

Νεογνική δερματολογία

**Κατσαρού-Κάτσαρη Α.
Βολονάκης Μ.Κ.**

Ομότιμη Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, ΕΚΠΑ. Νοσοκομείο "Α. Συγγρός".
Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, Διευθυντής Δερματολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο "Μητέρα"

Περίληψη

Κατά την νεογνική περίοδο που είναι οι πρώτες 4 εβδομάδες ζωής του παιδιού, το νεογνικό δέρμα υφίσταται μια απότομη μεταβαση σε ένα περιβάλλον με παθογόνους μικροοργανισμούς, ξηρότητα και ερεθισμούς. Η ωριμότητα και ακεραιότητα του δερματικού φραγμού είναι καθοριστική για την λειτουργία του δέρματος στο χρονικό διάστημα αυτό. Η πλειονότητα των δερματικών νεογνικών διαταραχών είναι φυσιολογικά ευρήματα, παροδικά και δεν χρειάζονται φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να γίνει διαχωρισμός των καλοήθων παροδικών δερματικών καταστάσεων του νεογνού από άλλες σοβαρές δερματοπάθειες που εμφανίζονται στην νεογνική ηλικία.

Neonate Dermatology

Katsarou-Katsari A., Volonakis M.K.

Summary

During the neonatal period of life (the first four weeks of life of the child), the skin of the neonate is undergoing under a steep transition to an environment with infectious microorganisms, dryness and irritation. The maturity and the integrity of the skin barrier is crucial for the skin function during this period of time. The majority of neonatal skin disorders is considered to be normal findings, transient with no need of pharmaceutical management. Nevertheless, it is important the transient benign skin disorders to be distinguished from other serious skin disorders that emerge during the neonatal period of life.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Νεογνικό δέρμα, μαρμαροειδές δέρμα, νεογνικά κεχρία, τοξικό ερύθημα, παροδική νεογνική φθικταινώδης μελάγχρωση, υπερπλάσια σμηγματογόνων αδένων, νεογνική ιδρώα, συγγενής απλάσια δέρματος, μογγολικές κηλίδες, καντιντιάσεις, νεογνικός έρπης, νεογνική ακμή

KEY WORDS • Neonate skin, cutis marmorata, milia, erythema toxicum, transient neonatal postular melanosis, sebaceous gland hyperplasia, miliaria, aplasia cutis, mongolian spots, candidiasis, herpes, neonate acne

Ως νεογνική περίοδος θεωρείται αυτή των 4 πρώτων εβδομάδων ζωής των παιδιών.

Το πέρασμα από το υδάτινο στείρο περιβάλλον της μήτρας στο νέο ξηρό και πλούσιο σε παθογόνους, μη παθογόνους μικροοργανισμούς και ερεθιστικούς παράγοντες περιβάλλον είναι μια σημαντική πρόκληση για το νεογνικό δέρμα.

Αποτελεί εξαιρετικής σημασίας γεγονός η ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού τόσο για τη ρύθμιση της διαδερμικής απώλειας νερού όσο και για την

άμυνα απέναντι στον προοδευτικό αποικισμό της επιδερμίδας από μικροοργανισμούς. Το πάχος δέρματος του νεογνού είναι 40-60% του πάχους του ενήλικα. Υπάρχει μειωμένη συνοχή των κυττάρων του δέρματος και μικρότερη ποσότητα παραγωγής ιδρώα.

Η αποτελεσματικότητα του φραγμού είναι ανάλογη του πάχους της επιδερμίδας και της λιπιδικής σύστασης, παράγοντες οι οποίοι μεταβάλλονται κατά τους τελευταίους μήνες της ενδομήτριας ζωής έως τη

γέννηση και τη βρεφική ηλικία. Για τον λόγο αυτό, η απώλεια νερού από το δέρμα και ο κίνδυνος λοιμώξεων είναι ανάλογος του βαθμού προωρότητας ενός νεογνού και μειώνεται κατά τη νεογνική-βρεφική ηλικία.¹

Η πλειονότητα των δερματικών νεογνικών διαταραχών είναι φυσιολογικά ευρήματα, παροδικά και δεν χρειάζονται φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να γίνει διαχωρισμός των καλοήθων παροδικών δερματικών καταστάσεων του νεογνού από άλλες σοβαρές δερματοπάθειες που εμφανίζονται στην νεογνική ηλικία.

Βιβλιογραφία

1. Hoeger PH: Physiology of Neonatal skin, Textbook of Pediatric Dermatology, Second Edition 2006, pp 42-47.

1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (NORMAL CONDITIONS OF NEONATAL SKIN)

VERNIX CASEOSA

Λευκωπό-γκρίζο προστατευτικό κάλυμμα αποτελούμενο από εκφυλισθείσα εμβρυϊκή επιδερμίδα και σμηγματογόνες εκκρίσεις που καλύπτει το έμβρυο κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης και το δέρμα του νεογέννητου.

Επιδημιολογία

Παρατηρείται σε όλα τα τελειόμνη νεογνά και είναι το ίδιο συχνό στα αγόρια και κορίτσια

Κλινικά χαρακτηριστικά

Προσφύομενη (επικολλημένη) γκρίζα-άσπρη μεμβράνη που καλύπτει όλη την επιφάνεια του δέρματος, η οποία προοδευτικά αφυδατώνεται και αποπίπτει μετά τη γέννηση. Το δέρμα κάτω από τη μεμβράνη είναι φυσιολογικό.

Προστατεύει από τα βακτηρίδια και τη συνεχή διαβροχή από το αμνιακό υγρό. Η σύσταση της Vernix Caseosa είναι κατά 80,5% νερό, 10,3% πρωτεΐνες και 8-10% λιπίδια και προστατεύει τον δερματικό φραγμό του νεογνού από την απότομη αλλαγή που λαμβάνει χώρα, από το υγρό ενδομήτριο περιβάλλον στο ξηρό περιβάλλον όταν γεννιέται.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από το Collodion baby και Harlequin Ichthyosis.



Εικόνα 1 – Vernix caseosa.

Πρόγνωση - Θεραπεία

Υποχωρεί την 1η-2η εβδομάδα εύκολα. Κατά τη γέννηση η Vernix Caseosa είναι αποκολλημένη από το πρόσωπο, ενώ από το υπόλοιπο σώμα αποπίπτει εντός των πρώτων εβδομάδων της ζωής.

Δεν απαιτείται θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA et al. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa. Corresponding ceramide patterns in vernix and fetal epidermis. Br J Dermatol 2002; 146:194-201.
2. Pickens WL, Warner RR, Boissy YL et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology and elemental analysis. J Invest Dermatol 2000; 115:875-81.
3. Visscher MO, Utturkar R, Pickens WL, et al. Neonatal skin maturation-vernix caseosa and free amino acids. Pediatr Dermatol. 2011; 28(2):122-32.
4. Jha AK, Baliga S, Kumar HH, et al. Is there a Preventive Role for Vernix Caseosa?: An In vitro Study. J Clin Diagn Res. 2015; 9(11):SC13-6.

2. ΚΟΙΝΕΣ ΠΑΡΟΔΙΚΕΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ (COMMON TRANSIENT NEONATAL SKIN DISORDERS)

2.1. ΜΑΡΜΑΡΟΕΙΔΕΣ ΔΕΡΜΑ (CUTIS MARMORATA)

Καλόηθες, αυτοπεριοριζόμενο, ερυθροϊώδες δίκτυο «δίκτυν μωσαικού» του νεογνικού δέρματος λόγω διαστολής του επιπολής αγγειακού δικτύου.

Επιδημιολογία

Παρατηρείται πιο συχνά σε πρόωρα νεογνά. Εμ-

φανίζεται τις πρώτες 2-4 εβδομάδες της ζωής και συνδέεται με έκθεση στο κρύο.

Αιτιοπαθογένεια

Θεωρείται ως ανωριμότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος των νεογνών, η οποία συνήθως αποκαθίσταται μέσα στους επόμενους μήνες.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ασυμπτωματικό, συμμετρικό, ερυθροϊώδες δίκτυο που εκτείνεται σε όλο το σώμα και ιδιαίτερα στα άκρα, το οποίο εξαφανίζεται με την αύξηση της θερμοκρασίας του χώρου ή την κάλυψη του σώματος με ρούχα.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από το συγγενές μαρμαροειδές δέρμα (Cutis Marmorata Telangiectasia Congenital, CMTC).

Πρόγνωση

Αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση κατά τους πρώτους μήνες της ζωής. Εάν παραμένει, μπορεί να συνδέεται με τρισωμία 18, σύνδρομο Down, υποθυρεοειδισμό ή CMTC.

2.2. ΑΛΛΑΓΕΣ ΧΡΩΜΑΤΟΣ ΤΥΠΟΥ HARLEQUIN (HARLEQUIN COLOR CHANGE)

Καλοήθης αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση, που παρουσιάζεται με ερύθημα του δέρματος στην πλευρά που κοιμάται το νεογνό και αντίστοιχη λεύκανση της άλλης πλευράς.

Επιδημιολογία

Παρατηρείται στο 10% των τελειόμηνων νεογνών. Εμφανίζεται την 2η-5η ημέρα από την γέννηση και διαρκεί έως την 3η-4η εβδομάδα της ζωής.

Αιτιοπαθογένεια

Πιθανόν οφείλεται σε ανωριμότητα του κέντρου του υποθαλάμου που ελέγχει την διαστολή των περιφερικών αγγείων.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ασυμπτωματικό ερυθροϊώδες εξάνθημα που υποχωρεί σε 30 δευτερόλεπτα έως 20 λεπτά με την αλλαγή στάσης του νεογνού, την μυική άσκηση και το κλάμα.

Πρόγνωση

Αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση, μετά τον 1ο μήνα ζωής.

2.3. ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΚΕΧΡΙΑ (MILIA)

Πολλαπλές, λευκο-κιτρινωπές, επιφανειακές κύστες, μεγέθους 1-2 mm, που εκτείνονται στο μέτωπο, τις παρειές και τη μύτη των νεογνών. Θεωρείται μια πολύ συχνή δερματοπάθεια των νεογνών. Τα κέχρια της στοματικής κοιλότητας ονομάζονται «μαργαριτάρια» Bohm και Epstein.

Παρατηρείται στο 30-50% των νεογνών.

Αιτιοπαθογένεια

Οφείλεται σε απόφραξη του τριχοσμηγματογόνου θυλάκου από βύσματα κερατίνης ή μηχανική αιτία.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από την μολυσματική τέρμινθο, νεογνική ακμή και τους υπερτροφικούς σμηγματογόνους αδένες.

Πρόγνωση - Θεραπεία

Στα νεογνά αποδράμουν σε διάστημα μερικών εβδομάδων. Εμμένοντα πολλαπλά κέχρια συνδέονται με Marie Unha hypotrichosis, κληρονομική τριχοδυσπλασία, συγγενή παχυονυχία και το σύνδρομο oral-facial digital, τύπος 1.

Δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση. Μερικές φορές διανοίγονται και αφαιρούνται.

2.4. ΤΟΞΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ (ERYTHEMA TOXICUM NEONATORUM)

Συνώνυμα: Αλλεργικό νεογνικό ερύθημα, νεογνική κνίδωση.

Το τοξικό ερύθημα είναι η πιο συχνή καλοήθης φλυκταίνωδης, δερματοπάθεια των νεογνών, αυτοπε-



Εικόνα 2 – Νεογνικά κέχρια.

ριοριζόμενη, και εμφανίζεται συνήθως τη 2η με 5η ημέρα της ζωής τους.

Επιδημιολογία

Παρατηρείται στο 30-70% των τελειόμηνων νεογνών. Σπάνια προσβάλλει πρόωρα νεογνά ή τελειόμηννα νεογνά με βάρος <2.500 g. Εμφανίζεται κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής και προσβάλλει το ίδιο αγόρια και κορίτσια.

Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιολογία του τοξικού ερυθήματος παραμένει άγνωστη. Η συσσώρευση πωσινόφιλων στις βλάβες, που μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένο αριθμό πωσινόφιλων στο αίμα, υποδεικνύει πιθανή αλλεργική προέλευση του εξανθήματος, χωρίς ωστόσο να έχουν απομονωθεί έως τώρα ειδικά αλλεργιογόνα.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Πρόκειται για ερυθματο-κηλιδώδεις βλάβες με τάση συρροής, ασαφή όρια, διαμέτρου 2-3 cm. Κεντρικά των βλαβών παρατηρούνται βλατίδες, φυσαλλίδες ή φλυκταινίδια διαμέτρου 1-4 mm.

Εντόπιση βλαβών είναι κυρίως στο πρόσωπο, στον κορμό και λιγότερο στα άκρα. Ελεύθερα παραμένουν παλάμες και πέλματα. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από συγγενή καντιντίαση, μολυσματικό κηρίο, νεογνικό έρπητα, παροδική νεογνική φλυκταινώδη μελάνωση

Εργαστηριακά ευρήματα

Wright's Stain του περιεχομένου των φυσαλλίδων δείχνει την παρουσία πολλών πωσινοφίλων Η καλλιέργεια είναι αρνητική για κοινούς κόκκους και στο περιφερικό αίμα μπορεί να βρεθεί πωσινοφιλία >20%, σε λίγες όμως περιπτώσεις.

Πρόγνωση- Θεραπεία

Αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση, που δεν συνδέεται με συστηματικές διαταραχές. Οι βλάβες υποχωρούν μέσα στις επόμενες ημέρες – εβδομάδες. Δεν χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης

2.5. ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗ (TRANSIENT NEONATAL POSTULAR MELANOSIS)

Ιδιοπαθής καλοήθης παροδική φλυκταινώδης δερματοπάθεια με ταχεία υποστροφή και παραμονή μελαγχρωματικών βλατίδων



Εικόνα 3 – Παροδική νεογνική φλυκταινώδης μελάνωση.

Επιδημιολογία

Προσβάλλει το 5-15% των μαύρων νεογνών και 1% των λευκών νεογνών. Εμφανίζεται από την γέννηση και οι μελαγχρωματικές βλατίδες διαρκούν περίπου 3 μήνες.

Αιτιοπαθογένεια

Αγνώστου αιτιολογίας. Οι φλύκταινες είναι στείρες μικροβίων και παρατηρείται ιστοπαθολογικά υποκεράτιος συλλογή ουδετεροφίλων και λίγων πωσινοφίλων.

Έχει υποστηριχθεί ότι είναι μία μορφή του τοξικού ερυθήματος των νεογνών αλλά περιγράφεται χωριστά.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Παρατηρούνται φυσαλλιδό-φλυκταινίδια επιφανειακά/υποκεράτια που δεν περιβάλλονται από ερύθημα, διαμέτρου 1-3 χιλιοστά. Εντοπίζονται στον πωγωνα, τράχηλο, βραχίονες, ράχη, γλουτούς ακόμα και στις παλάμες και πέλματα. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από το τοξικό ερύθημα

Πρόγνωση

Το εξάνθημα έχει ταχεία υποστροφή αλλά παραμένουν μελαγχρωματικές βλατίδες για εβδομάδες έως 3 μήνες.

2.6. ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ (SEBACEOUS GLAND HYPERPLASIA)

Καλοήθης, συχνή υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων των παιδιών της νεογνικής περιόδου



Εικόνα 4 – Υπερπλασία σμηγματογόνων αδένων.

που χαρακτηρίζεται από μικρές στικτές κίτρινες βλατίδες χωρίς ερύθημα.

Επιδημιολογία

Είναι από τις συχνότερες παροδικές νεογνικές αλλοιώσεις με συχνότητα εύρεσης στα νεογνά 21-75%. Θεωρείται λιγότερο συχνή στα πρόωρα νεογνά. Εμφανίζεται κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής.

Αιτιοπαθογένεια

Θεωρείται ότι τα ανδρογόνα της μητέρας των τελευταίων μηνών της κύησης διεγείρουν τους σμηγματογόνους αδένες του παιδιού και υπερπλάσσονται.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Χαρακτηρίζεται από μικρές στικτές και πυκνές βλατίδες χωρίς συμπτώματα ή ερύθημα που εντοπίζονται στη μύτη, στο μέτωπο, στις παρειές και κυρίως στο άνω χείλος. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από τα κέχρια και τη νεογνική ακμή.

Πρόγνωση - Θεραπεία

Υποχωρεί σταδιακά μετά μερικούς μήνες. Δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση.

Βιβλιογραφία

1. Devillers ACA, De Waard-Van der Spek, Oranje AP. Cutis marmorata teleangiectatica congenita. Clinical features in 35 cases. Arch Dermatol 1999; 134:34-8.

2. Potter EL. Pathology of the Fetus and Newborn. Chicago: Year Book, 1952: 511.
3. Taieb A., Boralevi F.: Common Transient Neonatal Dermatoses, Textbook of Pediatric Dermatology, second edition 2006, pp55-65.
4. Leung AC, Wheeler BH, Robson WL et al. Erythema toxicum present at birth. Pediatr Dermatol 1992;9:162-3.
5. Monteagudo B, Labandeira J, Leon-Muipos E et al. Prevalence of birthmarks and transient skin lesions in 1,000 Spanish newborns. Actas Dermosifiliogr. 2011; 102(4):264-9.
6. Sachdeva M, Kaur S, Nagpal M, et al. Cutaneous lesions in new born. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2002; 68(6): 334-7.
7. Moosavi Z, Hosseini T. One-year survey of cutaneous lesions in 1000 consecutive Iranian newborns. Pediatr Dermatol. 2006;23(1):61-
8. Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C. A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. J Am Acad Dermatol. 1990; 23(1):77-81.
9. Sadana DJ, Sharma YK, Chaudhari ND et al. A clinical and statistical survey of cutaneous changes in the first 120 hours of life. Indian J Dermatol 2014; 59(6):552-7.

3. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΙΔΡΩΑ (MILIARIA)

Κοινή νεογνική δερματοπάθεια, θεωρείται αποτέλεσμα απόφραξης-δυσλειτουργίας των εκφορητικών πόρων των ιδρωτοποιών αδένων, με αποτέλεσμα την κατακράτηση ιδρώτα στο δέρμα. Ανάλογα με την ιστοπαθολογική και κλινική εικόνα, διακρίνεται σε κρυσταλλική, ερυθρά και εν τω βάθει ιδρώα. Η τελευταία δεν είναι συχνή στα νεογνά.

Επιδημιολογία

Η νεογνική ιδρώα εμφανίζεται εντονότερα τους καλοκαιρινούς μήνες και κατά την παραμονή των νεογνών στη θερμοκοιτίδα. Προσβάλλει και τα δύο γένη εξ ίσου

Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιολογία-παθοφυσιολογία της ιδρώας είναι αμφιλεγόμενη. Η ατελής διαφοροποίηση της επιδερμίδας των ιδρωτοποιών αδένων και των εκφορητικών πόρων κατά τη γέννηση μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία κεράτινων βυσμάτων και στην απόφραξη των εκφορητικών πόρων. Οι πόροι μπορεί να αποφραχθούν-προσβληθούν και από μεταβολίτες μικροοργανισμών ή από εξωγενείς ουσίες.

Κλινικά χαρακτηριστικά

α. Κρυσταλλική ιδρώα-sudamina

Πρόκειται για συμπτωματικές, μεγέθους κεφα-



Εικόνα 5 – Κρυσταλλική ιδρώα.

λής καρφίτσας, διαφανείς, μη φλεγμονώδεις φυσαλλίδες με κύρια εντόπιση στον κορμό, στις μηρογεννητικές πτυχές, στις μασχάλες και στις περιοχές του τραχήλου που καλύπτονται από ρούχα. Οι πόροι προσβάλλονται στο επίπεδο της κεράτινης στιβάδας. Εμφανίζεται από την 4η ημέρα της ζωής και μετά.

β. Ερυθρά ιδρώα

Φλεγμονώδεις βλατίδες-φυσαλλίδες, μεγέθους κεφαλής καρφίτσας, στις καλυπτόμενες από ρούχα περιοχές, στο μέτωπο, στην τραχηλική χώρα και στις πτυχές. Οι πόροι προσβάλλονται στις υποκεράτιες στιβάδες. Εμφανίζεται αργότερα από την κρυσταλλική ιδρώα, μεταξύ 11ης και 15ης ημέρας. Η παρουσία φλύκταινων χαρακτηρίζει τη φλυκταινώδη ιδρώα.

γ. Εν τω βάθει ιδρώα

Μη φλεγμονώδεις βλατίδες, συνοδεύονται από κνησμό, δημιουργούνται λόγω προσβολής των εκφορητικών πόρων στο επίπεδο του χορίου. Οι βλατίδες διογκώνονται μετά από διέγερση του ιδρωτοποιού αδένα. Είναι σπάνια η εμφάνισή της στα νεογνά.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από θυλακίτιδα, δερματοφυτία, καντιντίαση, νεογνική ακμή, τοξικό ερύθημα.

Πρόγνωση - Θεραπεία

- Καλή ανταπόκριση μόλις ο ασθενής μετακινηθεί σε δροσερό και όχι υγρό μέρος.
- Αποφυγή υψηλής θερμοκρασίας του χώρου
- Ελαφρά βαμβακερά ρούχα
- Δροσερά μπάνια – κλιματισμός
- Η χρήση τοπικών αντιβιοτικών συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις επιμόλυνσης

Βιβλιογραφία

1. Hidano A, Purwoko R, Jistukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 140-4.
2. Nanta A, Kaur S, Bhakoo ON et al. Survey of cutaneous lesions in Indian newborns. *Pediatr Dermatol* 1989; 6:139-42.
3. Taieb A., Boralevi F.: Common Transient Neonatal Dermatoses, *Textbook of Pediatric Dermatology*, second edition 2006.
4. Haveri F.T.T.S., and Inamadar A.C. A Cross-Sectional Prospective Study of Cutaneous Lesions in Newborn. *ISRN Dermatology* 2014; 2014:360590

4. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΑΠΛΑΣΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (APLASIA CUTIS)

Η συγγενής απλασία δέρματος συνίσταται σε μερικού ή ολικού πάχους έλλειμμα δέρματος και σε σπάνιες περιπτώσεις και του υποδορίου ιστού.

Επιδημιολογία

Η συχνότητα είναι 3 σε 10.000 γεννήσεις. Σποραδικά κυρίως κρούσματα. Εμφανίζεται από την γέννηση εξ ίσου και στα δύο φύλα.

Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιοπαθογένεση της συγγενούς απλασίας είναι άγνωστη. Εξωγενείς παράγοντες κατά τη διάρκεια της ενδομητρίου ζωής όπως ολιγοάμιος κύηση, ενδομήτριος τραυματισμός, μολύνσεις αλλά και ενδογενείς αιτίες όπως αγγειακές ανωμαλίες και γενετικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί. Ο αυτοσωμικός επικρατούν χαρακτήρας μεταφοράς της νόσου επιβεβαιώνεται από δεκάδες αναφορές, χωρίς ωστόσο να έχει απομονωθεί έως τώρα συγκεκριμένο γονίδιο. Στον ελλαδικό χώρο η νόσος απαντάται συχνότερα σε νησιά του Βορείου Αιγαίου.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Πρόκειται για σαφώς περιγεγραμμένες ελκωτικές βλάβες κυκλικού ή ωοειδούς σχήματος διαμέτρου 1-3 cm. Το 80% των βλαβών εντοπίζεται στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής και στη μέση γραμμή αυτού. Οι βλάβες είναι μονήρεις σε ποσοστό 70-75%, διπλές βλάβες σε ποσοστό 20% και το 5-10% εμφανίζουν τριπλές βλάβες.

Κατά τη γέννηση οι βλάβες μπορεί να είναι εξελκωμένες. Το 20% αυτών μπορεί να αφορούν σε όλο το πάχος του δέρματος και του υποδορίου έως το



Εικόνα 6 – Απλασία cutis.

οστό και τη σκληρά μήνιγγα, ή να εμφανίζονται ως ατροφικές ή υπερτροφικές ουλωτικές βλάβες χωρίς τρίχες, σαφώς αφοριζόμενες κυκλικές-ωοειδείς περιοχές του τριχωτού. Εάν συνυπάρχει οστική αλλοίωση, αυτή τείνει να αποκατασταθεί εντός των επόμενων μηνών. Βλάβες στον κορμό και στα άκρα είναι συνήθως μεγαλύτερες, ασύμμετρες σε σχήμα αλλά συμμετρικές στην κατανομή.

Η διάγνωση της απλασίας δέρματος γίνεται από την κλινική εικόνα και το ιστορικό. Δεν θα πρέπει να συγχέεται με ιατρογενείς τραυματισμούς κατά τη διάρκεια του τοκετού, εγκεφαλοκλήνη ή μηνιγγοκλήνη και σπίλους.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση μεμονωμένων βλαβών είναι καλή. Η εξέλιξη τείνει να επουλωθεί μέσα στους επόμενους μήνες, ενώ η έλλειψη τριχών συνήθως καλύπτεται αισθητικά από τα μαλλιά περιφερικά της βλάβης.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Καλός καθαρισμός με χλιαρό νερό, έλεγχος επιμολύνσεων με τη χρήση τοπικών αντιβιοτικών και κομπρέσες με διάλυμα NaCl 0,9% βοηθούν και επιταχύνουν την επούλωση.

Βιβλιογραφία

1. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 646-60.
2. Itin P, Pletscher M. Familial aplasia cutis congenita of the scalp without other defects in six members of three successive generations. *Dermatologica* 1988; 177:123-5.
3. Fimiani M, Seri M, Rubegni P et al. Autosomal dominant

aplasia cutis congenita: report of large Italian family and no hint for candidate chromosomal regions. *Arch Dermatol Res* 1999; 291:637-42.

4. Prigent F. Aplasies cutanees congenitales. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110:933-9.
5. Rhee ST, Colville C, Buchman SR et al. Complete osseous regeneration of a large skull defect in a patient with cutis aplasia: a conservative approach. *J Craniofac Surg* 2002; 13:497-500.
6. Henning Hamm: Developmental Abnormalities. In *Textbook of Pediatric Dermatology*, by J. Harper, A. Dranje, N. Prose. Blackwell Publ., second ed., 2006, p.p. 85-104.
7. Diociaiuti A, Castiglia D, Giancristoforo S et al. Frequent Occurrence of Aplasia Cutis Congenital in Bullous Dermolysis of the Newborn. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(6):784-7.

5. ΜΟΓΓΟΛΙΚΕΣ ΚΗΛΙΔΕΣ (MONGOLIAN SPOTS)

Καλοήθεις, συγγενείς, ασυμπτωματικές, μελαγχρωματικές κηλίδες, που χαρακτηριστικά εντοπίζονται στην οσφυοϊερά χώρα.

Επιδημιολογία

Παρατηρείται εντυπωσιακά διαφορετική συχνότητα ανά φυλή. Στους Ασιάτες >80% των νεογνών, στα μαύρα νεογνά 60-95%, στα παιδιά ισπανικής καταγωγής 40-46%, στη Νότια Αμερική 50% των νεογνών και στα λευκά νεογνά <13%. Εμφανίζονται από την γέννηση, εξ ίσου και στα δύο φύλα, με τάση υποχώρησης ή μείωσης μετά 1-2 χρόνια.

Αιτιοπαθογένεια

Πρόκειται για μετανάστευση μελανοκυττάρων κατά την εμβρυϊκή ζωή από τον νευρικό φλοιό και εγκατάσταση αυτών στο δέρμα. Σε αυτό οφείλεται η μπλε-γκρι χροιά του σπίλου.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Συνήθως, μονήρης μελαγχρωματική κηλίδα, ποικίλου μεγέθους (από 1 cm έως 10-15% της επιφανείας του σώματος). Κλασική θέση εντόπισης η ιερολαγόνιος περιοχή. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από άλλες μελαγχρωματικές κηλίδες όπως:

- Ο σπίλος του Ota που εντοπίζεται στην περιοχή του οφθαλμού αλλά και στον σκληρό χιτώνα
- Ο σπίλος του Ito που εντοπίζεται στην περιοχή του ώμου
- Μελαγχρώσεις από τετρακυκλίνες, όπου υπάρχει ιστορικό λήψης του φαρμάκου.



Εικόνα 7 – Μογγολικές κηλίδες.

Πρόγνωση - Θεραπεία

Συνήθως με την ηλικία (προ-εφηβεία) υποχωρούν τελείως. Οι πολλαπλές κηλίδες έχουν συνδυαστεί με σύνδρομο Hurler και γαγγλιοζίδωση. Θεραπεία δεν απαιτείται.

Βιβλιογραφία

1. Zagne V, Fernandes NC. Dermatoses in the first 72 h of life: a clinical and statistical survey. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77(4):470-6.
2. Dweikat I, Libdeh BA, Murrar H et al. Gm1 gangliosidosis associated with neonatal-onset of diffuse ecchymoses and mongolian spots. *Indian J Dermatol.* 2011; 56(1):98-100.
3. Ferahbas A, Utas S, Akcakus M et al. Prevalence of cutaneous findings in hospitalized neonates: a prospective observational study. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26(2):139-42.
4. Ochiai T, Suzuki Y, Kato T, et al. Natural history of extensive Mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(8):1082-5.
5. Κατσαρού - Κάτσαρη Α., Κατσάμπα Α. Παιδοδερματολογία 2η έκδοση. Παρισιάνου Α.Ε. 2016.

6. ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΕΙΣ (CANDIDIASIS)

Επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος, των βλεννογόνων και των νυχιών που προκαλούνται από τον ζυμομύκητα *C. albicans* ή από άλλα είδη *Candida*. Μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες και εμφανίζουν μεγάλο εύρος στην κλινική τους εικόνα.

Επιδημιολογία

Πρόκειται για τις συχνότερες μυκητιάσεις της νεογνικής και βρεφικής περιόδου.

Οι έγκυες γυναίκες στο 3ο τρίμηνο της κύησης πάσχουν από κολπική καντιντίαση σε ποσοστό 20-25%, με αποτέλεσμα το νεογνό να μολύνεται κατά τη γέννηση. Η εμφάνιση καντιντιάσεων σε νεογνά και πρόωρα (2-4%) αντανακλά το ανώριμο ακόμα ανοσολογικό τους σύστημα.

Το καντιντιασικό παράτριμμα είναι συχνό στα βρέφη και νήπια, δεδομένου ότι ευνοείται από την υψηλή θερμοκρασία και υγρασία της περιοχής. Σε ανοσοεπαρκή παιδιά οι καντιντιάσεις δεν είναι συχνές

Αιτιοπαθογένεια

Η *Candida albicans* αποτελεί τον συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα των καντιντιάσεων. Ανευρίσκεται ως σαπρόφυτο στο στόμα (2-70%), στον κόλπο (20%) και στο ορθό (25,1%). Στα νεογνά, τα βρέφη και τα παιδιά η *Candida* σαπροφυτεί στον στοματικό βλεννογόνο σε ποσοστό, 17,3%, 46,3% και 15,1% αντίστοιχα.

Στα πρόωρα νεογνά αναφέρεται ότι ο αποικισμός της *Candida* στο γαστρεντερικό σύστημα είναι 23%.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Καντιντίαση του στόματος -Οξεία ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση (thrush).

Παρατηρείται κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής και ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά (νεογνική στοματική καντιντίαση), σε ποσοστό περί τα 5%. Είναι συχνότερη σε νεογνά που δε θηλάζουν. Εκδηλώνεται με λευκές πλάκες, σαφώς αφορισζόμενες, που καλύπτονται από κρεμώδες επίχρισμα (ψευδομεμβράνη). Οι βλάβες συρρέουν και μπορούν να επεκταθούν μέχρι τον φάρυγγα προκαλώντας δυσφαγία. Είναι ανώδυνες, εκτός εάν διαβρωθούν ή εξελκωθούν. Η λευκή ψευδομεμβράνη μπορεί εύκολα να απομακρυνθεί με στυλέο ή γλωσσοπίεστρο, εγκαταλείποντας μία ερυθματώδη, διαβρωμένη, επώδυνη επιφάνεια, κλινικό σημείο που είναι διαγνωστικό της νόσου

Καντιντιασικό παράτριμμα

Εμφανίζεται σε βρέφη-νήπια, στην περιγεννητική ή/και περιπρωκτική περιοχή, γλουτούς και μηρογεννητικές πτυχές. Εκδηλώνεται με ερύθημα, διαβροχή και την παρουσία των χαρακτηριστικών δορυφόρων φλυκταινιδίων (Εικόνες 8, 9). Η *Candida* εμφανίζεται στην περιοχή είτε πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς σαν αποτέλεσμα επιμόλυνσης της δερματίτιδας εκ σπαργάνων.

Η θεραπεία περιλαμβάνει την καλή υγιεινή της περιοχής με χρήση μη-ερεθιστικών σαπουνιών και υπεραπορροφητικών πανών που αλλάζουν συχνά, Χρήσιμη είναι η τοπική εφαρμογή ιμιδαζολικού παραγώγου.

Συγγενής δερματική καντιντίαση

Είναι αποτέλεσμα της μόλυνσης του δέρματος του νεογνού λίγο πριν τον τοκετό από έγκυο που πάσχει από κολπική καντιντίαση. Συνήθως συνυπάρχει ιστορικό χρόνιας υποτροπιάζουσας κολπίτιδας στις μητέρες. Η νόσος εκδηλώνεται με παρουσία πολυάριθμων φλυκταινιδίων που συρρέουν και εδράζονται σε ερυθρηματώδη βάση. Οι βλάβες εντοπίζονται στο πρόσωπο, στον λαιμό, στον κορμό, στα άκρα, στις παλάμες και στα πέλματα, ενώ οι πτυχές παραμένουν χωρίς εξάνθημα.

Η πρόγνωση είναι καλή. Θεραπευτικά εφαρμόζονται τοπικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες.

Δερματική καντιντίαση

Παρατηρείται σε πρόωρα νεογνά ή νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης που αναπτύσσουν συστηματική καντιντίαση. Εκδηλώνεται με εκτεταμένες κηλιδώδεις πλάκες με πυτυρώδη απολέπιση, χωρίς ανάπτυξη φλυκταινιδίων. Σε μεγαλύτερα νεογνά (2 εβδομάδων ή περισσότερο) η κατάσταση θυμίζει διασπορά καντιντιασικού παρατρίμματος.

