν άκνησμο.^{5,24,26-30} Συνήθως εμφανίζει κεφαλουραία πορεία, εμφανίζεται δηλαδή πρώτα στο πρόσωπο, την κεφαλή ή την τραχηλική χώρα, και στη συνέχεια επεκτείνεται στον κορμό και στα άκρα. Διαρκεί λίγες ημέρες (συνήθως 3-7) και υποχωρεί με ελαφρά απολέπιση.²⁶⁻²⁸ Συνοδεύεται από μη πυώδη επιπεφυκίτιδα, σε αντίθεση με λοιμώξεις από άλλους ιούς (π.χ. ιός του Δάγγειου πυρετού, ιός Chikungunya), οι οποίες χαρακτηρίζονται από παρόμοια κλινική εικόνα.²⁹ Σπανιότερα έχουν αναφερθεί εκχυμώσεις στους βλεννογόνους, κυρίως στη σκληρή υπερώα.²⁵

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης για τους δερματολόγους η επιδείνωση προϋπάρχουσας ψωρίασης σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με ίωση από Ζίκα.³⁰

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Περιλαμβάνουν το σύνδρομο Guillain-Barre και ειδικά τον υπότυπο της οξείας νευροπάθειας του κινητικού νευρώνα, σύμφωνα με ηλεκτροφυσιολογικές

Πίνακας 1	Τρόποι μετάδοσης του ιού Ζίκα
	1. Τσίμπημα κουνουπιού γένους Anopheles
	2. Διαπλάκουντια μετάδοση
	3. Σεξουαλική επαφή
	4. Μετάγγιση προϊόντων αίματος
	5. Μεταμόσχευση οργάνων
6. Προσωπικό ιατρικών εργαστηρίων	



Εικόνα 1 – Γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες συρρέον εξάνθημα.

μελέτες που έγιναν στη Γαλλική Πολυνησία. Μηνιγγο-εγκεφαλίτιδα και οξεία μυελίτιδα έχουν επίσης αναφερθεί ως επιπλοκές της νόσου.^{3,22,31-34}

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ

Η λοίμωξη από τον ιό Ζίκα κατά την διάρκεια της κύησης έχει συνδεθεί με μια σειρά σοβαρών επιπλοκών για το κύημα, το πλήρες φάσμα των οποίων δεν είναι ακόμα γνωστό. Η κυριότερη από αυτές είναι η

μικροκεφαλία για την οποία πρόσφατα καταδείχτηκε αιτιολογική σχέση με τον ιό.³⁴⁻³⁶ Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC), ως μικροκεφαλία ορίζεται η μειωποιητική περιφέρεια του κρανίου μικρότερη από το 3^ο εκατοστημόριο των τυποποιημένων διαγραμμάτων περιφέρειας κρανίου σταθμισμένων για ηλικία και φύλο.^{4,34-37}

Μετά την επιδημία που προκάλεσε ο ιός Ζίκα στην Αμερικανική Ήπειρο η αναλογία των νεογνών με εγκεφαλικές διαμαρτίες εικοσαπλασιάστηκε σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια.

Εκτός από τη μικροκεφαλία, έχουν καταγραφεί διαμαρτίες του ΚΝΣ, οφθαλμικές διαταραχές και νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα.³⁷⁻³⁹

Ο πίνακας 2 συνοψίζει τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου, τις νευρολογικές επιπλοκές και τις πιθανές εκδηλώσεις συγγενούς λοίμωξης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η υποψία της ίωσης από Ζίκα θα τεθεί σε ασθενείς που διαμένουν μόνιμα, ταξίδεψαν πρόσφατα, ή είχαν σεξουαλική επαφή με άτομο που διαμένει ή βρέθηκε σε περιοχές που ενδημεί ο ιός και εκδήλουν εμπύρετο σύνδρομο ή εμφανίζουν κνησμώδες εξάνθημα, αρθρίτιδα/αρθραλγίες ή επιπεφυκίτιδα. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο.^{3-5,13,17,22}

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση της νόσου είναι η rRT-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου με χρήση ανάστροφης μεταγραφάσης), με την οποία εντοπίζεται το γονιδίωμα του ιού (RNA) σε ορό, ούρα, ή ολικό αίμα. Επειδή η αιμία της νόσου είναι παροδική, η μέθοδος αυτή δίνει θετικά αποτελέσματα συνήθως μέσα στην πρώτη εβδομάδα από την έναρξη

Πίνακας 2	Συνηθέστερα συμπτώματα	Νευρολογικές επιπλοκές	Εκδηλώσεις συγγενούς λοίμωξης
	Χαμηλή πυρετική κίνηση	Guillain-Barré	Μικροκεφαλία
	Κνησμώδες κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	Νευροαναπτυξιακές διαταραχές
	Αρθραλγίες/αρθρίτιδα	Οξεία μυελίτιδα	
	Επιπεφυκίτιδα (μη πυώδης)		
	Μυαλγίες		
	Κεφαλαλγία		

των συμπτωμάτων. Ενδιαφέρον είναι, ότι το RNA του ιού έχει ανιχνευτεί στον ορό γυναικών, τα έμβρυα των οποίων εμφάνισαν ενδείξεις συγγενούς λοίμωξης, μέχρι και 10 εβδομάδες μετά την ημερομηνία που πιθανολογήθηκε η λοίμωξη.⁴⁰⁻⁴¹

Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η ανοσοενzymική μέθοδος Elisa, η οποία επιτρέπει την ανίχνευση IgM αντισωμάτων εναντίον του ιού (MAC-Elisa). Παρά το γεγονός ότι ο ακριβής χρόνος εμφάνισης και η διάρκεια ζωής των IgM αντισωμάτων εναντίον

Πίνακας 3	Διαφορική διάγνωση από λοίμωξη με ιό Ζίκα			
	Νόσος	Κλινικά χαρακτηριστικά	Εκδηλώσεις σε δέρμα και βλεννογόνους	Διάγνωση
	Δάγγειος πυρετός	Υψηλός πυρετός, ισχυρή κεφαλαλγία, αιμορραγική διάθεση	Κηλιδοβλατιδώδες κνησμώδες εξάνθημα Χαρακτηριστικά δεν προσβάλλονται οι επιπεφυκώτες	RT-PCR Ορολογικές δοκιμασίες
	Ίλαρά	Πυρετός, βήχας, φασυγγοδυνία, κόρυζα, λεμφαδενοπάθεια	<ul style="list-style-type: none"> • Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα • Κηλίδες του Kōrlikστο στοματικό βλεννογόνο • Επιπεφυκίτιδα 	Ορολογικές δοκιμασίες
	Ερυθρά	Χαμηλή πυρετική κίνηση, κόρυζα, αρθρίτιδα, λεμφαδενοπάθεια	Κηλιδώδες συρρέον εξάνθημα το οποίο αρχικά εμφανίζεται στο πρόσωπο και την κεφαλή και εν συνεχεία εξαπλώνεται στον κορμό και τα άκρα	Ορολογικές δοκιμασίες
	Λεπτοσπείρωση	Πυρετός, ρίγος, μυαλγία, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος	Ίκτερος, ένεση επιπεφυκώτων	Ορολογικές δοκιμασίες
	Ελονοσία	Πυρετός, κόπωση, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροιες, μυαλγίες, αναιμία		Ανεύρεση των παρασίτων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος
	Ρικετσιώσεις (Υπόστροφος πυρετός, Αφρικανικός κροτωγενής πυρετός) κακουχία, ωαυτία	Κεφαλαλγία, πυρετός, μυαλγίες, αυχενική δυσκαμψία, αρθραλγίες	<ul style="list-style-type: none"> • Μονήρης ή πολλαπλές νεκρωτικές εσχάρες συνοδευόμενες από επιχώρια λεμφαδενοπάθεια • Γενικευμένος κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα 	Άμεσο επίχρισμα PCR
	Λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο ομάδας A	Πυρετός, μυαλγίες, κακουχία, φαρυγγίτιδα, shock	<ul style="list-style-type: none"> • Κυτταρίτιδα • Νεκρωτική περιτονίτιδα 	Καλλιέργειες αίματος Καλλιέργειες από βιοψία ιστού
	Λοίμωξη από ιό Chikungunya	Υψηλός πυρετός, έντονη αρθράλγία, έντονη κακουχία	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Χαρακτηριστικά: απουσία επιπεφυκίτιδας	RT-PCR Ορολογικές δοκιμασίες
	Λοίμωξη από ιούς Parvo	Οξεία συμμετρική αρθρίτιδα/ αρθραλγία των μικρών κυρίως αρθρώσεων	«Λοιμώδες ερύθημα»: κηλιδοβλατιδώδες ερύθημα σε παρειές, εκτατικές επιφάνειες άκρων και κορμό το οποίο λαμβάνει “δαντελωτή” όψη στα άκρα	Ορολογικές δοκιμασίες

του ιού Ζίκα, που μπορούν να εντοπισθούν με Elisa, παραμένουν άγνωστα, σύμφωνα με την εμπειρία από άλλους φλαβοϊούς θεωρείται πως τα IgM αντισώματα εμφανίζονται καθώς η ιαμμία υποχωρεί, μέσα σε μια εβδομάδα από την έναρξη των συμπτωμάτων και παραμένουν για αρκετούς μήνες.⁴⁰⁻⁴²

Μια ακόμη διαθέσιμη διαγνωστική μέθοδος είναι η Plaque reduction neutralization test (PRNT), η οποία θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστη δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού των αντισωμάτων εναντίον του ιού Ζίκα. Το γεγονός ότι δεν είναι ευρέως διαδεδομένη, είναι περισσότερο χρονοβόρα και τα αποτελέσματά της είναι διαθέσιμα μετά από μερικές ημέρες, καθιστά τη μέθοδο αυτή δοκιμασία δεύτερης επιλογής.⁴⁰

Ασθενείς που προσέρχονται μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της συμπτωματολογίας θα πρέπει να εξετάζονται με rRT-PCR σε δείγμα ορού αίματος ή ούρων. Το θετικό αποτέλεσμα επιβεβαιώνει οριστικά τη διάγνωση, ενώ επί αρνητικού αποτελέσματος, το οποίο δεν αποκλείει τη λοίμωξη, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ορολογική εξέταση για την ανίχνευση των IgM αντισωμάτων εναντίον του ιού Ζίκα (MAC-Elisa ή PRNT).⁴³

Αντίθετα, ασθενείς που προσέρχονται τουλάχιστον δύο εβδομάδες αργότερα από την εμφάνιση της συμπτωματολογίας θα πρέπει να υποβάλλονται μόνο σε ορολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση των IgM αντισωμάτων.^{40,43}

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη και το λόγο κόστους/οφέλους, η rRT-PCR είναι η κατάλληλη διαγνωστική μέθοδος για τα δείγματα ορού που λαμβάνονται μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της κλινικής νόσου, ενώ η ανίχνευση αντισωμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιείται επί αρνητικού αποτελέσματος, ή σε δείγματα που λαμβάνονται αρκετό χρονικό διάστημα μετά την κλινική νόσηση (>2 εβδομάδες).⁴⁰⁻⁴³

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως άλλες ιογενείς λοιμώξεις, κάποιες βακτηριακές, καθώς και τις ρικετσιώσεις.²⁹ Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά, τα διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία καθώς και διαγνωστικές μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνοψίζονται στον πίνακα 3.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη νόσο. Όπως

συμβαίνει και με άλλους φλαβοϊούς που μεταδίδονται με τα κουνούπια, η θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων αυτού του είδους, επικεντρώνεται κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ανάπαυση, χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών και χορήγηση αναλγητικών (π.χ. ακεταμινοφαίνη) για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της νόσου (πυρετός, αρθραλγίες, μυαλγίες).⁴⁴

Χορήγηση ασπιρίνης κι άλλων μη στεροειδών αναλγητικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται, μέχρι να αποκλειστεί η λοίμωξη από Δάγγειο πυρετό, λόγω της πιθανότητας αιμορραγίας. Επίσης, η ασπιρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε παιδιά με οξύ εμπύρετο νόσημα, λόγω του κινδύνου για εμφάνιση συνδρόμου Reye.⁴⁴

ΠΡΟΛΗΨΗ

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμβόλιο για ενεργητική ανοσοποίηση του πληθυσμού ενάντια στον ιό Ζίκα. Ασθενείς που διαμένουν σε ενδημικές περιοχές θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα, όπως πρόληψη τσιμπημάτων από κουνούπια με χρήση ενδυμάτων που καλύπτουν όλο το σώμα, χρήση εντομοαπωθητικών σκευασμάτων, παραμονή σε κλιματιζόμενους χώρους, τοποθέτηση προστατευτικών σπών σε πόρτες και παράθυρα, απομάκρυνση δοχείων με στάσιμα νερά (κουβάδες, γλάστρες, ζαρντινιέρες).⁴⁵⁻⁴⁹

Αντρες με διαπιστωμένη λοίμωξη από τον ιό Ζίκα θα πρέπει να αποφεύγουν τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την κλινική νόσηση. Γυναίκες με διαπιστωμένη λοίμωξη θα πρέπει να αποφεύγουν τη σεξουαλική επαφή για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.⁵⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika Virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509-20.
2. Dick GW. Zika Virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Med Hyg* 1952; 46:521-34.
3. Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 375:294-5.
4. Center for Disease Control and Prevention. Zika Virus 2017; <http://www.cdc.gov/zika/>. Accessed 4 Mar 2017.
5. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers A et al. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 374:1552-63.

6. MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954; 48:139-45.
7. Armstrong N, Hou W, Tang Q. Biological and historical overview of Zika virus. *World J Virol* 2017; 6:1-8.
8. World Health Organization. Emergencies: The history of Zika Virus. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/> Accessed on March 5, 2017.
9. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas – Yet another Arbovirus Threat. *N Engl J Med* 2016; 374:601-4.
10. Chen LH, Hamer DH. Zika virus: Rapid Spread in the Western Hemisphere. *Ann Intern Med* 2016; 164:613-5.
11. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2536-43.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus disease in the United States, 2015-2016. <http://www.cdc.gov/zika/geo/united-states.html> Accessed on March 5, 2017.
13. Centers for Disease Control and Prevention. CDC supporting Texas investigation of possible local Zika transmission. <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/p1128-zika-texas.html> Accessed on March 5, 2017
14. Hamer DH, Barbre KA, Chen LH et al. Travel-associated Zika Virus Disease Acquired in the Americas through February 2016: A GeoSentinel Analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166:99-108
15. Lee CT, Vora NM, Bajwa W et al. Zika Virus Surveillance and Preparedness – New York City, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:629-35.
16. Musso D, Nhan T, Robin E et al. Potential for Zika Virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19:1-3.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Transmission. <http://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html> Accessed on March 5, 2017.
18. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG et al. Evidence for Transmission of Zika Virus by platelet transfusion. *N Engl J Med* 2016; 375:1101-3.
19. Murray KO, Gorchakov R, Carlson AR et al. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole blood. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:99-101.
20. Suy A, Sulleiro E, Rodó C et al. Prolonged Zika Virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. *J Clin Virol* 2016; 77:69-70.
21. Bingham AM, Cone M, Mock V et al. Comparison of Test results for Zika Virus RNA in Urine, Serum, and Saliva specimens from persons with travel-associated Zika Virus Disease – Florida 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:475-8.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: For Health Care Providers: Clinical Evaluation and Disease. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/clinicalevaluation.html> Accessed on March 5, 2017.
23. Brasil P, Calvet GA, Siquira AM et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10:e0004636.
24. Derrington SM, Cellura AP, McDermott LE et al. Mucocutaneous Findings and Course in an adult with Zika virus infection. *JAMA Dermatol* 2016; 152:691-3.
25. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *Lancet* 2016; 387:939-40.
26. He A, Brazil P, Siqueira AM. The emerging Zika virus threat: A guide to dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2016 Dec 29 [Epub ahead of print].
27. Singh RK, Atanelov Z, Aabodi N et al. A quick review of the cutaneous findings of the Zika Virus. *Dermatol Online* 2016; 22:7.
28. Brasil P, Calvet GA, de Souza RV et al. Exanthema associated with Zika virus infection. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:866.
29. Keighley CL, Saunderson RB, Kok J et al. Viral exanthems. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:139-50.
30. Andersen LK, Azulay-Abulafia L, Davis MD. Zika virus: skin is commonly involved. *Int J Dermatol* 2017; 56:84-86.
31. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016; 387:1531-9.
32. Michales S, Herrmann C, Poullain P et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016; 387:1481.
33. Carreaux G, Maquart M, Bedet A et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016; 374:1595-6.
34. Rozi B, Najioullah F, Signate A et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill* 2016; 21:16.
35. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:59-62.
36. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA et al. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016; 374:1981-7.
37. Cragan JD, Mai CT, Petersen EE et al. Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection – Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:219-22.
38. Suwanmanee S, Luplertlop N. Dengue and Zika viruses: lessons learned from the similarities between these Aedes mosquito-vectored arboviruses. *J Microbiol* 2017; 55:81-9.
39. Eppes C, Rac M, Dunn J et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: Key Concepts to Deal with an Emerging Epidemic. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:209-25.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: For Health Care Providers: Diagnostic Testing. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostics.html> Accessed on March 5, 2017.
41. Driggers RW, Ho C-Y, Kohonen EM et al. Zika virus infec-

- tion with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2142-51.
42. Announcement Guidance for U.S. Laboratory Testing for Zika Virus Infection: Implications for Health Care Providers. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1304.
43. St George K, Sohi IS, Dufort EM et al. Zika virus testing considerations: lessons learned from the first 80 Real-time RT-PCR positive cases diagnosed in New York State. *J Clin Microbiol* 2017; 55:535-44.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Symptoms, Diagnosis and Treatment. <http://www.cdc.gov/zika/symptoms/index.html> Accessed on March 5, 2017.
45. Olson CK, Iwamoto M, Perkins KM et al. Preventing Transmission of Zika Virus in Labor and Delivery Settings Through Implementation of Standard Precautions – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 290-92.
46. Esu E, Lenhart A, Smith L et al. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systemic review. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 619-31.
47. Banks SD, Murray N, Wilder-Smith A et al. Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: a review on effectiveness and safety. *Med Vet Entomol* 2014; 28:14-25.
48. Manrique-Saide P, Che-Mendoza A, Barrera-Perez M et al. Use of insecticide-treated house screens to reduce infestations of dengue virus vectors, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:308-11.
49. Reiter P, Lathrop S, Bunning M et al. Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:86-89.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Prevention. <http://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html> Accessed on March 5, 2017.

Αλληλογραφία: Γ. Θεοδοσίου

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Δερματολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Λ. Βαλσαμάκη, Τ.Κ. 54629, Θεσσαλονίκη

E-mail: gregtheodosiou@yahoo.com

Xamiol®

calcipotriol / betamethasone dipropionate



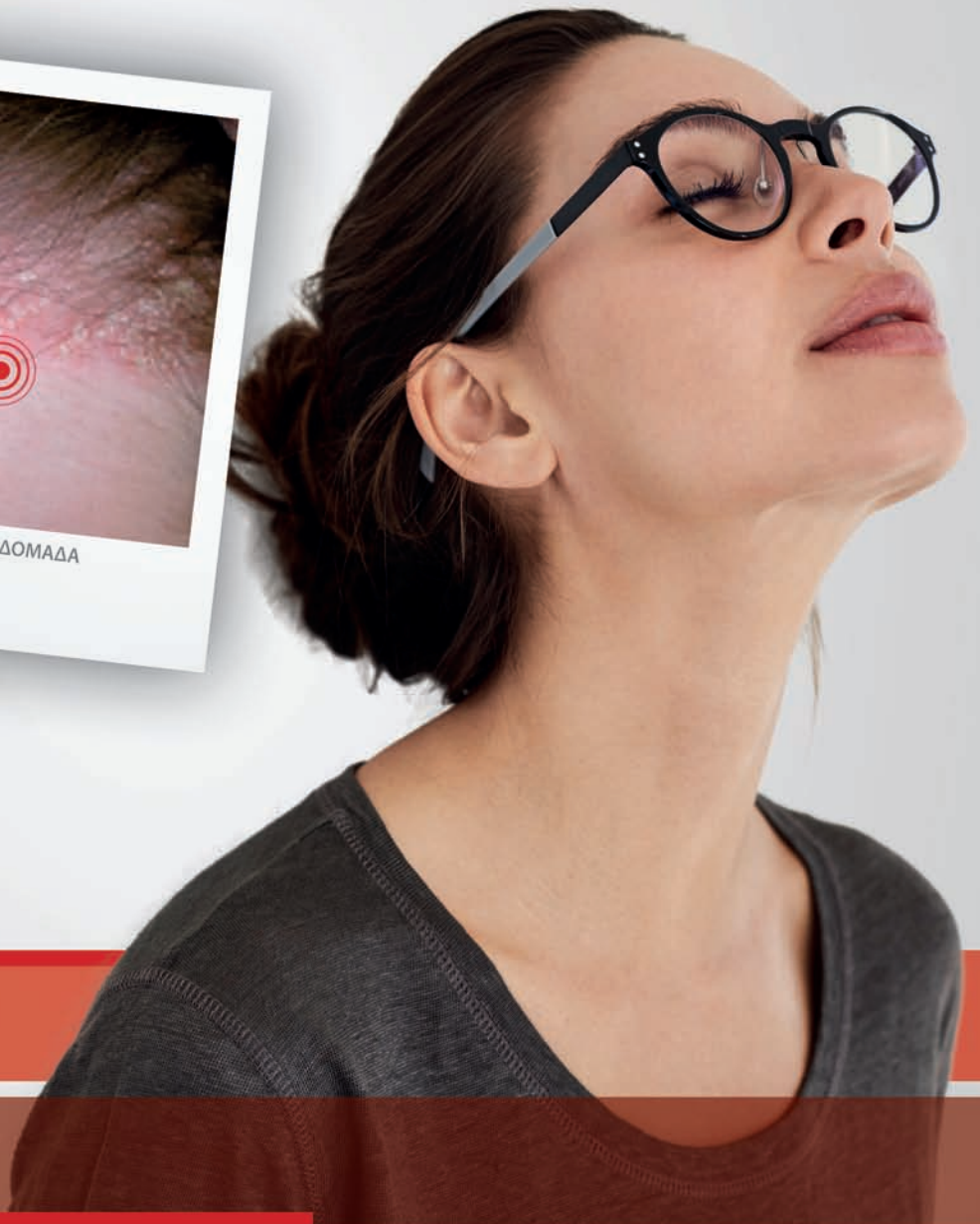
Κλινική ανταπόκριση
από την **1^η εβδομάδα** θεραπείας



ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ



LEO®

ΛΕΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λεωφόρος Κύμης και Σενέκα 10, 14564 Κηφισιά, Τηλ: 212 222 5000, Fax: 2106834342 <http://leo-pharma.gr>

Daudén E. et al., Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 May;28 Suppl 2:22-32.
Jemec G. B. E. et al., A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, doubleblind, controlled trial, J Am Acad Dermatol. 2008 Sep;59(3):455-63.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΊΔΥΤ © LEO copyright XAMIOL AUG2017 MAT-11366 ALL TRADEMARKS MENTIONED ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP



Xamiol®

calcipotriol / betamethasone dipropionate

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Xamiol 50 micrograms/0.5 mg/g γέλη 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα γραμμικό γέλης περιέχει 50 μικρογραμμάρια καλσιποτριόλη (ως μονοαιθέρι) και 0.5 mg βηταμεθαζόν (ως διπροπιονάτιο). Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Butylhydroxytoluene (E321) 160 μικρογραμμάρια / γραμμικό γέλης Για την πλήρη κατάληξη των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Γέλη. Μια σφραγισμένη, άσπρη έως ελαφρώς υπόλευκη γέλη. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Τοπική θεραπεία της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής σε ενήλικες. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η δόσολογία του Xamiol γέλης πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες. Εάν είναι απαραίτητο να συνεχιστεί ή να επαναληφθεί η θεραπεία μετά από αυτή την περίοδο, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μετά από ιατρική αξιολόγηση και κάτω από τακτική ιατρική παρακολούθηση. Όταν γίνεται χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη, η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g. Η συνολική επάρκεια της υπό θεραπεία περιοχής με φαρμακευτικό προϊόντα που περιέχουν καλσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%. (βλέπε παράγραφο 4.4). Όλες οι προσβεβλημένες περιοχές του τριχωτού της κεφαλής μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία με Xamiol γέλη. Συνήθως μία ποσότητα μεταξύ 1 g και 4 g ανά ημέρα είναι επαρκής για τη θεραπεία του τριχωτού της κεφαλής (1-4 g ανταποκρίνεται σε ένα κουταλάκι του γλυκού). **Ειδικές ομάδες πληθυσμού** **Νεογνά και ημιανία βλακώδη** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Xamiol γέλης σε ασθενείς με σοβαρή νεογνική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπαιτικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Xamiol γέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 12 έως 17 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 1.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόσολογία. **Τρόπος χορήγησης** Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται πριν από τη χρήση και να Xamiol γέλη εφαρμόζεται στην πάχυνση περιοχή. Η Xamiol γέλη πρέπει να εφαρμόζεται απ' ευθείας στο πρόσωπο ή στα μάτια. Το χέρι πρέπει να πλένεται μετά τη χρήση. Προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερο αποτέλεσμα, συνιστάται να μην λούσετε τα μαλλιά αμέσως μετά την εφαρμογή της Xamiol γέλης. Η Xamiol γέλη πρέπει να παραμείνει στο τριχωτό της κεφαλής κατά τη διάρκεια της νύκτας ή κατά τη διάρκεια της ημέρας. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Η Xamiol γέλη αντενδείκνυται στη ερυθρόδερμη, σφοδρατική και φυλκτανώδη ψωρίαση. Εξ' αιτίας της περιεκτικότητας της σε καλσιποτριόλη, η Xamiol γέλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4). Λόγω της περιεκτικότητας της σε κορτικοστεροειδή, η Xamiol γέλη αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Ισχυρές βλάβες του δέρματος (π.χ. από έρπητα ή από ανεμοβλογιά), μυκητιασικές ή βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις, παρασιτικές λοιμώξεις, δερματικές εκδηλώσεις συγγενή με ψωρίαση, περιτομιακή φλεγμονή, στροφαίο δέρμα, στροφιακές ραβδώσεις, ελκυστικές δερματικές φλύκτες, γήθηση, κοπή ακμή, ροδόχου ακμή, ροδόχου νόσο, έκζεμα πλάγιος (βλ. παράγραφο 4.4). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα** Η Xamiol γέλη περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η ούρηση της Xamiol γέλης σε άλλα στεροειδή. Αντενθίμτες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φλοισονεπιδιόλου όδου ή επίδραση στην μεταβολικό έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη ή μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περίεξη γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή σε μεγάλες επιφανείες δέρματος με βλάβες ή σε στυγές βλεννογονικές ή στις πτυχές του δέρματος, γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε μια μελέτη σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και με εκτεταμένη ψωρίαση του σώματος οι οποίοι χρησιμοποιούσαν ένα συνδυασμό με υψηλές δόσεις Xamiol γέλης (εφαρμογή στο τριχωτό της κεφαλής) και υψηλές δόσεις Dononex® αλοιφής (εφαρμογή στο σώμα), οι 5 από τους 32 ασθενείς παρουσίασαν ορισκή μείωση της ανταπόκρισης της κορτιζόλης στην οπιοκρυσταλλοποιημένη ορμόνη (ACTH) μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). **Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου** Εξ' αιτίας της περιεκτικότητας σε καλσιποτριόλη, αν ξεπεραστεί η μέγιστη ημερήσια δόση (15 g), μπορεί να εμφανιστούν υπερσβεστωσιμια. Το ασβέστιο του ορού επηρεάζεται στο φυσιολογικό εύρος της θεραπείας δόσεων. Ο κίνδυνος υπερσβεστωσιμιας είναι ελάχιστος όταν ακολουθούνται οι σχετικές με την καλσιποτριόλη υποδείξεις. Πρέπει να αποφεύγεται θεραπεία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με σπασμικό σύνδρομο. (βλέπε παράγραφο 4.2). **Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις** Η Xamiol γέλη περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η ούρηση της Xamiol γέλης σε άλλα στεροειδή στην ίδια περιοχή. Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στο κορτικοστεροειδή. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε αυτές τις περιοχές. Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για να αποφεύγει την εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά στο πρόσωπο, το στόμα και τα μάτια. Το χέρι πρέπει να πλένεται μετά από κάθε εφαρμογή για να αποφεύγει η κατά λάθος μεταφορά σε αυτές τις περιοχές. **Συνυπάρχουσες λοιμώξεις του δέρματος** Όταν οι βλάβες υποστούν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Οστόσο, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3). **Διακοπή της θεραπείας** Κατά τη διάρκεια της ψωρίασης, η Xamiol γέλη πρέπει να διακοπεί με κορτικοστεροειδή μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φυλκτανώδους ψωρίασης ή rebound αντιδράσεων όταν διακοπεί η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο η ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να συνεχιστεί για μια χρονική περίοδο μετά το πέρας της αγωγής. **Μακροχρόνια χρήση** Με τη μακροχρόνια χρήση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων των κορτικοστεροειδών. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών. (βλέπε παράγραφο 4.8). **Μη τεκμηριωμένη χρήση** Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της Xamiol γέλης στη στυγονοειδή ψωρίαση. **Ταυτόχρονη θεραπεία και υπερβολική έκθεση Η Dononex® αλοιφή** για βλάβες ψωρίασης του σώματος έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με Xamiol γέλη για ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, αλλά υπάρχει περιορισμένη εμπειρία συνδυασμού Xamiol με άλλα τοπικά αντιψωριαστικά προϊόντα στην ίδια περιοχή. Τα άλλα αντιψωριαστικά φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται συστηματικά ή με φωτοαγωγή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xamiol γέλη συνιστάται οι ιατροί να συμβουλεύουν τους ασθενείς να περιορίσουν ή να αποφύγουν την υπερβολική έκθεση είτε στο φυσικό είτε στο τεχνητό ηλιακό φως. Τοπικά η καλσιποτριόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με υπερβολική ακτινοβολία μόνο εάν ο ιατρός και ο ασθενής κρίνουν ότι το πιθανό όφελος υπερέχει των πιθανών κινδύνων. (βλέπε παράγραφο 5.3). **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα** Η Xamiol γέλη περιέχει butylhydroxytoluene (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής), ή ερυθρότητα των οφθαλμών και των βλεννογονικών. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με Xamiol. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Εγκυμοσύνη** Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της Xamiol γέλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λγότερες από 300 εκβασίες εγκυμοσύνης) δεν έχουν αποκαλύψει συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη, που γεννήθηκαν από γυναίκες, οι οποίες, κατά την κύηση υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο ενδομήτριος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Συνενώς, κατά την κύηση, η Xamiol γέλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η πιθανή ωφέλεια, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο. **Θηλασμός** Η βηταμεθαζόν περνά στο μητρικό γάλα, αλλά, σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται απίθανο να υπάρχει κίνδυνος για ανεπιθύμητη ενέργεια στο βρέφος. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της καλσιποτριόλης στο μητρικό γάλα. Η Xamiol γέλη πρέπει να αντανανωφεται με προορη σε γυναίκες που θηλάζουν. **Ναυπημητες** Μελέτες σε αρουροισες με από το στόματος δόσεις καλσιποτριόλης ή διπροπιονάτιο βηταμεθαζόν δεν κατέδειξαν βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Η Xamiol γέλη δεν έχει καμία ή έχει ολιγοήμερη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Ο υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκριτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες με και χωρίς αντιψωριαστική. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι ο κνησμός. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεχωριστά με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας, συχνότητες εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Πολύ συχνές > 1/10 Συχνές > 1/100 έως < 1/10 Οχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100 Σπάνιες > 1/10.000 έως < 1/1.000 Πολύ σπάνιες < 1/10.000

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Οχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100	Λοιμωξη του δέρματος*, Θυλακίτις.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες > 1/10.000 έως < 1/1.000	Υπερευαίσθησία.
Οφθαλμικές διαταραχές	
Οχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100	Ερυθρότητα των οφθαλμών.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές > 1/100 έως < 1/10	Κνησμός.
Οχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100.	Επιδυνάμωση της ψωρίασης. Δερματίτιδα. Ερύθημα. Εξάνθημα**, Ακμή. Αιθμία καούσου του δέρματος. Ερεθισμός του δέρματος.
Σπάνιες > 1/10.000 έως < 1/1.000.	Ραβδώσεις του δέρματος. Απολέπιση του δέρματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Οχι συχνές > 1/1.000 έως < 1/100	Πόνος στο σημείο εφαρμογής*** Rebound αντίδραση.
Σπάνιες > 1/10.000 έως < 1/1.000	

*Λοιμώξεις του δέρματος συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών, μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων του δέρματος έχουν αναφερθεί. *** Έχουν αναφερθεί διάφορα τύποι εξανθημάτων αντιδράσεων όπως ερυθριώματα και φυλκτανώδη εξάνθημα ** Αιθμία καούσου με πιθανό συνδυασμό πόνου στο σημείο εφαρμογής. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με τη φαρμακολογική κατηγορία της καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόν αντίστοιχα: Καλοήγηθη Διανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβανομένων αντιδράσεων στο σημείο εφαρμογής, κνησμός, δερματικό ερεθισμό, αιθμία καούσου και κνησμός, έρπητο, ερύθημα, εξάνθημα, δερματίτιδα, έκζεμα, επιδυνάμωση της ψωρίασης, φωτοαίσθησιμη και αντιδράσεις υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοίδηματος και οιδήματος του προσώπου. Μετά από τοπική χρήση πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις που προκαλούν υπερσβεστωσιμια ή υπερσβεστωσιμια (βλέπε παράγραφο 4.4). **Βηταμεθαζόν (ως διπροπιονάτιο)** Μετά από τοπική χρήση μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εφαρμογής, όπως ακροαφία του δέρματος, τελαγγεκτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερηθμία, περιτομιακή δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, στυγονοειδής λοίμωξη και κολμοειδή κέγχρη. Κατά τη διάρκεια της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φυλκτανώδους ψωρίασης. Σε ενήλικες είναι σπάνιες οι συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται σε τοπική χρήση κορτικοστεροειδών, ωστόσο, μπορεί να είναι σοβαρές. Μπορεί να εμφανισθούν καταστολή του φύλου των επιπεφυκίδων, καταρράκτης, λυμώδης, επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Οι συστηματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν πιο συχνά, όταν το προϊόν εφαρμοστεί με κλειστή περίεξη (πλαστική, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφανείες και κατά τη

δράσει μακροχρόνιας θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Δεν έχουν παρατηρηθεί νέα ανεπιθύμητα γεγονότα και νέες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε 109 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής με θεραπεία Dononex® γέλη για 8 εβδομάδες. Οστόσο, λόγω του μεγέθους των μελετών, δεν μπορεί να διεξαχθεί οριστικό συμπέρασμα σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της Dononex® γέλης σε εφήβους σε σύγκριση με αυτό των ενηλίκων. Βλέπε παράγραφο 5.1. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδών κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συγεί παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με τον εθνικό συστήματος αναφοράς. Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα Τηλ: +30 21 3204380/337 Φαξ: +30 21 06549585 Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **4.9 Υπερδοσολογία** Χρήση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ραβδίου του ορού, η οποία υποφέρει ανά διακοπή η θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπερσβεστωσιμιας περιλαμβάνουν πλοαυρία, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία, ηπαιτική και κώμα. Υπερβολικά μακροχρόνια χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστείλει τη λειτουργία του άξονα υπόφυσης - επινεφριωδών με αποτέλεσμα δευτερογενή ανεπάρκεια επινεφριωδών, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Σε τέτοιες περιπτώσεις ενδεικνύεται η αμνηστιακή θεραπεία. Σε περιπτώσεις χρόνιας νόσωσης, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί βολικά. Έχει αναφερθεί εξ' αιτίας της κακής χρήσης ενός ασθενούς με εκτεταμένη ερυθρόδερμη ψωρίαση σε θεραπεία με 240 g Dononex® αλοιφής εβδομαδιαίως (που ανταποκρίνεται σε μια ημερήσια δόση περίπου 34 g) για 5 μήνες (μέγιστη συνιστώμενη δόση 15 g ημερησίως) ανεπιθύμητο σύνδρομο Cushing κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στη συνέχεια φυλκτανώδη ψωρίαση καθώς απότομη διακοπή της θεραπείας. 5. **ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ** 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοκινητική Φαρμακοκινητική Αντιψωριαστική. Άλλα αντιψωριαστικά για τοπική χρήση, Καλσιποτριόλη, συνδυασμό. Κωδικός ATC: D05AX52 Η καλσιποτριόλη είναι ένα ανάλογο της βιταμίνης D. Σύμφωνα με την in vitro δεδομένα, η καλσιποτριόλη ελαττώνει τη διαφοροποίηση και καταστέλλει την υπερεκρυσταλλοποίηση των επιπεφυκικών κυττάρων. Αυτό αποτελεί την πρωταρχική βάση για τη δράση της στην ψωρίαση. Όπως άλλα τοπικά κορτικοστεροειδή, η διπροπιονική βηταμεθαζόν έχει αντιημωσυνθετικές, αντικνημωσυνθετικές, αγγειοσυσταλτικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, χωρίς, όμως, να θεραπεύει την υποκείμενη κατάσταση. Με την κλειστή περίεξη, η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί εξαιτίας της αυξημένης διείσδυσης στην κερματική επιφάνεια. Για τον λόγο αυτό, θα αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, ο μηχανισμός της αντιημωσυνθετικής δραστηριότητας των τοπικών στεροειδών είναι άσπρος. Η ανταπόκριση των επιπεφυκικών στην ACTH προσδιορίζεται με τη μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση τόσο του τριχωτού της κεφαλής όσο και του σώματος, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν έως 106 g ανά εβδομάδα συνδυασμού Xamiol γέλης και Dononex® αλοιφής. Ορισκή μείωση της ανταπόκρισης της κορτιζόλης παρατηρήθηκε 30 λεπτά μετά από την πρόκληση της ACTH σε 5 από τους 32 ασθενείς (15.6%) μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων και σε 2 από 11 ασθενείς (18.2%) οι οποίοι συνέχισαν την θεραπεία έως 8 εβδομάδες. Σε όλες τις περιπτώσεις, το επίπεδο κορτιζόλης στον ορό ήταν φυσιολογικό 60 λεπτά μετά από την πρόκληση της ACTH. Στους ασθενείς αυτούς δεν υπήρξε ένδειξη μεταβολής του μεταβολισμού του ασβεστίου. Συνώνως, όσον αφορά την καταστολή του άξονα υποθάλαμο-υπόφυσης (HPA), η παρούσα μελέτη δείχνει κάποιες ενδείξεις ότι οι πολύ υψηλές δόσεις της Xamiol γέλης και Dononex® αλοιφής μπορεί να έχουν μια οξεία επίδραση στον άξονα αυτό (HPA). Η αποτελεσματικότητα από την εφάρμοση χρήση ημερησίως της Xamiol γέλης διερευνηθηκε σε δύο τυχαίοις ομάδες, διπλά-τυφλά, διάρκειας 8 εβδομάδων κλινικές μελέτες, στις οποίες εισήχθησαν συνολικά περισσότεροι από 2.900 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής τουλάχιστον ήμισυ βραστάτης, σύμφωνα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Ερευνητή για τη Βαρίτητα της νόσου (Investigator's Global Assessment-IGA). Τα φάρμακα σύμφωνα ήταν η διπροπιονική βηταμεθαζόν σε φορέα γέλης, η καλσιποτριόλη σε φορέα γέλης και σε μια από τις μελέτες (1) μόνο ο φορέας γέλης, και άλλα χρησιμοποιήθηκαν μια φορά ημερησίως. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το πρωταρχικό κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπιος νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) η Xamiol γέλη ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από τα φάρμακα σύγκριση. Τα αποτελέσματα για τα ταχύτερα έναρξης δράσης, με βάση παρόμοια δεδομένα την εβδομάδα 2, επίσης δείχνει ότι η Xamiol γέλη είναι στατιστικά σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από τα φάρμακα σύγκριση.