Χρόνια δερματο-βλεννογόνια καντιντίαση

Σπάνιο σύνδρομο που εκδηλώνεται κατά την νεογνική ή παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια καντιντίας του στόματος, του δέρματος και των νυχιών που ανθίστανται στην θεραπεία.

Διακρίνεται σε 4 κλινικούς τύπους στα παιδιά:

- Χρόνια δερματοβλεννογόνια καντιντίαση (ΧΔΚ) κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- ΧΔΚ κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα
- ΧΔΚ συνδυαζόμενη με πολυενδοκρινοπάθεια (ανεπάρκεια των παραθυρεοειδών αδένων, του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων κ.ά)
- Ιδιοπαθής ΧΔΚ

Εργαστηριακά ευρήματα

Απαραίτητη η εργαστηριακή επιβεβαίωση σε όλες τις περιπτώσεις πιθανής καντιντίας.

- Άμεση μικροσκοπηση μετά λήψης υλικού από την βλάβη και κατεργασία με ΚΟΗ 10%.

- Καλλιέργεια υλικού για την ταυτοποίηση του υπεύθυνου μύκητα.

Πρόγνωση

Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και προδιαθεσικούς παράγοντες.

Η χρόνια δερματοβλεννογόνια καντιντίαση υποτροπιάζει συχνά.

Θεραπεία

Τα νεογνά ανταποκρίνονται καλά στα τοπικά αντιμυκητιασικά φάρμακα.

Στη χρόνια δερματοβλεννογόνια καντιντίαση οι στοματικές και οι δερματικές βλάβες υποχωρούν ικανοποιητικά με μικρής διάρκειας συστηματικά θεραπευτικά σχήματα και τοπική αγωγή

Βιβλιογραφία

- Plantin P, Jouan N, Calligaris C, et al.. Candida albicans onychomadesis. Neonatal contamination. Ann Dermatol Venereol 1992; 119:213-5.
- Baley JE, Silverman RA. Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. Pediatrics 1988; 82:211-5.
- Jorizzo JL. Chronic mucocutaneous candidosis. An update. Arch Dermatol 1982; 118:963-5.
- Tieu KD1, Satter EK, Zaleski L, Koehler M. Congenital cutaneous candidiasis in two full-term infants. Pediatr Dermatol. 2012; 29(4):507-10.

7. ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΕΡΠΗΣ

Πρόκειται για ερυθρηματοφουσσαλιδώδες εξάνθημα γενικευμένο, συνοδευόμενο από προσβολή του ΚΝΣ.

Επιδημιολογία

Ο νεογνικός έρπης απλούς είναι σχετικά σπάνιος αλλά είναι απειλητικός για την ζωή των νεογνών ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά. Η συχνότητά του είναι 1 σε 3.000-20.000 γεννήσεις.

Αιτιοπαθογένεια

Διακρίνονται δύο τύποι ιού που παρουσιάζουν διαφορές στο γονιδίωμα και αντιγονικότητα. Ο τύπος 1 (HSV-1) κυρίως σε περιοχές άνω της οσφύος αλλά και σε άλλες και ο τύπος -2 (HSV-2) συνήθως στη γεννητική περιοχή.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Παρατηρείται γενικευμένη λοίμωξη (40%), προ-

σβολή του ΚΝΣ (32%) και προσβολή στο δέρμα, οφθαλμούς (ερπητική κερατίτιδα) και στόμα (17%). Η προσβολή του ΚΝΣ εκδηλώνεται συνήθως την 2η-3η εβδομάδα ζωής με λήθαργο νευρικότητα, τρόμο, αδυναμία θηλασμού άπνοια κ.ά. Το 60-70% των παιδιών που έχουν προσβολή του ΚΝΣ έχουν και προσβολή από το δέρμα που εκδηλώνεται ως τυπικό ερυθηματοφυσσαλιδώδες εξάνθημα πάνω σε ερυθηματώδη βάση.

Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από σταφυλοκοκκική λοίμωξη, λοίμωξη από candida, TORCH complex (Τοχοπλάσμοση, Other (syphilis, viruses), Rubella, CMV, Herpes simplex)

Πρόγνωση - Θεραπεία

Ο νεογνικός έρπης έχει καλύτερη πρόγνωση λαμβάνοντας υψηλές δόσεις ασυκλοβίρης ενδοφλεβίως.

Αν το νεογνό δεν λάβει θεραπεία 75% θα αναπτύξει νευροπάθεια. Στον νεογνικό έρπητα η συνήθης δόση ασυκλοβίρης είναι 30mg/kg/24ωρο IV. Μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις σε νεογνά με γενικευμένο νεογνικό έρπητα, τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα.

Κρέμα ασυκλοβίρης τοπικά 5 φορές/24ωρο

Βιβλιογραφία

1. Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:259-63.
2. Kimberlin DW, Lin C-V, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex infections in acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108:223-9.
3. James SH, Whitley RJ. Treatment of herpes simplex virus infections in pediatric patients: current status and future. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(5):720-4.
4. Waggoner-Fountain LA, Wetzel S, Grossman LB. Herpes simplex virus. *Pediatr Rev* 2004; 25:86-93.
5. Ward KN, Ohrling A, Bryant NJ, et al. Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. *Arch Dis Child.* 2012; 97(2):162-5.

8. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΚΜΗ

Πρόκειται για την ακμή που εμφανίζεται κατά τη νεογνική περίοδο, δηλαδή τις πρώτες 28 ημέρες της ζωής και είναι καλοήθης αυτοπεριοριζόμενο εξάνθημα του προσώπου.

Επιδημιολογία

Εμφανίζεται στο 20% των νεογνών. Η ηλικία εμφάνισης είναι η 2η-3η εβδομάδα ζωής και η νόσος



Εικόνα 8 – Μογγολικές κηλίδες.

διαρκεί μερικούς μήνες. Παρατηρείται συχνότερα στα άρρενα νεογνά.

Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιολογία της νεογνικής ακμής φαίνεται πως είναι πολυπαραγοντική, και έχουν ενοχοποιηθεί η αυξημένη παραγωγή σμήγματος, τα ανδρογόνα του νεογνού ή/και της μητέρας, μύκητες (είδη *Malassezia*) και αυξημένη φλεγμονώδης απάντηση.

Αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων (DHEA, DHEA's) από τα επινεφρίδια καθώς επίσης και αυξημένη παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις έχει πιστοποιηθεί.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι βλάβες διακρίνονται σε φαγέσωρες και φλεγμονώδεις βλάβες (βλατίδες, φλύκταινες) που εντοπίζονται, στις παρειές ή το μέτωπο. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από λοιμώδη εξανθήματα, νεογνικό τοξικό ερύθημα, ερυθρά ιδρώα (*miliaria rubra*), νεογνική φλυκταίνωση κεφαλής, κέγχρια, υπερπλασία σμηγματογόνων αδένων.

Πρόγνωση

Η νεογνική ακμή είναι καλοήθης, αυτοπεριοριζόμενη νόσος και διαρκεί φθίνουσα 6-10 μήνες. Δεν καταλείπει ουλές. Πιθανόν στο παιδί με εκτεταμένη νεογνική ακμή να ακολουθήσει σοβαρή ακμή στην εφηβεία.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Ο καθαρισμός με ήπια μέσα συνήθως αρκεί.
- Τοπικά ερυθρομυκίνη 2% κάθε βράδυ.
- Τοπικά Benzoyl peroxide 2,5%, σε ελάχιστη ποσότητα για αποφυγή ερεθισμού, το βράδυ.

Βιβλιογραφία

1. Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases.. Int J Dermatol. 1999; 38(2):128-30.
2. Alakloby OM, Bukhari IA, Awary BH et al. Acne neonatorum in the eastern Saudi Arabia. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008; 74(3):298.
3. Goyal T, Varshney A, Bakshi S. Incidence of Vesicobullous and Erosive Disorders of Neonates: Where and How Much to Worry? Indian J Pediatr. 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
4. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ et al. Clinical and therapeutic approach in childhood acne: An update. Pediatr Dermatol 2009; 26:373-80.
5. Κατσαρού- Κάτσαρη Α., Κατσάμπας Α. Παιδοδερματολογία, 2η έκδοση. Παρισιάνου Α.Ε. 2016.

Αλληλογραφία: Α. Κατσαρού-Κάτσαρη

Τηλ 6944 207396

Email: alkats.duoa@yahoo.gr

Pigmerise[®] MD



Καινοτόμο ιατροτεχνολογικό προϊόν για τη θεραπεία της υπομελάγχρωσης

Το Pigmerise[®] MD είναι ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν κατηγορίας I που ενδείκνυται συνεπικουρικά στη θεραπεία δυσχρωμίας δέρματος, ιδίως στις περιπτώσεις διαταραχών υπομελάγχρωσης όπως της λεύκης.

Το Pigmerise[®] MD είναι ένα καινοτόμο σκεύασμα λιποσωμικής φόρμουλας προωθώντας με τον τρόπο αυτό την ταχεία και σωστή απορρόφηση του.

Ενδείκνυται ως υποστηρικτική θεραπεία για τη θεραπεία της λεύκης, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες.

Μηχανισμός δράσης

Το Pigmerise[®] MD περιέχει ένα φυτοσύνμπλοκο μαύρου πιπεριού (Piper nigrum phytocomplex) σε υψηλή συγκέντρωση, το οποίο αποτελεί ένα ισχυρό μίγμα με αντιοξειδωτική δράση¹.

Το Pigmerise[®] MD δρα μειώνοντας τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες στην επιδερμίδα και βοηθά στην αποκατάσταση των φυσιολογικών συνθηκών για τον πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων, τα οποία ευθύνονται για τη χρώση του δέρματος^{2, 3}.

Πλεονεκτήματα Pigmerise[®] MD

- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από παιδιά και να εφαρμοστεί σε δύσκολες και ευαίσθητες περιοχές, όπως είναι οι περιοχές γύρω από τα χείλη, οι περιοφθαλμικές περιοχές και τα γεννητικά όργανα
- Δύνανται να συνδυαστεί με φωτοθεραπεία
- Εύκολο στην εφαρμογή

1. Srinivasan K. "Antioxidant potential of spices and their active constituents". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 54:3, 352-372.
2. Faas L et al. "In Vivo evaluation of Piperine and synthetic analogues as potential treatments for Vitiligo using a sparsely pigmented mouse model." *British Journal of Dermatology* 2008 158, pp941-950.
3. Passi S et al. "Epidermal Oxidative Stress in Vitiligo" *Pigment Cell Res*, 1998; 11:81-85.

Ψωρίαση στα παιδιά και τους εφήβους - Διάγνωση, συννοσηρότητες και θεραπευτική προσέγγιση

Ρεμουντάκη Ε.

Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, Παιδοδερματολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νοσημάτων «Α. Συγγρός»

Περίληψη

Η ψωρίαση στα παιδιά μπορεί να διαφέρει τόσο στη μορφολογία όσο και στην εντόπιση των βλαβών σε σχέση με τη νόσο των ενηλίκων. Υπάρχουν όλο και περισσότερα επιστημονικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση της ψωρίασης στα παιδιά και με άλλες νοσηρότητες όπως η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με την θεραπεία της ψωρίασης παιδιών και εφήβων. Τα δεδομένα και οι θεραπευτικές αρχές για τα παιδιά στηρίζονται σε βιβλιογραφικά δεδομένα, στις οδηγίες για την θεραπεία της ψωρίασης στους ενήλικες καθώς και την εμπειρία θεραπειών που έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες παιδιατρικές θεραπευτικές ενδείξεις.

Psoriasis in Childhood and Adolescence - Diagnosis, Comorbidity and Treatment

Remountaki E.

Summary

In pediatric psoriasis patients, lesions may differ in distribution and morphology, and their clinical symptoms at presentation may vary from those reported by adults. There is increasing evidence suggesting an association of pediatric psoriasis with certain other morbidities, including hyperlipidemia, obesity, hypertension, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. There are currently no international standardized guidelines for medical treatment of pediatric psoriasis. Treatment is primarily based on published case series, guidelines for adult psoriasis, expert opinions and experience with these drugs in other pediatric disorders.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ψωρίαση, παιδιά, διαφορική διάγνωση, συννοσηρότητες, θεραπεία

KEY WORDS • Psoriasis, children, differential diagnosis, comorbidities, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη νόσο που προσβάλλει το δέρμα, τα νύχια και τις αρθρώσεις τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται στο 2,0-3,5% του πληθυσμού.^{1,2} Ωστόσο νεότερες έρευνες αναφέρουν ότι η επίπτωση μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη και να φτάνει στο 8,5% ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό.³ Περίπου στο 30% των ασθενών η νόσος μπορεί να ξεκινά στην παιδική ηλικία.^{1,4,5}

Πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την παθοφυσιολογία της παιδικής ψωρίασης, η οποία φαίνεται ότι διαφοροποιείται από αυτή των ενηλίκων. Σε πρόσφατη μελέτη των Cordono et al 2017, αναφέρεται ότι η παιδιατρική ψωρίαση σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα IL-22 σε σύγκριση με υγιείς παιδιατρικούς μάρτυρες αλλά και από ενήλικους ασθενείς με ψωρίαση.⁶

Επιπλέον η ψωρίαση στα παιδιά και τους εφήβους, έχει σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και επηρεάζει την αυτοεκτίμησή τους, τις σχέσεις τους με τους γονείς και το κοινωνικό τους περιβάλλον, καθώς και τις σχολικές τους επιδόσεις.⁷⁻⁹

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η ψωρίαση στα παιδιά δεν αποτελεί σπάνια νόσο, ωστόσο δεν υπάρχουν πολλά διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία. Υπολογίζεται ότι περίπου το 30-50% των ενήλικων ασθενών με ψωρίαση παρουσίασαν τη νόσο πριν τα 20 χρόνια τους.^{5,10,11}

Η επίπτωση της νόσου της νόσου δεν διαφοροποιείται σημαντικά στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, καθώς στο Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζεται σε 0,55% σε παιδιά 0-9 ετών και 1,37% σε παιδιά 10-19 ετών,⁴ στη Γερμανία (0-9, 0,18 %; 10-19, 0,83 %) και στη Δανία (0-10, 0,4 %; 11-19, 1,0 %) αντίστοιχα.¹⁰ Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με τον ευρωπαϊκό πληθυσμό, η ψωρίαση στα παιδιά είναι σχεδόν απύσχα σε επιδημιολογικές μελέτες στον ασιατικό πληθυσμό.^{12,13}

Η επίπτωση της νόσου φαίνεται να έχει διπλασιαστεί μεταξύ των ετών 1970 και 2000. Η αυξημένη ψυχολογική επιβάρυνση των παιδιών, οι λοιμώξεις καθώς και η παχυσαρκία, συγκαταλέγονται στις πιθανές αιτίες για αυτή την αύξηση.¹⁴ Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται το τραύμα ή ο χρόνιος ερεθισμός του δέρματος και η χρήση φαρμάκων όπως για παράδειγμα το λίθιο, οι b-blockers, και οι αντι-TNF- α , που έχουν χορηγηθεί στα παιδιά με νόσο Crohn και ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.¹⁵⁻¹⁷

Οι περισσότερες μελέτες δεν αναφέρουν διαφορές στην επίπτωση μεταξύ αγοριών και κοριτσιών, ωστόσο μια πρόσφατη μελέτη του 2013 στις ΗΠΑ, αναφέρει αναλογία κοριτσιών προς αγοριών 1.48.¹⁸ Αυτή η αυξημένη επίπτωση αναφέρεται και από άλλους ερευνητές.^{19,20}

Υπολογίζεται ότι το 30% των ασθενών με ψωρίαση (ενήλικες και παιδιά) αναφέρουν θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου σε πρώτου βαθμού συγγενή.²¹

Οι ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου (όπως ορίζεται η νόσος που εμφανίζεται πριν τα 16 έτη) είναι πιο πιθανό να έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο στην ενήλικη ζωή (όπως ορίζεται η νόσος με έναρξη μετά τα 16 έτη).^{5,22-24} Παρόλα αυτά υπάρ-

χουν αρκετές διαφοροποιήσεις ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Για παράδειγμα, σε μελέτη που συνέκρινε παιδιά με ψωρίαση από τη Δανία και τη Σιγκαπούρη, φάνηκε ότι το 73,3 % των παιδιών από τη Δανία είχε πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγενή με ψωρίαση σε σχέση με τα παιδιά από τη Σιγκαπούρη που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν μόλις 13,6%.¹⁹

Αυτές οι διαφορές αποδεικνύουν τη σημασία του γεννητικού υποβάθρου κάθε πληθυσμού στους ασθενείς με νεανική ψωρίαση.²⁵

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Παρότι στα παιδιά όσο και στους ενήλικες εμφανίζονται οι ίδιοι κλινικοί υπότυποι της νόσου, οι βλάβες μπορεί να διαφοροποιούνται στην μορφολογία, στην κατανομή και την κλινική εικόνα (Πίνακας 1).³³

Στα παιδιά οι τυπικές ερυθρηματολεπιδώδεις πλάκες της νόσου είναι συχνά πιο λεπτές και μικρότερες, ενώ εμφανίζονται συχνά στο πρόσωπο και τις καμπυλικές επιφάνειες. Αυτές οι βλάβες χαρακτηρίζονται από διαβροχή και λιγότερο λέπι.^{25,26}

Στα βρέφη και τα μικρά παιδιά η νόσος μπορεί να εμφανιστεί ως «δερματίτιδα εκ σπαργάνων» η οποία όμως είναι ανθεκτική στη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση στα βρέφη παρατηρούνται σαφώς αφορισόμενες ερυθρηματώδεις πλάκες, οι οποίες προσβάλλουν χαρακτηριστικά και τις μηροβουβωνικές πτυχές και σε διάστημα 1-2 εβδομάδες μπορεί να εξελιχθεί σε ένα πιο διάχυτο εξάνθημα.²⁴

Σε μεγαλύτερα παιδιά, μέχρι και στο 75%, εμφανίζεται ο τύπος της κατά πλάκας ψωρίασης.^{19,27} Αποτελεί τον πιο συχνό τύπο στα παιδιά και οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στο τριχωτό, στο πρόσωπο και τις εκτατικές επιφάνειες. Ιδιαίτερα το τριχωτό, αποτελεί την πιο συχνά προσβεβλημένη ανατομική θέση στα παιδιά και συχνά αποτελεί και την πρώτη ή και τη μοναδική εκδήλωση της νόσου.^{22,28}

Η σταγονοειδής ψωρίαση, αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή μορφή της νόσου.^{22,29} Οι Griffiths και Barker (2007) όρισαν τη σταγονοειδή ψωρίαση ως μια αιφνίδια μορφή της νόσου, με εμφάνιση βλατίδων στον κορμό, 2 εβδομάδες μετά από λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο.²¹ Κάτω από αυτό το πρίσμα, η σταγονοειδής ψωρίαση θεωρείται αυτοπεριοριζόμενη νόσος που ιάται σε διάστημα 3-4 μηνών από την εμφάνισή της.²¹ Παρόλα αυτά αναφέρεται, ότι ένα ποσοστό παιδιών με σταγονοειδή ψωρίαση, θα παρουσιάσει την κατά πλάκας μορφή της νό-

Πίνακας 1	Κλινικά χαρακτηριστικά μορφών ψωρίασης και Δ.Δ. αυτών ³³		
	Τύπος Ψωρίασης	Κλινικά χαρακτηριστικά, Εντόπιση, ηλικία	Διαφορική Διάγνωση
	Ψωρίαση κατά πλάκας	<ul style="list-style-type: none"> • Σαφώς αφορισόμενες ερυθριματώδεις πλάκες με προσκολλημένα αργυρόχρωα λέπια • Εντοπισμός: τριχωτό κεφαλής, εκτατικές επιφάνειες, κορμός, περιοχές τριβής • Σε κάθε ηλικία (< ενήλικες) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Νομισματοειδές έκζεμα: εξιδρωματικές και κνησιώδεις βλάβες 2. Ατοπική δερματίτιδα: οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, ορορρούσες βλάβες, κηλίτιδα, κνησμός, χαρακτηριστική εντόπιση, αποδρομή βλαβών με την ηλικία 3. Δερματοφυτία: εξέλιξη ή/και επέκταση των βλαβών, (+) μυκητολογική εξέταση 4. Ομαλός λειχήνας: στοιχειώδης βλάβη, με χαρακτηριστικό χρώμα και κατανομή, συμμετοχή +/- ονύχων και κνησμός <p>Σε όλα τα παραπάνω:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Απουσία σ.Auspitz - Διαφοροποίηση ιστολογικής εικόνας
	Ψωρίαση τριχωτού κεφαλής	<ul style="list-style-type: none"> • Σαφώς αφορισόμενες ερυθριματώδεις πλάκες με προσκολλημένα αργυρόχρωα λέπια • Εντοπισμός: τριχωτό κεφαλής • Σε κάθε ηλικία (< ενήλικες) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα: πιτυρώδεις, λιπαρές κηλίδες. Διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά 2. Τριχοφυτία: αλωπεκία, που εξαπλώνεται αργά με λεπτό λέπι, μυκητολογική εξέταση: (+) 3. Ατοπική δερματίτιδα: οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, γραμμές Dennie-Morgan, κνησμός, χαρακτηριστική εντόπιση και εξέλιξη των βλαβών με την ηλικία
	Αμιαντώδης Πιτυρίαση	<ul style="list-style-type: none"> • Αργυρόχρωα λέπια προσαρτημένα τόσο στον άξονα της τρίχας όσο και στο τριχωτό της κεφαλής, μερικές φορές παρουσία αλωπεκίας λόγω επαναλαμβανόμενης αφαίρεσης των τριχών που συνδέονται με τα λέπια • Εντοπισμός: τριχωτό της κεφαλής • Οποιαδήποτε ηλικία (> προεφηβική) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Τριχοφυτία: αλωπεκία, που εξαπλώνεται αργά με λεπτό λέπι, μυκητολογική εξέταση: (+)
	Θυλακικού τύπου Ψωρίαση	<ul style="list-style-type: none"> • Θυλακικές ερυθριματώδεις πλάκες με αργυρόχρωα λέπια • Εντοπισμός: κορμός, άκρα • Κάθε ηλικία 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ερυθρά Ιόνθειος Πιτυρίαση: κιτρινωπή (ή δίκην σολομού) χροιά βλαβών, χαρ/κή η κατανομή των βλαβών και η ηλικία εμφάνισης 2. Θυλακικός Λειχήνας: περιφερικό ερύθημα, θυλακική υπερκεράτωση και ουλωτική αλωπεκία
	Σταγονοειδής Ψωρίαση	<ul style="list-style-type: none"> • Μικρές (<1 cm), σταγονοειδείς ερυθριματολεπιδώδεις πλάκες • Εντοπισμός: κορμός, άκρα • Παιδιά (> προέφηβοι), έφηβοι, νέοι ενήλικες 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ροδόχρους Πιτυρίαση: τυπική εξέλιξη (αρχική μητρική πλάκα που ακολουθείται 7-14 ημέρες μετά από πολλές μικρότερες αλλά παρόμοιες βλάβες στον κορμό) 2. Δερματοφυτία κορμού: Περιφερικός όχθος με κεντρική περιοχή «ξέφωτο», μυκητολογική εξέταση: (+) 3. Νομισματοειδές έκζεμα: ορορρούσες και έντονα κνησιώδεις βλάβες 4. Δευτερογενός σύφιλη: εξάνθημα παλαμών-πελμάτων, ιστορικό απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής, ορολογικός έλεγχος: (+) συνήθως σε ενήλικες

Πίνακας 1	Κλινικά χαρακτηριστικά μορφών ψωρίασης και Δ.Δ. αυτών ³³		
	Τύπος Ψωρίασης	Κλινικά χαρακτηριστικά, Εντόπιση, ηλικία	Διαφορική Διάγνωση
ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ:	Εντοπισμένη Μορφή: Ακροδερματίτιδα του Hallopeau	<ul style="list-style-type: none"> • Επιφανειακά στείρα φλύκταινιδια σε ερυθματώδες δέρμα • Μεγαλύτερα παιδιά, ενήλικες 	<p>5. Ομαλός Λειχήνας: Σαφώς αφορισμένες περιοχές παρουσία πολλαπλών ερυθροιδών, πολυγωνικών, επίπεδων βλατίδων. Παρουσία ή μη λευκών δαντελωτών γραμμών (δίκτυο Wickham), χαρ/κή κατανομή των βλαβών, προσβολή ή μη ονύχων, ιδιαίτερα έντονος κνησμός</p> <p>6. Ερυθρά Ιόνθειος Πιτυρίαση: κιτρινωπή (ή δίκην σολομού) χροιά βλαβών, χαρ/κή κατανομή των βλαβών και η ηλικία εμφάνισης</p> <p>7. Φαρμακευτικό εξάνθημα: συσχέτιση μεταξύ εξανθήματος-χορήγησης φαρμάκου, έντονος κνησμός, πιθανή συμμετοχή βλεννογόνων, αξιολόγηση γενικής κατάστασης</p>
Γενικευμένη Μορφή ή Von Zumbusch	Εντόπιση: Άκροδάκτυλα και παλαμο-πελματιαίες επιφάνειες	Εντόπιση: Άκρα, κορμός	<p>1. Δυσιδρωσικό έκζεμα: τυπική κατανομή των βλαβών στις πλευρικές περιοχές των δακτύλων, όχι μόνο παλαμο-πελματιαία</p> <p>2. Μολυσματικό κηρίο: Φυσαλίδες ή φλύκταινες με γρήγορη επέκταση που ρήγνυνται, παρουσία μελιτόχρους εφελκίδας, καλ/γεια (+) για σταφυλόκοκκο ή στρεπτόκοκκο, συχνότερο σε παιδική ηλικία</p> <p>3. Νόσος Χειρών-ποδών-στόματος: ωοειδείς φυσαλίδες σε παλάμες-πέλματα, συμμετοχή βλεννογόνου στόματος, μπορεί επίσης να εμφανιστεί στα γόνατα, τους αγκώνες, τους γλουτούς ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων. Ορολογικός (+) (ιός coxsackie ή άλλα)</p> <p>1. Θυλακίτιδα: θυλακικές βλατίδες με κεντρικό φλύκταινίδιο</p> <p>2. Μολυσματικό κηρίο: Φυσαλίδες ή φλύκταινες με γρήγορη επέκταση που ρήγνυνται, παρουσία μελιτόχρους εφελκίδας, καλ/γεια (+) για σταφυλόκοκκο ή στρεπτόκοκκο, συχνότερο σε παιδική ηλικία/ζεστό υγρό κλίμα</p> <p>3. Σύνδρομο Sweet: ιστολογική εικόνα, αξιολόγηση γενικής κατάστασης</p> <p>4. Σταφυλοκοκκικό αποφολιδωτικό Σύνδρομο : κακή γενική κατάσταση, μεγάλες ορορρούσες περιοχές, σ. Nikolsky (+), νεογνά ή βρέφη</p> <p>5. Ερπητικές λοιμώξεις: (+) Κυτταρολογική εξέταση, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς</p>
Ανάστροφη Ψωρίαση (Ψωρίαση των Πτυχών)	<ul style="list-style-type: none"> • Ερυθματώδεις, στίλβουσες, ή παχιές μαλακές κ υγρές πλάκες • Εντοπισμός: μασάλες, βουβωνικές χώρες, καμπυλικές επιφάνειες • Παχύσαρκοι ασθενείς 	<p>1. Παράτριμμα: Τα όρια δεν είναι σαφή</p> <p>2. Ερύθρασμα: ελάχιστο ερύθημα, λυχνία Wood:(+), απουσία στην παιδική ηλικία</p> <p>3. Καντιντίαση: δορυφόρες βλάβες, μυκητολογική εξέταση:(+)</p> <p>4. Δερματίτιδα εξ επαφής: συσχέτιση μεταξύ του εξανθήματος και του υπεύθυνου παράγοντα, patch test θετικό σε περίπτωση αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής</p>	

Πίνακας 1	Κλινικά χαρακτηριστικά μορφών ψωρίασης και Δ.Δ. αυτών ³³		
	Τύπος Ψωρίασης	Κλινικά χαρακτηριστικά, Εντόπιση, ηλικία	Διαφορική Διάγνωση
			5. Δερματοφυτία: μεγέθυνση των ανυψωμένων κόκκινων δακτυλίων με κεντρική περιοχή ξέφωτο; Έλεγχος για μύκητες (+) 6. N.Hailey-Hailey (οικογενής καλοήθης πέμφιγα): αυτοσωματικού επικρατούντα χαρακτήρα κληρονομούμενη νόσος
Ψωρίαση της περιοχής των σπαργάνων	<ul style="list-style-type: none"> • Σαφώς αφορισμένες, έντονα ερυθροματώδεις, μερικές φορές μαλακές και υγρές πλάκες • Εντοπισμός: περιοχή πάνας • Από τις πρώτες ημέρες της ζωής μέχρι την ηλικία των 2 ετών 	1. Εντεροπαθητική Ακροδερματίτιδα: Περιτοματική δερματίτιδα Ή δερματίτιδα των άκρων, επίσης πρωκτική ή γενν.χώρα, διάρροιες, αλωπεκία, ευερεθιστότητα, ευπάθεια στις λοιμώξεις 2. Ερυθράσμα: ελάχιστο ερύθημα, λυχνία Wood:(+), απουσία στην παιδική ηλικία 3. Καντιντίαση: δορυφόρες βλάβες, μυκητολογική εξέταση:(+) 4. Δερματίτιδα εξ επαφής: συσχέτιση μεταξύ του εξανθήματος και του υπεύθυνου παράγοντα, patch test θετικό σε περίπτωση αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής	
Ερυθροδερμική Ψωρίαση	<ul style="list-style-type: none"> • Γενικευμένο ερύθημα, λεπτή απολέπιση • Εντοπισμός: κορμός, άκρα • Σε κάθε ηλικία 	1. Όλες οι συγγενείς ερυθροδερμίες: a) Συγγενείς διαταραχές ανοσοανεπάρκειας: υποτροπάζουσες λοιμώξεις, κακή γενική κατάσταση, βιοψία, αίμα και γενετικές εξετάσεις b) Σύνδρομο Netherton: αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια, χρόνια φλεγμονή του δέρματος, καθολικός κνησμός, υπολειπόμενη ανάπτυξη και τριχορρήξη invaginata 2. Ερυθροδερμία λόγω άλλων αιτιών: a) Ατοπική δερματίτιδα: Οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, εξάρσεις βλαβών, γραμμές Dennie-Morgan, κνησμός, εντόπιση και αποδρομή βλαβών με το πέρας της ηλικίας b) Σταφυλλοκοκκικό αποφολιδωτικό σύνδρομο: κακή γενική κατάσταση, μεγάλη έκταση, σ. Nikolsky (+), νεογνά ή βρέφη c) T-Δερματικό λέμφωμα: κλινικό ιστορικό, κακή γενική κατάσταση, εξέταση αίματος και βιοψία δέρματος, συχνότερο σε ενήλικες	

σου.^{18,26,30,31} Μάλιστα οι Mercy και συν. (2013) διατύπωσαν την άποψη, ότι για τα παιδιά που η ψωρίαση πρωτοεμφανίζεται ως επίμονη μορφή σταγονοειδούς ψωρίασης, υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος σοβαρής νόσου στο μέλλον.¹⁸

Από την άλλη μεριά η φλυκταινώδης μορφή της νόσου δεν είναι συνήθεις στα παιδιά, καθώς παρουσιάζεται μόλις στο 1.0-5,4% των παιδιών με ψωρία-

ση. Η φλυκταινώδης ψωρίαση στα παιδιά εμφανίζεται με στείρα φλυκταινίδια, εντοπισμένα ή ως γενικευμένο εξάνθημα. Ανησυχία, πυρετός, αρθραλγίες και ανορεξία παρατηρούνται συχνά στην κλασική von Zumbusch μορφή της νόσου.^{23,32}

Στους εκλυτικούς παράγοντες της νόσου συγκαταλέγονται οι λοιμώξεις, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η έκθεση στη UV ακτινοβολία.³²

Άλλες λιγότερο συχνές μορφές ψωρίασης στα παιδιά είναι η ανάστροφη, η παλαμοπελματιαία, η γραμμική ψωρίαση και η ερυθροδερμική μορφή της νόσου.²¹ Η ερυθροδερμική μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από ερύθημα και απολέπιση που καλύπτουν περισσότερο από 90% της επιφάνειας του σώματος. Η μορφή αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά αλλά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή καθώς συνοδεύεται από υποθερμία, υποπρωτεϊναιμία και καρδιακή κάμψη.^{21,24}

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΟΝΥΧΙΑ – ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ψωρίαση στο δέρμα είναι δυνατό να συνοδεύεται από διαταραχές στην κοίτη του νυχιού καθώς και στην ονυχαία πλάκα. Διαταραχές στα νύχια έχουν παρατηρηθεί μέχρι και στο 40% των ασθενών με ψωρίαση, με μια υπεροχή των αγοριών.^{18,19,34}

Οι διαταραχές στα νύχια μπορεί να προηγούνται, να συνυπάρχουν ή να εκδηλωθούν μεταγενέστερα από τις δερματικές βλάβες. Υπάρχει αρκετή διχογνωμία στη βιβλιογραφία αναφορικά με το αν αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με την ηλικία των ασθενών ή με τη βαρύτητα της νόσου.^{18,35}

Σε μια μεγάλη μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Piraccini και συν. το 2015 και περιλάμβανε έναν πολύ μεγάλο αριθμό παιδιών, η πιο συχνή βλάβη στα νύχια ήταν η εμφάνιση βοθρίων στην ονυχαία πλάκα. Η εμφάνιση βοθρίων αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου στα νύχια κυρίως των χεριών και σπανιότερα των ποδιών, αλλά δεν αποτελούν παθολογικό εύρημα της ψωρίασης καθώς παρατηρούνται επίσης στο έκζεμα, στην γυρεοειδή αλωπεκία κ.ά. Παρόλα αυτά στη ψωριασική ονυχία, τα βοθρία είναι μεγάλα και ασύμμετρα τόσο στο σχήμα όσο και την κατανομή.³⁵

Στην ίδια μελέτη το δεύτερο συχνότερο εύρημα, αποτελούσε η ονυχόλυση και η υπονύχια υπερκεράτωση. Η ονυχόλυση ουσιαστικά οφείλεται στην απόκλιση της ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του νυχιού, ενώ το λευκό χρώμα οφείλεται στην παγίδευση αέρα κάτω από την ονυχαία πλάκα. Τόσο η ονυχόλυση όσο και η υπονύχια υπερκεράτωση, είναι δυνατό να παρατηρηθούν στα νύχια των χεριών αλλά είναι πιο εμφανή στα νύχια των ποδιών, και τυπικά παρατηρούνται σε περισσότερα του ενός νυχιού.³⁵ Ιδιαίτερα το μεγάλο δάχτυλο των ποδιών φαίνεται να προσβάλλεται μέχρι και δυο φορές συχνότερα από τα άλλα, στοιχείο που αποδίδεται στο επαναλαμβανό-

μενο τραύμα ως ένα φαινόμενο Koebner, καθώς ψωριασική ονυχία εμφανίζεται και σε μη προσβεβλημένα νύχια μετά από τραυματισμό.³⁶

Για το αν η ψωριασική ονυχία συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, δεν υπάρχει σαφής απάντηση στη βιβλιογραφία, καθώς σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες που δεν αποδείκνυαν κάποια συσχέτιση^{18,35} νεότερη μελέτη του 2017, δείχνει ότι η παρουσία ψωριασικής ονυχίας συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.³⁶

Από την άλλη μεριά, η ψωριασική ονυχία φαίνεται ότι είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ψωριασική αρθρίτιδα στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες.³⁷⁻³⁹ Είναι γνωστή η ανατομική σχέση της μήτρας του νυχιού με το σύνδεσμο της τελικής φάλαγγας του δακτύλου, όπως έχει αποδειχθεί με απεικονιστικές τεχνικές.⁴⁰ Αυτή η σχέση θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η ψωρίαση (τοπική φλεγμονή) προσβάλλει και τις δυο ανατομικές περιοχές. Η εμφάνιση ψωριασικής ονυχίας δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ψωριασικής αρθρίτιδας, ωστόσο φαίνεται να είναι κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται στενά.³⁶

Η επίπτωση της ψωριασικής αρθρίτιδας (JPsA) δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια, εξαιτίας των δυσκολιών που υπάρχουν τόσο στα διαγνωστικά κριτήρια όσο και στην κατηγοριοποίηση των ασθενών, ωστόσο υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 1 έως 10% στα παιδιά με ψωρίαση.^{18,26} Αντίθετα στους ενήλικες η επίπτωση της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι σαφώς μεγαλύτερη και φτάνει μέχρι και το 30% των ενήλικων ασθενών με ψωρίαση. Στα παιδιά η αιχμή της έναρξης της νόσου εμφανίζεται από 9 έως 12 ετών και τις περισσότερες φορές οι εκδηλώσεις στο δέρμα προηγούνται.^{27,41,42}

Κλασικά αναγνωρίζονται δυο διαφορετικές φαινοτυπικές ομάδες ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Η μια αφορά παιδιά (κυρίως κορίτσια) που παρουσιάζουν την νόσο πριν τα 5 έτη ζωής, με προσβολή των μικρών αρθρώσεων, μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε πολυαρθρική μορφή, υψηλό ποσοστό με παρουσία ANA (+) και δακτυλίτιδα. Στον αντίποδα παιδιά με έναρξη νόσου μεγαλύτερα των 5 ετών, χωρίς να εμφανίζεται κάποια διαφοροποίηση στο φύλο, είναι πιο πιθανό να έχουν ANA αρνητικό και παρουσιάζουν ενθεσίτιδα και σπονδυλοαρθρίτιδα.⁴³

Σύμφωνα όμως με τα τρέχοντα ρευματολογικά κριτήρια (2013 International League Against Rheumatism criteria) η διάγνωση της νεανικής ψωριασικής αρθρίτιδας (JPsA) τίθεται με την παρουσία επί-

μονης αρθρίτιδας για περισσότερο από 6 εβδομάδες, με έναρξη της αρθρίτιδας πριν τα 16 έτη, με ταυτόχρονη παρουσία ψωριασικού εξανθήματος ή επί απουσίας εξανθήματος την παρουσία 2 τουλάχιστον από τα ακόλουθα ελάσσονα κριτήρια: συγγενής 1ου βαθμού με ψωρίαση, βοθρία στα νύχια ή ονυχόλυση, και δακτυλίτιδα, όταν δεν υπάρχουν άλλα κριτήρια αποκλεισμού.⁴⁴

Παρόλα αυτά ακόμη και τα κριτήρια (ILAR criteria 2013) δεν θεωρούνται πλήρη και δεν βοηθούν στην αναγνώριση όλων των παιδιατρικών ασθενών, καθώς αποκλείουν από τη διάγνωση ασθενείς με μορφές ψωριασικής αρθρίτιδας που προσομοιάζουν περισσότερο με τις μορφές που συναντούμε στους ενήλικες. Κάτω από αυτό το πρίσμα παραμένει ασαφές αν αξίζει να διατηρηθεί μια κατηγορία JPsA σε μελλοντικές ταξινομήσεις ή αν η παρουσία της ψωρίασης ή των ψωριασικών χαρακτηριστικών θα προσδιορίζει μόνο τον εξω-αρθρικό φαινότυπο των ασθενών.⁴⁵

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου στα παιδιά είναι κατά βάση κλινική και προσφεύγουμε στη βοήθεια της βιοψίας μόνο σε περιπτώσεις που τίθεται διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά δεν διαφέρουν από αυτά των ενηλίκων καθώς παρατηρούμε παρακεράτωση, ακάνθωση, επιμήκυνση θηλών χορίου, διατεταμένα αγγεία στο χόριο, και μικροαποστημάτια Munro.^{21,46,47}

Προς την κατεύθυνση της εδραίωσης της διάγνωσης με την λιγότερη καταπόνηση των παιδιατρικών ασθενών πολύτιμη βοήθεια μπορεί να δώσει η δερματοσκόπηση. Σε πρόσφατη μελέτη οι Lallas και συν (2012) έδειξαν πως η δερματοσκόπηση μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση της ψωρίασης από άλλα κοινά δερματικά νοσήματα όπως η δερματίτιδα. Χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν τα αγγεία σαν τελείες/σφαιρίδια με ομοιογενή κατανομή σε ένα ανοιχτό κόκκινο υπόβαθρο.⁴⁸

ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η βαρύτητα νόσου στα παιδιά προσδιορίζεται με το ίδιο score και τα ίδια κριτήρια όπως εκείνα που ορίζονται για τους ενηλικούς ασθενείς, παρότι υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί σε αυτή την αρχή που

σχετίζονται κυρίως στην διαφορετική δερματική έκταση της νόσου στα παιδιά.⁴⁹

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση, που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία και/ή φωτοθεραπεία, πρέπει να πληρούν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: Psoriasis Area and Severity Index (PASI) >10, BSA >10, Παιδιατρικός Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας (CDLQI) >10, ανεπαρκή ανταπόκριση στην τοπική θεραπεία, σταγονοειδή ψωρίαση, ερυθροδερμική ή η φλυκταινώδη ψωρίαση, ψωρίαση σε δύσκολες ανατομικές περιοχές (πρόσωπο, νύχια, τριχωτό), παρουσία συννοσηροτήτων, καθώς και οποιαδήποτε μορφή ανικανότητας προκύπτει εξαιτίας της ψωρίασης.^{49,50}

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ψωρίαση είναι φλεγμονώδης νόσος, ανόσου αιτιολογίας. Αυτή η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει και σε άλλες συστηματικές εκδηλώσεις και αυτό ισχύει και για τα παιδιά.⁵¹

Πολύ πρόσφατα, (2017) από τους Osier και συν. δημοσιεύτηκαν για πρώτη φορά κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των παιδιών με ψωρίαση σχετικά με τις συννοσηρότητες, ως ακολούθως:

Παχυσαρκία

- Τα παιδιά πρέπει να ελέγχονται για παχυσαρκία ετησίως με τις εκατοστιαίες κλίμακες δείκτη μάζας σώματος (body mass index (BMI) percentile), ξεκινώντας από τα 2 έτη. (υπέρβαρα παιδιά >85η εκατοστιαία θέση έως <95η θέση, παχύσαρκα >95η θέση)

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

- Αν ο ασθενής είναι υπέρβαρος και έχει τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό κ.λπ.) για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 3 χρόνια ξεκινώντας στα 10 χρόνια ζωής, ή στην έναρξη της εφηβείας
- Έλεγχος ασθενών με παχυσαρκία ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου κάθε 3 χρόνια με έναρξη τα 10 χρόνια ζωής ή στην έναρξη της εφηβείας.
- Ο έλεγχος ρουτίνας θα πρέπει να περιλαμβάνει γλυκόζη νηστείας
- Έλεγχος πριν την εφηβεία σε παιδιά που δεν είναι

παχύσαρκα ή υπέρβαρα, δεν συστήνεται καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 σε αυτήν την περίπτωση είναι εξαιρετικά μικρός

Δυσλιπιδαιμία

- Οι ασθενείς μεταξύ 9 και 11 ετών και μεταξύ 17 και 21 ετών θα πρέπει να υποβάλλονται στο πλήρες πάνελ λιπιδαιμικού προφίλ
- Ο εργαστηριακός έλεγχος επίσης συνιστάται σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας με επιπροσθέτους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο
- Ο συνιστώμενος έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει λιπιδαιμικό πάνελ νηστείας

Υπέρταση

- Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της αρτηριακής πίεσης σε ετήσια βάση ξεκινώντας στα 3 έτη ζωής με βάση τις κλίμακες για την ηλικία, το φύλο και το ύψος.

Λιπώδης διήθηση ήπατος (μη αλκοολικής - αιτιολογίας)

- Παιδιά παχύσαρκα ή παιδιά υπέρβαρα με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (κεντρική παχυσαρκία, αντοχή στην ινσουλίνη, προδιαβήτης ή διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, αποφρακτική υπνική άπνοια, ή οικογενειακό ιστορικό μη αλκοολικής αιτιολογίας ηπατικής λιπώδους διήθησης) θα πρέπει να ελέγχονται με την αλανινική αμινοτρασφεράση (ALT ή SGPT) στα 9 έως 11 έτη
- Έλεγχος πριν τα 9 έτη μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως η σοβαρή παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό ή σε υποϋποφουσιισμό
- Μετά τον πρώτο έλεγχο συνιστάται κάθε 2-3 χρόνια, αν εξακολουθούν να υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου.

Αρθρίτιδα

- Οι ασθενείς με παιδιατρική ψωρίαση θα πρέπει να ελέγχονται για τη εμφάνιση ψωριασικής αρθρίτιδας μέσω περιοδικής κλινικής εξέτασης.

Διαταραχές διάθεσης

- Τα παιδιά θα πρέπει να ελέγχονται σε ετήσια βάση

για την εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους ανεξάρτητα από την ηλικία τους.

Επιπρόσθετα οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη τους την πιθανότητα συνύπαρξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και να υποβάλλουν τις ασθενείς σε σχετικό έλεγχο αν υπάρχουν συμπτώματα (ολιγομηνόρροια, δασυτριχισμός)

Οι ερευνητές επίσης συστήνουν έλεγχο για ραγοειδίτιδα μόνο σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, ενώ γαστρεντερολογική εκτίμηση απαιτείται μόνο σε ασθενείς με μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης, ανεξήγητη απώλεια βάρους ή συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου.⁵²

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η θεραπεία των παιδιών με ψωρίαση μπορεί να είναι πολύ απαιτητική, καθώς η συμμόρφωση των παιδιών στη θεραπεία παρουσιάζει πολλές δυσκολίες, ιδιαίτερα στην τοπική θεραπεία.^{53,54}

Απαιτείται τόσο η εκπαίδευση του ασθενούς, όσο και του οικογενειακού περιβάλλοντος σχετικά με τη χρονιότητα της νόσου, τους εκλυτικούς παράγοντες και τους στόχους της θεραπείας. Είναι σημαντικό να καθορίζεται η ημερομηνία επανεξέτασης καθώς η συχνή επίβλεψη φαίνεται ότι βοηθάει στο να ακολουθούν οι ασθενείς τη χορηγούμενη θεραπεία.⁵⁵ Επίσης η ψυχολογική υποστήριξη είναι σημαντικό κομμάτι της θεραπείας στα παιδιά με ψωρίαση.⁷

Ακόμη δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη θεραπευτική διαχείριση των παιδιών με ψωρίαση. Όλα τα δεδομένα βασίζονται στην εμπειρία από τις αντίστοιχες θεραπείες στους ενήλικες, την εμπειρία από την χρήση των φαρμάκων σε άλλες ενδείξεις, καθώς και σε μεμονωμένες παρουσιάσεις περιστατικών στη βιβλιογραφία.⁵⁶

Η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να έχει ως γνώμονα την ηλικία των ασθενών, την σοβαρότητα της ψωρίασης, τον τύπο και την εντόπιση της νόσου, τις πιθανές αντενδείξεις και τις προτιμήσεις των ασθενών.⁵⁷⁻⁵⁹

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

I. Τοπικές θεραπείες

Μαλακτικά

Τα μαλακτικά μπορούν να μειώσουν την απολέπι-

ση και ανακουφίσουν τον κνησμό. Γενικά θεωρούνται ασφαλήs θεραπεία, με εύκολη χρήση και καλή συμμόρφωση. Τα μαλακτικά μπορεί να αποτελούν τη μοναδική θεραπεία σε ήπιες μορφές ψωρίασης, ιδιαίτερα στις πολύ μικρές ηλικίες.⁶⁰

Κορτικοστεροειδή

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα για την ψωρίαση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ασθενών.^{61,62} Έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλουν τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και μειώνουν τον κνησμό, την απολέπιση και το ερύθημα.^{30,63}

Πιθανές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αν οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιηθούν επί μακρόν, περιλαμβάνουν την ατροφία, τις τηλεαγγειεκτασίες, την υπερτρίχωση και την ταχυφυλαξία, ενώ η καταστολή του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης δεν έχει παρατηρηθεί.⁶²

Ταχυφυλαξία ορίζεται η απώλεια της αποτελεσματικότητας με την συνεχιζόμενη χρήση των τοπικών στεροειδών και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την συνταγογράφηση αυτών των παραγόντων. Παρόλο αυτά πρέπει να τονιστεί ότι δεν είναι ξεκάθαρο αν η απώλεια της αποτελεσματικότητας των κορτικοστεροειδών, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών, μπορεί αν αποδοθεί στην ταχυφυλαξία ή στη μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών, γεγονός που παρατηρείται ιδιαίτερα στους εφήβους.

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή συνήθως συνδυάζονται με άλλους τοπικούς παράγοντες όπως τα κερατολυτικά, τα ανάλογα της βιταμίνης D και μπορούν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τις συστηματικές θεραπείες.⁵⁸

Ανάλογα της βιταμίνης D - καλσιποτριόλη, καλσιτριόλη

Οι μελέτες με τοπικά χορηγούμενα ανάλογα της βιταμίνης D, καλσιποτριόλη και καλσιτριόλη, έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην παιδιατρική ψωρίαση.⁶⁴

Ο ήπιος ερεθισμός του δέρματος και ο κνησμός ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το λόγο αυτό, συνιστάται η αποφυγή της χρήσης τους στις περιοχές με λεπτό δέρμα, όπως το πρόσωπο, η γεννητική περιοχή και οι πτυχές.⁵⁶ Παρόλα αυτά η αλοιφή καλσιποτριόλης φαίνεται να είναι λιγότερο ερεθιστική από την αλοιφή κασιποτριόλης, στην ανάστροφη ψωρίαση.^{22,65}

Η συστηματική απορρόφηση της βιταμίνης D και

τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου θεωρητικά μόνο μπορεί να συμβούν, αν η χρήση είναι η ενδεδειγμένη.²⁷ Η χρήση μέχρι 45 g/m²/εβδομάδα στα παιδιά με ψωρίαση δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα ασβεστίου σε παιδιά 3 έως 14 ετών.^{66,67} Η χρήση των αναλόγων της βιταμίνης D δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.⁶⁵

Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης

Το tacrolimus 0.03% και 0.1% (για παιδιά 2–15 ετών και 15 ετών, αντίστοιχα) όπως και το pimecrolimus 1% αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου καλσινευρίνη, το οποίο με τη σειρά του μπλοκάρει την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης (IL)-2, που εμπλέκεται στην παθογένεση της ψωρίασης.⁶³ Αυτοί οι παράγοντες έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (για παιδιά >2) ετών αλλά όχι για τη θεραπεία της ψωρίασης.⁶² Ωστόσο στην πράξη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης σε περιοχές υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ατροφίας, όπως το πρόσωπο, πτυχές και γεννητικά όργανα.³⁰

Γενικά συστήνεται να αποφεύγεται ο συνδυασμός της θεραπείας με αναστολείς καλσινευρίνης με φωτοθεραπεία ή με παρατεταμένη ηλιακή έκθεση, εξαιτίας του αυξημένου πιθανού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος που σχετίζεται με την υπεριώδη ακτινοβολία.⁵⁶

2. Φωτοθεραπεία και συστηματικές θεραπείες

Φωτοθεραπεία

Η φωτοθεραπεία περιλαμβάνει τρεις τύπους υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) light: στενού φάσματος (NB) UVB (311–313 nm), ευρέος φάσματος UVB (290–320 nm), και UVA (320–400 nm).⁶⁸

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη χρήση της φωτοθεραπείας σε παιδιά με ψωρίαση στη βιβλιογραφία.^{69,70,71} Η μεγαλύτερη ομάδα παιδιών που μελετήθηκε με NB-UVB είναι αυτή σε μια μελέτη των Pavlovsky et al. (2011), στην οποία μελετήθηκε η χρήση της φωτοθεραπείας σε 88 παιδιά (δεν αναφέρεται η σοβαρότητα της νόσου).⁷⁰ Συνολικά το 92% των παιδιών παρουσίασε κλινική βελτίωση πάνω από 75% with NB-UVB.⁷⁰

Η φωτοχημειοθεραπεία, επίσης αναφέρεται ως Psoralen + UVA (PUVA), συνδυάζει την τοπική ή τη συστηματική χρήση μιας φωτοευαισθητοποιού ουσίας που ακολουθείται από έκθεση στη UVA. Σπάνια χρησιμοποιείται στα παιδιά καθώς μπορεί να προκα-

λέσει καρκίνο του δέρματος και καταρράκτη για αυτό το λόγο τα δεδομένα είναι εξαιρετικά λίγα.^{49,56,69}

Οι βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της φωτοθεραπείας περιλαμβάνουν ερύθημα, αίσθημα καύσου και κνησμό.^{69,70,71} Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα που μπορεί να εμφανιστεί στα μικρά κυρίως παιδιά είναι το άγχος εξαιτίας του περιορισμένου χώρου – καμπίνα της θεραπείας.³³

Γενικά, οι μελέτες δείχνουν ότι η NB-UVB φωτοθεραπεία παρουσιάζει κάποιο όφελος στη θεραπεία της κατά πλάκας και σταγονοειδούς ψωρίασης στους παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση, παρόλα αυτά τεχνικά ζητήματα των συχνών επισκέψεων για θεραπεία δυσχεραίνουν τη συμμόρφωση τόσο για τους ασθενείς όσο και για το οικογενειακό περιβάλλον. (Πίνακας 2).

Ρετινοειδή (ασιτρεΐνη)

Τα συστηματικά ρετινοειδή δεν έχουν λάβει έγκριση στην παιδιατρική ψωρίαση εξαιτίας απουσίας σχετικών κλινικών μελετών.^{64,72,73} Σύμφωνα με τις γερμανικές κατευθυντήριες οδηγίες οι αρχική δόση έναρξης είναι ≤ 0.5 to 1.0 mg kg^{-1} .⁵⁶ Η χειλίτιδα, η ξηροδερμία, η επίσταξη, η λέπτυνση των μαλλιών

και η ξηροφθαλμία είναι παροδικές και δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εργαστηριακή παρακολούθηση απαιτείται για τον έλεγχο ηπατικών ενζύμων, το λιπιδαιμικό προφίλ και τη νεφρική λειτουργία.^{64,72,73}

Παρατεταμένη χρήση ειρινάτης έχει συνδεθεί με διάχυτη ιδιοπαθή σκελετική υπερόστωση, πρόωμη σύγκλιση των επιφύσεων (σε υψηλές δόσεις) και μειωμένη οστική πυκνότητα.^{74,75}

Εξαιτίας του μεγάλου κινδύνου τερατογένεσης της ασιτρεΐνης και της ανησυχίας εξαιτίας της αργής της κάθαρσης, η χρήση της στα κορίτσια στην εφηβεία δεν συνιστάται⁶⁴ (Πίνακας 3).

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη δεν έχει επίσημη έγκριση για την θεραπεία της ψωρίασης στα παιδιά.^{64,72,73} Επιπρόσθετα δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το δοσολογικό σχήμα και το ρυθμό μείωσης της δόσης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Όπως και στους ενήλικες η δόση έναρξης είναι μεταξύ 2.5 και 5 mg/kg ημερησίως.⁷⁶ Παρόλα αυτά τα παιδιά είναι δυνατό να χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις εξαιτίας της διαφορετικής φαρμακοκινητικής

Πίνακας 2	Συνοπτική παρουσίαση Φωτοθεραπείας ^{33,49}	
	Μηχανισμός Δράσης	Αναστολή της T-κυτταρικής ενεργοποίησης, αναστολή του ανεξέλεγκτου επιδερμικού πολλαπλασιασμού,
	Ηλικία	Από τα 8 έτη
Προτεινόμενοι Παράμετροι προς έλεγχο	Τακτική επισκόπηση δέρματος, έλεγχος για πιθανό ερύθημα από UV ακτινοβολία	
Προτεινόμενη αρχική δόση	Εξατομικευμένη δόση βάσει φωτότυπου ή ελάχιστη δόση που προκαλεί ερύθημα - UVB, 70% της ελάχιστης δόσης που προκαλεί ερύθημα - Oral PUVA, 75% της ελάχιστης φωτοτοξικής δόσης	
Προτεινόμενη δόση συντήρησης	Αύξηση ανάλογα με βαθμό ερυθήματος	
Απόλυτες αντενδείξεις	Φωτοδερματοπάθειες, δερματικές κακοήθειες Μόνο για PUVA: κύηση ή θηλασμός; Αγωγή με κυκλοσπορίνη	
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Ερύθημα, κνησμός, φουσαλιδώδες εξάνθημα	
Ειδικές προφυλάξεις	Μόνο σε PUVA: ναυτία (oral PUVA), αυξημένος κίνδυνος για δερματικές κακοήθειες Ο συνδυασμός με τοπικούς παράγοντες μπορεί να έχει συνεργική δράση	
Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα	Φάρμακα που προκαλούν φωτοτοξικότητα ή φωτοευαισθησία	

Πίνακας 3	Συνοπτική παρουσίαση θεραπείας με Ασιτρετίνη ^{33,49}	
	Μηχανισμός Δράσης	Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Αντιπολλαπλασιαστικό, ευνοεί τη διαφοροποίηση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων, αντιφλεγμονώδης δράση
	Συνιστώμενος έλεγχος	Γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, κρεατινίνη ορού, τεστ κύησης στα ούρα, Σάκχαρο νηστείας, Τριγλυκερίδια/χοληστερόλη/HDL Ακτινογραφία οστών επίσης σε μακροχρόνια θεραπεία κ επί συμπτωμάτων
	Συνιστώμενη αρχική δόση	0.3–0.5 mg/kg ημερησίως
	Συνιστώμενη δόση συντήρησης	Εξατομίκευση δόσης ανάλογα της ανταπόκρισης κ ανοχής ασθενούς έως 1 mg/kg
	Απόλυτες αντενδείξεις	Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, φαρμακευτική αγωγή που αλληλεπιδρά με ρετινοειδή Ηπατοτοξικά φ/α, εγκυμοσύνη, αλκοολισμός, αιμοδοσία
	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Τοξικότητα βιτ.Α (χηλιτιδα, ξηρότητα, επίσταξη, αλωπεκία, αυξημένη ευαισθησία δέρματος), Οφθαλμικές διαταραχές (βλεφαρίτιδα-επιπεφυκίτιδα, θάμβος οράσεως, ξηροφθαλμία)
	Ειδικές Προφυλάξεις	Αντισύλληψη έως και 3 χρόνια μετά τη διακοπή του Φ/ου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
Σημαντικές αλληλεπιδράσεις με Φα	Φενυτοΐνη, τετρακυκλίνες, μεθοτρεξάτη, αλκοόλ, mini-pill, αντλιπιδαιμική αγωγή, αντιμυκητιασικές ιμιδαζόλες, βιταμίνη Α	

του φαρμάκου και του μεγαλύτερου λόγου επιφάνεια σώματος προς βάρος.^{72,73}

Εξαιτίας των λίγων δεδομένων αναφορικά με τη βέλτιστη δόση, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου στα παιδιά συστήνεται η χορήγηση της μικρότερης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο δυνατό χρόνο. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας.^{49,64,72,73}

Η ταυτόχρονη χρήση της φωτοθεραπείας αντενδείκνυται προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος μη μελανωτικού καρκίνου του δέρματος στο μέλλον⁷⁶ (Πίνακας 4).

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία της ψωρίασης στα παιδιά.^{64,72,73} Στα παιδιά η μεθοτρεξάτη έχει ένδειξη μόνο για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και τις κακοήθειες.⁷²

Παρά την απουσία κλινικών μελετών η μεθοτρεξάτη θεωρείται μια θεραπεία εκλογής για τα παιδιά με σοβαρή, ανθεκτική κατά πλάκας και σταγονοειδή ψωρίαση. Μέτρια και σοβαρή ναυτία και εμετός συμβαίνει στο 45% των παιδιών.⁷⁸

Η ηπατοτοξικότητα είναι μια πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ και αιματολογική τοξικότητα έχει σπάνια παρατηρηθεί. Παρότι δεν υπάρχει συμφωνία

σχετικά με τη βέλτιστη δόση ή τη διάρκεια θεραπείας για τη ψωρίαση στα παιδιά η δόση κυμαίνεται από 0.2-0.7 mg/kg την εβδομάδα και συστήνεται βαθμιαία μείωση της δόσης μετά τον έλεγχο της νόσου, στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.⁷⁹ Συστήνεται η χρήση φυλικού οξέος καθημερινά εκτός από την ημέρα της χορήγησης του φαρμάκου (Πίνακας 5).

Απρεμιλάστη

Η απρεμιλάστη είναι ένα μικρό μόριο, αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4.⁸⁰ Είναι εγκεκριμένο για ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση, που είναι υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Παρόλα αυτά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν έχουν αποδειχθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό. Στη βιβλιογραφία (2016) αναφέρεται ένα περιστατικό παιδιού 14 ετών με σοβαρή ψωρίαση, στο οποίο χορηγήθηκε το φάρμακο με πολύ καλά αποτελέσματα.⁸¹

Βιολογικοί Παράγοντες

Etanercept

Η etanercept έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων το 2009 για τη θεραπεία της

Πίνακας 4	Συνοπτική παρουσίαση θεραπείας με Κυκλοσπορίνη ^{33,49}	
	Μηχανισμός Δράσης	Ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες .αναστολή πολλαπλασιασμού Τ-λεμφοκυττάρων
	Συνιστώμενος έλεγχος	Κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ηπατικά ένζυμα, χοληρυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, Κ, Μg, γενική ούρων, γενική αίματος, chol/τριγλυκερίδια, τεστ κύησης
	Έγκριση στα παιδιά	Όχι
	Συνιστώμενη αρχική δόση	Από 2.5 έως 5.0 mg kg/day
	Συνιστώμενη δόση συντήρησης	Επί ανταπόκρισης και σταθεροποίησης της νόσου συστήνεται η σταδιακή μείωση της δόσης στην ελάχιστη αποτελεσματική. Συνιστάται η διακοπόμενη χορήγηση του φαρμάκου
	Απόλυτες αντενδείξεις	Νεφρική ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, ενεργείς λοιμώξεις, κακοήθειες (τρέχουσες ή στο παρελθόν, ιδιαίτερα αιματολογικά νοσήματα ή δερματικοί καρκίνοι με εξαίρεση το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος)
	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Νεφρικές και ηπατικές διαταραχές, υπέρταση, ναυτία, εμετός, διάρροια, ανορεξία, υπερτριχώση, υπερπλασία των ούλων, τρόμος, παραισθησία, κακουχία
	Ειδικές Προφυλάξεις	Αυξημένος κίνδυνος λεμφουπερπλαστικών νοσημάτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς Αυξημένος κίνδυνος ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με ψωρίαση που έχουν υποβληθεί σε μακροχρόνια φωτοθεραπεία

σοβαρής, χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης στα παιδιά >6 ετών που δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση άλλων συμβατικών θεραπειών (κυκλοσπορίνη, μεθοιτρεξάτη και PUVA) ή φωτοθεραπεία.^{64,72,73} Θεωρείται θερα-

πεία 2ης γραμμής στη σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση στα παιδιά, παρότι δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείας 1ης γραμμής στον παιδιατρικό πληθυσμό⁸² (Πίνακας 6).

Πίνακας 5	Συνοπτική παρουσίαση θεραπείας με Μεθοιτρεξάτη ^{33,49}	
	Μηχανισμός Δράσης	Ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος που αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και του RNA των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων και των κερατινοκυττάρων-
	Συνιστώμενος έλεγχος	Γενική αίματος ηπατικά ένζυμα, κρεατινίνη ορού, τεστ κύησης στα ούρα, HBV/HCV, αλβουμίνη Κάποιοι ερευνητές συστήνουν Ακτινογραφία πνευμόνων (baseline) άλλα με δεδομένο ότι πρακτικά δεν παρατηρείται πνευμονική ίνωση στα παιδιά υπό MTX, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να δικαιολογούν την έκθεση των παιδιών στην ακτινοβολία
	Έγκριση στα παιδιά	Όχι
	Συνιστώμενη αρχική δόση	0.2–0.7 mg -kg, εβδομάδα max μέχρι 15 mg/εβδομάδα
	Συνιστώμενη δόση συντήρησης	0.2–0.7 mg -kg, εβδομάδα max μέχρι 15 mg /εβδομάδα
	Απόλυτες αντενδείξεις	Σοβαρές λοιμώξεις, Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, μυελοκαταστολή, κύηση και γαλουχία, πνευμονική ίνωση, ανοσοανεπάρκεια
	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Μυελοκαταστολή, ηπατοτοξικότητα, Πνευμονία, κυψελίτιδα
	Ειδικές Προφυλάξεις	Εβδομαδιαία χορήγηση 1-; 1–5 mg φολικού οξέος καθημερινά εκτός από την ημέρα χορήγησης της MTX Γενική αίματος 1 εβδομάδα μετά την πρώτη δόση και πριν τη χορήγηση της δεύτερης δόσης

Πίνακας 6	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab
Μηχανισμός δράσης	Ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονωλωνικό αντίσωμα (IgG1) που δεσμεύει τον TNF-α	Ανθρώπινη χιμαιρική πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει τον TNF-α	Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει την υποομάδα p40 της ιντερλευκίνης-12/23
Έγκριση για παιδιατρική χρήση	Ναι	Ναι	Ναι
Οδός χορήγησης	Υποδόρια	Υποδόρια	Υποδόρια
Ηλικία	4 ετών	6 ετών	12 ετών
Συνιστώμενη αρχική δόση	0.8 mg/kg εβδομαδιαία max 40 mg στις εβδομάδες 0,1 και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες	0.8 mg/kg εβδομαδιαία ή 0,4 mg/kg 2φ/εβδομάδα max 50 mg	0.75 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες μέχρι 60 kg (για παιδιά άνω των 60 kg ακολουθείται το δασολογικό σχήμα των ενηλίκων) στις εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	0.8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες max 40 mg	0.8 mg/kg κάθε εβδομάδα max 50 mg	0.75 mg/kg κάθε 12 εβδομάδες μέχρι 60 kg
Απόλυτες αντενδείξεις	Ενεργή φυματίωση, ενεργείς λοιμώξεις, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III/IV)	Ενεργή φυματίωση, ενεργείς λοιμώξεις, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III/IV)	Ενεργή φυματίωση, ενεργείς λοιμώξεις
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, πονοκέφαλος, εξάνθημα, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	Λοιμώξεις, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ανάπτυξη αντιπυρρικών αντισωμάτων, lupus-like syndrome, πανκτυαροπενία	Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, πονοκέφαλος, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
Βασικός έλεγχος πριν την έναρξη θεραπείας	Γενική αίματος, ηπατικά ενζυμα, TKE/CRP, κρεατινίνη, γενική ούρων τεστ κύησης, HBV/HCV, HIV, έλεγχος φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακα	Γενική αίματος, ηπατικά ενζυμα, TKE/CRP, κρεατινίνη, γενική ούρων τεστ κύησης, HBV/HCV, HIV, έλεγχος φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακα	Γενική αίματος, ηπατικά ενζυμα, TKE/CRP, κρεατινίνη, γενική ούρων, τεστ κύησης, HBV/HCV HIV, έλεγχος φυματίωσης και ακτινογραφία θώρακα

Adalimumab

Η adalimumab έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων το 2015 ως θεραπεία 1ης γραμμής για την θεραπεία της σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης στα παιδιά (από την ηλικία των 4 ετών) και εφήβους που δεν είναι κατάλληλοι για τοπική θεραπεία και φωτοθεραπεία ή είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αυτά^{64,72,73,82} (Πίνακας 6).