% ασθενών με απουσία νόσου ή με πολύ ήπια νόσο	Xamiol γέλη (n=1.108)	Βηταμεθαζόν διπροπιονική (n=1.118)	Καλσιποτριόλη (n=558)	Φορέας γέλης (n=136)
εβδομάδα 2	53.2%	42.8%	17.2%	11.8%
εβδομάδα 8	69.8%	62.5%	40.1%	22.8%

1 Στατιστικά σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη Xamiol γέλη (P<0.001) Σε μια τυχαίοποιημένη, τυφή για τον ερευνητή κλινική μελέτη, όπου περιλάμβανον 312 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής με νόσο τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας (σύμφωνα με την IGA), διερευνηθήκη η χρήση της Xamiol γέλης μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με Dononex Δερματικό διάλυμα δύο φορές ημερησίως για διάστημα έως 8 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το πρωταρχικό κριτήριο ανταπόκρισης (απουσία νόσου ή πολύ ήπιος νόσος σύμφωνα με την IGA την εβδομάδα 8) η Xamiol γέλη ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από το Dononex Δερματικό διάλυμα.

% ασθενών με απουσία νόσου ή με πολύ ήπια νόσο	Xamiol γέλη (n=207)	Dononex Δερματικό διάλυμα (n=105)
εβδομάδα 8	68.6%	31.4%

1 Στατιστικά σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό από τη Xamiol γέλη (P<0.001) Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, μακροχρόνια κλινική μελέτη, όπου περιλάμβανον 873 ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας (σύμφωνα με την IGA), διερευνηθήκη η χρήση της Xamiol γέλης σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη σε φορέα γέλης. Και οι δύο θεραπείες εφαρμόστηκαν μια φορά την ημέρα, με διαιώνουσα χρήση όπου απαιτείται, για διάστημα έως 52 εβδομάδες. Μία επιπλέον ανεξάρτητη δερματολόγος, οι οποίοι δεν ήταν γνώστες των θεραπειών, ταυτοποίησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχομένως σχετίζονται με την μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών στο τριχωτό της κεφαλής. Δεν υπήρξε διαφορά στα ποσοστά των ασθενών, που εκδηλώσαν αυτού του είδους τις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ομάδων θεραπείας (2.6% στην ομάδα της Xamiol γέλης και 3.0% στην ομάδα της καλσιποτριόλης, P=0.73). Δεν αναφερόμενες περιπτώσεις στροφιακής ακμής, το δέρματος. Παιδιατρικός πληθυσμός **Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου** διερευνηθήκαν σε δύο μη ελεγχόμενες ανοικτές μελέτες 8 εβδομάδων που περιελάμβανον συνολικά 109 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής που χρησιμοποιούσαν έως 69 γραμμάρια ανά εβδομάδα Dononex® γέλη. Δεν αναφερόμενες περιπτώσεις υπερσβεστωσιμιας και κλινικά σχετικές αλλαγές σε ασθενείς στα ούρα. Η ανταπόκριση των επιπεφυκικών στην πρόκληση της ACTH μετρήθηκε σε 30 ασθενείς. Ένας ασθενής έδειξε μια μείωση ανταπόκρισης της κορτιζόλης στην πρόκληση της ACTH μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων, η οποία ήταν ήπια, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, και αναστρέψιμη. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Η συστηματική έκθεση στην καλσιποτριόλη και στην διπροπιονική βηταμεθαζόν από τοπική εφαρμογή ήμιας Xamiol γέλης είναι παρόμοια με τη Dononex® αλοιφή σε αρουροισες και χοριδία. Κλινικές μελέτες με ραδιοσημασμένη αλοιφή έδειξαν ότι η συστηματική απορρόφηση της καλσιποτριόλης και της βηταμεθαζόν από τη Dononex® αλοιφή είναι μικρότερη από 1% της δόσης (2.5 g) όταν εφαρμοστεί σε υγιείς δέγμα (625 cm²) επί 12 ορών. Η εφαρμογή σε πλάκες ψωρίασης και με κλειστή περίεξη μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση των τοπικών κορτικοστεροειδών. Η απορρόφηση από δέρμα με βλάβες είναι περίπου 24%. Μετά από συστηματική έκθεση, τα και δύο δραστικά συστατικά – καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόν – μεταβολίζονται ταχέως και εκτεταμένα. Η σύνθεση με πρωτεΐνες είναι περίπου 64%. Ο χρόνος ημίσειας (ωρίς αποβολή) από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 5-6 ορών. Εξ' αιτίας της απώλειας στην δεξιά, η ασπιρίνη μετά από δερματική εφαρμογή είναι διαδικασία πτωχών. Η βηταμεθαζόν μεταβολίζεται ιδιαίτερα στο ήπαρ, αλλά επίσης στους νεφρούς, σε γλυκοκορτικοειδούς και θετικούς εστεράς. Η κύρια οδός απέκκρισης της καλσιποτριόλης είναι μέσω των περιττωμάτων (αρουροισες και χοριδία) και η διπροπιονική βηταμεθαζόν είναι μέσω των ούρων (αρουροισες και ποστικά). Στους αρουροισες, μελέτες κατανομής είναι μέσω ραδιοσημασμένης καλσιποτριόλης και διπροπιονικής βηταμεθαζόν, αυτοί τους, έδειξαν ότι τα νεφρά και το ήπαρ είναι τα υψηλότερα επίπεδα ραδιενέργειας. Τα επίπεδα της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόν ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης σε όλα τα δείγματα αίματος από τους 34 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 4 έως 8 εβδομάδες και με τη Xamiol γέλη και με τη Dononex® αλοιφή για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Ένας μεταβολής της καλσιποτριόλης και ένας της διπροπιονικής βηταμεθαζόν ήταν δυνατόν να μετρηθούν σε ορισμένους από τους ασθενείς. 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφαλεία Μελέτες με κορτικοστεροειδή σε πειραματικά ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπεροοιοποίηση, οκλετικές δόσεις). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με μακροχρόνια από το στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε αρουροισες, συνεξήθησαν παρατεταμένη κύηση και παρατεταμένος και δύσκολος τοκετός. Επιπλέον παρατηρήθηκαν μείωση στην επιβίωση των νεογνών, στο βόρος σώματος και στην αύξηση σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε διαταραχή της γονιμότητας. Η συσχέτιση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη. Μία μελέτη καρδιογενέση του δέρματος με καλσιποτριόλη σε ποστικά και μια από το στόματος μελέτη καρδιογενέση σε αρουροισες έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο. Μελέτες φωτοκαρδιενέση σε ποστικά αναφέρουν ότι η καλσιποτριόλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της υπερδοσολογίας του ασβεστίου σε επίγει οίκους στο δέρμα. Μία μελέτη καρδιογενέση του δέρματος σε ποστικά και μια από το στόματος μελέτη καρδιογενέση σε αρουροισες έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος της διπροπιονικής βηταμεθαζόν για τον άνθρωπο. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη φωτοκαρδιενέση με διπροπιονική βηταμεθαζόν. Σε μελέτες τοξικής αγωγής σε κουνέλια, η Xamiol γέλη προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό και έναν παροδικό ελαφρύ ερεθισμό του οφθαλμού. 6. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** 6.1 Κατάλογος εκδόχων Paraffin, liquid Polyoxypropylene-11 stearyl ether, Castor oil, hydrogenated Butylhydroxytoluene (E321) All-rac-a-tocopherol 6.2 Αναμνηστικός Ελληνικός μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμνησείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. 6.3 Διάρκεια ζωής 2 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες. 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος Μην ψύξετε. Φυλάξτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτείτε από το φως. 6.5 Φύση και συστατικά του περιεχόμενου Φυσιολογικό πολυαιθιλικού υψηλής πυκνότητας με οποίο πολυαιθιλικού χαμηλής πυκνότητας και ραβδό μύια πολυαιθιλικού υψηλής πυκνότητας. Τα φυσιολογικά είναι τοποθετημένα μέσα σε κάλυψη. Μεγάλη συσκευασία: 15, 30, 60 και 2 x 60 g. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις αφορμής σε άλλα φάρμακα ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Η απόλυση πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους υποδείξεις σχετικά με αυτό. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ LEO Pharma A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup, Denmark 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(DI) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ 32859/12-5-2015. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ 23-2-2009/12-5-2015 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 23-6-2015 Αποτομή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του [Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού]: www.eof.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε: ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «KITPINH KAPTA»

Ποιά είναι η διάγνωσή σας

Δελλή Φ-Σ.

Παπαθωμά Σ.

Κουκουθάκη Α.

Λάμπρου Φ.

Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

Κρατική Κλινική ΝΑΔΝΘ - Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

Κρατική Κλινική ΝΑΔΝΘ - Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

Κρατική Κλινική ΝΑΔΝΘ - Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

Κρατική Κλινική ΝΑΔΝΘ - Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκη

Δερματολογικό Ιατρείο, Γενική Κλινική Euromedica, Θεσσαλονίκη

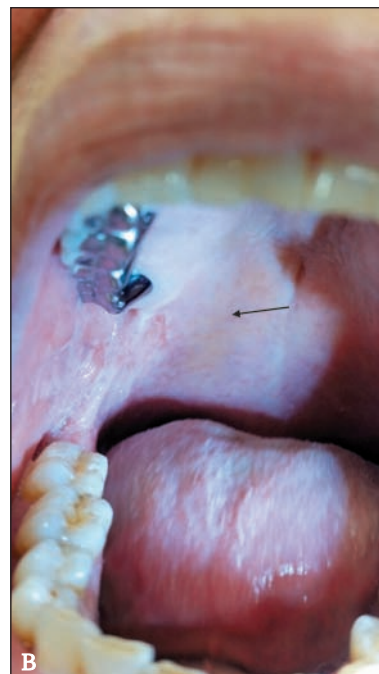
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

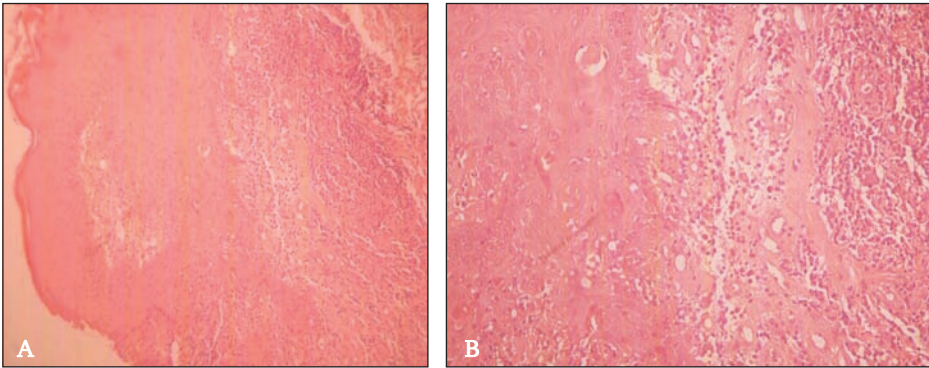
Γυναίκα ηλικίας 57 ετών, λάμβανε την τελευταία διαιτία κυκλοσπορίνη (4-5mg/kg/ημέρα) για την θεραπεία πολλαπλών στοματικών διαβρωτικών πλακών στις παρειές και τα παρίσθημα λόγω της αρχικής κλινικής (Εικόνα 1) και ιστολογικής διάγνωσης ενός διαβρωτικού ομαλού λειχήνα (Εικόνα 2). Το τελευταίο έτος παρουσίασε πολλαπλές πλάκες αλωπεκίας

στο τριχωτό της κεφαλής (Εικόνα 3) και προ εξαμήνου εμφάνισε πολλαπλές ερυθμηματολεπιδώδεις πλάκες στο πρόσωπο (Εικόνα 4) και στο θώρακα. Η δερματοσκοπική εικόνα (Εικόνα 5) και η ιστολογική εξέταση (Εικόνα 6) των δερματικών βλαβών έθεσε την οριστική διάγνωση.