Ustekinumab

Η ustekinumab έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων το 2015 για τη θεραπεία

της σοβαρής, χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης στα παιδιά > 12 ετών που δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση άλλων συμβατικών θεραπειών (κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και PUVA) ή φωτοθεραπεία^{64,72,73,82} (Πίνακας 6),

Infliximab

Η Infliximab δεν έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ψωρίασης στα παιδιά.^{64,72,73} Έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε λίγα περιστατικά σε δόση 5 mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, και 6 και στη συνέχεια κάθε 8

εβδομάδες. Μόνο 5 περιστατικά έχουν δημοσιευτεί στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφορικά με την χρήση της Infliximab ως μονοθεραπεία στα παιδιά με ψωρίαση.^{64,73}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162(3): 633-6.
- Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314-20.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Identification, Management of Psoriasis and Associated Comorbidity Project. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2):377-85.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005; 141(12):1537-41.
- Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17(3):174-8.
- Cordoro, K M., Hitraya-Low, M., Taravati, K et al. "Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis." *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 77.3:417-24.
- De Jager ME, De Jong EM, Evers AW, et al. The burden of childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(6):736-7.
- Bilgic A, Bilgic O, Akis HK, et al. Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27(6):614-7.
- Oostveen AM, de Jager ME, van de Kerkhof PC, et al. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *Br J Dermatol.* 2012; 167(1):145-9.
- De Jager ME, Van de Kerkhof PC, De Jong EM, et al. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatol Treat.* 2009; 20(5):254-8.
- Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, et al. Childhood psoriasis: an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31(1):8-13.
- Yang YC, Cheng YW, Lai CS, Chen W. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV.* 2007; 21(5):643-9.
- Chen GY, Cheng YW, Wang CY, Hsu TJ, Hsu MM, Yang PT, et al. Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *Journal of the Formosan Medical Association Taiwan yi zhi.* 2008; 107(1):21-9.
- Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):979-87.
- Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159-65.
- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, et al. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(11-12): 1318-27.
- Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK, Lucky AW. Five cases of anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(4):454-9.
- Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(4): 424-8.
- Chiam LY, de Jager ME, Giam YC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Juvenile psoriasis in European and Asian children: similarities and differences. *Br J Dermatol.* 2011; 164(5):1101-3.
- Al-Fouzan AS, Nanda A. A survey of childhood psoriasis in Kuwait. *Pediatr Dermatol.* 1994;11(2):116-9.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263-71.
- Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(3):195-213.
- Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010; 76(4):357-65.
- Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):261-77.
- Seyhan M, Coskun BK, Saglam H, et al. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006; 48(6):525-30.
- Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol.* 2004;43(9):654-8.
- Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:849-56.
- Howard R, Tsuchiya A. Adult skin disease in the pediatric patient. *Dermatol Clin.* 1998;16(3):593-608.
- Fan X, Xiao FL, Yang S, Liu JB, Yan KL, Liang YH, et al. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV.* 2007;21(6):762-5.
- Busch AL, Landau JM, Moody MN, Goldberg LH. Pediatric psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(1):5-7.
- Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996;132(6):717-8.
- Liao PB, Rubinson R, Howard R, et al. Annular pustular psoriasis--most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002; 19(1):19-25
- AB Fortina, F Bardazzi, S Berti, et al. "Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group." *European journal of pediatrics* 176.10 (2017): 1339-54.

34. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):555-62.
35. Piraccini, B. M., Triantafyllopoulou, I., Prevezas, et al. Nail Psoriasis in Children: Common or Uncommon Results from a 10-Year Double-Center Study. *Skin appendage disorders*, 2015 1(1), 43-48.
36. Pourchot, D., Bodemer, C., Phan, A., et al. Nail psoriasis: a systematic evaluation in 313 children with psoriasis. *Pediatric dermatology*, 2017 34(1), 58-63.
37. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1354-9.
38. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(Suppl 5):17-26.
39. Langenbruch A, Radtke MA, Krensler M et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171:1123-8.
40. Mc Gonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:340-7.
41. Sticherling M, Minden K, Kuster RM, et al Psoriasis and psoriasis arthritis in childhood and adolescence. Overview and consensus statement of the 9th Worlitz Expert Round Table Discussion 2006 for the Society for Child and Adolescent Rheumatology. *Z Rheumatol.* 2007;66(4):349-54.
42. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(7):441-7.
43. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23:437-43.
44. Ravelli, A., Consolaro, A., Schiappapietra, B., et al. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2015 33(5 Suppl 93), S40-3.
45. Martini A: It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1437-9.
46. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
47. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):524-8.
48. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2012; 166(6): 1198-205.
49. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 23(Suppl 2):1-70.
50. Finlay AY Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005 152:861-7.
51. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, et al Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006; 67:768-73.
52. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, et al. Pediatric psoriasis comorbidity screening guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(7):698-704.
53. Luersen K, Davis SA, Kaplan SG, et al Sticker charts: a method for improving adherence to treatment of chronic diseases in children. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(4):403-8.
54. Tan X, Feldman SR, Chang J, Balkrishnan R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(10):1263-71.
55. Davis SA, Lin HC, Yu CH, et al Underuse of early follow-up visits: a missed opportunity to improve patients' adherence. *J Drugs Dermatol: JDD.* 2014;13(7):833-6.
56. Stahle M, Atakan N, Boehncke WH, et al. Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Ger Soc Dermatol.* 2010;8(10):812-8.
57. Lara-Corrales I, Xi N, Pope E. Childhood psoriasis treatment: evidence published over the last 5 years. *Rev Recent Clin Trials.* 2011;6(1):36-43.
58. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2014;5:25-34.
59. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence, a German expert consensus. *J Ger Soc Dermatol.* 2011; 9(10):815-23.
60. Leman J, Burden D. Psoriasis in Children. *Paediatr Drugs.* 2001; 3(9):673-80.
61. Vogel SA, Yentzer B, Davis SA, et al. Trends in pediatric psoriasis outpatient health care delivery in the United States. *Arch Dermatol.* 2012;148:66-71.
62. Stefanaki, C., et al. "Psoriasis in children: a retrospective analysis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 25.4 (2011): 417-421.
63. Cordoro KM. Management of childhood psoriasis. *Adv Dermatol.* 2008; 24:125-69.
64. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):1013-30.
65. Bhutani T, Kamangar F, Cordoro KM. Management of pediatric psoriasis. *Pediatr Ann.* 2012;41(1):e1-7.
66. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, et al. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 1996; 135(3):390-3.
67. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(2 Pt 1):203-8.
68. Boehncke WH, Schön MP (2015) Psoriasis. *Lancet* 2015 386: 983-94.
69. VENEREOLOGIA, G. I. D. D. E.. Treatment patterns with systemic antipsoriatic agents in childhood psoriasis: an Italian database analysis. (2016) *G Ital Dermatol Venereol.*
70. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, et al Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:727-9.
71. Zamberk P, Velazquez D, Campos M, et al Paediatric psoriasis

- riasis narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:415-9.
72. Bronckers IM, Paller AS, van GeelMJ, et al Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs* 2015; 17:373-84.
73. van Geel MJ, Mul K, de Jager ME, van de Kerkhof PC, et al Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. 2015 *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:425-37.
74. Katugampola RP, Finlay AY (2006) Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol* 2006 154:267-76.
75. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010 162:952-6.
76. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, et al Cyclosporine in psoriasis: comparison of a 25-year real world Italian experience to current European guidelines. *G Ital Dermatol Venereol* 2016; 151:432-5.
77. Archier E, Devaux S, Castela E, et al Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(Suppl 3):22-31.
78. Charbit L, Mahu E, Phan A, et al Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol* 2016; 174:1118-21.
79. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, et al Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014 164:231-6.
80. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83(12):1583-90.
81. Smith, R. L. Pediatric psoriasis treated with apremilast. *JAAD case reports*, 2016 2(1), 89-91.
82. Napolitano, M., Megna, M., Balato, et al. Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatology and therapy*, 2016; 6(2):125-42.

Αλληλεπικοινωνία: Ε. Ρεμουντάκη

Ι. Δραγουμν 5

Αθήνα 161 21

Email: eremountaki@gmail.com

 **Remicade**[®]
INFLIXIMAB

Ξανασχεδιάζοντας το μέλλον

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



**Για την πλήρη περίληψη 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€

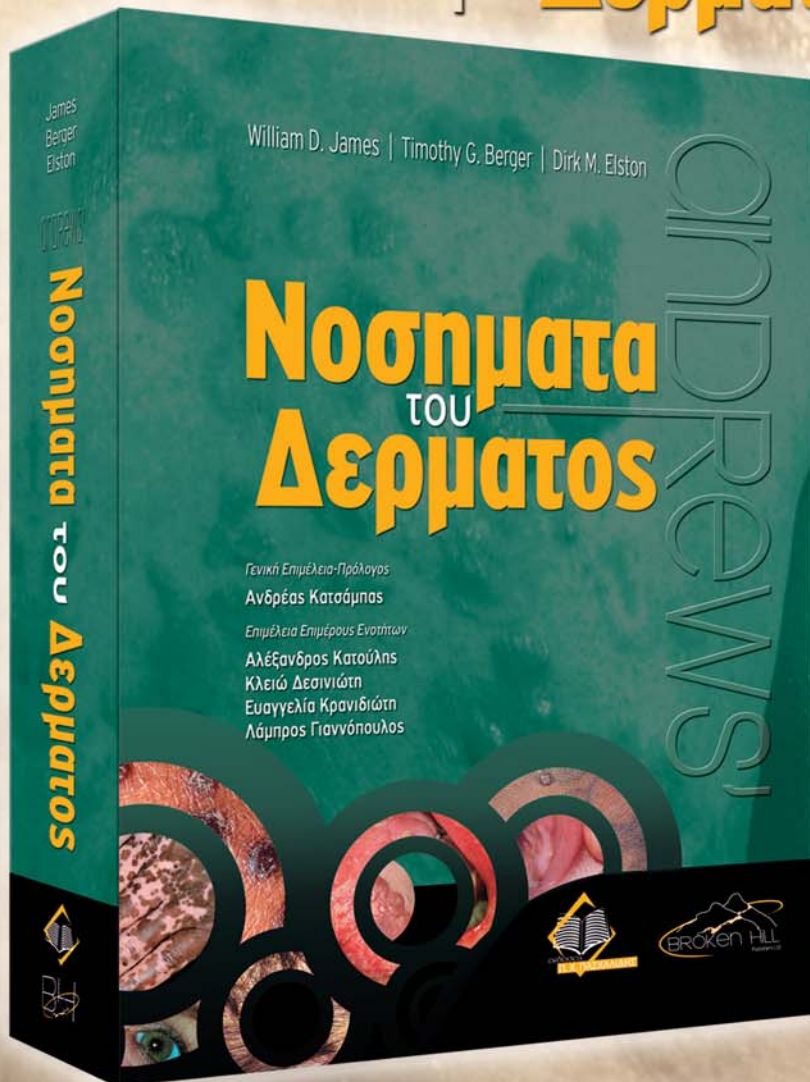
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



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 Βλεννώσεις
- 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, Τσιμπήματα και Δαγκώματα
- κεφ. 21 Χρόνια Φλυκταινώδης Δερματοπάθεια
- κεφ. 22 Διατροφικές Συνήθειες
- κεφ. 23 Παθήσεις του Υποδόριου 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 Υποδόριου Ιστού
- κεφ. 29 Επιδερμικοί Σπίλοι, Νεοπλασμάτα και Κύστεις
- κεφ. 30 Μελανοκυτταρικοί Σπίλοι και Νεοπλασμάτα
- 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 Μελάγχρωσης
- 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



Η προσέγγιση του ασθενούς με ατοπική δερματίτιδα

**Κατσαρού-Κάτσαρη Α.
Νάκου Ε.**

*Ομότιμη Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας ΕΚΠΑ. Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"
Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"*

Περίληψη

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδη και έντονα κνησμώδη δερματοπάθεια, με κληρονομούμενο γενετικό υπόβαθρο για διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και του ανοσολογικού συστήματος. Η ΑΔ αποτελεί τη συχνότερη δερματοπάθεια στα παιδιά, αλλά στις σύγχρονες αστικές κοινωνίες η επίπτωσή της αυξάνεται και στον πληθυσμό των ενηλίκων. Η διάγνωση της στηρίζεται στην κλινική αξιολόγηση των συμπτωμάτων της νόσου. Η θεραπευτική προσέγγιση είναι χρήσιμο να λαμβάνει υπόψη τους γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στις ποικιλόμορφες κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔ και να στοχεύει τόσο στην εξάλειψη των συμπτωμάτων, όσο και στην πρόληψη των εξάρσεων. Η αναγνώριση των σύνθετων βιολογικών μονοπατιών της νόσου και η στόχευση μορίων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, αλλά και η τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων που συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΑΔ, αποτελούν το επίκεντρο των νεότερων θεραπειών.

The Approach of Patients with Atopic Dermatitis

Katsarou-Katsari A., Nakou E.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is considered to be a chronic, relapsing, highly pruritic, chronic inflammatory skin disease with inherited genetic background concerning the disorders of the skin barrier and the immune system. AD is the most frequent skin disorder in children, but its prevalence in adulthood is increasing in modern urban societies. The diagnosis of the disease is based on clinical evaluation of the symptoms. The therapeutic approach is useful to take into account the genetic and epigenetic factors that contribute to the variety of the clinical manifestations of AD and furthermore to target to the elimination of the symptoms and to the symptoms' prevention, too. The identification of the complicated biological pathways of the disease, targeting the molecules involved in pathogenesis of the disease and the modification of the expression the genes that conduce to the development of AD are the epicenter of emerging therapies.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΟΥ • Ατοπική δερματίτιδα, διαταραχές δερματικού φραγμού, φραγμός κερατίνης, φραγμός στενοσυνδέσμων, έμφυτη ανοσία, επίκτητη ανοσία, γενετική, φιλαγγρίνη, διαγνωστικά κριτήρια, SCORAD score, ατοπική πορεία, επιδερμικές δοκιμασίες, αλλεργιογόνα, κορτικοστεροειδή, τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, αντισταμινικά, κυκλοσπορίνη, dupilumab, θεραπευτική εκπαίδευση.

KEY WORDS • Atopic dermatitis, skin barrier disorders, keratin barrier, tight junction barrier, innate immunity, acquired immunity, genetics, filaggrin, diagnostic criteria, SCORAD score, atopic march, skin tests, allergens, corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, antihistamine, cyclosporine, dupilumab, therapeutic education.

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδη, έντονα κνησμώδη δερματοπάθεια, με κληρονομούμενο γενετικό υπόβαθρο για διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και του ανοσολογικού συστήματος. Η ΑΔ αποτελεί τη συχνό-

τερη δερματοπάθεια στα παιδιά, καθώς τα προσβάλλει σε ποσοστό 12-26%. Το 70-80% ξεκινά πριν από την ηλικία των 5 ετών (45% μέσα στους 6 πρώτους μήνες ζωής, 50-60% κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου). Το 50% υποχωρεί κατά την παιδική ηλικία

και το 10-30% συνεχίζει να νοσεί σε όλη του τη ζωή.¹ Στις μέρες μας παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση της επίπτωσής της νόσου στους ενήλικες που κυμαίνεται σε ποσοστό 2-10%.² Η παρατήρηση αυτή καθώς και το γεγονός ότι η νόσος επιμένει για χρόνια ιδιαίτερα στους ενήλικες, επηρεάζει τη ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παλαιότερη αντίληψη ότι αιτία του εκζέματος είναι μια ανοσολογική δυσλειτουργία σε ευαίσθητα άτομα έχει πλέον αντικατασταθεί. Η αναδυόμενη εικόνα της νόσου δείχνει πλέον ότι πρόκειται για μια σύνθετη δυσλειτουργία με εμπλοκή γενετικών διαταραχών και περιβαλλοντικών παραγόντων που συντείνουν στη δυσλειτουργία των δερματικών φραγμών και σε ανοσολογικές διαταραχές έμφυτης και επίκτητης ανοσίας.⁴ Έτσι, οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔ και η βαρύτητά τους καθορίζονται από την μεταξύ τους αλληλεπίδραση γονιδίων, αλλά και την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, γεγονός που αναδεικνύει την ΑΔ σε πολυσύνθετη γενετική ασθένεια.⁵

Συνεπώς, πέραν των επιγενετικών παραγόντων που διαμορφώνουν το κλινικό υπόστρωμα εκδήλωσης της νόσου, έχουν καθοριστική ισχύ γενετικοί παράγοντες και συγκεκριμένα γονίδια που κωδικοποιούν τη δομή επιδερμικών ή επιθηλιακών πρωτεϊνών (διαταραχές των δερματικών φραγμών)⁶ και γονίδια που κωδικοποιούν στοιχεία του ανοσολογικού συστήματος (έμφυτη και επίκτητη ανοσία). Περισσότερα από 80 γονίδια έχουν συνδεθεί με την ΑΔ και πολλά γενετικά σύνδρομα εκδηλώνουν ως κλινικό χαρακτηριστικό την ΑΔ.⁴

1. Διαταραχές δερματικών φραγμών

Η λειτουργία των δερματικών φραγμών δύναται να διαταχθεί από τη γενετική συμμετοχή πολυμορφισμών γονιδίων που κωδικοποιούν τη φιλαγγρίνη, τους αναστολείς των πρωτεασών (Lymphoepithelial Kazal-Type-related Inhibitor-LEKTI), καθώς και τα χυμοτροπικά ένζυμα της κερατίνης στιβάδας ή πρωτεάσες (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme-SCCE), με συνεπακόλουθη εμφάνιση ΑΔ. Συνυπεύθυνα για τον διαταραγμένο φραγμό κερατίνης είναι τα γενετικώς προκαθορισμένα μειωμένα λιπίδια της κερατίνης στιβάδας (κυρίως κεραμίδια), αλλά και ο εξωγενής παράγοντας του φυσικού τραυματι-

σμού, αποτέλεσμα του ξεσμού λόγω της κνησμώδους φύσης της νόσου.^{5,6,7}

Πολυάριθμες μελέτες ορίζουν τις μεταλλάξεις του γονιδίου της φιλαγγρίνης ως έναν από τους ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την πρόωμη έναρξη, τη σοβαρότητα της ΑΔ και την περαιτέρω ατοπική πορεία.^{8,10} Η φιλαγγρίνη, ως δομική πρωτεΐνη της κερατίνης στιβάδας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τον σχηματισμό των κερατινοκυττάρων, αθροίζοντας τα νημάτια της κερατίνης προς σχηματισμό κερατινοποιημένου κυτταρικού περιβλήματος, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τον φραγμό.⁸ Επιπρόσθετα, η φιλαγγρίνη συμμετέχει στην συγκράτηση νερού μέσα στα κύτταρα της κερατίνης. Έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 20 διαφορετικές μεταλλάξεις στην Ευρώπη, στο 30-50% των Ευρωπαίων ασθενών με Α.Δ. Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση του γονιδίου της φιλαγγρίνης αποτελούν η βακτηριακή φλεγμονή, οι Th2 κυτοκίνες και το pH. Ενδιαφέρον κλινικό χαρακτηριστικό αποτελεί ότι τα άτομα με μεταλλάξεις φιλαγγρίνης έχουν έντονες γραμμώσεις στις παλάμες.^{9,4}

Ο ρόλος των πρωτεασών στη παθοφυσιολογία ανάπτυξης της ΑΔ είναι πολυσύνθετος. Η αύξηση των ενδογενών πρωτεασών καλλικρεΐνης 5,7 κ.ά, ως απόρροια της γενετικής διαταραχής των αναστολέων πρωτεασών, των μεταλλάξεων της φιλαγγρίνης και της μειωμένης σύνθεσης κεραμιδίων, έρχεται να συμπληρωθεί από την δράση των εξωγενών πρωτεασών. Οι εξωγενείς σταφυλοκοκκικές πρωτεάσες καθώς και οι πρωτεάσες που προέρχονται από αλλεργιογόνα, με τη σειρά τους προκαλούν επιπρόσθετη ανώμαλη απολέπιση, πρωτεολυτική αποικοδόμηση ενζύμων που παράγουν λιπίδια, αποικοδόμηση αντιμικροβιακών πεπτιδίων και ενεργοποίηση ενδογενών πρωτεασών, επιτείνοντας την διαταραχή του δερματικού φραγμού και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.^{11,12}

Επιπρόσθετα ο ρόλος του pH της επιδερμίδας είναι σημαντικός. Η αύξηση του pH μειώνει την αποκοκκίωση και απελευθέρωση λιπιδίων στο μεσοκυττάριο χώρο της κερατίνης στιβάδας και επίσης μειώνει την παραγωγή κεραμιδίων και άλλων λιπιδίων, μειώνοντας έτσι την ακεραιότητα του φραγμού και απορρυθμίζοντας τους ενζυματικούς μηχανισμούς ομοιόστασης του δέρματος. Ως επίπτωση αυτού του διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού παρατηρείται αφενός μεν αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος αφετέρου είσοδος εξωγενών παραγόντων όπως μικροβίων, ερεθιστικών και αλλεργιογόνων και κλινική εκδήλωση φλεγμονής.¹³

Παράλληλα με τον φραγμό της κερατίνης στην ΑΔ είναι διαταραγμένος και ο φραγμός των στενοσυνδέσμων. Ο φραγμός των στενοσυνδέσμων, που βρίσκεται ακριβώς κάτω από την κερατίνη σιβάδα, είναι μία πύλη νερού, ιόντων, διαλυμάτων μέσω του παρακυττάρου μονοπατιού. Πιθανόν να ρυθμίζει τα λιπιδικά συστατικά της κερατίνης σιβάδας, και η διαταραχή του φαίνεται να έχει και ανοσολογικές επιπτώσεις διότι τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (κύτταρα του Langerhans), κάνουν πιο εύκολα δειγματοληψία σε αντιγόνα επιφανείας και αλλεργιογόνα όταν υπάρχει διαταραχή των στενοσυνδέσμων.¹⁴ Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι διαφορές που υπάρχουν στο επίπεδο του δερματικού φραγμού μεταξύ προσβεβλημένου και μη προσβεβλημένου δέρματος στους ασθενείς με ΑΔ.¹⁵

2. Διαταραχές έμφυτης ανοσίας

Η φλεγμονή που μπορεί να εκλύεται από ανοσολογικούς παράγοντες αποτελεί εξίσου παράγοντα κλειδί στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Στις διαταραχές της έμφυτης ανοσίας ενέχονται γενεϊκές και επιγενεϊκές επιδράσεις. Σημαντικό πλήγμα για την αρτιότητα της έμφυτης ανοσίας στους ατοπικούς ασθενείς αποτελεί η μείωση της μικροβιακής ποικιλίας στο μικροβίωμά τους σε σχέση τόσο με το φαι-

νομενικά υγιές δέρμα των ιδίων όσο και συγκριτικά με υγιή άτομα.^{16,17} (Εικόνα 1).

Επίσης μειωμένα στο δέρμα των ατοπικών ασθενών ανευρίσκονται τα αντιμικροβιακά πεπτιδία (AMPs- defensins και cathelicidins), τα οποία φυσιολογικά συνιστούν το χημικό φραγμό. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι πρώτης γραμμής άμυνα στην έμφυτη ανοσία διότι είναι εξοπλισμένα με αισθητήριες δομές (υποδοχείς) όπως οι toll like receptors, οι οποίες συνδέονται με βακτηρίδια, μύκητες, ιούς και με την σύνδεση αυτή πυροδοτείται η παραγωγή AMPs.



Εικόνα 1 – Τυπική εντόπιση αλλοιώσεων ΑΔ στο πρόσωπο παιδιού.

Πίνακας 1	Διαφορές μεταξύ προσβεβλημένου και μη-προσβεβλημένου δέρματος στην ΑΔ		
	Χαρακτηριστικά	Μη-προσβεβλημένου (versus normal)	Προσβεβλημένου (versus normal)
	Λειτουργικότητα φραγμού	Ελλειπής	Πολύ ελλειπής
	Διαδερμική απώλεια νερού	Αύξηση 2-5 φορές	Αύξηση 4-8 φορές
	Λιπίδια κερατίνης σιβάδας	Σημαντικά μειωμένα τα κεραμίδια	Σημαντικά μειωμένα τα κεραμίδια phospholipids, sterol esters Αυξημένα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και στερόλες
	Κερατινοποίηση	Αύξηση	Αύξηση πολλές φορές
	Εκφραση φιλαγγρίνης	Μειωμένη	Ιδιαίτερα μειωμένη
	Απαλότητα δέρματος (profile metric examination)	Μειωμένη versus φυσιολογικού	Μειωμένη
	Φλεγμονή	Χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης διήθηση Αυξημένη IgE υποδ. (APCs) ⁵	Καταρράκτης φλεγμονωδών μεσολαβτιών Αυξημένη IgE υποδ.(APCs) ⁵
	Dandy SG, Cork MJ. J Clin Dermatol 2010; 1(2):33-46		

Τα AMPs είναι ενδογενείς πρωτεΐνες με ευρύτατο φάσμα κατά βακτηριδίων, ιών και μυκήτων που δρουν ως πρώτη γραμμή μη ειδικής άμυνας, παράγονται συνεχώς στην επιφάνεια των κυττάρων, αυξάνονται στη φλεγμονή, συνεργάζονται με τον ανοσολογικό σύστημα και παράγονται και από το μικροβίωμα του δέρματος.^{18,19,20} Το μικροπεριβάλλον της αποπίας (αυξημένες ιντερλευκίνες IL-4, IL-13, IL-10) οδηγεί σε καταστολή παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Επίσης, οδηγεί σε αποικισμό από βακτήρια όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ή μύκητες όπως η *malassezia*, και τέλος προδιαθέτει γιαλώσεις, εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής της cathelicidin. Παράλληλα ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος καθώς και ο στρεπτόκοκκος δρουν και σαν υπεραντιγόνα προκαλώντας μεγάλη ενεργοποίηση των T- κυττάρων και έξαρση της νόσου.¹⁶

3. Διαταραχές της επίκτητης ανοσίας

Πέραν της δομικής ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού και της αρτιότητας της έμφυτης ανοσίας, στην ΑΔ πλήττεται και η επίκτητη ανοσία υπό την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η επίδραση εξωτερικών παραγόντων, όπως εξωγενείς πρωτεάσες, αλλεργιογόνα, ερεθιστικά, σάπωνες, αλκαλικοί παράγοντες (αύξηση PH), παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, σε ένα γενετικά προκαθορισμένο διαταραγμένο επιδερμικό φραγμό επιτρέπει την είσοδο των μεγαλομοριακών αλλεργιογόνων (τροφικών και εισπνεόμενων). Επέρχεται διαταραχή της ισορροπίας των Τητικής ανοσιακής απόκρισης, με στροφή προς αύξηση των Th2. Τα διεγερμένα Th2 παράγουν IL-4 και IL-13 προς διέγερση των Β- λεμφοκυττάρων για παραγωγή IgE.^{21,22} Έτσι στα ευαισθητοποιημένα άτομα τα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος πυροδοτούν εξάρσεις της νόσου. Σε αυτά συγκαταλέγονται τροφές (γάλα, αυγά, ξηροί καρποί, σπόροι, ψάρια), τα ακάρεα οικιακού χώρου, δημητριακά, επιθήλια ζώων, σπόρια και φυτά.

Σύγχρονες μελέτες εξετάζουν, πέραν της εμπλοκής των Th1 (οξεία και χρόνια φάση ΑΔ) και των Th 2 (οξεία φάση ΑΔ), τον παθογενετικό ρόλο των Th17 (IL-17 – producing CD4+ T helper) κύτταρα. Τα Th17 λεμφοκύτταρα παράγουν την IL-17, την IL-22 και την IL-23 και εμπλέκονται σε κυτταρικού τύπου αντιδράσεις, σε αυτοάνοσες και αλλεργικές απαντήσεις. Παράλληλα λόγω κνησμού και μηχανικού τραύματος απελευθερώνονται προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως IL-1α, IL-1β, TNF-α, GM-CSF.^{23,24}

Πολύ πρόσφατα έχει βρεθεί ένα επιπρόσθετο στοιχείο στην πολύπλοκη ήδη αιτιοπαθογένεια της ΑΔ, ότι η ΑΔ παρουσιάζει μία σημαντική ανεπάρκεια των Notch υποδοχέων. Τα Notch σήματα είναι εμπλεκόμενα στη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T κυττάρων, στην κερατινοποίηση που συνδέεται με την φιλαγγίνη και την δημιουργία των λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας. Η ανεπάρκεια των Notch προκαλεί έκλυση Θυμικής λεμφοποιητίνης (TSLP) και παραγωγή Th2 κυτοκινών, έχοντας καθοριστικός ρόλος στην Th2 φλεγμονή (IL)-4 and IL-31. Το διαταραγμένο Notch σήμα επιδρά αρνητικά στο φραγμό των στενοσυνδέσμων αυξάνοντας την απώλεια νερού αυξάνοντας τον αποικισμό από *Staphylococcus aureus* και αυξάνοντας την ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις. Η ανεπάρκεια των Notch σημάτων είναι κλειδί για τα παθολογικά χαρακτηριστικά της ΑΔ.²⁵

Κλινικοί υπότυποι

Δύο κλινικοί υπότυποι παρατηρούνται στην ΑΔ. Ο «εξωγενής υπότυπος» ή αλλεργικός, που συνοδεύεται από πολυδύναμη IgE ευαισθητοποίηση προς εισπνεόμενα και τροφικά αλλεργιογόνα (συχνότερος στα μεγαλύτερα ηλικιακά άτομα) και ο «ενδογενής υπότυπος» με φυσιολογικά επίπεδα IgE και χωρίς αλλεργικές εκδηλώσεις. Ο εξωγενής τύπος στα παιδιά αποτελεί το 20-44% ενώ στους ενήλικες -ηλικιωμένους το 85-95%.²⁶

Κλινική εικόνα ΑΔ

Συνήθως η νόσος παρουσιάζει συνδυασμός κλινικών χαρακτηριστικών που εξαρτώνται και από την ηλικία των ασθενών. Διακρίνεται δε με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά σε βρεφικό τύπο, παιδικό και εφηβικό/ενήλικων.

Βρεφικός τύπος ΑΔ (2 μηνών-2 ετών). Εξιδρωματικές βλάβες με βασική εντόπιση στις παρειές, γύρω από το στόμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Επίσης προσβάλλεται η ραχιαία και εξωτερική επιφάνεια της κνήμης.

Παιδικός τύπος ΑΔ (2 ετών-12 ετών). Προσβάλλονται οι καμπτικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων, αλλά και η περιοχί γύρω από τους οφθαλμούς, ο τράχηλος, τα χείλη, οι καρποί. Οι βλάβες είναι περισσότερο χρόνιες, λειχνοποιημένες, αλλά και με παροξύνσεις οξείας δερματίτιδας.

Τύπος εφήβων-ενήλικων. Κύρια χαρακτηριστικά είναι το ξηρό δέρμα, φλεγμονή και λειχνοποίηση καμπτικών επιφανειών των άκρων αλλά και εκτατικές επιφάνειες.

Φλεγμονή γύρω από τους οφθαλμούς και τράχη-



Εικόνα 2 – Αλλοιώσεις ΑΔ στην καμπική επιφάνεια της κνήμης (ιγνυακός βόθρος).

λο. Τα χέρια είναι το συχνότερο σημείο προσβολής σε αυτόν τον τύπο λόγω επαγγελματικών και οικιακών ασχολιών

Διάγνωση ΑΔ

Η ποικιλομορφία και ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας της νόσου καθιστά ανέφικτη την ύπαρξη ενός «χρυσού κανόνα» για τη διάγνωση της ΑΔ.

Το 1980, προτάθηκαν τα κριτήρια των Hanifin και Rajka που αντανakλούσαν τις συζητήσεις του Διεθνούς Συμποσίου για την Α.Δ. στο Οσλο, 7-9 Ιουνίου 1979. Η παρουσία 3 ή 4 βασικών και 3 από τα 28 δευτερευόντων κλινικών σημείων, έθεταν τη διάγνωση.²⁷

Το 1994, στη Μ. Βρετανία, ομάδα εργασίας επιφανών δερματολόγων, διαμόρφωσε ένα σύνολο των συχνότερων διαγνωστικών, ρεαλιστικών κριτηρίων για την Α.Δ. που διακρίνονται στον πίνακα 2.²⁸

Το 1998, στο Dpt of Dermatology, University of Amsterdam, προτάθηκαν νέα κριτήρια, τα «Millennium criteria» που εισάγουν απαραίτητα ανοσολογικά κριτήρια.²⁹

Πίνακας 2	Διαγνωστικά κριτήρια Μ. Βρετανίας ²⁸
	<ul style="list-style-type: none"> • Ιστορικό δερματίτιδας στις καμπικές επιφάνειες • Εναρξη νόσου < 2 ετών • Παρουσία κνησμώδους εξανθήματος • Προσωπικό ιστορικό άσθματος • Ιστορικό ξηρού δέρματος • Ορατό εξάνθημα στις καμπικές επιφάνειες

Αξιολόγηση της βαρύτητας της ΑΔ

Το SCORAD είναι ο καλύτερος τρόπος αξιολόγησης της βαρύτητας της ΑΔ. Εκτιμά την έκταση της βλάβης, τη βαρύτητα/σοβαρότητα των βλαβών και τον βαθμό κνησμού και διαταραχής ύπνου.³⁰

Διαφορική διάγνωση

Πρέπει να γίνει από: αλλεργική ή ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, νομισματοειδές έκζεμα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, ψώρα, δερματομυκητίαση, ανοσοανεπάρκειες, εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, ψωρίαση.

Επιδερμικές δοκιμασίες στην ΑΔ

Ελέγχονται εξ επαφής αντιδράσεις από αερο-αλλεργιογόνα, τροφικά αλλεργιογόνα (atopy patch tests) και κοινά εξ επαφής αλλεργιογόνα, (νικέλιο, φάρμακα, έκδοχα) που πιθανόν να επιβαρύνουν (patch tests).

Για τη διάγνωση αλλεργικών παθήσεων IgE εξαρτώμενων (τροφική και αναπνευστική αλλεργία) εφαρμόζεται η δοκιμασία νυγμού-Skin Prick Tests (SPT) και ενδοδερμική έγχυση -Intradermal test.

Η υπόθεση της ατοπικής πορείας

Έχει παρατηρηθεί ότι η επίμονη ατοπική φλεγμονή στο δέρμα αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ατοπικής νόσου σε άλλο όργανο (atopic march). Ο έλεγχος της φλεγμονής μειώνει την πιθανότητα ευαισθητοποίησης που γίνεται μόνο από το δέρμα. Συνεπώς, είναι επιτακτική η ανάγκη θεραπείας του ατοπικού εκζέματος, προκειμένου να διακοπεί η ατοπική πορεία και να αποφευχθεί η εξέλιξη της ατοπίας σε άλλα συστήματα.³¹



Εικόνα 3 – Διάσπαρτη εντόπιση ΑΔ σε παιδί.