Ο γενικός εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος και ο έλεγχος αντισωμάτων ήταν αρνητικός.

Εικόνα 1 – Α. Πλάκα σαφώς αφορισζόμενη με υπερκερατωσικές λευκές περιοχές και ερύθημα του γειτονικού βλενογόνου, που θυμίζει την εικόνα κηρήθρας. **Β.** Ατροφική πλάκα με σαφή δαντελωτά όρια και ακινωτές περιφερικές γραμμώσεις.





Εικόνα 2 – Α, Β. Λειχπνοειδής ιστολογική εικόνα βλαβών στοματικού βλεννογόνου.



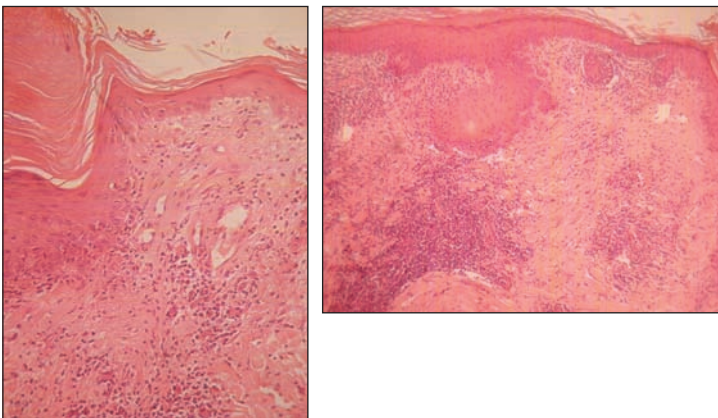
Εικόνα 3 – Πολλαπλές πλάκες αλωπεκίας στο τριχωτό της κεφαλής.



Εικόνα 4 – Ερυθηματολεπιδώδεις πλάκες προσώπου.



Εικόνα 5 – Η δερματοσκοπική εικόνα της βλάβης ράχης ρινός και του τριχωτού κεφαλής. Περιθυλακική λευκωπή άλω, θυλακικά κερατωσικά βύσματα και τελαγγειεκτασίες.



Εικόνα 6 – Η ιστολογική εικόνα μιας βλάβης κορμού – θυλακικό βύσμα, υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας, λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στο θηλώδες και στο δικτυωτό χόριο, γύρω από τα αγγεία και τους τριχικούς θυλάκους.

Ποια είναι η διάγνυσή σας;

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΑΞΙΑ

**HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you[™]



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

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.

Λ.Τ.: 470,94 €

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περιληψη 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

Χρόνιος Δισκοειδής Ερυθηματώδης Λύκος (ΧΔΕΛ)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα στοματικά και τα ρινικά έλκη συμπεριλαμβάνονται στις εκδηλώσεις του χρόνιου δισκοειδούς ερυθηματώδους λύκου (ΧΔΕΛ) και είναι μια από τις συχνότερες εκδηλώσεις του νεανικού συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ).^{1,2} Το ενάνθημα του ΧΔΕΛ συμπεριλαμβάνει μια ποικιλία βλαβών που κατατάσσονται σε ειδικές και μη ειδικές (Πίνακας 1).

Η τυπική εικόνα του ΧΔΕΛ στο στοματικό βλεννογόνο χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών λευκωπών βλατίδων, με κεντρικό ερύθημα, και μια περιφερική περιοχή με ακτινωτές λευκές γραμμώσεις και τελαγγειεκτασίες,³ μια εικόνα που ταυτίζεται με το ομαλό λειχήνα του στοματικού βλεννογόνου (δικτυωτές βλάβες συνήθως ανώδυνες, με ερυθηματώδεις, ατροφικές ή ελκωτικές περιοχές ή κηρώδεις μικρές περιοχές με ερυθρή περιφέρεια). Ακόμα και

η ιστολογική εικόνα μπορεί να είναι ίδια. Τα βασικά ιστοπαθολογικά στοιχεία του ΧΔΕΛ/ΣΕΛ στο στοματικού βλεννογόνου είναι η λειπνοειδής λεμφοκυτταρική διήθηση που συνδυάζεται με εν τω βάθει και περιαγγειακές διηθήσεις, ένα επιθήλιο όπου περιοχές με ακάνθωση εναλλάσσονται με ατροφικές περιοχές, και τις εστίες με υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας να αποτελούν το πιο σταθερό εύρημα.^{3,4}

Τις περισσότερες φορές τα στοματικά έλκη έπονται ή εμφανίζονται συγχρόνως του εξανθήματος του ΧΔΕΛ. Όταν όμως τα στοματικά έλκη προηγούνται του δερματικού εξανθήματος του λύκου, η παρόμοια κλινική και ιστολογική εικόνα με τον λειχήνα δυσχεραίνει την διαφορική διάγνωση. Τα ιστολογικά κριτήρια υπέρ του λύκου είναι: η λειπνοειδής βλεννογονίτιδα (lichenoid mucositis) με υπερ-ορθοκεράτωση και/ή παρακεράτωση, η υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας με ομοιογενοποίηση και πάχυνση, λέπτυνση ή κατά τόπους καταστροφή της (αλλαγές που αναδεικνύονται με τη χρώση PAS), και εστια-

Τα χαρακτηριστικά του ενανθήματος του λύκου			
Ταξινόμηση	Τύπος	Εντόπιση	Κλινικά χαρακτηριστικά
Έλκη στοματικού βλεννογόνου χαρακτηριστικά του λύκου	Ερυθηματώδες έλκος του ουρανίσκου	Μασηπτικός βλεννογόνος, ειδικά στη σκληρή υπερώα	Ανώδυνα, μονήρη ή πολλαπλά ερυθηματώδη έλκη
	Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος (ΕΛ) της στοματικής κοιλότητας	Καλυπτικός βλεννογόνος	Ατροφικές πλάκες με λευκές ακτινωτές γραμμώσεις και τελαγγειεκτασίες, επώδυνες
	Πλάκες δίκην μελισσοκρήθρας	Καλυπτικός και μασηπτικός βλεννογόνος	Χρόνιες, σαφώς αφοριζόμενες ερυθηματώδεις πλάκες με λευκή δαντελωτή υπερκεράτωση
	Μυρμηκιάδης ΕΛ	Καλυπτικός βλεννογόνος	Επηρεμένες, έντονα κερρατωσικές πλάκες
Μη ειδικά έλκη στοματικού βλεννογόνου	Αφθώδη έλκη	Καλυπτικός βλεννογόνος	Λευκοκίτρινα επώδυνα έλκη με ερυθηματώδη περιφερική άλω
	Συγχειλίτιδα	Βλεννογόνος των εσωτερικών επιφανειών των χειλέων και των παρειών (ειδικά το κάτω χείλος)	Μικρές ή διάχυτες ερυθηματώδεις περιοχές, οιδηματώδη χείλη, ή εφελκιδωποιημένα επώδυνα έλκη



Εικόνα 7 – Πλήρης υποχώρηση του ενανθήματος και του εξανθήματος μετά την χορήγηση του ανθελονοσιακού.

κή και περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση κυρίως από TCD4(+) λεμφοκύτταρα.^{3,4}

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ του λύκου και του λειχήνα είναι σημαντική από θεραπευτική άποψη. Η θεραπευτική δράση της κυκλοσπορίνης στην θεραπεία δερματικών βλαβών του λύκου αμφισβητείται, ενώ για τον λειχήνα με εντόπιση στους βλεννογόνους, συμπεριλαμβάνεται πλέον στους θεραπευτικούς αλγόριθμους.⁵

Στην περίπτωση που σας παρουσιάζουμε, η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης 200mg μια φορά την ημέρα έφερε σημαντική βελτίωση τόσο του εξανθήματος, όσο και του ενανθήματος σε λίγες εβδομάδες μετά την έναρξή της (Εικόνα 7).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T, et al. Oral ulcers in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol* (2017); <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0286-9>.

2. Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin* (2016); doi: 10.1016/j.reuma.2016.10.011.
3. Ranginwala A, Chalishazar MM, Panja P, et al. Oral discoid lupus erythematosus: a study of twenty-one cases. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16(3):368-73.
4. Lourenco SV, de Carvalho FRG, Boggio P et al. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol* 2007; 34(7):558-64.
5. Lore B, Saraceno R, Poladas G, et al. Oral lichen planus: therapy and phenotype. *G Ital Dermatol Venereol* 2016; Epub ahead of print.

Αλληλογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δελφών 124
54643 Θεσσαλονίκη
E-mail: ioannalefaki@yahoo.gr

Πολύ ξηρό ερεθισμένο δέρμα με τάση ατοπίας.

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ

ΛΙΡΙΚΑΡ STICK AP+

NEO

Το 1^ο stick για άμεση ανακούφιση από το αίσθημα κνησμού¹.

ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΣΤΙΓΜΗ. ΟΠΟΥΔ

Συμπληρωματική φροντίδα με δραστικά συστατικά που εξασφαλίζουν:

- Ανακούφιση από τον κνησμό²
Madecassoside
- Άμεση καταπράυνση
Εκχ. Βουτυρόσπερμου - Έλαιο Κανόλη
- Πρόληψη των επιμολύνσεων στη σύνθεση
Γλυκονικός Ψευδάργυρος - Χαϊκός - Μαγγάνις
- Επαναφορά του δερματικού φραγμού
Aqua Posae Filiformis

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΟΣΕΣ ΦΟΡΕΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ

- > Πρόσωπο και σώμα
- > Βρέφη, παιδιά, ενήλικες



ΠΡΟΣΩΠΟ



ΠΑΛΛΑΜΕΣ



ΑΓΚΩΝΕΣ / ΧΕΡΙΑ



ΓΟΝΑΤΑ / Γ

ΙΔΑΝΙΚΟ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΙΔΙΑ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

- > Συμβάλλει στην αυτονομία τους



1: Πρωτόκολλο 52 παιδιά και ενήλικες με έντονη ξηρότητα και δέρμα με τάση για κνησμό.
2: Κλινική μελέτη με 80 παιδιά (3-12 ετών).
Χρήση: 2 φορές την ημέρα

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

**Βασιολής Ε.
Ιωαννίδης Δ.**

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

1. Η μπαριστινίμπη (baricitinib) βελτιώνει την κλινική εικόνα σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα

Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση της κλινικής εικόνας, τόσο κατά την εκτίμηση των ιατρών, όσο και από τις αναφορές των ασθενών, μετά από συνδυαστική θεραπεία με μπαριστινίμπη και τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδούς σε σύγκριση με την απλή εφαρμογή μόνο τοπικών κορτικοστεροειδών.

Τα δεδομένα αυτά προκύπτουν από μία μελέτη φάσης 2, η οποία συμπεριέλαβε α) 38 ασθενείς που τους χορηγήθηκαν 4 mg μπαριστινίμπης (Olmiant, EliLilly) σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS), β) 37 ασθενείς που έλαβαν 2 mg μπαριστινίμπης μαζί με TCS και γ) 49 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με TCS. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν οι παραπάνω θεραπείες για 16 εβδομάδες και αξιολογήθηκαν ως προς τη βαρύτητα της νόσου με τη χρήση του δείκτη EASI-50.

Μείωση μεγαλύτερη από το 50% της βαρύτητας της νόσου εμφανίστηκε στο 61% των ασθενών της ομάδας των 4 mg μπαριστινίμπης και στο 37% των ασθενών που ήταν στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με TCS ($p < 0.05$). Επίσης το 57% των συμμετεχόντων στη δεύτερη ομάδα ασθενών, που έλαβαν τη δόση των 2 mg μπαριστινίμπης, έφτασε στο στόχο EASI-50, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με TCS ($p = 0.065$).

Στις 4 εβδομάδες, το 68% των ασθενών στην ομάδα των 4 mg και το 62% των ασθενών στην ομάδα των 2 mg μπαριστινίμπης έφθασε στο σημείο EASI-

50 σε σύγκριση με το 16% αυτών που έλαβαν μόνο TCS ($P < 0.001$). Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από τη θεραπεία ήταν 71% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 4-mg μπαριστινίμπης, 46% μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία με 2 mg μπαριστινίμπης και 49% για αυτούς που έλαβαν θεραπεία μόνο με TCS. Τα πιο κοινά ανεπιθύμητα συμβάντα για την ομάδα της μπαριστινίμπης 4 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η ρινοφαρυγγίτιδα, η κεφαλαλγία και η αύξηση ορισμένων εργαστηριακών παραμέτρων, όπως η κρεατινική φωσφοκινάση.

Ένα σημαντικό στοιχείο σε αυτή τη μελέτη είναι ότι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν προηγουμένως αποτύχει στη θεραπεία με τοπικό κορτικοστεροειδές μέσης ισχύος που εφαρμόστηκε για τέσσερις εβδομάδες, για να μπορέσουν να τυχαιοποιηθούν στη συνέχεια.

Η μπαριστινίμπη είναι ένας αναστολέας της κινάσης του Ιανού (JAK) που χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα για την αντιμετώπιση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων. Έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή τον Φεβρουάριο του 2017. Τον Απρίλιο του 2017, το FDA ζήτησε πρόσθετα δεδομένα για τον προσδιορισμό των κατάλληλων δόσεων και για την επιβεβαίωση της ασφάλειας του φαρμάκου.

Guttman-Yassky E, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple dose study. Presented at: European Academy of Dermatology and Venereology Annual Congress; Sept. 13-17, 2017; Geneva.

2. Διαταραχές συμπεριφοράς και δερματολογικές εκδηλώσεις

Η τριχοιλλομανία, η προκλητή δερματοπάθεια και η ονυχοφαγία μπορεί να είναι εκδηλώσεις μίας μόνο υποκείμενης διαταραχής ή πρόκειται για ξεχωριστές οντότητες;

Παρά το γεγονός ότι η ταξινόμηση DSM-5 συνδέει την τριχοιλλομανία και την προκλητή δερματοπάθεια (νέος όρος: δερμαυλλομανία – skin picking) με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, παραμένουν ερωτηματικά σχετικά με το εάν αυτές οι δύο οντότητες μαζί με τη σοβαρή ονυχοφαγία είναι ξεχωριστές παθήσεις ή μία μόνο διαταραχή και αν σχετίζονται με άλλες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από μια διαδικτυακή έρευνα που αφορούσε τις παραπάνω «συνήθειες», οι Ούγγροι ερευνητές μελέτησαν έναν πληθυσμό 2501 συμμετεχόντων (66% γυναίκες), από τους οποίους το 60% ανέφεραν τουλάχιστον μία προσπάθεια ονυχοφαγίας (19% την περασμένη εβδομάδα, πριν την έναρξη της έρευνας), το 50% ανέφερε τη δερμαυλλομανία (27% την περασμένη εβδομάδα) και το 33% ανέφερε την τριχοιλλομανία (17% την περασμένη εβδομάδα). Το 15% των συμμετεχόντων στη μελέτη ανέφερε και τις τρεις διαταραχές, το 68% ανέφερε δύο από τις τρεις συμπεριφορές και το 18% δεν ανέφερε καμία από τις τρεις συμπεριφορές. Η συνύπαρξη της τριχοιλλομανίας με τη δερμαυλλομανία ήταν 29%, της ονυχοφαγίας με την δερμαυλλομανία ήταν 21%, και της τριχοιλλομανίας με την ονυχοφαγία ήταν 13%.

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν επίσης για την παρορμητικότητά τους, για την ύπαρξη χαρακτηριστικών μεταιχμιακής διαταραχής προσωπικότητας, για άλλα ψυχοπαθολογικά χαρακτηριστικά (εξετάστηκαν για συμπτώματα εννέα βασικών καταστάσεων) και για ενδεχόμενη απώλεια της αυτοεκτίμησης. Τα ευρήματα πολλών αναλυτικών μοντέλων πρότειναν ότι ένας ενδογενής παράγοντας «παθολογικής περιποίησης» του δέρματος, συμπεριλαμβάνει και τις τρεις συμπεριφορές που σχετίζονται με τον τραυματισμό του δέρματος, των ονύχων και των τριχών. Με μερικές διαφορές μεταξύ των συμπεριφορών των ατόμων, αυτές οι διαταραχές συνοδεύτηκαν από την παρορμητικότητα, την ψυχιατρική κατάθλιψη και την ενδεχόμενη έλλειψη αυτοεκτίμησης (με αυτή τη σειρά), αλλά όχι από τα χαρακτηριστικά οριακής (μetailχμιακής) διαταραχής προσωπικότητας.

Σχόλιο Joel Yager, MD

Μέσα στους περιορισμούς της συγκεκριμένης μελέτης, ειδικά με το δείγμα των ατόμων που συγκέντρωσε από το διαδίκτυο, τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν μια γενικότερη διαταραχή "αυτο-περιποίησης", σε συνδυασμό με τις καταπραϋντικές επιδράσεις αυτο-κατευθυνόμενων επαναλαμβανόμενων ενεργειών που παρατηρούνται σε όλα τα είδη ως απάντηση στο αυξημένο άγχος. Η σύνδεση με την παρορμητικότητα αλλά όχι με την μεταιχμιακή διαταραχή της προσωπικότητας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων.

Maraz A et al. Pathological grooming: Evidence for a single factor behind trichotillomania, skin picking and nail biting. PLoS One 2017 Sep 13; 12:e0183806. (<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183806>)

3. Η πρόσφατη θεραπεία με αζιθρομυκίνη μειώνει την ευαισθησία της *N. gonorrhoeae*;

Η προηγούμενη έκθεση στην αζιθρομυκίνη εντός 30 ημερών από τη διάγνωση της γονόρροιας συνδέθηκε με αύξηση της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης του φαρμάκου.

Υπάρχουν αποδείξεις από τις οποίες προκύπτει ότι η αντοχή της *Neisseria gonorrhoeae* στην αζιθρομυκίνη αυξάνεται. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής της αζιθρομυκίνης, οδηγεί σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις, καθώς και η συχνή χρήση της, ως θεραπεία για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες, σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και σε λοιμώξεις του δέρματος, μπορεί να οδηγήσει στο γεγονός ότι επιλέγουμε ένα σκεύασμα για την αντιμετώπιση λιγότερο ευαίσθητων οργανισμών.

Για να εξεταστεί περισσότερο το θέμα αυτό, οι ερευνητές από το Άμστερνταμ πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 323 ασθενείς με τη διάγνωση της γονόρροιας, για το χρονικό διάστημα 1999 -2013. Μεταξύ αυτών, οι 212 ασθενείς δεν είχαν προηγούμενη έκθεση στην αζιθρομυκίνη, οι 97 είχαν λάβει το φάρμακο μεταξύ 31 και 60 ημερών πριν τη διάγνωση και 14 ασθενείς εκτέθηκαν στην αζιθρομυκίνη σε χρόνο μικρότερο των 30 ημερών πριν από τη διάγνωση της νόσου.

Η μέση τιμή της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης της αζιθρομυκίνης (MIC) ήταν 0,28 mg/L

(<0,016-24 mg/L). Η μέση τιμή MIC ήταν υψηλότερη α) σε στελέχη που απομονώθηκαν από άνδρες που είχαν σεξουαλική επαφή με άνδρες (0,34 mg/L), β) μεταξύ των απομονωθέντων στελεχών που λαμβάνονταν από πρωκτική πηγή (0,34 mg/L) και γ) από την πιο πρόσφατη χρονική περίοδο (2009-2013: 0,30 mg/L). Όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με την ηλικία, την εθνικότητα, την ανατομική θέση και το έτος μόλυνσης, οι ασθενείς που εκτέθηκαν στην αζιθρομυκίνη σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 30 ημερών από τη διάγνωση της γονόρροιας, απομονώθηκαν *N. gonorrhoeae* με MIC αζιθρομυκίνης 2,7 φορές υψηλότερο από εκείνους που δεν είχαν εκτεθεί ($P = 0,002$). Ο προσδιορισμός αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος δεν μπόρεσε να ταυτοποιήσει κάποια στοιχεία με έκθεση στην αζιθρομυκίνη.

Σχόλιο Neil M. Ampel, MD

Η λήψη αζιθρομυκίνης μέχρι 30 ημέρες πριν από τη διάγνωση της γονόρροιας είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα MIC σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς έκθεση στην αζιθρομυκίνη. Εντούτοις, αυτά τα ενδιάμεσα MIC ήταν ακόμα πολύ κάτω από την καθορισμένη αντίσταση (>1,0 mg/L). Επιπλέον, και άλλοι παράγοντες, όπως η ανατομική θέση λήψης της καλλιέργειας και οι διάφορες σεξουαλικές πρακτικές, φαίνεται να είναι σημαντικά καθοριστικοί παράγοντες ευαισθησίας.

Wind CM et al. Decreased azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in patients recently treated with azithromycin. *Clin Infect Dis* 2017; Jul 1;65(1):37-45.

4. Κλινικές οδηγίες για την καθοδήγηση των νέων που πραγματοποιούν παρεμβάσεις στο σώμα τους

Μια πρόσφατη δημοσίευση παρέχει εμπειριστωμένες πληροφορίες για να καθοδηγεί τους κλινικούς ιατρούς και τους νέους σχετικά με τη δερματοστιξία (τατουάζ), τα τρυπήματα που πραγματοποιούν στο ανθρώπινο σώμα με σκοπό να τοποθετηθεί κάποιο κόσμημα (piercing) και ο σκαριφισμός (scarification).

Παρόλο που οι παρεμβάσεις στο σώμα (τατουάζ, τρυπήματα και σκαριφισμοί) έχουν γίνει ευρέως αποδεκτές ως μια νέα επικρατούσα τάση, υπάρχουν

περιπτώσεις που οι ενέργειες αυτές μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία ενός νεαρού ατόμου. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) εξέδωσε την πρώτη κλινική έκθεσή της για το θέμα αυτό. Τα βασικά σημεία της δημοσίευσης συνοψίζονται στα εξής:

Γενικές πληροφορίες

- Τα πιο πρόσφατα δεδομένα δεν υποστηρίζουν πλέον την αντίληψη ότι οι παρεμβάσεις στο σώμα συμβαίνουν κυρίως μεταξύ των περιθωριακών νέων. Επιπλέον, οι παρεμβάσεις αυτές δεν πρέπει να συγχέονται με μη αυτοκτονικό αυτοτραυματισμό.
- Τα κοσμήματα που χρησιμοποιούνται για να τοποθετηθούν στα τρυπήματα του δέρματος ή των βλεννογόνων είναι συνήθως στεφάνες, δακτύλιοι, καρφιά ή σχήματα σαν σφαίρες. Τα περισσότερα είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο ατσάλι, χρυσό, τιτάνιο ή διάφορα άλλα κράματα. Τα περισσότερα εργαλεία τρυπήματος δεν είναι αποστειρωμένα.
- Σκαριφισμοί με λέξεις ή εικόνες στο δέρμα πραγματοποιούνται με νυστέρι, ή θερμαινόμενα μέταλλα για την πρόκληση εγκαύματος. Ο τραυματισμός αυτός μπορεί να μην επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, τουλάχιστον εν μέρει, επειδή είναι λιγότερο απαιτητική τεχνική και οι καλλιτέχνες μπορεί να είναι λιγότερο έμπειροι.

Συμβουλές για τους ασθενείς

- Οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες θα πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά για τους κανόνες υγιεινής που εφαρμόζει η επιχείρηση και ο καλλιτέχνης (π.χ. χρήση γαντιών μίας χρήσης, χρήση αποστειρωμένων βελόνων/εξοπλισμού που αφαιρούνται από μια πρόσφατα ανοιγμένη συσκευασία καθώς και αχρησιμοποίητο μελάνι που μεταφέρεται σε αποστειρωμένο δοχείο).
- Οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες πρέπει να κατανοήσουν ότι οι ορατές παρεμβάσεις στο σώμα τους, ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τις προοπτικές απασχόλησής του.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Οι επιπλοκές από τη δερματοστιξία είναι σχετικά σπάνιες, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν φλεγμονή, βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις, κοκκιώματα και, σπανίως, αγγειίτιδα. Η μόλυνση εμφανίζεται συνήθως 4 έως 22 ημέρες μετά την τοποθέτηση του τατουάζ.
- Το λέιζερ "Q-switched" είναι πλέον η προτιμώμενη μέθοδος για την αφαίρεση τατουάζ.

- Οι νέοι με κοσμήματα που τοποθετήθηκαν πρόσφατα στο στόμα πρέπει να χρησιμοποιούν στοματικά διαλύματα ή να τα εφαρμόζουν τοπικά στο τραύμα. Τα τρυπήματα στη γλώσσα έχουν υψηλό ποσοστό ραγίσματος των δοντιών.
- Ο χρόνος επούλωσης για τα τρυπήματα ποικίλουν από 2 έως 6 εβδομάδες για τους βλεννογόνους, 2 έως 4 μήνες για τις θηλές και 9 μήνες για τον ομφαλό και τα γεννητικά όργανα του άνδρα.
- Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες αξιόπιστες εκτιμήσεις για τη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών μετά τη δημιουργία τρυπημάτων, οι συχνότερες επιπλοκές είναι η λοίμωξη, ο πόνος, η αιμορραγία, τα αιματώματα, οι κύστες, οι αλλεργικές αντιδράσεις και οι υπερτροφικές ουλές/χηλοειδή. Υπάρχουν εκτιμήσεις ότι το 35% των τρυπημάτων των αυτιών θα αναπτύξουν επιπλοκές. Οι νέοι που είναι ανοσοκατασταλμένοι (π.χ. αυτοί που πάσχουν από διαβήτη ή λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών.

- Όπως με τα τατουάζ και τα τρυπήματα, μια πιθανή επιπλοκή του σκαριφισμού είναι ο σχηματισμός χηλοειδούς.

Σχόλιο Alain Joffe, MD, MPH, FAAP

Αν εξαιρέσουμε τα θέματα της επαγγελματικής αποκατάστασης και της απασχόλησης, οι διάφορες παρεμβάσεις στο σώμα παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο εάν πραγματοποιηθούν από έμπειρους επαγγελματίες χρησιμοποιώντας αποστειρωμένα εργαλεία και τεχνικές σύμφωνα με τους κανόνες υγιεινής. Αυτή η δημοσίευση περιέχει λεπτομερείς πληροφορίες για κάθε μέθοδο, συμπεριλαμβανομένων εύχρηστων πινάκων που συνοψίζουν τις επιπλοκές και τους χρόνους επούλωσης.