Διαχείριση της ΑΔ

Σύμφωνα με το European Task Force on Atopic Dermatitis «Η Ατοπική δερματίτις είναι μία χρόνια κατάσταση. Η θεραπεία πρέπει σχεδιάζεται με μακροχρόνια προοπτική». Στην Εικόνα 4 παρουσιάζονται σχηματικά οι παράγοντες που επηρεάζουν την βαρύτητα και εξέλιξη της νόσου.^{32,33,34}

ΒΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεμέλια λίθο για την αντιμετώπιση της ΑΔ αποτελεί η βασική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τη θεραπευτική εκπαίδευση μέσω ειδικών προγραμμάτων, κυρίως την ορθή ενυδάτωση του δέρματος των ατοπικών ασθενών, αλλά και την αποφυγή ερεθιστικών και αλλεργιογόνων παραγόντων.

Ι. Ενυδάτωση και υγιεινή

Η **ενυδάτωση** είναι απαραίτητη για τον **πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, ακεραιότητα** των επιθηλιακών κυττάρων της επιδερμίδας. Ο βαθμός ενυδά-

τωσης της επιδερμίδας εξαρτάται τόσο από την παρουσία φυσικών υγρασκοπικών παραγόντων natural moisturizing factors στα κερατινοκύτταρα όσο και από την παρουσία ενδογενούς γλυκερόλης.³⁵

Τα **ενυδατικά** είναι αναγκαίο να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 2 φορές/24ωρο, να έχουν υδρόφιλη βάση και η σύνθεσή τους να έχει μειωμένα αλλεργιογόνα. Αποτελούν τη βασική θεραπεία στις ήπιες μορφές ΑΔ με εκτιμώμενη ποσότητα χρήσης 150-500 gr/εβδομάδα. Επιπρόσθετα, αποτελούν μόνιμη συνοδευτική αγωγή για σοβαρότερες μορφές ΑΔ και κρίνεται απαραίτητη η συνεχής χρήση και όταν δεν υπάρχει κλινική βλάβη, καθώς μειώνουν την ανάγκη για φαρμακευτικές παρεμβάσεις, συμβάλλουν στην αποφυγή εξάρσεων της νόσου, αυξάνοντας την ενυδάτωση με την δημιουργία φιλμ και μειώνοντας τη διαδερμική απώλεια ύδατος (TEWL). Τα σύγχρονα ενυδατικά περιέχουν παράγοντες που στοχεύουν στη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και σε κάποια έχει γίνει προσθήκη πολυδοκανόλης, η οποία μειώνει τον κνησμό.^{36,37}

Όσον αφορά στα **καθαριστικά**, το ιδανικό σκεύασμα θα πρέπει να έχει **pH 5,0-5,5** να αφαιρεί τα λέ-



Εικόνα 4 – Παράγοντες που επηρεάζουν την βαρύτητα και εξέλιξη της νόσου.

πια και τις εφελκίδες, δεν θα πρέπει να περιέχει ερεθιστικές ουσίες και αλλεργιογόνα, θα πρέπει να αποφεύγεται η καθημερινή του χρήση. Η θερμοκρασία λουτρού ιδανικά συνιστάται να κυμαίνεται μεταξύ 27-30°C με χρονική διάρκεια περίπου 5 min. Πρόσθετες συστάσεις περιλαμβάνουν την περιορισμένη χρήση αντισηπικών, την αποφυγή της χρήσης σφουγγαριού και την ελαχιστοποίηση της τριβής με ήπιο σκούπισμα ταμποναριστά. Είναι ευεργετική η εφαρμογή μαλακτικού ή ελαίου αμέσως μετά το λουτρό. Αξιοσημείωτο είναι ότι η προσθήκη sodiumhypochlorite –bleachbaths στο νερό –μειώνει αποικισμό βακτηρίων και ότι το σκληρό νερό περιέχει ιόντα Ca και Mg τα οποία δρουν ερεθιστικά.³⁸

II. Αποφυγή ερεθιστικών και αλλεργιογόνων παραγόντων

Το ατοπικό δέρμα έχει μειωμένη αντίσταση στα ερεθιστικά και μεγάλη τάση ανάπτυξης ερεθιστικής δερματίτιδας. Παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί ως ερεθιστικοί για τους ατοπικούς ασθενείς είναι οι ακόλουθοι:³⁹⁻⁴⁴

- Ατμοσφαιρικοί ρύποι: Συνδέονται στην κεράτινη στιβάδα, μεταβολίζονται ή εισχωρούν στην επιδερμίδα και περνούν στην συστηματική κυκλοφορία
- Καπνός τσιγάρου: Επιπρεάζει χημική και κυτταρική ανοσία, οξειδωτική βλάβη
- Σαπούνια, καθαριστικά, αντισηπικά: Βλάβη επιδερμικού φραγμού λόγω ουδέτερου ή αλκαλικού pH –
- Μάλλινα, συνθετικά ρούχα: Σκληρές ίνες -ερεθίζουν μηχανικά το δέρμα
- Αρώματα (cinnamaldehyde): Δρουν ερεθιστικά, προκαλούν κνησμό
- Νερό: Αποτελεί από μόνο του ερεθιστικό παράγοντα (pH, σκληρότητα, ωσμωτικότητα, μηχανική αφαίρεση των φυσικών ενυδατικών επιδερμίδας, χημική σύσταση)
- Η ζέστη δρα αρνητικά, προκαλώντας εφίδρωση. Ο ιδρώτας δρα ερεθιστικά λόγω του όξινου PH, παράγοντας Th2 ανοσιακή απάντηση, αγγειοδιαστολή της επιδερμίδας και μέσω νευροανατομικού μηχανισμού με εμπλεκόμενες C νευρικές ίνες
- Η υψηλή υγρασία αντισταθμίζει την αυξημένη TEWL. Όμως υψηλότερη υγρασία μπορεί να προκαλέσει εφίδρωση και επακόλουθο κνησμό.

Το ατοπικό δέρμα είναι επιρρεπές στην ανάπτυξη

αλλεργικής δερματίτιδας. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται η αποφυγή αλλεργιογόνων σε εργαστηριακά και κλινικά τεκμηριωμένη αλλεργία.^{42,43}

III. Θεραπευτική εκπαίδευση

Οι πρακτικές καθημερινές συμβουλές περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Χρήση ηλεκτρικής αντί απλής σκούπας
- Αποφυγή μοκετών, χαλιών και ταπετσαριών
- Αποφυγή πουπουλένιων μαξιλαριών και μάλλινων κλινοσκεπασμάτων
- Τακτικό τίναγμα κλινοσκεπασμάτων και αερισμός σπιτιού
- Θερμοκρασία δωματίου 19°C
- Βαμβακερά ρούχα, χαλαρό ντύσιμο (Ρούχα με μεταξωτές αντιλοιμώδεις ίνες που περιέχουν τον αντιμικροβιακό παράγοντα AEM 5772/5
- Αποφυγή στρες π.χ. ακούγοντας μουσική –επιβαρυντικός παράγοντας
- Αποφυγή του ξεσμού και του τραυματισμού του δέρματος
- Εφαρμογή χαλαρωτικού μασάζ ταυτόχρονα με ενυδάτωση

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Τοπική αντιφλεγμονώδης αγωγή

Κορτικοστεροειδή (ΤΚΣ)

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή αποτελούν την 1ης γραμμής αντι-φλεγμονώδη τοπική θεραπεία και χρησιμοποιούνται τόσο στις εξάρσεις της Α.Δ καθώς και για την διατήρηση της ύφεσης/υποκλινικής φλεγμονής με συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα. Ο κνησμός είναι ένδειξη έναρξης θεραπείας με τοπικά κορτικοστεροειδή, ωστόσο θα πρέπει πάντα να γίνεται αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους. Η μηνιαία ασφαλής ποσότητα ακόμα και για ισχυρά ΤΚΣ είναι τα 15gr για τα βρέφη, τα 30gr για τα παιδιά, τα 60-90gr για τους εφήβους και τους ενήλικες. Παρόλα αυτά η κατάχρηση των τοπικών κορτικοστεροειδών επιπρεάζει αρνητικά την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του επιδερμικού φραγμού. Συγκεκριμένα, η μακροχρόνια και βραχυχρόνια αγωγή επηρεάζει το φραγμό της κερατίνης, προκαλώντας μείωση λιπιδίων της στην κερατίνη στιβάδα, μείωση πάχους στιβάδων επιδερμίδας, ευνοώντας την αύξηση των πρωτεασών με συνεπακόλουθη αύξηση της απώλειας νερού από το δέρμα.

Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (*Tacrolimus, pimecrolimus*)

Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης αποτελούν σημαντικούς τοπικούς φαρμακευτικούς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες με ανοσο-ρυθμιστική δράση, χωρίς να προκαλούν ατροφία του δέρματος. Συνιστώνται από την ηλικία των 2 ετών και άνω, στην υποξεία φάση, στην χρόνια φάση και για τη διατήρηση της ύφεσης στην υποκλινική φλεγμονή στην ΑΔ.⁵³ Παρακάτω φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 5 ποιους κυτταρικούς πληθυσμούς επηρεάζουν τα τοπικά κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, καθώς και η συσχέτιση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο.⁴⁸⁻⁵²

2. Συστηματική θεραπεία

Αντιισταμινικά

Καθώς ο κνησμός αποτελεί έντονο και σταθερό σύμπτωμα της ΑΔ, η αντιμετώπιση του αποτελεί μέρος της αντιμετώπισης της νόσου. Ο κνησμός οφείλεται στη δράση πολλών μεσολαβητών, ακόμα και άγνωστων. Πρόσφατα αναφέρονται ότι εμπλέκονται: H4 υποδοχείς, η τρυπτάση, η ιντερλευκίνη -31 και ο Nerve Growth Factor. Η χορήγηση αντιισταμινικών σε ατοπικούς ασθενείς για τον έλεγχο του κνησμού

έδειξε μικρή ανταπόκριση με αυτά της 1ης γενιάς να ανταποκρίνονται καλύτερα στο κνησμό των εξάρσεων. Τέλος, απαιτείται μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη δόση.
















Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται συστηματικά στην ΑΔ στην οξεία φάση για σύντομο χρονικό διάστημα σε δοσολογία per os 20-60 mg prednizolone, ή στα παιδιά 1 mg/Kg/ημέρα. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά για τον έλεγχο της οξείας φάσης ωστόσο οι πολυάριθμες ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών (καταστολή άξονα, Σ.Δ, οστεοπόρωση, υπέρταση, οφθαλμικές διαταραχές, και επιπλέον στα παιδιά καθυστέρηση της ανάπτυξης) περιορίζουν τα χρονικά διαστήματα χορήγησής τους.

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί το “Gold standard” για τις σοβαρές μορφές ΑΔ. Μηχανισμός δράσης της κυκλοσπορίνης έγκειται στη σύνδεσή της με κυκλοφυλίνη, την αναστολή δράσης καλσινευρίνης και την αναστολή ενεργοποίησης πυρηνικού παράγοντα ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων.

Εμφανίζει γρήγορη ανταπόκριση, την ίδια αποτελεσματικότητα σε ενήλικες και παιδιά, αλλά με καλύτερη ανοχή στα παιδιά. Συνιστάται σε δοσολογία

	T-Λεμφοκύτταρα	Μεσοκύτταρα	Κύτταρα Langerhans	Βασόφιλα κοκκοκύτταρα	B-Λεμφοκύτταρα	Κερατινοκύτταρα	Μακροφάγα	Ημιστόφιλα κοκκοκύτταρα	Ινοβλάστες
Πιμεκρόλιμους			—	—	—	—	—	—	—
Τακρόλιμους					—	—	—	—	—
Κορτικοστεροειδή									

Εικόνα 5 – Κυτταρικοί πληθυσμοί που επηρεάζουν τα ΤΚΣ και οι αναστολείς καλσινευρίνης. (Grassberger et al, Br J Dermatol 1999,141:264-73, Zuberbier et al, J Allergy Clin Immunol 2001 Aug, 108 (2 Pt 1): 275-80, Meingassner et al, Br J Dermatol 1997, 137: 568-76, Cheer et al, Am J Clin Dermatol 2001, 2 (6): 389-406, Goodwin et al, J Clin Invest 1986, 77:1244

Πίνακας 3	Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΔ στους ενήλικες ⁶⁶	
	SEVERE: SCORAD >50/or persistenteczema	Hospitalization, systemic immuno-suppression: short course of oralgluco-corticosteroids, cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil, PUVA*, Alitretinoin*
	MODERATE: SCORAD 25-50/orrecurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or class III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, mediumdose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
	MILD: SCORAD <25/ ortransienteczema	Reactive therapy with topicalglucocortico- steroids or depending on localcofactors: topical calcineurin inhibitors, antisepticsincl. silver/AEGISunderwear*
BASELINE Basic Therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)	

3-5mg/Kg/ημέρα. Στις ανενεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας, υπέρταση, καταβολή, υπεχολποστεριναιμία, υπερτρίχωση, τρόμος και στα παιδιά επιπλέον αραίωση οστών.⁵⁴

Φωτοθεραπεία

Η φωτο-θεραπεία αποτελεί δεύτερης γραμμής αγωγή για ενήλικες και παιδιά >10 ετών. Προτιμάται η NB UVB από την UVB και εμφανίζει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη UVA. Συνιστάται η συγχρόνηση μαλακτικών και ΤΚΣ και κρίνεται απαραίτητος ο κλιματισμός του χώρου για αποφυγή εφίδρωσης.

Αντιβιοτικά

Η χορήγηση αντιβιοτικών είναι κομβική στην θεραπεία της ΑΔ, καθώς είναι απαραίτητα λόγω των λοιμώξεων, και του ρόλου των βακτηριδίων σαν «υπεραντιγόνα». Ωστόσο, το δέρμα σύντομα αποικί-

ζεται εκ νέου.^{55,56} Η erythromycin, clarithromycin, semisynthetic penicillins ή cephalosporins για 7- 10 ημέρες είναι αποτελεσματικά. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο *S. aureus* είναι ανθεκτικός στους ενήλικες.

Στους ενήλικες οι επιμολύνσεις με *malassezia* είναι συχνή και η χορήγηση ιτρακοναζόλης βοηθά.

Omalizumab

Η omalizumab (anti-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα) αποτελεί από πολλά χρόνια θεραπεία αποτελεσματική για το αλλεργικό βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα και πρόσφατα για την χρόνια αυθόρμητη κνίδωση. Στην ΑΔ η αποτελεσματικότητά της αμφισβητείται Διαθέτει καλό προφίλ ασφάλειας.

Mycophenolate mofetil

Πρόκειται για αναστολέας της βιοσύνθεσης της πουρίνης, στον οποίο είναι ιδιαίτερα ευάλωτα τα λεμφοκύτταρα. Είναι καλά ανεκτή και με πολύ καλά

Πίνακας 4	Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΔ στα παιδιά ⁶⁶	
	SEVERE: SCORAD >50/or persistenteczema	Hospitalization, systemic immuno- suppression: cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolatemofetil*
	MODERATE:SCORAD 25-50/orrecurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311nm)*, psychosomatic counseling, climate therapy
	MILD: SCORAD<25/ ortransienteczema	Reactive therapy with topicalglucocortico- steroids or depending on localcofactors: topical calcineurin inhibitors, antisepticsincl. silver/AEGISunderwear*
BASELINE Basic Therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)	

αποτελέσματα χορηγούμενη σε δοσολογία 1-2gr x 2 για 8-12 εβδομάδες. Έχει χρησιμοποιηθεί στις μεταμοσχεύσεις. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζει πεπτικές διαταραχές και καταστολή μυελού οστών.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ακολουθώντας το θεραπευτικό μοντέλο της ψωρίασης, η θεραπευτική προσέγγιση της ΑΔ εστιάζει στην αναγνώριση και την στόχευση ειδικών μορίων που εμπλέκονται αιτιολογικά στην παθοφυσιολογία της ΑΔ.

Dupilumab

Ανάμεσα στις νεότερες θεραπείες πρόσφατη έγκριση με ενθαρρυντικά αποτελέσματα πήρε το dupilumab. Πρόκειται για ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει σχεδιαστεί για να αναστέλλει την υπερενεργή σηματοδότηση των κυτοκινών IL-4 και IL-13.⁶⁴ Το dupilumab συγχρηγούμενο με τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS) βελτίωσε σημαντικά παραμέτρους που σχετίζονται με τη συνολική βαρύτητα της νόσου, την κάθαρση του δέρματος, τον κνησμό καθώς και παραμέτρους που αφορούν στην αναφερόμενη από τον ασθενή ποιότητα ζωής. Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες. Το dupilumab χορηγείται άπαξ υποδορίως σε μία δόση 300 mg (υποδόρια ένεση) κάθε 2 εβδομάδες μετά από μία αρχική δόση φόρτισης (600 mg).

Πολλαπλοί βιολογικοί παράγοντες βρίσκονται τώρα στη φάση II αξιολόγησης. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται το lebrikizumab (IL-13), mepolizumab (IL-5), nemolizumab (IL-31), και fezakinumab (IL-22).

Παράλληλα νεότερα τοπικά μη στεροειδή φάρμακα όπως αναστολείς PDE4, αναστολείς JAK και ένας αναστολέας AhR, υπόσχονται δράση αντίστοιχη των ΤΚΣ ιδιαίτερα για ευαίσθητες περιοχές, για την συντήρηση και την υποκλινική φλεγμονή.⁶²

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ΑΔ ως νόσος με πολυπαραγοντικό αιτιολογικό μηχανισμό και χρόνιο χαρακτήρα απαιτεί σύνθετη και ασφαλή θεραπευτική στρατηγική. Η ανάδειξη νεότερων στοχευμένων θεραπειών έναντι των διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών της νόσου, αλλά και η σύνδεση της θεραπείας με το γονιδιακό προφίλ των ασθενών δύνανται να δώσουν στο άμεσο

μέλλον αποτελεσματικότερη και εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev*. 2017, 278(1): 246-62.
- Eichenfield LF et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014, 70(2):338-51.
- Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, et al. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis*. 2017; 76(3):167-77.
- McPherson T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol* 2016; 61(6):649-55.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
- C. Bussmann et al: *JDDG* 2010
- Palmer CAN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38:441-6.
- H. Kawasaki et al: Loss-of-function mutations within the filaggrin gene and atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2011
- Cork MJ, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892-1908.
- O'Regan GM, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:689-93.
- Cork MJ, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:3-21.
- Spergel JM. Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:233-44.
- Hachem JP et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005; 125(3):510-20.
- Katja Basler, Johanna M. Brandner. Tight junctions in skin inflammation. *Pflugers Arch- Eur J Physiol* 2016. DOI 10.1007/s00424-016-1903-9
- Danby SG, Cork MJ. *J Clin Dermatol* 2010;1(2):33-46.
- Gambichler T et al: *Int Arch All Immun* 2008.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22:850-9
- Laura Y et al: *JACI* 2006
- Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86:99-109.
- Nizet V et al. *Nature* 2001; 414:257-62

21. Cork MJ, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. In: Rawlings AV, Leyden JJ. Skin Moisturization. Informa Healthcare, 2009 [in press]
22. Leung DY, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-7.
23. Kai-Ting Chang et al. Tacrolimus suppresses atopic dermatitis-associated cytokines and chemokines in monocytes. *J Microb Immun Infection* 2016; 49:409-16
24. Asarch A, et al. Th17 cells: a new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *Journal of Dermatological Treatment* 2008; 19:318-26.
25. Melnik BC. The potential role of impaired Notch signaling in atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol.* 2015; 95(1): 5-11.
26. Brenninkmeijer E et al. *J AM ACAD DERMATOL* 2008; 58:3407-414
27. Hanifin JM, Rajka G. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 1980; 92:44-7
28. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994; 131(3):383-96.
29. Bos JD, Van Leent EJM, Smitt Sillevius. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998; 7:132-8
30. Ridhima Lakhan et al. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 15, Issue 7 Ver. IX (July. 2016), PP 89-99
31. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(2): 350-8.
32. Darsow U et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:286-95.
33. Hoare C & Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4:1-191.
34. Boguniewicz M et al. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6 Suppl):S140-50.
35. J Daelos *J Clin Aesth Derm* 2012; 5:53-6
36. Rawlings AV et al. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther* 2004; 17:49-56
37. Draelos ZD et al. An evaluation of prescription device moisturizers. *JV J Cosmet Dermatol* 2009; 8:40-3
38. Thomas KS. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *Plos Med* 2011; 8:e10000395
39. Diepgmen TL. In Ring J Ed. *Hanbook of Atopic eczema* Berlin Spr 2006; 166-77
40. Solodkin G et al. Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2006; 317-24.
41. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:993-00
42. Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, et al. Environmental factors and allergic diseases. *Ann Agric Environ Med.* 2012; 19(3):475-81
43. Denda M et al. Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:654-659
44. Sargen MR, et al. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. *J Invest Dermatol.* 2014; 134:51-57
45. Correa da Rosa J et al. Patients with atopic dermatitis have attenuated and distinct contact hypersensitivity responses to common allergens in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:712-20
46. Luger et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004; 15:169-78
47. H.M. Sheu et al. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136:884-90.
48. Grassberger et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141:264-73
49. Zuberbier et al, *J Allergy Clin Immunol* 2001 Aug, 108 (2 Pt 1): 275-80
50. Meingassner et al, A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137:568-76
51. Cheer et al. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(6):389-406
52. Goodwin et al. Mechanism of action of glucocorticosteroids. Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B4. *J Clin Invest* 1986; 77:1244
53. Joris et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience.
54. Broeders JA1, Ahmed Ali U2, Fischer G3. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:410-19
55. van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5):824-31
56. Ramirez de Knott HM, McCormick TS, Kalka K et al. Cutaneous hypersensitivity to *Malassezia sympodialis* and dust mite in adult atopic dermatitis with a textile pattern. *Contact Derm* 2006; 54:92-9.
57. Gilani SJK, Gonzalez M, Hussain I et al. *Staphylococcus aureus* re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:10-13.
58. Belloni et al. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:423
59. Vigo et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:168

60. Lane et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:68
61. Heller M, et al. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007; 157(1):127-32.
62. Murray ML, Cohen JB. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(1):23-7
63. Katarzyna Osinka et al. Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* DOI 10.1007/s00005-017-0487-1
64. Batista DI, Perez L, Orfali RL et al. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:1091-5
65. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371:130-9
66. Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy* 2015; 70:6-11.
67. A. Wollenberg et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* DOI: 10.1111/jdv.13599
68. Κατσαρού-Κάτσαρη Α., Κατσάμπας Α. Παιδοδερματολογία, 2η έκδοση. Παρισιάνου Α.Ε. 2016.

Αλληλεπικοινωνία: Α. Κατσαρού-Κάτσαρη

Τηλ 6944 207396

Email: alkats.duoa@yahoo.gr

Enstilar®

calcipotriol / betamethasone dipropionate

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Enstilar 50 micrograms / 0,5 mg/g δερματικός αφρός. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα γραμμάριο δερματικού αφρού περιέχει 50 μικρογραμμάρια καλσιποτριόλη (ως μονοϋδρική) και 0,5 mg βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική). Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Butylhydroxytoluene (E321) 50 μικρογραμμάρια/γραμμάριο δερματικός αφρός. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Δερματικός αφρός. Μετά το ψεκασμό σχηματίζεται ένας λευκός έως άσπρος υπόλευκος αφρός. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Τοπική θεραπεία της ψωρίασης. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Το Enstilar αφρός πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες. Η ημερήσια μέγιστη δόση Enstilar δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g, δηλαδή μία φιάλη 60 g θα πρέπει να διαρκέσει για τουλάχιστον 4 ημέρες. 15 g αντιστοιχούν στην ποσότητα που χορηγείται από τη φιάλη εάν ο ενεργοποιητής είναι πλήρως πιεσμένος για περίπου ένα λεπτό. Μία εφαρμογή δύο δευτερολέπτων αποδίδει περίπου 0,5 g. Ως οδηγία 0,5 g αφρού θα πρέπει να καλύπτουν μία επιφάνεια δέρματος που αντιστοιχεί περίπου με επιφάνεια ίση με το χέρι ενός ενήλικα. Εάν γίνεται χρήση άλλων τοπικών προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη εκτός του Enstilar, η συνολική δόση όλων των προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g ανά ημέρα. Η συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής του σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%. **Ειδικές ομάδες πληθυσμού Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Για δερματική χρήση. Η φιάλη πρέπει να ανακινείται για λίγα δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση. Το Enstilar πρέπει να εφαρμόζεται με ψεκασμό κρατώντας τη φιάλη τουλάχιστον 3 cm από το δέρμα. Ο αφρός μπορεί να ψεκάζεται κρατώντας τη φιάλη σε οριζοπίπτου θέση εκτός από την οριζόντια. Το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται απευθείας σε κάθε προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος και να τρίβεται απαλά. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση του Enstilar (εκτός και αν το Enstilar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των χεριών) για να αποφευχθεί κατά λάθος εξάπλωση σε άλλα σημεία του σώματος. Πρέπει να αποφευχθεί η εφαρμογή με κλειστή περίδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται να μην κάνετε ντους ή μπάνιο αμέσως μετά την εφαρμογή του Enstilar. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το Enstilar αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική και φυλκταϊκή ψωρίαση. Εξ αιτίας της περιεκτικότητας του σε καλσιποτριόλη, το Enstilar αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4). Λόγω της περιεκτικότητας του σε κορτικοστεροειδή, το Enstilar αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις εάν υπάρχουν στην περιοχή θεραπείας: Ιογενείς βλάβες του δέρματος, (π.χ. από έρπητα ή από ανεμοβλογιά), μυκητιασικές ή βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις, παραρτηρικές λοιμώξεις, δερματικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με ψωρίαση, περιτοματική δερματίτιδα, ατροφικό δέρμα, ατροφικές ραβδώσεις, εύθραυστες δερματικές φλέβες, νύχια, κοινή ακμή, ροδόχρου ακμή, ροδόχρου νόσο, έλκη και πληγές (βλ. παράγραφο 4.4). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φλοιοεπινεφριδιακού άξονα ή διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης. Πρέπει να αποφευχθεί η εφαρμογή με κλειστή περίδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να αποφευχθεί η εφαρμογή σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος με βλάβες ή στους βλεννογόνους ή στις πτυχές του δέρματος, γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.8). **Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου** Λόγω του περιεχομένου σε καλσιποτριόλη στο Enstilar, μπορεί να εμφανισθεί υπερασβεσταιμία. Το ασβεστόιο του ορού υπερέχει όταν το φυσιολογικό, όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο κίνδυνος υπερασβεσταιμίας είναι ελάχιστος όταν η μέγιστη ημερήσια δόση Enstilar (15 g) δεν υπερβαίνεται (βλ. παράγραφο 4.2). **Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις** Το Enstilar περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας ΙΙ και πρέπει να αποφευχθεί η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή στην ίδια περιοχή θεραπείας. Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιοχές. Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του προϊόντος για να αποφευχθεί την εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά στο πρόσωπο, στο στόμα και τα μάτια. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε εφαρμογή για να αποφευχθεί η κατά λάθος μεταφορά σε αυτές τις περιοχές. **Συνυπάρχουσες λοιμώξεις του δέρματος** Όταν οι βλάβες υπάρχουν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Οπότε, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3). **Διακοπή της θεραπείας** Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος rebound αντιδράσεων όταν διακόπτεται η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο η ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία χρονική περίοδο μετά το πέρας της αγωγής. **Μακροχρόνια χρήση** Μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, (βλ. παράγραφο 4.8). **Μη τεκμηριωμένη χρήση** Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Enstilar στη σταγονοειδή ψωρίαση. **Έθση σε UV** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enstilar, συνιστάται οι ιατροί να συμβουλευθούν τους ασθενείς να περιοριστούν ή να αποφευχθούν την υπερβολική έκθεση είτε στο φυσικό είτε στο τεχνητό ηλιακό φως. Τοπικά η καλσιποτριόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με υπεριώδη ακτινοβολία μόνο εάν ο ιατρός και ο ασθενής κρίνουν ότι τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. (βλ. παράγραφο 5.3). **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα** Το Enstilar περιέχει butylhydroxytoluene (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής), ή ερεθισμό των οφθαλμών και των βλεννογόνων. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με Enstilar. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Κύηση Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Enstilar σε έγκυες γυναίκες. Όταν χορηγείται από το στόμα στα ζώα, μελέτες καλσιποτριόλης δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις, αν και κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένα αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) δεν έχουν αποκαλύψει συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες οι οποίες, κατά την χρήση υποβάλλονταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Συνεπώς, κατά την κύηση, το Enstilar πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο. **Θηλασμός** Η βηταμεθαζόνη 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. Το Enstilar πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν. Πρέπει να δοθεί οδηγία στην ασθενή να μη χορηγούνται στο Enstilar στο στήθος όταν θηλάζει. **Γονιμότητα** Μελέτες σε ορούρασια με από το στόματος δόσεις καλσιποτριόλης ή διπροπιονικής βηταμεθαζόνης κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Enstilar δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Ο υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκεντρωμένων δεδομένων από κλινικές μελέτες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Οργανικό Σύστημα (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας, συχνότητες εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Πολύ συχνές $\geq 1/10$ Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκεντρωμένων δεδομένων από κλινικές μελέτες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Οργανικό Σύστημα (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας, συχνότητες εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Πολύ συχνές $\geq 1/10$ Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Θυλακίτις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ Υπερευαίσθησία	Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερασβεσταιμία*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υποχρωματισμός του δέρματος
Μη γνωστές Μεταβολές στο χρώμα των μαλλιών**	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Rebound αντίδραση Κνημμός στο σημείο εφαρμογής Ερεθισμός στο σημείο εφαρμογής

* Έχει παρατηρηθεί ήπια υπερασβεσταιμία. ** Έχει αναφερθεί για προϊόντα συνδυασμού καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης παροδικός αποχρωματισμός των μαλλιών στο σημείο εφαρμογής του τριχωτού της κεφαλής, σε κτρινωπό χρώμα στα λευκά ή γκριζά μαλλιά.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με τις φαρμακολογικές κατηγορίες της καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης αντίστοιχα: Καλσιποτριόλη Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, κνημμό, δερματικό ερεθισμό, οίδημα και/ή κνημμό και κνημμό, έρρο, ερυθρότητα, εξάνθημα, δερματίτιδα, επιδείνωση της ψωρίασης, φωτοευαισθησία και αντιδράσεις υπερευαίσθησίας συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοίδηματος και οίδηματος του προσώπου. Μετά από τοπική χρήση πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις που προκαλούν υπερασβεσταιμία ή υπερασβεσταιρία (βλέπε παράγραφο 4.4). Βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική) Μετά από τοπική χρήση μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εφαρμογής συμπεριλαμβανομένων ατροφία του δέρματος, τελαγγεικτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερτρίχωση, περιτοματική δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αποχρωματισμός και κολλοειδή κέγχρη. Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φυλκταϊκής ψωρίασης. Σε ενήλικες είναι σπάνιες οι συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται σε τοπική χρήση κορτικοστεροειδών, ωστόσο, μπορεί να είναι σοβαρές. Μπορεί να εμφανισθούν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, καταρράκτης, λοιμώξεις, διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Συστηματικές αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά, όταν εφαρμόσει με κλειστή περίδεση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμόσει σε μεγάλες επιφάνειες και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του: Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείου 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: +30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr> **4.9 Υπερασβεσταιμία** Χρόση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ασβεστίου του ορού, η οποία υποχωρεί όταν διακοπεί η θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπερασβεσταιμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, δυσκολία στην αδιναμία, σύγχυση και κόπωση. Υπερβολικά παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστείλει τις λειτουργίες του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Συμπτωματική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται. Σε περιπτώσεις χρόνιας τοξικότητας, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί βαθμιαία. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψωριασικά. Άλλα αντιψωριασικά για τοπική χρήση, Καλσιποτριόλη, συνδυασμό. Κωδικός ATC: D05AX52. **Μηχανισμός δράσης:** Ο αφρός Enstilar συνδυάζει τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ενδύδρης καλσιποτριόλης ως συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης D3 και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ως συνθετικό κορτικοστεροειδές. Στην ψωρίαση, η βιταμίνη D και τα ανάλογά της δρουν κυρίως αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του κερατινοκυττάρου και εγείνει τη διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρου. Ο υποκείμενος αντιπολλαπλασιαστικός μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στα κερατινοκύτταρα ενέχει την επαγωγή του ανασταλτικού αυξητικού παράγοντα μετατρέποντας τον αυξητικό παράγοντα β και τους αναστολές των κυκλινωδωδωμένων κινάσων, με επακόλουθη διακοπή της ανάπτυξης στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου μαζί με πτυτική ρύθμιση των δύο παράγοντων πολλαπλασιασμού του early growth response-1 και της polo-like kinase-2. Επιπροσθέτως, η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστική επίδραση, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Th17/Th1 κυττάρων ενώ προκαλεί μία Th2/Treg απάντηση. Στην ψωρίαση, τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα τις προφλεγμονώδεις κυτταρικές και χημειοκίνες, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο, τα κορτικοστεροειδή δρουν μέσω του ενδοκυτταρικού γλυκοκορτικοειδούς υποδοχέα και η αντιφλεγμονώδης λειτουργία οφείλεται στη διακαταστολή (transrepression) των προφλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κβ, η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 και ο ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόν-3. Σε συνδυασμό, η μονοϋδρική καλσιποτριόλη και η διπροπιονική βηταμεθαζόνη προάγουν μεγαλύτερες αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις από ό,τι η καθεμία ουσία ξεχωριστά. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Σε συνθήκες μέγιστης χρήσης, σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και το τριχωτό της κεφαλής που έλαβαν θεραπεία για έως και 4 εβδομάδες, η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην ACTH προοριόθηκε με την μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού. Κανείς από τους 35 ασθενείς δεν είχε κατασταλαμένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό 30 ή 60 λεπτά μετά τη δοκιμασία διέγερσης με ACTH. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι για το Enstilar ο κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής είναι χαμηλός όταν εφαρμόζεται σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. Παρομοίως, δεν υπήρξε ένδειξη παθολογικού μεταβολισμού του ασβεστίου μετά την εφαρμογή του Enstilar σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. **Κλινική αποτελεσματικότητα:** Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Enstilar μία φορά την ημέρα διευρύνθηκε σε τρεις τυχοποιημένες, διπλά τυφλές ή τυφλοποιημένες για τους ερευνητές κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων, στις οποίες εισήχθησαν περισσότεροι από 1.100 ασθενείς με ψωρίαση στο σώμα (επίσης στο τριχωτό της κεφαλής στη Μελέτη 2) με νόσο τουλάχιστον ήπιες βαρύτερης σύμφορμα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Γιατρού (PGA) για τη βαρύτητα της νόσου, η οποία είχε προσβλήσει τουλάχιστον το 2% του εμβαδού επιφανείας σώματος (BSA), καθώς και με τροποποιημένη (m-PASI) τουλάχιστον 2. Η συνολική αξιολόγηση του γιατρού νύχια ήταν χρησιμοποιούμενη μόνο κλίμακα 5 βαθμών (πλήρης κάθαρση, μερική κάθαρση, ήπια, μέτρια, και σοβαρή) με βάση τη μέση ψωριασική βλάβη. Ο m-PASI είναι μία σύνθετη βαθμολογία που αξιολογεί τη βαρύτητα (ερύθημα, απορρόφηση και σκλήρυνση) και την προσβεβλημένη περιοχή (με την εξαίρεση του προσώπου και των πτυχών του δέρματος). Ο αριθμός των ασθενών σε καθεμία από τις τρεις μελέτες και ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κάθε ομάδα θεραπείας περιλαμβάνονται στους πίνακες που ακολουθούν. Το κύριο τελικό σημείο ήταν οι ασθενείς με «θεραπευτική επιτυχία» (πλήρης ή μερική κάθαρση) για ασθενείς με τουλάχιστον μέτρια βαρύτητα νόσο κατά την έναρξη της μελέτης, «κάθαρση» για ασθενείς με ήπιες βαρύτερης νόσο κατά την έναρξη της μελέτης) σύμφωνα με την PGA στην Εβδομάδα 4.

Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη

	Μελέτη 1 (N=426)	Μελέτη 2 (N=302)	Μελέτη 3 (N=376)
Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA):			
Ήπια	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Μέτρια	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Σοβαρή	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Μέσο BSA (εύρος)	7,5 (2-30%)	7,1 (2-28%)	7,5 (2-30%)
Μέσος m-PASI (εύρος)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Ποσοστό ασθενών με «θεραπευτική επιτυχία» σύμφωνα με την PGA στο σώμα στην Εβδομάδα 4

	Enstilar (N=323) 53,3%	Αφρός χωρίς δραστική ουσία (N=103) 4,8%	BDP σε αφρό	Καλοισπριόλη σε αφρό	Donobet Αλοιφή	Αλοιφή χωρίς δραστική ουσία
Μελέτη 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	-	-	-	-
Μελέτη 2	(N=100) 45,0%	-	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	-	-
Μελέτη 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	-	-	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

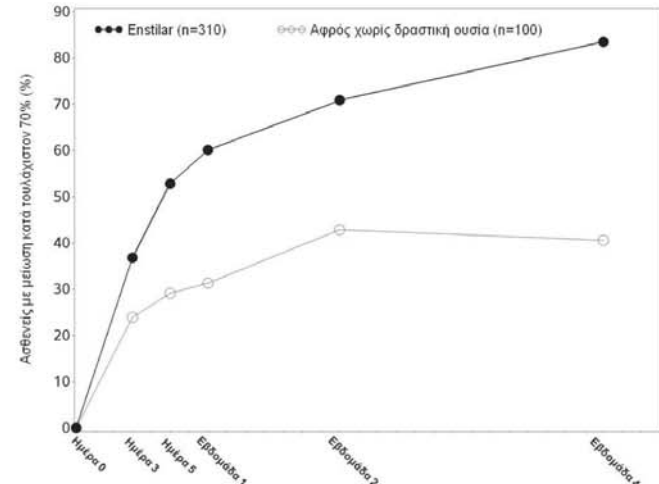
Τα αποτελέσματα για το κύριο τελικό σημείο 'θεραπευτική επιτυχία' (PGA) του σώματος στην Εβδομάδα 4 καταδείχνουν ότι το Enstilar είναι στατιστικώς σημαντικά περισσότερο αποτελεσματικό από όλους τους συμπεριλαμβανόμενους συγκριτικούς παράγοντες, ενώ απαντήσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις κατηγορίες βαρύτητας της νόσου στην έναρξη της μελέτης. Στη Μελέτη 2, η επίδραση του Enstilar στη ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής διερευνήθηκε στη βάση του ποσοστού ασθενών με 'θεραπευτική επιτυχία' σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4.

Ποσοστό ασθενών με «θεραπευτική επιτυχία» σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4

	Enstilar (N=100) 53,0%	BDP σε αφρό (N=101) 47,5%	Καλοισπριόλη σε αφρό (N=101) 35,6%
Μελέτη 2	(N=100) 53,0%	(N=101) 47,5%	(N=101) 35,6%

Το Enstilar ήταν στατιστικώς σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με την καλοισπριόλη, ενώ επίσης σχετιζόταν με υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας σε σύγκριση με την BDP αλλά η σύγκριση αυτή δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Η επίδραση του Enstilar στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) που κυμαίνονταν από 0 mm (απουσία κνησμού / καθόλου απώλεια ύπνου) έως 100 mm (ο χειρότερος κνησμός που μπορείτε να φανταστείτε / η χειρότερη δυνατή απώλεια ύπνου). Στατιστικώς σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών στην ομάδα του Enstilar σε σύγκριση με την ομάδα του αφρού χωρίς δραστική ουσία πέτυχαν μείωση κατά 70% στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου από την Ημέρα 3 και καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας.

Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 70% μείωση κατά του κνησμού συγκρινόμενη με αυτόν στην έναρξη, στη Μελέτη 1 (για τους ασθενείς που ανέφεραν κνησμό κατά την έναρξη της μελέτης)



Η επίδραση του Enstilar στην ποιότητα ζωής διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση του γενικού ερωτηματολογίου EQ-5D-5L και του ειδικού δερματολογικού ερωτηματολογίου DLQI. Στατιστικώς σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής υπέρ του Enstilar καταδείχθηκε για το DLQI από την Εβδομάδα 1 και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για το EQ-5D-5L στην Εβδομάδα 4. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – καλοισπριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη – μεταβολίζονται ταχύτατα και εκτεταμένα. Η κύρια οδός απέκκρισης της καλοισπριόλης είναι μέσω των κοπράνων (αρουραίους και χοιρίδια) και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης είναι μέσω των ούρων (αρουραίους και ποτόνια). Στους αρουραίους, μελέτες κατανομής ιστών με ραδιοσημασμένη καλοισπριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη, έδειξαν ότι οι νεφροί και το ήπαρ είχαν το υψηλότερο επίπεδο ραδιενέργειας. Η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης των δύο δραστικών συστατικών μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar προσδιορίστηκε στη μελέτη στον άξονα υποθαλάμιου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα της καλοισπριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης στα περισσότερα δείγματα από 35 ασθενείς που που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Η καλοισπριόλη ήταν ποσοτικά ανιχνεύσιμη σε κάποιο χρονικό σημείο σε 1 ασθενή, η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε 5 ασθενείς, ενώ μεταβολίτες της καλοισπριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν ανιχνεύσιμοι σε 3 και 27 ασθενείς, αντίστοιχα. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Μελέτες με

κορτικοστεροειδή σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπεριώσισια, σκελετικές δυσπλασίες). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με μακροχρόνια από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε αρουραίους, ανιχνεύθηκαν παρατεταμένη κύηση και παρατεταμένος και δύσκολος τοκετός. Επιπλέον παρατηρήθηκαν μείωση στην επιβίωση των νεογνών, στο βάρος σώματος και στην αύξηση σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε διαταραχή της γονιμότητας. Η συσχέτιση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη. Η καλοισπριόλη έδειξε μητρική και εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια κατά την από του στόματος χορήγηση σε δόσεις 54 μg/kg/ημέρα και 12 μg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν παράλληλα με μητρική τοξικότητα περιλάμβαναν σημεία ενδεικτικά σκελετικής ανωριμότητας (ατελής οστεοποίηση των ηβικών οστών και των φαλάγγων των εμπρόσθιων άκρων, καθώς και διογκωμένες κρανιακές πηγές) και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπεράριθμων πλευρών. Η εκτιμώμενη συστηματική έκθεση μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar σε ασθενείς με ψωρίαση είναι αμελητέα σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις της καλοισπριόλης που αξιολογήθηκαν στις in vivo μελέτες από του στόματος χορήγησης, και δεν υφίσταται υπολογισμός αναπαραγωγικούς κινδύνους για τους ανθρώπους που εκτίθενται σε θεραπευτικές δόσεις του Enstilar. Τα μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας και γονοτοξικότητας. Μία μελέτη καρκινογένεσης του δέρματος με καλοισπριόλη σε ποτόνια και μία από του στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο. Μελέτες φωτοκαρκινογένεσης σε ποτόνια αναφέρουν ότι η καλοισπριόλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας να επάγει όγκους στο δέρμα. Μία μελέτη καρκινογένεσης του δέρματος σε ποτόνια και μία από του στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης για τον άνθρωπο. Σε μελέτη τοπικής ανοχής σε χοιρίδια, το Enstilar προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Liquid paraffin Polyoxypropylene stearyl ether All-rac-α-tocopherol White soft paraffin Butylhydroxytoluene (E321) Butane Dimethyl ether **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Προσοχή: Εξαιρετικά εύφλεκτο αερόλυμα. Περιέκτης υπό πίεση: Μπορεί να εκραγεί εάν θερμανθεί. Προστατέψτε από το ηλιακό φως. Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες που υπερβαίνουν τους 50°C. Μην τρυπάτε ή καίτε, ακόμη και μετά τη χρήση. Μην ψεκάζετε σε ανοιχτή φλόγα ή σε άλλη πηγή ανάφλεξης. Φυλάσσετε μακριά από σπινθήρες, ανοιχτές φλόγες και άλλες πηγές ανάφλεξης. Μην καπνίζετε. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Φιάλη από αλουμίνιο με εσωτερικό βερνίκι πολυαμιδίου-μειδίου, εφοδιασμένη με συνηθισμένη βαλβίδα και ενεργοποιητή. Η φιάλη περιέχει 60 γραμμάρια αφρού, μη συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας προωθητικών αερίων. Μεγέθη συσκευασιών: 60 g και 2 x 60 g Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** LEO Pharma A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Denmark **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** 75880/25-10-2016 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 25-10-2016 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.**

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

Συχνές κληρονομικές δερματοπάθειες στην παιδική ηλικία

Βοσυνιώτη Β.

Βερροίου Ι.

Κατσαρού-Κάτσαρη Α.

Δερματολόγος -Αφροδισιολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ε.Κ.Π.Α.

Δερματολόγος -Αφροδισιολόγος

Ομ. Καθηγήτρια Δερματολογίας -Αφροδισιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Περίληψη

Οι κληρονομικές δερματοπάθειες ή γενοδερματοπάθειες, είναι σπάνια, γενετικά καθορισμένα νοσήματα, που οδηγούν τους πάσχοντες σε κοινωνικό αποκλεισμό, αναπηρία και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Αριθμούνται πάνω από 300 νοσολογικές οντότητες με διαφορετική αιτιοπαθογένεια, κλινικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση. Τα τελευταία χρόνια, με γρήγορο ρυθμό, έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της μοριακής βάσης πολλών κληρονομικών δερματοπαθειών και διεξάγεται μεγάλη έρευνα για τη μελλοντική αντιμετώπιση αυτών σε γενετική βάση. Παρουσιάζονται στατιστικά δεδομένα από το Ιατρείο Σπανίων του Νοσοκομείου "Α. Συγγρός" και αναλυτικά παρουσιάζεται η συγγενής ιχθύαση και η συγγενής πομφολυγώδης επιδερμόλυση.

Frequent Genodermatoses During Childhood

Vosynioti V., Verroiu I., Katsarou-Katsari A.

Summary

Hereditary skin disorders or genodermatoses are rare diseases causing social exclusion, disability and reduced life expectancy. There are more than 300 disease entities with different pathogenesis, clinical features and prognosis. During recent years great progress has been rapidly made in the decryption of molecular basis of many genetic skin diseases and extensive research is carried out for treating such diseases on genetic basis in the future. We present statistics from the outpatient clinic for rare diseases of "A. Syggros" Hospital and more extensively congenital ichthyosis and congenital epidermolysis bullosa.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Γενοδερματοπάθειες, ιχθύαση, πομφολυγώδης επιδερμόλυση

KEY WORDS • Genodermatoses, ichthyosis, epidermolysis bullosa

Το Ιατρείο Σπανίων Νόσων του Νοσοκομείου "Α. Συγγρός" δημιουργήθηκε και λειτουργεί από το 2008 έως σήμερα. Εξετάζονται και παρακολουθούνται παιδιά και ενήλικες ασθενείς με κληρονομικές δερματοπάθειες όπως: ιχθύαση, πομφολυγώδης επιδερμόλυση, νευροϊνωμάτωση, κερατοδερμία παλαμών-πελμάτων, νόσος Darier, εξωδερματική δυσπλασία, οζώδης σκλήρυνση, ακράτεια μελανίνης, και άλλα λιγότερο συχνά νοσήματα.

Χρησιμοποιούνται ειδικά λεπτομερή ιατρικά ιστορικά, για κάθε κληρονομική δερματοπάθεια, τα οποία συντάχθηκαν στο Ιατρείο Σπανίων Νόσων. Οι ασθενείς υποβάλλονται σε λήψη πλήρους ατομικού και οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, κλινική εξέταση και λήψη φωτογραφικού υλικού. Επίσης γίνεται κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, ανάλογα με την κληρονομική δερματοπάθεια, όπως νευρολογική, παιδιατρική, ορ-

θοδοντική, οφθαλμολογική εξέταση κ.α. Πραγματοποιείται ειδικός εργαστηριακός έλεγχος, σε εργαστήρια της Ελλάδας και του εξωτερικού.

Συνολικά, κατά το χρονικό διάστημα 2008–2016, έχουν εξετασθεί και παρακολουθούνται 377 ασθενείς, στο Ιατρείο Σπανίων Νόσων του Νοσοκομείου. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται οι συχνότερες κληρονομικές δερματοπάθειες και οι υπότυποι τους που εξετάστηκαν στο Ιατρείο Σπανίων Νόσων κατά το διάστημα αυτό.

Το 50% περίπου των περιστατικών ήταν ασθενείς-παιδιά 0-12 ετών, κατά την πρώτη εξέταση και Ελληνικής καταγωγής ήταν τα Ύ των ασθενών.

Λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας της συγγενούς ιχθύασης και πομφολυγώδους επιδερμόλυσης αναπτύσσονται τα νοσήματα αυτά αναλυτικότερα στη συνέχεια.

1. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΙΧΘΥΑΣΗ

Οι ιχθυάσεις αποτελούν μια κλινικά και παθογε-

νειακή ετερογενή ομάδα διαταραχών κερατινοποίησης. Ορισμένες κλινικές οντότητες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Χαρακτηρίζονται κλινικά από απολέπιση και ιστοπαθολογικά, στις περισσότερες περιπτώσεις, από πάχυνση της κερατίνης στιβάδας. Η νόσος διαχωρίζεται σε μεγάλο αριθμό υπότυπων ιχθύασης. Ορισμένοι από αυτούς είναι εξαιρετικά σπάνιοι και συνήθως αποτελούν μέρος πολυοργανικών συνδρόμων όπως τα σύνδρομα Sjögren-Larsson, CHILD, Netherton, KID. Οι κύριοι υπότυποι συγγενούς ιχθύασης είναι οι:

1.1. Κοινή ιχθύαση (Ichthyosis Vulgaris-IV)

Πρόκειται για την πιο συχνή διαταραχή κερατινοποίησης στην οποία υπάρχουν μεταλλάξεις απώλειας λειτουργικότητας στο γονίδιο της φιλαγγρίνης (FLG) στο χρωμόσωμα 1q21.3.^{1,2} Η συχνότητά της είναι 1:250 γεννήσεις, με ίση αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι 3-12 μηνών.³

Πίνακας 1	Συχνότερες κληρονομικές δερματοπάθειες και οι υπότυποι τους που εξετάστηκαν στο Ιατρείο Σπανίων Νόσων το χρονικό διάστημα 2008-2016, στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός»		
	Νόσος	Αριθμός ασθενών	Υπότυπος νόσου
ΙΧΘΥΑΣΕΙΣ	142	Κοινή ιχθύαση Φυλοσύνδετη Φυλλώδη Ιχθυασιοειδή ερυθρ. Σ. Netherton Άλλες ιχθυάσεις	51 55 5 16 7 3
Νευροϊνωμάτωση I	86		
Πομφολυγώδης επιδερμόλυση (ΠΕ)	46	Απλή ΠΕ Δυστροφική ΠΕ Συνδεσμική ΠΕ Συνδρ. Kindler	15 22 3 6
ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΕΙΣ ΠΑΛΑΜΩΝ-ΠΕΛΑΜΑΤΩΝ	39		
ΝΟΣΟΣ DARIER	16		
ΕΞΩΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ	9		
EHLERS DANLOS	5		
ΟΖΩΔΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	5		
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΜΕΛΑΝΙΝΗΣ	8		
ΑΛΛΕΣ ΓΕΝΟΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ή ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΕΣ	21		

Αιτιοπαθογένεια

Υπάρχουν βιοχημικές διαταραχές στην σύνθεση της φιλαγγρίνης στην κεράτινη στιβάδα.³ Η φιλαγγρίνη, αποθηκεύεται ως προφιλαγγρίνη στα κοκκία κερατοϋαλίνης στην κοκκώδη στιβάδα και η έκφραση της συνδέεται με την ενυδάτωση της κερατίνης στιβάδας, μέσω παραγωγής αμινοξέων και άλλων μικρών υγροσκοπικών μορίων, των οποίων η απουσία πιθανότατα δικαιολογεί το ξηρά λέπια της κοινής ιχθύασης.^{4,5}

Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου δεν είναι ορατά κατά τη γέννηση και αρχίζουν να εμφανίζονται μετά μερικούς μήνες έως χρόνο.^{3,5} Το δέρμα είναι ξηρό, με απολέπιση. Τα λέπια είναι μικρά, λεπτά, και ανοιχτόχρωμα (Εικόνα 1). Η προσβολή είναι διάσπαρτη αλλά εντονότερη στις εκτατικές επιφάνειες άκρων και στον κορμό. Ελεύθερες βλαβών είναι οι καμπυλικές επιφάνειες και συχνά και το πρόσωπο. Το πρόσωπο όταν προσβάλλεται η υπερκεράτωση αφορά κυρίως σε μέτωπο και παρειές. Παρατηρείται θυλακική υπερκεράτωση, υπερκεράτωση παλαμών-πελμάτων που οδηγεί σε επίταση δερματογλυφικών χαρακτηριστικών. Άνω του 50% των ασθενών έχουν ατοπική δερματίτιδα.⁵

Ιστολογικά παρατηρείται υπερκεράτωση με μειωμένη ή απύουσα κοκκώδη στιβάδα. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρούνται μικρά, ατελώς σχηματισμένα κοκκία κερατοϋαλίνης.³

1.2. Φυλοσύνδετη ιχθύαση υπολειπόμενου τύπου (Steroid Sulphates Deficiency -RXLI)

Πρόκειται για υπολειπόμενη φυλοσύνδετη διατα-



Εικόνα 1 – Κοινή ιχθύαση.

ραχή κεραυνοποίησης, στην οποία υπάρχει ανεπάρκεια της σουλφατάσης των στεροειδών- υπεύθυνο γονίδιο είναι το STS το οποίο βρίσκεται εκτός άλλων και στην επιδερμίδα.^{6,7} Η συχνότητα της νόσου είναι περίπου 1:2.000-6.000 γεννήσεις αρρένων νεογνών.⁶⁻⁹

Αιτιοπαθογένεια

Υπάρχει μείωση ή πλήρης απουσία της δραστηριότητας της στεροειδούς σουλφατάσης (STS), που είναι αποτέλεσμα πλήρους εξάλειψης του STS γονιδίου στο χρωμόσωμα Χρ22.31 σε συχνότητα 90% των ασθενών.¹⁰⁻¹⁶ Η STS ανεπάρκεια οδηγεί σε συσσώρευση στεροειδούς σουλφατάσης με αποτέλεσμα συγκόλληση των κυττάρων λόγω αδυναμίας φυσιολογικής απόπτωσής τους, που κλινικά εκφράζεται με υπερκεράτωση.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Στο 90% των αρρένων ασθενών η νόσος αρχίζει τις πρώτες εβδομάδες της ζωής, με ήπια ερυθροδερμία και γενικευμένη απολέπιση μεγάλων λεπιών. Αργότερα παρουσιάζονται μεγάλα, σκουρόχρωμα-καστανά, στερεά προσφυόμενα λέπια, συμμετρικά στα άκρα ιδιαίτερα εκτατικές επιφάνειες, στον κορμό και στον αυχένα που προσομοιάζει με «βρώμικη όψη» (Εικόνα 2). Το πρόσωπο, προσβάλλεται λιγότερο με εξαίρεση την περιοχή γύρω από το αφτί. Οι παλάμες και τα πέλματα δεν προσβάλλονται. Οι τρίχες και τα νύχια είναι φυσιολογικά. Εκ των οφθαλμών το 10-50% των αρρένων ασθενών και ορισμένες γυναίκες φορείς παρουσιάζουν θολερόπτες κερατοειδούς. Οι πάσχοντες αρρενες έχουν 20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα κρυψορχίας και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των όρχεων και υπογοναδισμού.^{17,18}



Εικόνα 2 – Φυλοσύνδετη ιχθύαση υπολειπόμενου τύπου.

Ιστολογικά παρατηρείται συμπαγής υπερκεράτωση με κανονική ή ελαφρώς παχυσμένη κοκκώδη στιβάδα.^{5,16,17}

1.3. Αυτοσωματικές υπολειπόμενες συγγενείς ιχθυώσεις (Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis-ARCI)

Στον υπότυπο αυτό συμπεριλαμβάνεται η **Φυλλώδης ιχθύωση** (Lamellar Ichthyosis-LI) (Εικόνα 3) και **Συγγενής ιχθυασιοειδής ερυθροδερμία** (Congenital Ichthyosiform Erythroderma-CNIE) (Εικόνα 4)

Πρόκειται για αυτοσωματικές υπολειπόμενες διαταραχές κερατινοποίησης.

Η συχνότητα της LI είναι 1:200.000 -1:300.000, ενώ στην NBIE 1: 100.000-200.000 γεννήσεις, με ίση αναλογία ανδρών/γυναικών.^{5,16}

Αιτιοπαθογένεια

Μεταβιβάζονται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομικότητας. Υπάρχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο (TGM-1) που κωδικοποιεί το ένζυμο τρανσγλουταμινάση 1 (TG-1) που καταλύει την διασταυρούμενη σύνδεση δομικών πρωτεϊνών όπως ινβολουκρίνη (involucrin), λορικρίνη (loricrin) και κερατίνη, κατά το σχηματισμό των κερατινοποιημένων περιβλημάτων των κερατινοκυττάρων, με αποτέλεσμα διαταραχή στην κερατινοποίηση και απολέπιση. Η LI έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 14q11.¹⁹ Έχουν περιγραφεί και μεταλλάξεις σε άλλες γονιδιακές θέσεις.^{5,16}

Εν αντιθέσει με τη LI, λίγοι ασθενείς με NBIE έχουν υπολειπόμενες μεταλλάξεις στο TGM-1 γονίδιο. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν ενδοκυττάρια συσσώρευση της TG-1 και ανώμαλη ενζυματική δρα-



Εικόνα 3 – Φυλλώδης ιχθύωση.



Εικόνα 4 – Συγγενής ιχθυασιοειδής ερυθροδερμία.

στηριότητα. Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια λιποξυγενάσης, που κωδικοποιούν ένζυμα που παίζουν ρόλο στη διατήρηση του επιδερμικού φραγμού καθώς και σε άλλα γονίδια, όπως η ιχθυΐνη.²⁰⁻²³

Κλινικά χαρακτηριστικά

Στη LI και στη NBIE στις περισσότερες περιπτώσεις τα νεογέννητα γεννιούνται με την εικόνα "βρέφη κολλοδίου" (collodion babies), ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει το περίβλημα, που φέρουν τα νεογνά κατά τη γέννηση και το οποίο ομοιάζει με αποξηραμένη μεμβράνη κολλοδίου^{24,25} η οποία αποπίπτει σε 2-4 εβδομάδες.

Στην LI κατά την παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή παρατηρούνται μεγάλα, παχιά, καστανά ή γκριζωπά στερεά προσφύμενα σαν πέταλα λέπια, που καλύπτουν όλο το σώμα. Σε σοβαρές μορφές τα παχιά άκαμπα λέπια σχίζονται προκαλώντας επώδυνες ρωγμές στις καμπτικές επιφάνειες, στα δάκτυλα, στις παλάμες και στα πέλματα. Συνήθως υπάρχει ένα ήπιο ερυθρόδερμα και υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων. Μπορεί να παρατηρηθεί υποπλασία της ρινός και του περυγίου των ώτων. Από τους οφθαλμούς παρατηρείται εκτρόπιο το οποίο μπορεί να είναι σημαντικού βαθμού. Η ουλωτική αλωπεκία αποτελεί ακόμη ένα κλινικό χαρακτηριστικό της LI. Τα νύχια είναι συνήθως μικρά και μπορεί να παρατηρηθεί δυστροφία αυτών εξαιτίας χρόνιας φλεγμονής της εγγύς ονυχιαίας πτυχής. Υπάρχει δυσανεξία στη ζέση και μειωμένη έκκριση ιδρώτα. Μειωμένη σωματική ανάπτυξη παρατηρείται στις σοβαρές μορφές της νόσου.^{5,16}

Στη NBIE μετά την απόπτωση της μεμβράνης κολ-

λοδίου παρατηρείται γενικευμένη ερυθροδερμία και γενικευμένη απολέπιση. Στην παιδική ηλικία η ερυθροδερμία μειώνεται ενώ η απολέπιση αυξάνεται και γίνεται πιο έντονη. Η νόσος παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια, ακόμη στα μέλη της ίδιας οικογένειας. Τα λέπια είναι λεπτά λευκωπά-γκριζωπά, προσκολλημένα σε μέτριο βαθμό. Στο 70% των ασθενών παρατηρείται υπερκεράτωση παλαμών-πελμάτων, με ταυτόχρονη ύπαρξη επώδυνων ρωγμών. Από τους οφθαλμούς παρατηρείται εκτόπιση και επιπεφυκίτιδα. Οι τρίχες, τα δόντια και οι βλεννογόνοι είναι φυσιολογικά. Από τα νύχια παρατηρείται ήπια δυστροφία. Στους περισσότερους ασθενείς υπάρχει μειωμένη θερμορύθμιση λόγω μειωμένης παραγωγής ιδρώτα.^{5,16}

Ιστολογικά παρατηρείται υπερκεράτωση με μέτρια ακάνθωση στην LI, ενώ στη NBIE παρατηρείται μεγαλύτερου βαθμού ακάνθωση, υπερκοκκίωση και παρακεράτωση. Το πάχος της κεράτινης στιβάδας στη LI είναι διπλάσιο από το αντίστοιχο στην NBIE.

1.4. Επιδερμολυτική υπερκεράτωση (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma-BIE)

Εδώ, τα υπεύθυνα γονίδια είναι αυτά που κωδικοποιούν τις κερατίνες της επιδερμικής διαφοροποίησης 1 και 10 (KRT1, KRT10). Η συχνότητα είναι 1:300.000 γεννήσεις, ίση μεταξύ των δύο φύλων.^{5,16}

Αιτιοπαθογένεια

Μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας. Το γενετικό ελάττωμα αφορά τη σύνθεση και αποδόμηση των κερατινών K1 και K10 και εντοπίζεται στα συμπλέγματα γονιδίων των κερατινών στα χρωμοσώματα 12q και 17q.^{26,27}

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η επιδερμολυτική υπερκεράτωση τυπικά παρουσιάζει λύση του δέρματος –επιδερμόλυση – με σταδιακή υπερκεράτωση. Συνήθως εμφανίζεται στη γέννηση, με ήπια, γενικευμένη ερυθροδερμία. Τις πρώτες ώρες της ζωής εμφανίζονται χαλαρές πομφόλυγες, απολέπιση και διαβρώσεις στα σημεία τραυματισμού ή τριβής. Στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας παραμένει η δημιουργία πομφολύγων μόνο στις περιοχές που τραυματίζονται (περιοχή πάνας, γλουτοί, γόνατα) καθώς και οι φλεγμονές. Η ερυθροδερμία, μειώνεται και δημιουργούνται γκρι, ομοιάζοντα με κερί λέπια. Η υπερκεράτωση γίνεται πιο έντονη από την πρώιμη παιδική ηλικία και είναι πιο εμφανής στην πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου, καμπι-

κές επιφάνειες, κοιλιακή χώρα, μεσογλουτιαίες πτυχές και τριχωτό κεφαλής. Τα λέπια έχουν καφέ-κίτρινο χρώμα, ομοιάζουν με κερί. Στις ραχιαίες επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων και στον κορμό παρατηρούνται υπερκερατώσεις ομοιάζουσες με πλακόστρωτο “cobblestone-like” (Εικόνα 5). Ο αποικισμός με μικρόβια όπως ο σταφυλόκοκκος αλλά και μύκητες εξηγεί την χαρακτηριστική άσχημη οσμή. Στην ενήλικη ζωή μειώνεται η δημιουργία πομφολύγων. Σπάνια παρατηρείται δυστροφία ονύχων.

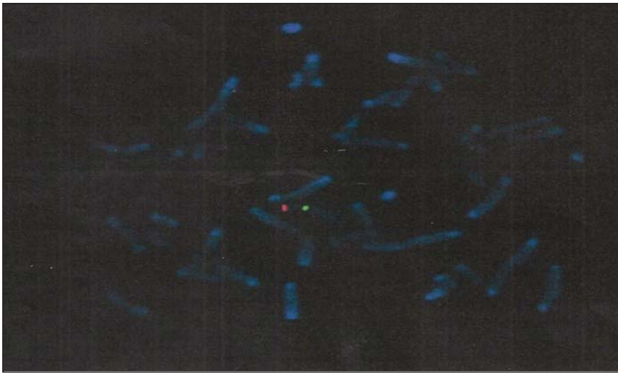
Ιστολογικά παρατηρείται μέτρια ακάνθωση της επιδερμίδας, με σημαντικού βαθμού υπερκεράτωση στην κεράτινη στιβάδα.^{5,16}

Ο εργαστηριακός έλεγχος για τις συγγενείς ιχθυάσεις, αναλόγως του κλινικού υπότυπου, περιλαμβάνει:

1. Γενικό αιματολογικό
2. Μέτρηση ολικής ανοσοσφαιρίνης E στον ορό (στις περιπτώσεις IV και συνύπαρξης με ατοπική δερματίτιδα)
3. Ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών ορού (στην RXLI μπορεί να βρεθεί αυξημένη η κινητικότητα των β-λιποπρωτεϊνών)
4. Ανάλυση δραστηριότητας της STS, μέτρηση επίπεδά της στον ορό (RXLI)
5. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι (για μέτρηση της TGM1 insitu –ARCI και του αναστολέα LEKTI - σύνδρομο Netherton)
6. Ιστοπαθολογική εξέταση
7. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
8. Φθορίζων in situ υβριδισμό (Fluorescent in situ hybridization-FISH analysis, Southernblot, PCR - RXLI). Η FISH analysis αποτελεί μία συχνά χρησιμοποιούμενη διαγνωστική δοκιμασία με την οποία η RXLI μπορεί να τεκμηριωθεί (Εικόνα 6).



Εικόνα 5 – Επιδερμολυτική ιχθύαση.



Εικόνα 6 – FISH analysis -RXLI.

9. Οφθαλμολογικός έλεγχος (θολερότητα κερατοειδούς)
10. Εξέταση τριχών στο οπτικό μικροσκόπιο (τριχόρρηξη με εγκολεασμό – σύνδρομο Netherton –θέτει τη διάγνωση)
11. Γενετικό έλεγχο κατά περίπτωση για την ταυτοποίηση και αναγνώριση του γενετικού υλικού. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει η δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου
Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της IV περιλαμβάνει δερματοπάθειες με έντονη ξηροδερμία, την RXLI, τις ARCI, επίκτητες ιχθυάσεις. Αντίστοιχα η RXLI εκτός της IV πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την BIE, τη LI και τα σύνδρομα παρακείμενων γονιδίων. Η διαφορική διάγνωση των ARCI (LI, NBIE) περιλαμβάνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ LI και NBIE, με το σύνδρομο Sjögren- Larsson και άλλους τύπους ιχθυάσεων. Η διαφορική διάγνωση της BIE πρέπει να γίνει στη βρεφική ηλικία και περιλαμβάνει παθήσεις που συνοδεύονται από ερυθροδερμία και πομφολυγώδη επιδερμόλυση.^{5,16}

Πρόγνωση

Η IV και η RXLI διακρίνονται από εποχιακή διακύμανση της βαρύτητας της κλινικής εικόνας. Παρουσιάζουν ύφεση σε θερμό και υγρό περιβάλλον. Η IV παρουσιάζει βελτίωση με την πάροδο της ηλικίας. Η LI παρουσιάζει κανονικό προσδόκιμο επιβίωσης. Η NBIE αποτελεί μια χρόνια νόσο, η οποία μπορεί και να βελτιωθεί στην εφηβεία. Στην BIE δημιουργία πομφολύγων μειώνεται μετά τη νεογνική περίοδο. Τα υπερκερατωσικά λέπια η συνήθως παραμένουν καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής.^{5,16}

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Βασικός σκοπός της θεραπείας στις ιχθυάσεις αποτελεί η μείωση της απολέπισης/υπερκεράτωσης και της ξηροδερμίας, αποφεύγοντας την επιδείνωση της κλινικής κατάστασης.