Breuner CC et al. Adolescent and young adult tattooing, piercing, and scarification. *Pediatrics* 2017 Oct;140(4).

Αλληλογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Παν/κή Δερματολογική Κλινική,

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Δελφών 124, 54643 Θεσσαλονίκη

E-mail: dem@auth.gr

Neogen™



Νέα γενιά προϊόντων
για την ανάπτυξη και
ενδυνάμωση της τρίχας

Fagron
neogen™

Neogen™

Η καινοτόμα σειρά προϊόντων Neogen™ δημιουργήθηκε για τον καθαρισμό και την περιποίηση του τριχωτού της κεφαλής παρέχοντας μια ολοκληρωμένη λύση στην ανάπτυξη και ενδυνάμωση της τρίχας σε τρία επίπεδα. Η πατενταρισμένη τεχνολογία TrichoTech™ που διαθέτουν στηρίζεται σε ένα ευφύες 100% φυτικό εκχύλισμα πλούσιο σε αιθέρια έλαια που ενισχύει την ανάπτυξη των νεογενών τριχών, αυξάνει το κολλαγόνο έως και 30% και προστατεύει όλο το τριχοειδές σύστημα (βολβός-τριχωτό της κεφαλής-τρίχα).

NeoOil™

Oil

Έλαιο μαλλιών που διαθέτει την πατενταρισμένη τεχνολογία TrichoTech™, βασισμένη σε ένα ευφύες εκχύλισμα, 100% φυτικό, πλούσιο σε αιθέρια έλαια που ενυδατώνει και αναδομεί το τριχωτό της κεφαλής και την τρίχα.

NeoWash™

Shampoo

Σαμπουάν που διαθέτει την πατενταρισμένη τεχνολογία TrichoTech™, βασισμένη σε ένα

ευφύες εκχύλισμα, 100% φυτικό. Καθαρίζει, διατηρεί τη φυσιολογία των μαλλιών, ενυδατώνει και μαλακώνει την τρίχα.

NeoCond™

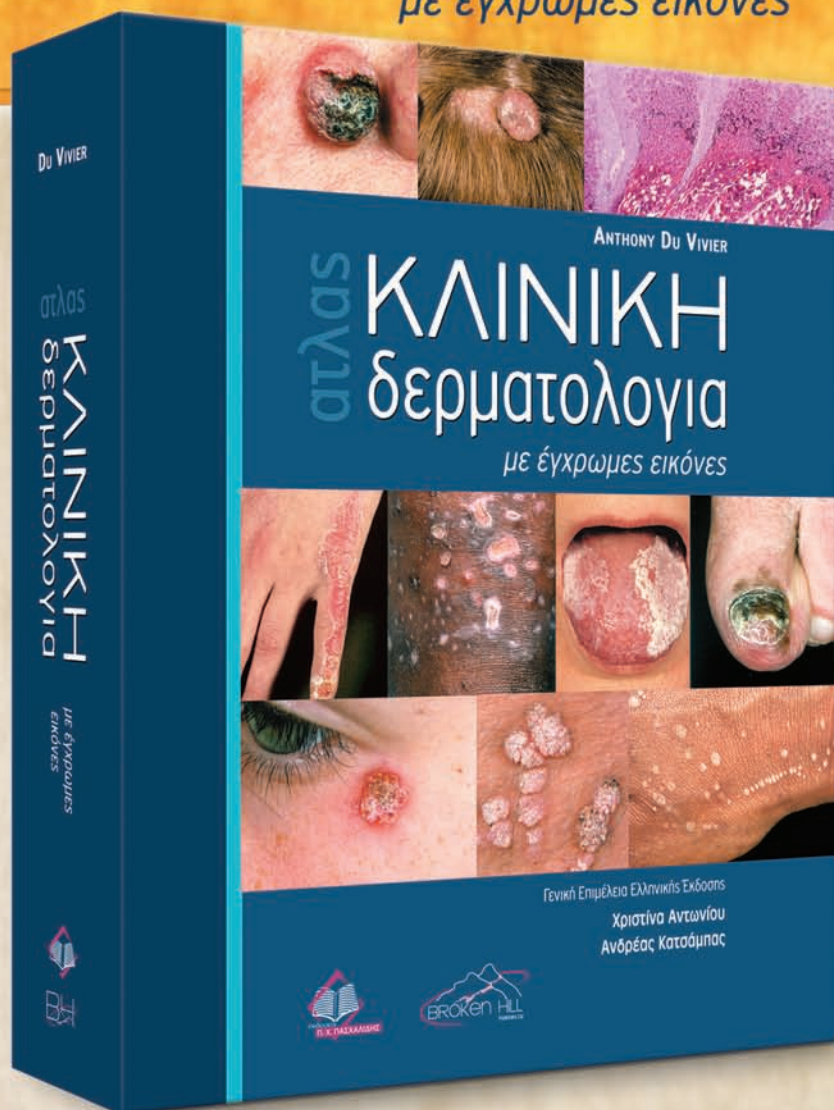
Conditioner

Μαλακτικό μαλλιών που διαθέτει την πατενταρισμένη τεχνολογία TrichoTech™, βασισμένη σε ένα ευφύες εκχύλισμα, 100% φυτικό. Διατηρεί τη φυσιολογία των μαλλιών, ενυδατώνει, μαλακώνει και αναδομεί την τρίχα.

ANTHONY DU VIVIER

ατλας ΚΛΙΝΙΚΗ δερματολογία

με έγχρωμες εικόνες



Διάσταση: 25 x 30 • Σελίδες: 856 • ISBN: 978-960-489-297-6 • Τιμή: 180 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Η δερματολογική διάγνωση
- κεφ. 2 Η δομή και η λειτουργία του φυσιολογικού δέρματος
- κεφ. 3 Έκζεμα
- κεφ. 4 Δερματίτιδα εξ επαφής
- κεφ. 5 Ψωρίαση
- κεφ. 6 Ροδόχρους πιτυρίαση και ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση
- κεφ. 7 Ομαλός λειχήνας και Λειχηνοειδή εξανθήματα
- κεφ. 8 Σπίλοι και αναπτυσιακές ανωμαλίες
- κεφ. 9 Καλοήθεις όγκοι του δέρματος
- κεφ. 10 Δερματικός καρκίνος εκτός του κακοήθους
- κεφ. 11 Σπίλοι και μελάνωμα
- κεφ. 12 Σπογγοειδής μυκητίαση και λεμφοϋπερπλαστικά
- κεφ. 13 Βακτηριακές και σπειροχαιτικές λοιμώξεις δέρματος
- κεφ. 14 Ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος
- κεφ. 15 Επιπολής μυκητιάσεις του δέρματος
- κεφ. 16 Παρασιτώσεις του δέρματος
- κεφ. 17 Τροπικά νοσήματα (λοιμώξεις) του δέρματος
- κεφ. 18 Παθήσεις του δέρματος από υπερευαισθησία
- κεφ. 19 Πομφολυγώδη νοσήματα
- κεφ. 20 Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχές ανάπτυξης του δέρματος
- κεφ. 21 Νοσήματα του συνδετικού - αγγειακού ιστού
- κεφ. 22 Συστηματικά νοσήματα και δέρμα
- κεφ. 23 Δερματικές εκδηλώσεις κυκλοφορικών διαταραχών
- κεφ. 24 Παθήσεις των Σμηγματογόνων, Ίδρωτοποιών
- κεφ. 25 Παθήσεις των ονύχων
- κεφ. 26 Παθήσεις του τριχώτου της κεφαλής και των τριχών
- κεφ. 27 Διαταραχές της μελάγχρωσης του δέρματος
- κεφ. 28 Ψυχοσωματικά νοσήματα του δέρματος
- κεφ. 29 Παθήσεις της νεογνικής και της νηπιακής περιόδου
- κεφ. 30 Εγκυμοσύνη και γυναικείες παθήσεις
- κεφ. 31 Διαφορική διάγνωση
- κεφ. 32 Γλυκοκορτικοστεροειδή

Ο Άτλας της Κλινικής Δερματολογίας περιλαμβάνει μία συλλογή με πάνω από 2.500 έγχρωμες εικόνες συχνών δερματικών παθήσεων που συνοδεύονται από μία σειρά κειμένων πάνω στα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Το βιβλίο αυτό προκαλεί το ενδιαφέρον τόσο των γενικών ιατρών όσο και των Δερματολόγων.

Αναλύεται κάθε νοσολογική κατάσταση και προσδιορίζεται η αιτιολογία της, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η ιστοπαθολογία της.

Περιλαμβάνονται κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές εκδηλώσεις των αντιδραστικών, των αναπτυσιακών και των συστηματικών νοσολογικών καταστάσεων που αφορούν κυρίως του Δερματολόγου.

Υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στους σπίλους, το κακόηθες μελάνωμα και σε άλλους δερματικούς όγκους, για χάρη του Χειρουργού.

Υπάρχουν επίσης κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές παθήσεις των γυναικών (συμπεριλαμβάνονται αυτές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και στις δερματικές παθήσεις της νηπιακής ηλικίας.

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

ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

BROKEN HILL
PUBLISHERS

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Εκδόσεις Επιστημών

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

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: Γεωργία Κόκλα, e-mail: grgkokla@yahoo.gr
- Ταχυδρομικά, στη διεύθυνση:

Για το περιοδικό

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Υπόψιν κας Γεωργίας Κόκλα

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 ελεγμένο 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 Σύntαξη

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 διεθνή ιατρικό τύπο. Στόχος είναι η ιατρική πληροφόρηση όσο το δυνατόν ευρύτερου ιατρικού κοινού, που δεν έχει τη δυνατότητα προσπέλασης στο διεθνή ιατρικό τύπο. Πρότυπο: *Experta 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 συγγραφέως 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.

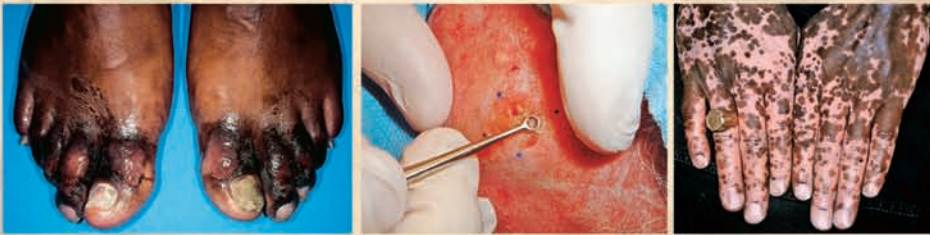
Όταν αναφέρεται ένα κεφάλαιο από ένα βιβλίο, γράφεται ως εξής: Επώνυμο, αρχικά ονόματος συγγραφέα, τίτλος κεφαλαίου. Στο /In: Συγγραφείς βιβλίου, τίτλος βιβλίου, τόπος έκδοσης, εκδότης, έτος, σελίδες· π.χ., Goltz R. Paget's disease, mammary and extra mammary. In: Chun AC, Edelson RL (eds) *Malignant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

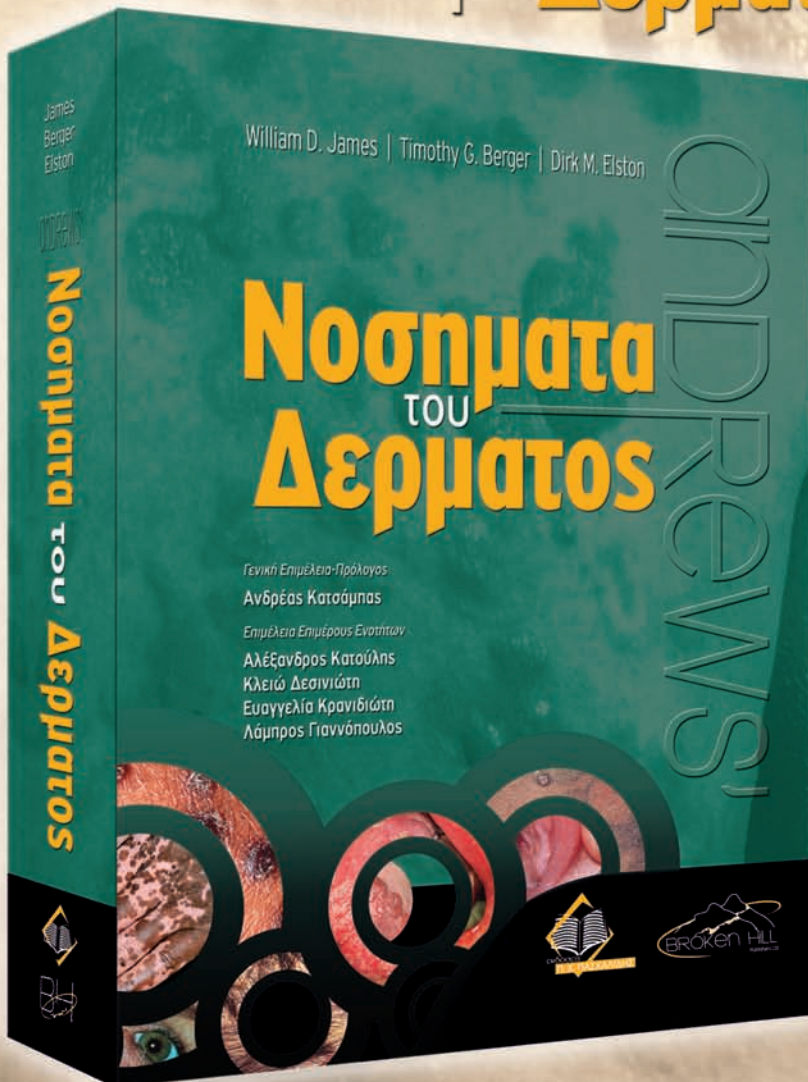
Όλα τα χειρόγραφα να συνοδεύονται από επιστολή που να υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η **συνοδευτική επιστολή** πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς, καθώς και ότι ο συγγραφέας μεταβιβάζει το copyright της εργασίας και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



William D. James | Timothy G. Berger | Dirk M. Elston

ANDREWS'

Νοσηματα του Δερματος



Διάσταση: 21x28

Σελίδες: 1121

Isbn: 978-960-489-158-0

Τιμή: 300 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Δέρμα Βασική Δομή και Λειτουργία
- κεφ. 2 Δερματικά Σημεία και Διάγνωση
- κεφ. 3 Δερματοπάθειες που Προκαλούνται από Φυσικούς Παράγοντες
- κεφ. 4 Κνησμός και Νευροδερματικές Δερματοπάθειες
- κεφ. 5 Ατοπική Δερματίτιδα, Έκζεμα και Μη Λοιμώδεις, Διαταραχές Ανοσοανεπάρκειας
- κεφ. 6 Δερματίτιδα Εξ Επαφής και Φαρμακευτικά Εξανθήματα
- κεφ. 7 Ερύθημα και Κνίδωση
- κεφ. 8 Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού
- κεφ. 9 Βλεννινώσεις
- κεφ. 10 Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα, Ψωρίαση, Επίμονα Παλαμποελημάτια Εξανθήματα, Φλυκταινώδης Δερματίτιδα και Ερυθροδερμία
- κεφ. 11 Ροδόχρους Πιτυρίαση, Ερυθρά Ιόνθιος Πιτυρίαση και Άλλες Βλατιδολεπιδώδεις και Υπερκερατωσικές Νόσοι
- κεφ. 12 Ομαλός Λειχήνας και Σχετικές Καταστάσεις
- κεφ. 13 Ακμή
- κεφ. 14 Βακτηριακές Λοιμώξεις
- κεφ. 15 Παθήσεις που Οφείλονται σε Μύκητες και Ζυμομύκητες
- κεφ. 16 Μυκοβακτηριακές Ασθένειες
- κεφ. 17 Νόσος του Hansen
- κεφ. 18 Σύφιλη
- κεφ. 19 Ιογενείς Λοιμώξεις
- κεφ. 20 Παρασιτισμός, Τοιμηήματα και Δαγκώματα
- κεφ. 21 Χρόνια Φλυκταινώδης Δερματοπάθεια
- κεφ. 22 Διατροφικές Συνήθειες
- κεφ. 23 Παθήσεις του Υπόδερμιου Λίπους
- κεφ. 24 Ασθένειες Ενδοκρινικού Συστήματος
- κεφ. 25 Δερματικές Ανωμαλίες του Συνδετικού και Ελαστικού Ιστού
- κεφ. 26 Διαταραχές του Μεταβολισμού
- κεφ. 27 Γενοδερματοπάθειες και Συγγενείς Ανωμαλίες
- κεφ. 28 Όγκοι του Χορίου και του Υπόδερμιου Ιστού
- κεφ. 29 Επιδερμικοί Σπίλοι, Νεοπλάσματα και Κύστεις
- κεφ. 30 Μελανοκυτταρικοί Σπίλοι και Νεοπλάσματα
- κεφ. 31 Νοσήματα Μονοκύτταρω/Μακροφάγων
- κεφ. 32 Δερματική Λεμφοειδής Υπερπλασία, Δερματικό Λέμφωμα από T Κύτταρα, Άλλα Κακοήθη Λεμφώματα και Σχετικά Νοσήματα
- κεφ. 33 Παθήσεις των Εξαρτημάτων του Δέρματος
- κεφ. 34 Παθήσεις των Βλεννογόνων
- κεφ. 35 Αγγειακά Νοσήματα του Δέρματος
- κεφ. 36 Διαταραχές της Μελάνχρωσης
- κεφ. 37 Δερματολογική Χειρουργική
- κεφ. 38 Δερματική Εγχείρηση με Λέιζερ

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αθήνα 115 27
Τηλ.: 210 7789125, 210 7793012, Fax: 210 7759141
email: info@inbooks.gr
site: www.inbooks.gr

ΕΚΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Παιδιατρική Δερματολογία

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

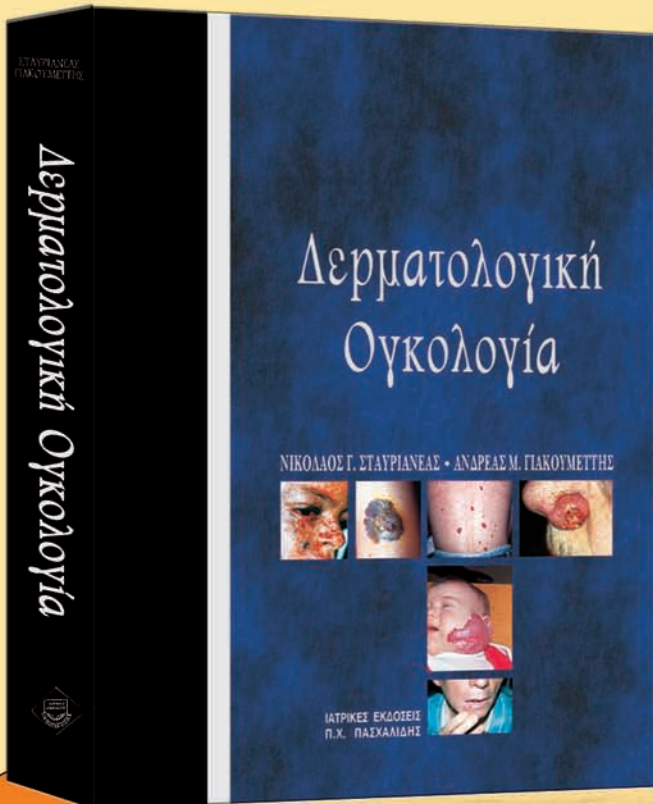
ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΙΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ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

€ 120



ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΓΙΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

Δερματολογική Ογκολογία



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξάρτηματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φυτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοιστοχημεία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνοι Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδος • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακάνθωμα • Όγκοι εξ Εναπόθεσης - Ξανθελόματα • Πολυκεντρική Δικτυοιστιοκυττάρωση • Νευροινωμάτωση • Τενοντοελυτρίπιδες, Υμενικές Κύστες, Ορογόνο θύλακοι, Γάγγλια • Οζώδια/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αιζητικοί Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφουπεριπλαστικών Εξεργασιών Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλατίδωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγιοειδής Μυκητρίωση • Λανγκερμανόσες • Όγκοι των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μεταχρωματικό Ξηρόδερμα • Αμαγγεώματα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Το Παλιμμά Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμολυσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μεταχρωματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO₂ και ND: YAG Laser • Προ-

φιλόμερις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δυναμικά Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομυοστίτιδα-Πολυμυοστίτιδα: Ο,π. 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 Μύτης - Καρκίνου του Έξω Οτίου - Καρκίνου του Χειλούς • Ο Καρκίνος της Παιδείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκώματα Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Άκρων • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενος - των Έξω Γεννητικών Οργάνων θήλεος • Ρινόμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γιγαντιαίοι Μεταχρωματικοί Σπίλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μασχαλιαίος Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονημμορροϊδική Λεμφαδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοινωμάτων, των Προσχόντων Δερματοινωσαρκωμάτων και των Σαρκωμάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

€ 250

ΕΡΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Εκδόσεις 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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Εμβρυολογία-Ανατομία του Δέρματος/Φυσιολογία του Δέρματος/Κλινική Εξέταση του Δέρματος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ιογενείς Νόσοι/Βακτηριακές Νόσοι/Μυκητιασικές Λοιμώξεις/ Νόσοι από Πρωτόζωα και Παράσιτα/Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φωτοδερματοπάθειες/Μεταβολικές Νόσοι/ Φαρμακευτικές Αντιδράσεις/Διαταραχές Μελάγχρωσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ - ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αλλεργικές Νόσοι/Δερματίτιδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Βλατιδοεπιδημώδεις Νόσοι/Οζώδες Ερύθημα/Κοκκιοματώδεις και Νεκροβιωτικές Δερματικές Νόσοι/Κνησμός και Κνήφη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Νόσοι Τριχών/Νόσοι Τριχικού Θυλάκου/Νόσοι Τριχοσυμμηματογόνων Αδένων/Νόσοι Εκκρινών Αδένων/ Νόσοι Αποκρινών Αδένων/Νόσοι Ονύχων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ-ΑΓΓΕΙΠΙΔΕΣ

Νόσοι Αγγείων - Κολληγόνου/Αυτοάνοσες Πομφολυγώδεις Νόσοι/Αγγειίτιδες/Ουδετεροφιλικές Δερματοπάθειες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φλεβικά Έλκη/Αγγειακοί Όγκοι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Μελανοκυτταρικοί Όγκοι/Επιδερμικοί Όγκοι/ Μαστοκυτταρώσεις/Διαταραχές Ιστοκυττάρων και Μακροφάγων /Δερματικά Λεμφώματα και Λευχαιμία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νευροϊνωμάτωση/Οζώδης Σκλήρυνση/Ιχθυώσεις/ Μελάγχρωματική Ξηροδερμία/Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση/ Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα/Νόσος Darier/Πέμφιγα Hailey-Hailey

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Λευκοπλάκια/Νοσήματα Γλώσσας/Αφθώδης Στοματίτις/Κακοήθη Νεοπλασμάτα Στόματος/Εκδηλώσεις Συστηματικών Νόσων στο Στόμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της Εγκυμοσύνης/Δερματικά Εξανθήματα Παιδικής Ηλικίας/Γηριατρική Δερματολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές Ψευδαισθήσεις/Προκλητές Δερματοπάθειες/ Αφροδισιοφοβία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δερματοσκόπηση/Βιοψία/Τοπική και Στελεχιαία Αναισθησία/ Ηλεκτροχειρουργική/Κρυοχειρουργική/Φωτοθεραπεία/ -Μικρογραφική Χειρουργική Mohs/Εκδόχα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Lasers/Δερματικά Εμφυτεύματα/Βοτουλινική Τοξίνη/Χημική Απολέπιση/Λιποαναρρόφηση/Μεσοθεραπεία

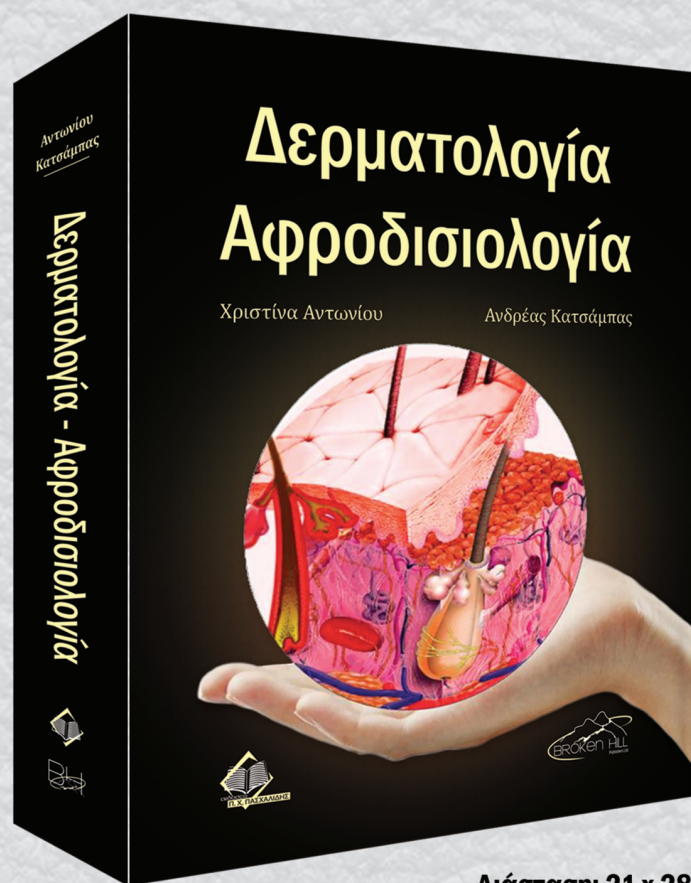
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16: ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοπική Θεραπεία/Συστηματική Θεραπεία

Δερματολογία Αφροδισιολογία

Χριστίνα Αντωνίου

Ανδρέας Κατσάμπας



Διάσταση: 21 x 28

Σελίδες: 1032

ISBN: 978-9963-716-48-7

Τιμή: €250

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, τ.κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012

Fax.: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr



ΕΚΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