1. Κοινή ιχθυάση (IV)

- Τοπικά μαλακτικά
- Τοπικά κερατολυτικά
- Υγρानτΐρες εσωτερικού χώρου μπορεί να βοηθήσουν
- Τα συστηματικά ρετινοειδή χρησιμοποιούνται σπάνια
- Αποφυγή χρήσης σαπώνων

2. Φυλοσύνδετη ιχθυάση υπολειπόμενου τύπου(RXLI)

- Ισχύουν τα ίδια όπως και με την IV. Επιπλέον:
- Τοπικά ρετινοειδή
 - Συστηματικά ρετινοειδή σε μεγαλύτερα παιδιά

3. Αυτοσωματικές υπολειπόμενες συγγενείς ιχθυάσεις (ARCI)

Νεογνό: Έλεγχος ηλεκτρολυτών- μεταφορά σε μονάδα εντατικής θεραπείας

Παιδιά, ενήλικες

- Μηχανική αφαίρεση των λεπίων, καθημερινό λουτρό και καθημερινή ενυδάτωση
- Τοπικά κερατολυτικά
- Συστηματικά ρετινοειδή
- Αύξηση υγρασίας της ατμόσφαιρας
- Τεχνητά δάκρυα και οφθαλμικοί λιπαντικοί παράγοντες σε εκτρόπιο

4. Επιδερμολυτική υπερκεράτωση (BIE)

Νεογνό: Ρύθμιση ηλεκτρολυτών, διαταραχών θρέψης, αντιβιοτικά για τις λοιμώξεις

Παιδιά, ενήλικες: Κερατολυτικά, μαλακτικά, αντιβιοτικά, ρετινοειδή

2. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΣΗ

Η πομφολυγώδης επιδερμόλυση είναι μία ομάδα πομφολυγώδων δερματοπαθειών με κληρονομική προδιάθεση. Χαρακτηρίζεται κλινικά από ευθραστότητα του δέρματος, με σχηματισμό πομφολύγων στο δέρμα μετά από ελάσσονα μηχανικό τραυματισμό.^{28,29}

Κλινικά, εμφανίζονται κατά τη γέννηση, ή τους

πρώτους μήνες της ζωής ή ακόμα έως και κατά την 3η δεκαετία, πομφόλυγες και διαβρώσεις, με χαρακτηριστική κατανομή σε περιοχές του δέρματος και των βλεννογόνων, επιρρεπείς σε τραυματισμούς και με τάση να υποτροπιάζουν.

Οι εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν από πολύ ήπιες έως βαριές, ή και θανατηφόρες. Στις ηπιότερες μορφές της, απαντάται δια βίου τάση για σχηματισμό πομφόλυγων, χωρίς καμία επίπτωση στη συνολική διάρκεια ζωής του ασθενούς, ενώ στις πιο σοβαρές μορφές της, τα παιδιά πεθαίνουν κατά τη διάρκεια της πρώιμης μεταγεννητικής περιόδου από μεταβολικές διαταραχές, αφυδάτωση και σήψη.^{30,31}

Αιτιοπαθογένεια

Η πομφολυγώδης επιδερμόλυση ταξινομείται σε τέσσερις κύριους τύπους: απλή, δυστροφική, συνδυαστική και σύνδρομο Kindler με βάση το επίπεδο διαχωρισμού μέσα στο δέρμα και τον ακόλουθο σχηματισμό πομφόλυγας. Κάθε ένας από τους τρεις πρώτους τύπους ταξινομείται περαιτέρω σε υπότυπους, ανάλογα με τον τύπο κληρονομικότητας, τα κλινικά ευρήματα και τις εμπλεκόμενες μοριακές και γενετικές διαταραχές.³²⁻³⁵

Κλινική εξέταση δέρματος

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που ελέγχονται κατά τη δερματολογική εξέταση περιλαμβάνουν:

- Ευθραυστότητα δέρματος (λύση δέρματος με τραυματισμό ή πίεση)
- Πομφόλυγες (κατανομή, ικανότητα αναπαραγωγής)
- Κέγχρια
- Λευκοβλατιδώδεις βλάβες
- Υπο- ή υπεριδρωσία
- Επιδείνωση το καλοκαίρι - με ζέση
- Ουλοποίηση (συνήθως ατροφική)
- Επιμόλυνση
- Σχηματισμό κοκκιώδους ιστού
- Υπερκεράτωση παλαμών-πελμάτων
- Δυσχρωμία (μεταφλεγμονώδη υπο- και υπερμελάγχρωση, διάστικτη ή δικτυωτή υπερμελάγχρωση)
- Καρκίνοι δέρματος (βασικοκυτταρικός, ακανθοκυτταρικός, μελάνωμα)
- Απουσία ονύχων ή ονυχοδυστροφία
- Συνένωση δακτύλων άνω - κάτω άκρων
- Καμπτική συστολή γονάτων, αγκώνων, καρπών
- Διαβρώσεις, ουλές στοματικής κοιλότητας
- Δυσπλασία, τερηδόνα, ανωμαλίες αδαμαντίνης
- Ουλωτική ή μη αλωπεκία

Εργαστηριακός έλεγχος

Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν:

- Γενική αίματος (παρακολούθηση επιπέδων αιμοσφαιρίνης)
- Έλεγχος νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας
- Σίδηρο, βιταμίνη B₁₂ και D
- Γενική ούρων

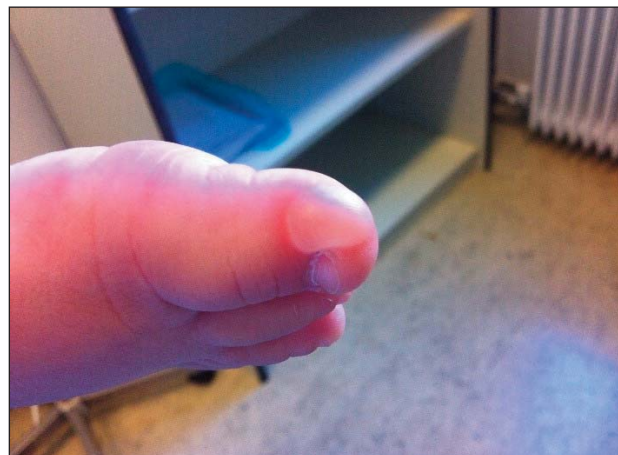
Παρακολουθείται επίσης η διατροφική κατάσταση. Αξιολογείται ο πόνος και εκτιμάται η ένταση του κνησμού.

Σε διάφορους υπότυπους της νόσου, μπορεί να συνυπάρχει προσβολή των εσωτερικών συστημάτων (π.χ. γαστρεντερικό, ουροποιητικό, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό), προκαλώντας επιπλοκές.³⁶

2.1. Απλή πομφολυγώδης επιδερμόλυση (Epidermolysis bullosa simplex)

Οι συχνότεροι υπότυποι της απλής πομφολυγώδους επιδερμόλυσης είναι η εντοπισμένη, η γενικευμένη ενδιάμεση και η γενικευμένη σοβαρή.²⁸

Στην εντοπισμένη απλή πομφολυγώδη επιδερμόλυση (Εικόνα 7) οι πομφόλυγες εμφανίζονται συνήθως στη νεογνική ηλικία και προκαλούνται κυρίως σε γόνατα και κνήμες, καθώς τα βρέφη μπουσουλάνε, ή κατόπιν με το περπάτημα στα πόδια. Ορισμένα άτομα εκδηλώνουν τη νόσο στην εφηβεία, ή στην αρχή της ενήλικης ζωής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι πομφόλυγες περιορίζονται σε χέρια και πόδια, αν και δυνητικά ενδέχεται να εμφανισθούν οπουδήποτε μετά από σοβαρό τραύμα. Παρουσιάζονται περισσότερο σε παλάμες-πέλματα. Υπερκεράτωση παλαμών-πελμάτων μπορεί να αναπτυχθεί αργά στην παιδική ηλικία, ή στην ενήλικη ζωή.^{28,37}



Εικόνα 7 – Απλή πομφολυγώδης επιδερμόλυση.

Στη γενικευμένη ενδιάμεση απλή πομφολυγώδη επιδερμόλυση, οι πομφόλυγες είναι παρούσες στη γέννηση ή εμφανίζονται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής. Παρατηρείται πιο εκτεταμένη προσβολή από την εντοπισμένη, αλλά γενικότερα είναι πιο ήπια από τη γενικευμένη σοβαρή.^{28,37}

Στη γενικευμένη σοβαρή απλή πομφολυγώδη επιδερμόλυση, η έναρξη της νόσου απαντάται συνήθως στη γέννηση. Χαρακτηριστικές είναι οι πομφόλυγες σε εκτεταμένες περιοχές, με ευρεία κατανομή ή/και οι πολλαπλές ομαδοποιημένες μικρές πομφόλυγες. Παρατηρείται βελτίωση κατά την παιδική ηλικία. Συνυπάρχει προοδευτική υπερκεράτωση παλαμών-πελμάτων. Συχνή επίσης είναι η παρουσία ονχοδυστροφίας και κέχτριων. Η συμμετοχή των βλενογόνων εμποδίζει τη σίτιση, ειδικά στα νεογνά και τα βρέφη.^{28,37,41,42}

2.2. Δυστροφική πομφολυγώδης επιδερμόλυση (Dystrophic epidermolysis bullosa)

Οι κυριότεροι υπότυποι της δυστροφικής πομφολυγώδους επιδερμόλυσης είναι η επικρατούσα γενικευμένη (Εικόνα 8), η υπολειπόμενη γενικευμένη σοβαρή και η υπολειπόμενη γενικευμένη ενδιάμεση.²⁸

Η επικρατούσα δυστροφική, γενικευμένη πομφολυγώδης επιδερμόλυση αποτελεί τον ηπιότερο υπότυπο. Παρουσιάζει ήπια φυσαλιδοποίηση, προσβάλλοντας κυρίως περιοχές τριβής στα βρέφη. Μεταπίπτει συχνά σε λιγότερο σοβαρή νόσο κατά την ενήλικη ζωή. Ανευρίσκεται ουλοποίηση και απώλεια ονύχων.^{28,39} Σπανίως αναφέρεται συμμετοχή των βλενογόνων, καθυστέρηση ανάπτυξης και ακανθοκυτταρικός καρκίνος.^{28,38,41,42}



Εικόνα 8 – Δυστροφική πομφολυγώδης επιδερμόλυση.

Η υπολειπόμενη δυστροφική, γενικευμένη σοβαρή πομφολυγώδης επιδερμόλυση αποτελεί τον πιο σοβαρό υπότυπο, όπου οι πομφόλυγες είναι παρούσες στη γέννηση, ή στη νεογνική περίοδο. Από πολύ νωρίς, οι πομφόλυγες μπορεί να προσβάλλουν όλο το σώμα. Η δημιουργία πομφολύγων συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής με συνοδό ουλοποίηση. Χαρακτηριστική είναι η ουλοποιητική ψευδοσυνδακτυλία χεριών και ποδιών, όπου τα δάκτυλα ενώνονται σαν «ψευδογάντια», με αποτέλεσμα σοβαρή απώλεια της λειτουργικότητας των χεριών και των ποδιών.⁴² Παρατηρείται ουλωτική αλωπεκία.³⁹

Απαντάται αγκυλογλωσσία, μικροστομία, σοβαρή δυσφαγία και γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση.⁴² Παρατηρείται δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.⁴¹

Ανευρίσκεται ουλοποίηση του κερατοειδούς χιτώνα.⁴¹

Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκίνου είναι μεγαλύτερος από 90%, με σημαντική πιθανότητα μετάστασης. Απαντάται συνήθως την τρίτη δεκαετία της ζωής. Λόγω του επιθετικού μεταστατικού ακανθοκυτταρικού καρκίνου, οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν.⁴²

Η κακή θρέψη, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ανάπτυξης στα μικρά παιδιά και την απουσία, ή καθυστερημένη εμφάνιση της εφηβείας στα μεγαλύτερα παιδιά. Έχει αναφερθεί διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.^{28,38,42}

Στην υπολειπόμενη δυστροφική, γενικευμένη ενδιάμεση, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με τις αντίστοιχες της γενικευμένης σοβαρής, αλλά η φυσαλιδοποίηση είναι λιγότερο σοβαρή. Παρουσιάζεται εκτεταμένη φυσαλιδοποίηση με ουλοποίηση και κέχτρια. Μπορεί να υπάρχει ψευδοσυνδακτυλία και απουσία ή δυστροφία των ονύχων.^{39,42} Παρατηρείται καθυστέρηση της ανάπτυξης, όχι όμως τόσο σοβαρή όσο στην υπολειπόμενη δυστροφική γενικευμένη σοβαρή πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν ακανθοκυτταρικό καρκίνο.^{28,38,39,42}

2.3. Συνδεσμική πομφολυγώδης επιδερμόλυση (Junctional Epidermolysis bullosa)

Οι κύριοι υπότυποι της συνδεσμικής πομφολυγώδους επιδερμόλυσης είναι η γενικευμένη σοβαρή και η γενικευμένη ενδιάμεση (Εικόνα 9).²⁸

Στη συνδεσμική, γενικευμένη σοβαρή πομφολυγώδη επιδερμόλυση, οι πομφόλυγες εμφανίζονται



Εικόνα 9 – Συναδεσμική πομφολυγώδης επιδερμόλυση.

από τη γέννηση, ή κατά τη νεογνική περίοδο. Η φυσαλιδοποίηση είναι σοβαρή και μπορεί να είναι εκτεταμένη, με σημαντική παρουσία κοκκιώδους ιστού. Ο κοκκιώδης ιστός απαντάται χαρακτηριστικά περιτοματικά, πέριξ της ρινός, των ώτων και στις άκρες των δακτύλων χεριών και ποδιών, καθώς και σε περιοχές τριβής.⁴¹ Δημιουργούνται διαβρώσεις που είναι συχνά απειλητικές για τη ζωή, γιατί καθιστούν τα νεογνά ευάλωτα σε διαταραχές ηλεκτρολυτών και λοιμώξεις, σήψη και αιφνίδιο θάνατο.⁴² Ουλωτική ψευδοσυνδακτυλία ανευρίσκεται στους πολύ λίγους ασθενείς που έχουν επιβιώσει.^{28,40,42}

Επιπροσθέτως, απαντάται προσβολή των βλεννογόνων της στοματικής κοιλότητας, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, του οισοφάγου, της ουροδόχου κύστης, της ουρήθρας και των κερατοειδών χιτώνων. Παρατηρείται δυσουρία και λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος. Έχει αναφερθεί στένωση οισοφάγου.

Συχνά ανευρίσκονται δευτεροπαθείς επιπλοκές, όπως: καθυστέρηση ανάπτυξης, αναιμία, οστεοπόρωση, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, νεφρολογικές και ουρολογικές επιπλοκές.^{41,42}

Τα περισσότερα παιδιά δεν επιβιώνουν μετά το πρώτο έτος της ζωής.^{28,40}

Στη συναδεσμική, γενικευμένη ενδιάμεση πομφολυγώδη επιδερμόλυση, ο φαινότυπος μπορεί να είναι πιο ήπιος από αυτόν της γενικευμένης σοβαρής, με εκτεταμένη φυσαλιδοποίηση σε καμπυλικές επιφάνειες, κορμό, αγκώνες, γόνατα, χέρια, πόδια με ή χωρίς νεφρική, ουρηθρική ή οισοφαγική συμμετοχή. Σπάνια η ύπαρξη κοκκιώδους ιστού και σπάνιος ο κίνδυνος για την αναπνευστική λειτουργία.^{28,40}

2.4. Σύνδρομο Kindler (Kindler syndrome)

Το φαινοτυπικό φάσμα του συνδρόμου Kindler (Εικόνα 10) κυμαίνεται από ήπιο έως σοβαρό, βάσει της ηλικίας έναρξης, των προσβεβλημένων οργάνων και της βαρύτητας των εκδηλώσεων.

Η ήπια μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από ελάχιστη συμμετοχή του δέρματος, με ή χωρίς άλλες ήπιες εκδηλώσεις. Σε αντίθεση με τη σοβαρή μορφή, όπου κυριαρχεί η συμμετοχή των βλεννογόνων και οι κακοήθειες.^{43,44}

Ο σχηματισμός πομφόλυγων μπορεί να ξεκινήσει από τη γέννηση, ή τη βρεφική ηλικία, ωστόσο οι πομφόλυγες εμφανίζονται κυρίως κατά την παιδική ηλικία και εντοπίζονται ιδίως στα άκρα, με σημαντική μείωσή τους στην ηλικία των 10-12 ετών και καθίστανται ολοένα, λιγότερο εμφανείς κατά την ενήλικη ζωή. Φωτοευαισθησία, η οποία βελτιώνεται με την ηλικία, συνήθως όμως παραμένει έως κάποιον βαθμό.^{43,44}

Ακολουθεί η εμφάνιση ποικιλοδερμίας, με πλεαγγειεκτασίες σε δικτυωτή διάταξη και στικτή υποκαι υπερ-μελάγχρωση, συχνότερα στην ηλικία των 2-3 ετών, αρχικά στις φωτοεκτεθειμένες περιοχές, επεκτεινόμενη με την πάροδο του χρόνου και στις μη φωτοεκτεθειμένες. Ευθραυστότητα και διάχυτη ατροφία, που χαρακτηρίζεται από λεπτό δέρμα με ρυτίδες «δίκην τσιγαρόχαρτου», που εμφανίζεται από νωρίς, κυρίως στη ραχιαία επιφάνεια των άκρων χεριών και άκρων ποδών και γενικεύεται στην εφηβεία συνήθως σε κοιλιακή χώρα, μπρούς, γόνατα και αγκώνες, με συνοδό ουλοποίηση του δέρματος.^{43,44}

Μπορεί να συνυπάρχει υπερκεράτωση παλαμών-πελμάτων, με συχνά κέρινη εμφάνιση, που έχει ως αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις την επιπέδω-



Εικόνα 10 – Σύνδρομο Kindler.

ση των δερματογλυφικών. Δημιουργείται ψευδοσυνδακτυλία. Ορισμένοι ασθενείς έχουν ονυχοδυστροφία. Περιγράφεται υποϊδρωσία, ή ανιδρωσία.⁴³

Απαντώνται ουλές του επιπεφυκότα, που καταλήγουν σε εκτρόπιο. Από την έναρξη της εφηβείας παρουσιάζεται αιμορραγική βλεννογονίτιδα, σοβαρή περιοδοντίτιδα και πρόωμη απώλεια οδόντων. Ακτινικές υπερκερατώσεις εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία.

Σοβαρή κολίτιδα, οισοφαγίτιδα, στενώσεις οισοφάγου και στενώσεις ουρήθρας, κόλπου μπορεί να επιπλέξουν το νόσημα.^{43,44}

Διάγνωση - Παρακολούθηση

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της νόσου είναι ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με ανοσοφθορισμό (όπου χρησιμοποιείται κυρίως η μέθοδος τριών σταδίων με βιοτίνη-στρεπταβιδίνη-φλουορεσκεΐνη).^{45,46} Ακολουθεί ο μοριακός γενετικός έλεγχος με DNA ανάλυση (PCR αλληλουχία) που αποσκοπεί στην ανίχνευση των γονιδίων όπου ανευρίσκονται οι υπαίτιες μεταλλάξεις.^{47,48} Η απλή ιστολογική εξέταση είναι χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση από άλλες δερματοπάθειες.

Συστήνεται περιοδικός έλεγχος με στοματολογική και οφθαλμολογική εξέταση, καθώς και έλεγχος καρδιολογικού, γαστρεντερολογικού, ουροποιητικού και πνευμονολογικού συστήματος, ανάλογα με την αξιολόγηση των συνοδών εκδηλώσεων και με την εκάστοτε μορφή της νόσου.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της πομφολυγώδους επιδερμόλυσης πρέπει να γίνει από μυκητίαση άκρου ποδός, δυσιδρωσικό έκζεμα, νεογνικό έρπητα, συγγενή σύφιλη, ακράτεια μελανίνης, εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, βακτηριακή σήψη, συγγενή παχυνοχία, πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο, πομφολυγώδη ιχθυασιοειδή ερυθροδερμία, παιδική πομφολυγώδη δερματοπάθεια, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση.³⁷⁻⁴⁰ Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Kindler πρέπει να γίνει από σύνδρομο Rothmund-Thompson, σύνδρομο Weary-Kindler, μελαγχρωματική ξηροδερμία, συγγενή δυσκεράτωση, σύνδρομο Da Costa και σύνδρομο Bloom.^{43,44}

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της πομφολυγώδους επιδερμόλυσης στοχεύει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των υποτροπών, καθώς δεν υπάρχει οριστική θεραπεία.

Η διαχείριση πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένη ομάδα πολλών ειδικοτήτων σε οργανωμένα κέντρα αναφοράς.

Οι βασικές συστάσεις που πρέπει να ακολουθούνται από όλους τους ασθενείς είναι:^{37,38,40,43}

- Περιποίηση των πομφολυγών, εφόσον παραμένουν ανώδυνες μπορούν να διατηρούνται ακέραιες ή να παροχετεύονται οι νέες πομφόλυγες, για πρόληψη περαιτέρω εξάπλωσής τους. Όταν καθίστανται επώδυνες, να παροχετεύεται το υγρό, αφήνοντας ανέπαφο το υπερκείμενο δέρμα. Να εφαρμόζεται αλοιφή και να καλύπτεται με αντικολλητική γάζα και επίδεσμο.
- Αντιμετώπιση των επιμολύνσεων, με τοπικά αντισηπτικά, με τοπικά, ή συστηματικά αντιβιοτικά, ή με εμποτισμένα επιθέματα ή γέλες.
- Χρήση κατάλληλων επιθεμάτων, που δεν προκαλούν περαιτέρω βλάβη στο δέρμα, προάγουν την επούλωση των ανοιχτών πληγών και προλαμβάνουν και θεραπεύουν τις λοιμώξεις που αναπτύσσονται δευτερογενώς.
- Προστασία του δέρματος, φορώντας μαλακό ρουχισμό και υποδήματα και να αποφεύγεται η κακή εφαρμογή, ή η ανώμαλη υφή ρουχισμού και υπόδησης, καθώς μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό.
- Αποφυγή των τραυματισμών. Τα παιδιά πρέπει να ενθαρρύνονται σε κατάλληλες για κάθε ηλικία δραστηριότητες, που προκαλούν όσο το δυνατόν μικρότερο τραυματισμό.
- Καθημερινό λουτρό, με ήπια καθαριστικά.
- Αντιηλιακή προστασία, με χρήση αντιηλιακών υψηλού δείκτη SPF και ηλιοπροστατευτικής ένδυσης (καπέλο, μπλούζες).
- Αποφυγή της ζέστης και του θερμού κλίματος, λόγω πιθανής έξαρσης της νόσου.
- Κερατολυτικά και μαλακωτικά παράγοντες.^{37,38,40,43}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Compton JD, Di Giovanna JJ, Johnston KA et al. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002;11:518-26.
2. Sybert Vp, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in the synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol* 1985; 84:191-4.
3. Wells RS, Kerr CB. Clinical features of Autosomal Dominant and Sex linked Ichthyosis in an English population. *Br Med J* 1966; 1:947-50.
4. Fleckman P, Brumbaugh S. Absence of the granular layer

- and keratohyalin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris. *Exp Dermatol* 2002; 11:327-3.
5. Fleckman P, DiGiovanna JJ. Disorders of Epidermal Differentiation. The Ichthyoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Wolff K, Goldsmith LA, Katz S I, Gilchrist B A, Paller A S, Leffell D J, eds, Vol 1&2, 7th edn. New York: McGrawHill Medicine Co, 2008;401-23.
 6. Lykkesfeldt G, Nielsen MD, Lykkesfeldt A: Placental steroid sulfatase deficiency: Biochemical diagnosis and clinical review. *Obstet Gynecol* 1984; 64:49-54.
 7. Baruah MC, Oeducoumar P, Garg BR et al. Clinico-Epidemiological Profile of Ichthyosis in South Indian Patients. *J Dermatol* 1995; 22:486-91.
 8. De Unamuno P, Martin-Pascual A, Garcia-Perez A. X-linked ichthyosis. *Br J Dermatol* 1977;97:53-58.
 9. Ingordo V, D'Andria G, Gentile C et al. Frequency of X-Linked Ichthyosis in Coastal Southern Italy: A Study on a Representative Sample of a Young Male Population. *Dermatol* 2003; 207: 148-150. Ingordo V, D'Andria G, Gentile C et al. X-linked ichthyosis in Southern Italy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:962-963.
 10. Shapiro LJ, Weiss R, Buhmann et al. Enzymatic basis of typical X-linked ichthyosis. *Lancet* 1978;2:756-7.
 11. Webster D, France JT, Shapiro LJ et al. X-linked ichthyosis due to steroid sulfatase deficiency. *Lancet* 1978;1:70-2.
 12. Ballabio A, Parenti G, Carozzo R et al. Isolation and characterization of a steroid sulfatase cDNA clone: genomic deletions in patients with X-chromosome-linked ichthyosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4519-23.
 13. Yen PH, Allen E, Marsh B et al. Cloning and expression of steroid sulfatase cDNA and the frequent occurrence of deletions in STS deficiency: implications for X-Y interchange. *Cell* 1987;49:443-54.
 14. Mohandas TK, Shapiro LJ, Sparkes R et al. Regional assignment of the steroid sulfatase-X-linked ichthyosis locus: implications for a non-inactivated region on the short arm of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:5779-83.
 15. TiepoJo L, Zuffardi O, Fraccaro M et al. Assignment by deletion mapping of the steroid sulfatase X-linked ichthyosis to Xp 22.3. *Hum Genet* 1980;54:205-6.
 16. Milstone LM, Rizzo W, Richard G. Disorders of cornification. In: *Genodermatoses A clinical guide to genetic skin disorders* (Spitz JL ed) 2nd edn. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins 2005;1-25.
 17. Traupe H, Happle R. Clinical spectrum of steroid sulfatase deficiency: X-linked recessive ichthyosis, birth complications and cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 1983;140:19-21.
 18. Traupe H, Happle R. Mechanism in the association of cryptorchidism and X-linked recessive ichthyosis. *Dermatologica* 1986;172:327-8.
 19. Russell LJ, DiGiovanna JJ, Hashem N et al. Linkage of autosomal recessive lamellar ichthyosis to chromosome 14q. *Am J Hum Genet* 1994;55:1146-52.
 20. Akiyama M, Takizawa Y, Kokaji T et al. Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 2001;144:401-7.
 21. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A et al. Lipoxygenase-3 (ALOXE3) and 12 (R)- lipoxygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet* 2002; 11:107-13.
 22. Eckl KM, Krieg P, Kuster W et al. Mutation spectrum and functional analysis of epidermis-type lipoxygenases in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mutat* 2005;26:351-61.
 23. Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A et al. Mutations in ichthyin: a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet* 2004;13:2473-82.
 24. Larregue M, Gharbi R, Daniel J et al. Le bebe collodion evolution a propos de 29 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1976; 103:31-56.
 25. Van Gysel D, Lijnen RLP, Moekti SS et al. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16:472-5.
 26. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2006;16:349-59.
 27. Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ. Epidermolytic Hyperkeratosis. *Semin Dermatol* 1993;12:202-9.
 28. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(6):1103-26. Review.
 29. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012; 30(1):70-7.
 30. Laimer M, Prodingler C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13(11):1125-33. Review.
 31. Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2010;37(3):214-9.
 32. Shinkuma S, McMillan JR, Shimizu H. Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol*. 2011; 29(4):412-9.
 33. Hintner H, Stingl G, Schuler G, et al. Immunofluorescence Mapping of Antigenic Determinants within the Dermal-epidermal Junction in Mechanobullous Diseases. *J Invest Dermatol* 1981; 76(2):113-8.
 34. Pohla-Gubo G, Cepeda-Valdes R, Hintner H. Immunofluorescence Mapping for the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Clinic* 2010; 28(2):201-10.
 35. Has C. Molecular genetic assays for inherited epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):420-6.
 36. Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, et al. Inherited epidermolysis bullosa - the spectrum of complications. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011 Dec;19(4):255-63.
 37. Pfindner EG, Bruckner AL. GeneReviews®. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds). *Epidermolysis Bullosa Simplex*. Seattle: University of Washington, 1993-2018: p 1-58. 1998 Oct 7 [updated 2016 Oct 13].
 38. Pfindner GE, Lucky AW. GeneReviews®. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds). *Dystrophic Epidermolysis Bullosa*.

- Seattle: University of Washington, 1993-2018:p 1-63. 2006 Aug 21 [updated 2015 Feb 26].
39. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2010; 28(1):107-14.
40. Pfindner GE, Lucky AW. GeneReviews®. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds). *Junctional Epidermolysis Bullosa*. Seattle: University of Washington, 1993-2018:p 1-69. 2008 Feb 22 [updated 2014 Jan 2].
41. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3):367-84.
42. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3):387-402.
43. Youssefian L, Vahidnezhad H, Uitto J. GeneReviews®. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds). *Kindler Syndrome*. Seattle: University of Washington, 1993-2018:p 1-41. 2016 Mar 3 [updated 2016 Dec 1].
44. Lai-Cheong JE, McGrath JA. What is Kindler syndrome? *Skinmed.* 2011; 9(3):145-6.
45. Oliveira ZN, Perigo AM, Fukumori LM, et al. Immunological mapping in hereditary epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol* 2010; 85:856-61.
46. Rao R, Mellerio J, Bhogal BS, et al. Immunofluorescence antigen mapping for hereditary epidermolysis bullosa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78(6):692-7.
47. Castiglia D, Zambruno G. Molecular testing in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010; 28(2):223-9. Review.
48. Castiglia D, Zambruno G. Mutation mechanisms. *Dermatol Clin.* 2010; 28(1):17-22. Review.

Αἰθνηθογραφία: B. Βοσυνιώτη

Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Τηλ 210 7265255

Email: vasilikivos@hotmail.gr

Moducare® & ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Αρ. ΕΟΦ: 55561
90 Κάψουλες



Αρ. ΕΟΦ: 20933 / 30 Ταμπλέτες
Ελεγχόμενη Αποδέσμευση



Αρ. ΕΟΦ: 22110
60 Μασώμενες Καραμέλες



ΡΥΘΜΙΣΗ: Η ΛΕΞΗ ΚΛΕΙΔΙ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

MODUCARE MODULLON, MODUCARE RETARD & MODUCARE KIDS

Η απορρύθμιση του ανοσιακού έχει ως αποτέλεσμα ο οργανισμός μας:

- α) Να μη μπορεί ν' αντιμετωπίσει τα συχνά κρυολογήματα και τις ιώσεις.
- β) Να προσβάλλεται και να συντηρεί αυτοάνοσες και χρόνιες ιογενείς και μικροβιακές καταστάσεις.

Το Moducare είναι παγκόσμια κατοχυρωμένη σύνθεση (patent No EP 0 509 656 B1) στερολών και στερολινών. Συγκεκριμένα περιέχει β-σιτοστερόλη 20mg και 0,20mg β-D-γλυκοζίτη της β-σιτοστερόλης. Παράγεται από συγκεκριμένο είδος καρπού κωνοφόρων της νοτίου Αφρικής με μεγάλη περιεκτικότητα σε στερόλες.

Το Moducare έχει αποδειχθεί ότι δρα στα T λεμφοκύτταρα ρυθμίζοντας τις κυτταροκίνες που παράγονται και από τους δύο τύπους των T λεμφοκυττάρων (Th1-Th2). Αυτή η δράση ρυθμίζει το ανοσιακό σύστημα, όταν αυτό έχει διαταραχθεί και προλαμβάνει κυτταρικές διαταραχές που οδηγούν σε διάφορες αυτοάνοσες και χρόνιες ιογενείς και μικροβιακές καταστάσεις.

Λόγω του συνδυασμού β-σιτοστερόλης και του β-D γλυκοζίτη της β-σιτοστερόλης επιτυγχάνεται:

- ✓ Μεγαλύτερη υδατοδιαλυτότητα
- ✓ Επαρκής εστεροποίηση των μορίων της στερόλης
- ✓ Μεγάλη απορρόφηση δια του γαστρεντερικού συστήματος απουσία ζωικών λιπαρών ουσιών (κενό στομάχι)
- ✓ Βέλτιστη αποτελεσματικότητα σε μικρές δόσεις χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια

Το προϊόν δοκιμάστηκε αποκλειστικά ως ανοσορρυθμιστικό με εξειδικευμένες μετρήσεις διεθνώς και στην Ελλάδα σε άτομα με αλλεργία, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης HPV, HIV και άλλες χρόνιες αυτοάνοσες και ιογενείς καταστάσεις. Από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το Moducare δεν έχει ούτε ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.

Το Moducare είναι μοναδικό προϊόν για τη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος και απαραίτητο για ευαίσθητα και ευάλωτα άτομα όλων των ηλικιών.

Προστατεύει από ιώσεις σε περιόδους έξαρσης άτομα:

- που αρρωσταίνουν συχνά
- με ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων
- με χρόνια ιογενή
- με χρόνιες λοιμώξεις αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος, φυματίωση, προστατίτιδες, ηπατίτιδα C και άλλα.

Το Moducare δεν αντικαθιστά κανένα φάρμακο. Δίδεται ως συμπλήρωμα με σκοπό να βοηθήσει στην ισορροπημένη ανοσιακή απάντηση του οργανισμού. Πολλές κλινικές μελέτες έγιναν και συνεχίζονται σε όλο τον κόσμο (πολλές από αυτές διαθέσιμες στο διαδίκτυο).

Κλινικές μελέτες στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκαν: α) Σε συνεργασία Πρώτης και Τρίτης Παιδιατρικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για την χρόνια αλλεργική ρινίτιδα σε παιδιά και εφήβους. β) HPV στο Νοσοκομείο Α. Συγγρός:

Το Moducare στα κονδυλώματα. Αντίτυπα των μελετών διαθέσιμα για όσους ενδιαφέρονται.



DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ
ΛΕΞΙΚΟ

ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΑΤΟΥΛΗΣ



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1124

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 70 €

ΕΚΔΟΣΕΙΣ



ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



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

Διαφυητική ιδρωταδενίτιδα στα παιδιά

**Τζανετάκου Β.
Δεσινιώτη Κ.
Αντωνίου Χρ.
Κοντοχριστόπουλος Γ.**

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

Περίληψη

Η διαφυητική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) αποτελεί μία χρόνια, φλεγμονώδη και υποτροπιάζουσα νόσο του τριχικού θυλάκου, η οποία μπορεί να οδηγήσει και σε αναπηρία. Η έναρξή της παρατηρείται τυπικά τη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής. Σπάνια εμφανίζεται στα παιδιά. Η πρόωμη έναρξη της νόσου συσχετίζεται με πιο εκτεταμένη μορφή και με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Τα παιδιά με ΔΙ παρουσιάζουν συχνότερα ορμονικές διαταραχές συγκριτικά με τους ενήλικες υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ορμονικό έλεγχο σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Η ΔΙ προσβάλλει περιοχές πλούσιες σε αποκρινείς αδένες. Η κλινική εικόνα συνίσταται σε ανοικτούς διπλούς φαγέσωρες, επώδυνα υποδόρια οζίδια, συρίγγια με ή χωρίς πυόρροια και υπερτροφικές ουλές. Η θεραπεία της ΔΙ στα παιδιά δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί. Στους στόχους της θεραπείας συμπεριλαμβάνονται η ανακούφιση του πόνου, η ελαχιστοποίηση της φλεγμονής και της δημιουργίας ουλών, καθώς και η παρεμπόδιση της εξέλιξης της νόσου. Σε ήπιες μορφές χορηγούνται τοπικά αντιβιοτικά, ενώ σε μέτριας σοβαρότητας ΔΙ χορηγούνται τοπικά και από του στόματος αντιβιοτικά. Η σοβαρή ΔΙ στα παιδιά μπορεί να αντιμετωπιστεί με βιολογικούς παράγοντες, εφαρμογή ηλίζερ ή χειρουργικά. Συμπερασματικά η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις αρνητικές επιπτώσεις της νόσου στα παιδιά.

Hidradenitis Suppurativa in Childhood

Tzanetakou V., Desinioti C., Antoniou Ch., Kontochristopoulos G.

Summary

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, inflammatory, recurrent, debilitating disease of the terminal hair follicle. The onset of the disease typically occurs in the second and third decade of life. HS infrequently affects children. Early onset of HS is related to more extensive disease and a positive family history of HS. Hormonal disorders are more likely to be observed in children than in adults underlining the need for endocrine investigation in this group. HS affects anatomic regions rich in apocrine glands. Clinical features include double-ended comedones, painful subcutaneous nodules, purulent and non-purulent sinus tracts, as well as hypertrophic scars. The therapy of HS in children has not been sufficiently investigated. The goals of therapy of childhood HS include alleviation of pain, minimization of inflammation and scarring and prevention of disease progression. Topical antibiotics are administered in mild cases of pediatric HS, while topical and oral antibiotics are administered in moderate cases of the disease. Treatment modalities like biologic agents, laser therapy or surgery are reserved for severe cases of childhood HS. In conclusion, early diagnosis and treatment are critical to minimize the negative effects of HS on children.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Διαφυητική ιδρωταδενίτιδα, παιδιά, πρόωμη ήβη

KEY WORDS • Hidradenitis suppurativa, children, precocious puberty

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο διαφυπτική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) ορίζεται μία χρόνια, φλεγμονώδης, υποτροπιάζουσα νόσος του τριχικού θυλάκου, η οποία χαρακτηρίζεται από επώδυνες, εν τω βάθει, φλεγμονώδεις βλάβες και εντοπίζεται σε περιοχές του δέρματος πλούσιες σε αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες, κυρίως στις μασχालιαίες χώρες, στις μηροβουβωνικές πτυχές και στην πρωκτογεννητική περιοχή.¹

Η ΔΙ αποτελεί μία οδυνηρή κατάσταση για πολλούς ασθενείς. Η εμφάνισή της στα παιδιά δεν είναι συχνή. Σε περίπτωση όμως έναρξης της νόσου στην παιδική ηλικία, είναι ζωικής σημασίας η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση της νόσου, αλλά και η συνεχής και μακροχρόνια παρακολούθηση, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιπτώσεις στη μετέπειτα πορεία της ζωής του ασθενούς.²

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ηλικία

Η ΔΙ σπάνια παρατηρείται στην παιδική ηλικία αφού παρουσιάζεται κυρίως μετά την εφηβεία.² Η συνήθης ηλικία εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 20 και 24 ετών.³

Υπολογίζεται ότι περίπου στο 2% των ασθενών με ΔΙ η νόσος άρχεται πριν την ηλικία των 11 ετών,⁴ ενώ ο Vasquez εκτιμά ότι η επίπτωση της νόσου σε άτομα μικρότερα των 19 ετών είναι 37/100.000.⁵ Σε μία πρόσφατη μελέτη στην Ολλανδία, στην οποία συμμετείχαν 855 ασθενείς, το 7,7% αυτών ανέφερε εμφάνιση της νόσου πριν τα 13 έτη.⁶ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης σε 235 ασθενών στην Ιταλία, η έναρξη της ΔΙ παρατηρήθηκε πριν την ηλικία των 16 ετών στο 38,3% των ασθενών, ενώ πριν την ήβη στο 6,4%.⁷

Σχετικά με τη μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου, υπάρχει μία βιβλιογραφική αναφορά για εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου σε ένα βρέφος με συγγενή ανεπάρκεια των επινεφριδίων⁸ και μία ακόμη αναφορά σε έναν ασθενή 1 έτους και 7 μηνών με κλινικά και υπερηχογραφικά ευρήματα υπέρ της ΔΙ.⁹

Φύλο

Όπως και στους ενήλικες, έτσι και στους παιδια-

τρικούς ασθενείς η νόσος είναι συχνότερη στο γυναικείο φύλο.² Η αναλογία δεν είναι γνωστή. Στη μελέτη που διεξήχθη στην Ολλανδία, από τους 22 ασθενείς, οι οποίοι ήταν μικρότεροι των 18 ετών, οι 4 ήταν άρρενες και οι 18 θήλεις.⁶

Ορμονικές διαταραχές

Σε αντίθεση όμως με τους ενήλικες, οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΔΙ παρουσιάζουν συχνότερα ορμονικές διαταραχές, όπως υπερπλασία των επινεφριδίων, πρόωμη αδρεναρχή, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο. Η εμφάνιση ΔΙ σε παιδιά μπορεί να αποτελεί ένδειξη πρόωρης εφηβείας.²⁻⁵

Ο εργαστηριακός έλεγχος στους παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτωθι: LH, FSH, ολική και ελεύθερη τεστοστερόνη, DHEA, 17-OH-προγεστερόνη, γλυκόζη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, επίπεδα ινσουλίνης, αυξητικούς παράγοντες τύπου ινσουλίνης-1 και -2, καθώς και υπερηχογράφημα πυέλου στα κορίτσια για έλεγχο ύπαρξης πολυκυστικών και οστική ηλικία.³

Σχετικά με την παχυσαρκία, το 53% των ασθενών που ανέφεραν πρόωμη έναρξη της νόσου πριν την ηλικία των 16 ετών ήταν παχύσαρκοι, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει στην πρόωρη εμφάνιση της ΔΙ.⁷

Οικογενειακό ιστορικό

Αναφορικά με το οικογενειακό ιστορικό ΔΙ, οι ασθενείς με πρόωμη έναρξη της νόσου έχουν συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό (56%) συγκριτικά με τους ασθενείς που εμφάνισαν τη νόσο στην ενήλικη ζωή (35%).⁶ Το γεγονός αυτό υποστηρίζει το εύρημα ότι οι ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΔΙ παρουσιάζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία.²

Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών από Κίνα, Γαλλία, Ιαπωνία και Μεγάλη Βρετανία με οικογενή μορφή ΔΙ ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια της πρεσενιλίνης-1 (*PSEN1*), του ενισχυτή-2 της πρεσενιλίνης (*PSENEN*) και της νικαστρίνης (*NCSTN*), που κωδικοποιούν τρεις από τις τέσσερις πρωτεΐνες του συμπλέγματος της γ-σεκρετάσης. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε απόφραξη των θυλάκων των τριχών, η οποία είναι και η αρχική εκδήλωση της ΔΙ, αλλά και θυλακική ατροφία, επιδερμидικές κύστες και επιδερμидική υπερπλασία σε ποντίκια με έλλειψη της πρωτεΐνης Notch-1.¹⁰

Κάπνισμα

Το κάπνισμα φαίνεται να μη διαδραματίζει κάποιον ρόλο στην εμφάνιση της ΔΙ στην παιδική ηλικία. Οι περιορισμοί που τίθενται στην τεκμηρίωση της υπόθεσης αυτής αφορούν στην έλλειψη στοιχείων από μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών, στη μειωμένη πιθανότητα καπνίσματος σε ηλικία μικρότερη των 16 ετών και στη δυσκολία παραδοχής της συνήθειας αυτής ενώπιον των γονέων.⁷

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η απόφραξη του τριχικού θυλάκου οδηγεί στη δημιουργία μονήρων, υποδόριων οζιδίων διαμέτρου 0,5 cm έως 1,5 cm. Οι βλάβες αυτές είναι ιδιαίτερα επώδυνες, κυκλωτερείς και δεν παρουσιάζουν κεντρική νέκρωση ή κορυφή, όπως οι δοθιίνες. Μπορεί να επιμένουν για εβδομάδες ή ακόμα και μήνες χωρίς καμία αλλαγή στην εμφάνισή τους ή με περιστασιακά επεισόδια φλεγμονής. Όταν τα οζίδια εντοπίζονται βαθιά μέσα στον υποδόριο ιστό, είναι μόλις ορατά. Μετά την αύξηση του μεγέθους αυτών των βλαβών ακολουθεί είτε σταδιακή υποστροφή είτε περαιτέρω ανάπτυξη και αυτόματη διάνοιξη με εκροή δύσοσμου πύου και επακόλουθη δημιουργία επώδυνων, εν τω βάθει αποστήματων.^{1,11-13}

Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι εξάρσεων και υφέσεων συντηρούν τη χρόνια φλεγμονή με συνέπεια τον σχηματισμό συριγγίων και ουλώδους ιστού. Από τα συρίγγια εκρέει ορώδες υγρό, πύον ή πυοαιματηρό υγρό και συνήθως είναι δύσοσμο, πιθανόν λόγω αποικισμού των βλαβών με αναερόβιους μικροοργανισμούς. Τα συρίγγια μπορεί να επεκτείνονται στους παρακείμενους ιστούς.^{1,14,15}

Κατά τη χρόνια φάση παρατηρούνται υπερτροφικές ουλές, ανοικτοί διπλοί φαγέσωρες, ενίοτε διπλοί, έλκη, καθώς και ίνωση της επιδερμίδας και του υποδορίου. Κατά την επούλωση, παρατηρείται πυκνή ίνωση με δημιουργία πλακών σκληρής σύστασης ή γραμμικών ζωνών δίκην σχοινού.^{1,11}

Θυλακικές βλατίδες και φλύκταινες παρατηρούνται συχνά στις προσβεβλημένες περιοχές. Σε μερικούς ασθενείς επικρατεί η παρουσία επιδερμικών κύστεων, οι οποίες περιγράφονται ως λεία, ελαστικά οζίδια με κυκλικό σχήμα, διαμέτρου 1cm έως 6cm με εντόπιση σε έξω γεννητικά όργανα, πρόσωπο και θωρακικό τοίχωμα.¹

Η ΔΙ στα παιδιά προσβάλλει τις ίδιες ανατομικές



Εικόνα 1 – Φλεγμονώδη οζίδια και ουλές σε αριστερή μασχαλιαία πτυχή έφηβου ασθενούς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα.

περιοχές που προσβάλλει και στους ενήλικες ασθενείς. Χαρακτηριστικά η νόσος εντοπίζεται σε ανατομικές περιοχές πλούσιες σε αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες, όπως είναι οι μωροβουβωνικές πτυχές, οι μασχαλιαίες χώρες, η περιπρωκτική περιοχή, οι μαστοί και οι υπομαζικές πτυχές και οι γλουτοί.²

Η πρόωμη έναρξη της ΔΙ σχετίζεται με πιο εκτεταμένη μορφή της νόσου.⁶ Η σταδιοποίηση της ΔΙ στα παιδιά βασίζεται στο σύστημα κατά Hurley.¹⁶

- Hurley I: μονήρη ή πολλαπλά οζίδια ή αποστήματα χωρίς την παρουσία συριγγίων ή ουλώδους ιστού.
- Hurley II: υποτροπιάζοντα οζίδια ή αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων και ουλώδους ιστού, καθώς και μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που διαχωρίζονται ευκρινώς μεταξύ τους.
- Hurley III: διάχυτη ή σχεδόν διάχυτη συμμετοχή μιας περιοχής με πολλαπλά αλληλοσυνδεόμενα μεταξύ τους συρίγγια και αποστήματα. Δεν υπάρχει υγιές δέρμα μεταξύ των βλαβών.

Στις επιπλοκές της νόσου που μπορεί να παρατηρηθούν στους παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνονται η αναιμία, το λεμφοίδημα, καθώς και συρίγγια που επικοινωνούν με την ουρήθρα, την ουροδόχο κύστη ή τον πρωκτικό σωλήνα.³

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί 12 περιπτώσεις εμφάνισης ΔΙ σε παιδιά, συχνότητα που δεν αντικατοπτρίζει τον αληθή επιπολασμό της νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό. Από τους 12 αυτούς ασθενείς, οι 10 ήταν κορίτσια και οι 2 αγόρια. Αναφορικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, η

πιο συχνή εντόπιση της ΔΙ ήταν οι μπροβουβωνικές πτυχές και ακολουθούσαν οι μασχαλιαίες χώρες και η πρωκτογεννητική περιοχή, ενώ τα επώδυνα οζίδια αποτελούσαν τη συχνότερη κλινική εκδήλωση και έπονταν τα έλκη και οι ουλές.²

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφερθεί μία μελέτη που διεξήχθη στο Ιατρείο Ιδρωταδενίτιδας του Νοσοκομείου “Ανδρέας Συγγρός” για τα χαρακτηριστικά της ΔΙ πρώιμης έναρξης (ηλικία μικρότερη ή ίση των 17 ετών). Για τους ασθενείς με πρώιμη έναρξη ΔΙ, δεν βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά στη σοβαρότητα της ΔΙ κατά στάδιο Hurley και στον αριθμό των προσβεβλημένων περιοχών αργότερα στη ζωή τους συγκριτικά με τους ασθενείς με έναρξη ΔΙ κατά την ενήλικη ζωή. Οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΔΙ έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πρώιμης έναρξης ΔΙ.¹⁷

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι λόγοι που η θεραπεία της ΔΙ στα παιδιά αποτελεί μία πρόκληση είναι πολλαπλοί. Είναι γνωστό ότι η νόσος έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής και στην αυτοεκτίμηση των ασθενών. Οι επώδυνες βλάβες μπορεί να περιορίσουν την παρακολούθηση στο σχολείο, τις δραστηριότητες και την άσκηση. Επιπλέον η αντιμετώπιση της νόσου στους παιδιατρικούς ασθενείς στηρίζεται σε δεδομένα από μικρές σειρές ασθενών και μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε γνώμες ειδικών.²

Η θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ΔΙ. Είναι σημαντική η ενημέρωση των ασθενών και των οικογενειών τους για τη διάγνωση και τη χρόνια φύση της νόσου, αλλά για τους στόχους της θεραπείας. Αφού η νόσος δεν είναι ιάσιμη, η θεραπεία στοχεύει στην ανακούφιση από τον πόνο, στη μείωση της φλεγμονής και των ουλών και στην πρόληψη της εξέλιξης της νόσου.²

Η θεραπευτική στρατηγική στηρίζεται στην ενδοκρινολογική εκτίμηση και αντιμετώπιση τυχόν μεταβολικών και ενδοκρινικών διαταραχών, στην προαγωγή ενός υγιεινού τρόπου ζωής με έμφαση στον έλεγχο του σωματικού βάρους και στην αποφυγή καπνίσματος, ακόμα και του παθητικού, στη διαχείριση των συμπτωμάτων και στη χορήγηση τοπικής ή συστηματικής θεραπείας.^{18,19}

Στους ασθενείς σταδίου I κατά Hurley ενδείκνυται η τοπική εφαρμογή λοσιόν κλινδαμυκίνης 1% δις ημερησίως για χρονικό διάστημα 3 μηνών. Άλλες επιλογές για τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν την

εφαρμογή αζελαϊκού οξέος 15% και του συνδυασμού κλινδαμυκίνης/υπεροξειδίου του βενζουλίου.^{18,19}

Η χορήγηση αντιβιοτικών από τους στόματος ενδείκνυται σε παιδιά με ΔΙ σταδίου II κατά Hurley, καθώς και σε περιπτώσεις αποτυχίας των τοπικών σκευασμάτων. Συνήθως χορηγείται κλινδαμυκίνη (10-25 mg/kg/ημέρα με μέγιστη δόση 1,8 g/ημέρα) διαιρεμένη σε 3-4 δόσεις.^{18,19} Ο συνδυασμός κλινδαμυκίνης-ριφαμπικίνης έχει αναφερθεί σε πολλές σειρές ενηλίκων ασθενών και η μέγιστη αποτελεσματικότητα παρατηρείται μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης. Αν και οι μελέτες αυτές δεν περιελάμβαναν παιδιατρικούς ασθενείς, ο συνδυασμός αυτός μπορεί να αποτελέσει επιλογή θεραπείας στα παιδιά με ΔΙ αφού η κλινδαμυκίνη και η ριφαμπικίνη χορηγούνται στα παιδιά με άλλες ενδείξεις.²⁰⁻²⁴

Με βάση μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ενήλικες ασθενείς, η αποτελεσματικότητα της ισοτρετινοΐνης στη ΔΙ είναι περιορισμένη. Επομένως η χορήγησή της δεν ενδείκνυται σε παιδιά με ΔΙ λαμβανομένου υπόψιν και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών αυτής.^{2,18}

Η φιναστερίδη χορηγήθηκε σε δόση 5-10mg/ημέρα, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, σε 2 θήλεις έφηβους και σε ένα κορίτσι με ΔΙ με ενθαρρυντικά αποτελέσματα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.²⁵

Αναφορικά με τους βιολογικούς παράγοντες, το adalimumab μπορεί να χορηγηθεί σε εφήβους από 12 ετών και με βάρος σώματος τουλάχιστον 30kg που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική συστηματική θεραπεία για τη ΔΙ. Η συνιστώμενη δόση είναι 80mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας την εβδομάδα 1 μέσω υποδόριας ένεσης. Σε ανεπαρκή ανταπόκριση, μπορεί να εξετασθεί η αύξηση της συχνότητας δοσολογίας σε 40mg κάθε εβδομάδα.²⁶

Παρά την πληθώρα των μελετών στους ενήλικες ασθενείς, στα παιδιά τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα άλλων βιολογικών παραγόντων στη ΔΙ είναι ελάχιστα.² Το infliximab χορηγήθηκε σε έναν έφηβο 17 ετών με εκτεταμένη ΔΙ και ελκώδη κολίτιδα. Πλήρης ύφεση επιτεύχθηκε μετά από 3 εγχύσεις, η οποία ακολουθήθηκε από έξαρση 5 μήνες μετά και αντιμετωπίστηκε με νέα έγχυση infliximab.²⁶ Το etanercept χορηγήθηκε σε μία έφηβο 17 ετών με ΔΙ και σύνδρομο Down. Η αρχική αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε 10 μέ-

Πίνακας 1	Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος για παιδιά και εφήβους με ΔΙ. ²		
	Βαθμός σοβαρότητας της ΔΙ	Πρώτης γραμμής θεραπείας	Δεύτερης γραμμής θεραπεία
Ήπια	Πλύσεις με αντιβακτηριδιακό σαπούνι (καθαριστικά με υπεροξείδιο του βενζοϋλίου) και τοπική κλινδαμυκίνη 1% δις ημερησίως για 3 μήνες; Κλινδαμυκίνη από του στόματος	Συνδυασμός τοπικά υπεροξειδίου του βενζοϋλίου-κλινδαμυκίνης, γέλης κλινδαμυκίνης-τρετινοΐνης ή αζελαϊκού οξέος; τετρακυκλίνη από του στόματος (δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη) σε παιδιά ≥ 10 ετών	
Μέτρια	Από του στόματος κλινδαμυκίνη ή συνδυασμός κλινδαμυκίνης-ριφαμπικίνης	Δαψόνη ή φιναστερίδη (σε κορίτσια)	
Σοβαρή	Συστηματική χορήγηση βιολογικών παραγόντων ή χειρουργική εξαίρεση μερική ή ολική	Βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος; εφαρμογή αφαιρετικού ή μη αφαιρετικού λέιζερ	

ρες μετά την έναρξη της θεραπείας και η ασθενής παρέμεινε σε ύφεση για 17 εβδομάδες μετά τη συνέχιση θεραπείας.²⁷

Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές, η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης Α έχει δοκιμαστεί σε ένα κορίτσι 6 ετών με ΔΙ²⁸ και η εφαρμογή λέιζερ διοξειδίου του άνθρακα σε ένα κορίτσι 12 ετών.²⁹

Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται σε περιπτώσεις που οι λοιπές θεραπευτικές επιλογές αποτύχουν ή σε περιπτώσεις που η νόσος εξελιχθεί σε ΔΙ σταδίου III κατά Hurley.²

Οι θεραπευτικές επιλογές πρώτης και δεύτερης γραμμής για τη ΔΙ στους παιδιατρικούς ασθενείς ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου συνοψίζονται σε έναν αλγόριθμο στον Πίνακα 1.²

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΔΙ σπάνια προσβάλλει τα παιδιά. Η πρόωπη έναρξη της νόσου συσχετίζεται με πιο εκτεταμένη μορφή και με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Τα παιδιά με ΔΙ παρουσιάζουν συχνότερα ορμονικές διαταραχές συγκριτικά με τους ενήλικες υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ενδοκρινικό έλεγχο σε αυτή την ομάδα ασθενών. Είναι σημαντικό να γνωρίζουν οι δερματολόγοι ότι η ΔΙ μπορεί να εμφανιστεί και στην παιδική ηλικία, αφού η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της ΔΙ μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις αρνητικές επιπτώσεις της νόσου στα παιδιά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:985-98.
2. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:S36-41.
3. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa in prepubescent and pubescent children. *Clin Dermatol* 2015; 33:316-9.
4. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:501-3.
5. Vasquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013; 133:97-103.
6. Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, et al. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:485-8.
7. Bettoli V, Ricci M, Zauli S, et al. Hidradenitis suppurativa-acne inversa: a relevant dermatosis in paediatric patients. *Br J Dermatol* 2015;173:1328-30.
8. Jourdain JC, Le Lorier B, Mourier C, et al. [Virilization caused by 21-hydroxylase deficiency and axillary sweat gland hyperplasia]. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115: 1136-8.
9. Wortsman X, Rodriguez C, Lobos C, et al. Ultrasound diagnosis and staging in pediatric hidradenitis suppurativa. *Pediatr Dermatol* 2016; 33:e260-4.
10. Pink AE, Simpson MA, Desai N, et al. γ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2013; 133:601-7.
11. Bruimer MG, Wobbles T, Klinkenbijn JH. Hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 2009; 96: 350-60.

12. Slade DEM, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003; 56:451-61.
13. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 539-61.
14. Giamarellos-Bourboulis E, Scheinfeld N, Pelekanou A. Hidradenitis suppurativa as a chronic inflammatory disorder. Are biological therapies the future therapeutic solution? *Expert Rev Dermatol* 2009; 4:47-54.
15. Mortimer PS, Lunniss PJ. Hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 2000; 93:420-2.
16. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In Roenigh RRH, ed. *Dermatologic Surgery*. Marcel Dekker, New York, 1989: 729-739.
17. Dessinioti C, Tzanetakou V, Zisimou C, Kontochristopoulos G, Antoniou C. A retrospective study of the characteristics of patients with early-onset compared to adult-onset hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2018 (accepted for publication).
18. Mikkelsen PR, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa in children and adolescents: a review of treatment options. *Paediatr Drugs* 2014; 16:483-9.
19. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2012; 148:439-46.
20. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 125-6.
21. Mendonna CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154:977-8.
22. Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; 219: 148-54
23. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, et al. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219:143-7.
24. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, et al. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41:852-7.
25. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol* 2013; 149:732-5.
26. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/.../anx_137210_el.pdf Ανακλήθηκε στις 2 Απριλίου 2018.
27. Adams DR, Gordon KB, Devenyi AG, et al. Severe hidradenitis suppurativa treated with infliximab infusion. *Arch Dermatol* 2003; 139:1540-2.
28. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154:726-9.
29. Feito-Rodríguez M, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P, et al. Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2009; 35:1300-2.
30. Krakowski AC, Admani S, Uebelhoefer NS, et al. Residual scarring from hidradenitis suppurativa: fractionated CO2 laser as a novel and noninvasive approach. *Pediatrics* 2014; 133:e248-e251.

Αλληλογραφία: Β. Τζανετάκου

Ειδικευόμενη Ιατρός Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας
 Νοσοκομείο 'Ανδρέας Συγγρός'
 Ι. Δραγούμη 5, 16121, Καισαριανή
 e-mail: tzanetakoub@hotmail.com

Συγγενείς σπίλοι στα παιδιά

Μαζιώτη Μ.

Θεοδωράτου Μ.

Ποτουρίδου Ειρ.

Ειδικευόμενη ιατρός, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”

Ειδικευόμενη ιατρός, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”

Διευθύντρια, Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων «Α. Συγγρός»

Περίληψη

Οι συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι παρατηρούνται περίπου στο 1% έως 6% των νεογνών και επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ίδιων των παιδιών και της οικογένειας τους λόγω: του μεγέθους, της εντόπισης, της κλινικής εικόνας και της πιθανότητας εξαήλαξης σε μελάνωμα. Στο παρόν άρθρο γίνεται ανασκόπηση της ταξινόμησης, εξέλιξης και των επιπλοκών των συγγενών μελανοκυτταρικών σπύλων, καθώς επίσης αναφέρονται και τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς των θεραπευτικών επιλογών.

Congenital Melanocytic Nevi in Children

Mazioti M., Theodoratou M., Potouridou E.

Summary

Congenital melanocytic nevi which are approximately observed in 1% to 6% of neonates, significantly affect the quality of life of children and their families because of their size, location, clinical appearance and melanoma risk association. The present article provides a review of classification, evolution and complications of congenital melanocytic nevi and it additionally focuses on the considerations of updated recommendations for their management.

ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ • Συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι, μελάνωμα, νευροδερματική μελάνωση

KEY WORDS • Congenital melanocytic nevi, melanoma, neurocutaneous melanocytosis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ως συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι (ΣΜΣ) ορίζονται οι σπίλοι που είναι παρόντες κατά τη γέννηση ή εμφανίζονται στα δυο πρώτα έτη της ζωής του παιδιού. Η ταξινόμηση τους στηρίζεται στο μέγεθος τους ή στο αναμενόμενο μέγεθος που θα αποκτήσουν κατά την ενήλικη ζωή.¹ Η εκτίμηση της τελικής διαμέτρου ενός ΣΜΣ στην ενήλικη

ζωή προκύπτει από το γινόμενο της μέγιστης διαμέτρου του σπύλου με τον παράγοντα 1,7 για την κεφαλή, 3,3 για τα κάτω άκρα και 2,8 για τις λοιπές ανατομικές θέσεις (τράχηλος, κορμός και άνω άκρα).²

Η κλασσική ταξινόμηση τους σε μικρούς (διάμετρος <1,5cm) μεσαίους (διάμετρος 1,5 - 20 cm) και μεγάλους (διάμετρος >20cm) αναθεωρήθηκε το 2012 δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση στην κατηγορία

των γιγάντιων σπíλων, οι οποίοι συσχετίζονται περισσότερο με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος. Στη ταξινόμηση αυτή συνυπολογίστηκε η ανατομική εντόπιση, ο αριθμός των δορυφόρων βλαβών, η χρωματική ετερογένεια, η τραχύτητα της επιφάνειας, η παρουσία δερματικών ή υποδόριων οζιδίων και η υπερτρίχωση των ΣΜΣ.² Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η ανωτέρω ταξινόμηση των ΣΜΣ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι ΣΜΣ εμφανίζονται σε ποσοστό 1-6% των νεογνών 3. Οι μικροί και μεσαίου μεγέθους είναι σχετικά κοινοί, ενώ οι μεγάλοι και γιγάντιοι έχουν καταγραφεί σε 1:20.000 – 1:50.000 γεννήσεις. Μεγαλύτερο ποσοστό των ΣΜΣ έχει παρατηρηθεί στα κορίτσια 1.

Πίνακας 1	Ταξινόμηση συγγενών μελανοκυτταρικών σπíλων.	
	Αναμενόμενο μέγεθος κατά την ενήλικη ζωή	Μικροί ΣΜΣ
Μεσαίοι (Μ) ΣΜΣ		διάμετρος >1,5 - 20 cm
M1		διάμετρος 1,5 - 10 cm
M2		διάμετρος >10 - 20 cm
Μεγάλοι (L) ΣΜΣ		διάμετρος >20 - 40 cm
L1		διάμετρος >20 - 30 cm
L2	διάμετρος >30 - 40 cm	
Ανατομική εντόπιση	Γιγάντιοι (G) ΣΜΣ	διάμετρος >40 - 60 cm
	G1	διάμετρος >60 cm
	G2	διάμετρος >60 cm
Ανατομική εντόπιση	ΣΜΣ κεφαλής	πρόσωπο, τριχωτό
	ΣΜΣ κορμού	αυχένος, ώμοι, ράχη, στήθος/στέρνο, κοιλιά, πλευρές, γλουτοί, γεννητική χώρα
	ΣΜΣ άκρων	βραχίονες, μηροί, άκρα χείρα, άκρο πόδι
Αριθμός δορυφόρων βλαβών	S0	0 δορυφόρες βλάβες
	S1	<20 δορυφόρες βλάβες
	S2	20-50 δορυφόρες βλάβες
	S3	>50 δορυφόρες βλάβες
Μορφολογικά χαρακτηριστικά	C0	καθόλου χρωματική ετερογένεια
	C1	μέτρια χρωματική ετερογένεια
	C2	σημαντική χρωματική ετερογένεια
	R0	καθόλου τραχύτητα επιφάνειας
	R1	μέτρια τραχύτητα επιφάνειας
	R2	σημαντική τραχύτητα επιφάνειας
	N0	κανένα δερματικό ή υποδόριο οζίδιο
	N1	διάσπαρτα δερματικά ή υποδόρια οζίδια
	N2	πολλαπλά δερματικά ή υποδόρια οζίδια
	H0	καθόλου τριχοφυΐα
	H1	σημαντική τριχοφυΐα
	H2	εξαιρετική τριχοφυΐα

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια τους παραμένει άγνωστη. Οι ΣΜΣ δημιουργούνται από την παθολογική μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μελανοβλαστών κατά την μετανάστευση τους στις λεπτομήνιγγες και το δέρμα. Από γονιδιακές μελέτες έχει παρατηρηθεί πως σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ΣΜΣ διαδραματίζουν οι μεταλλάξεις πρωτεϊνών του μονοπατιού MAPK (mitogen-activated protein kinase). Επίσης έχει διαπιστωθεί μετάλλαξη του γονιδίου BRAF σε άτομα με μικρούς ΣΜΣ, ενώ στο 85-95% των ατόμων με μεγάλους και γιγάντιους σπίλους έχει παρατηρηθεί μετάλλαξη του πρωτο-ογκογονιδίου NRAS.^{4,5}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα των ΣΜΣ μεταβάλλεται με την πάροδο της ηλικίας. Αρχικά εμφανίζονται με τη μορφή επίπεδων πλακών με ομοιόμορφη μελάγχρωση και στη συνέχεια εξελίσσονται σε επηρμένες, με τραχεία, μυρμηκιάδη ή εγκεφαλοειδή επιφάνεια και σικτική μελάγχρωση βλάβες.¹ Οι μεσαίοι και μεγάλοι ΣΜΣ μπορεί να φέρουν στην επιφάνεια τους διαβρώσεις ή και ελκώσεις.⁶ Οι γιγάντιοι ΣΜΣ και ιδιαίτερα εκείνοι που εντοπίζονται σε ράχη, γλουτούς και γεννητική χώρα μπορεί να εμφανίζουν πολλαπλά ή μεγάλα οζίδια, ορατά ήδη από την γέννηση.⁷ Καλοήγη υπερπλαστικά οζίδια μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε έδαφος μεγάλων ΣΜΣ κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των οποίων συχνά παρουσιάζουν ομοιότητες με μελάνωμα.¹ Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν μείωση της μελάγχρωσης των ΣΜΣ κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας της ζωής σε παιδιά με ανοικτόχρωμο φωτότυπο δέρματος.⁸ Μερικές φορές απαντάται «το φαινόμενο της άλως» με αποτέλεσμα τη σταδιακή εξαφάνιση του σπίλου μέσω μιας ανοσιακής απόκρισης, της οποίας προηγείται ένα φλεγμονώδες στάδιο με απολέπιση και εφελκιδιοποίηση.^{9,10} Στους ΣΜΣ ανήκει και ο σικτικός φακοειδής σπίλος. Η μορφολογία των σικτικών φακοειδών σπύλων ποικίλλει καθώς στο μέσο τους μπορεί να εμφανίζουν μια απότομη γραμμή οριοθέτησης ή να εμφανίζονται επάνω τους μελαγχρωματικές βλάβες από φακίδες και επίκτητους σπίλους έως κυανούς σπίλος ή σπίλος της Spitz.^{11,12}

ΠΟΡΕΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι ασθενείς με ΣΜΣ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυ-

νο ανάπτυξης μελάνωμα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Σε ασθενείς με μικρούς και μεσαίους ΣΜΣ το μελάνωμα εμφανίζεται πιο σπάνια, κατά τη διάρκεια ή μετά την εφηβεία, ξεκινά από τη χόριο - επιδερμική ένωση και συνήθως αναπτύσσεται στην περιφέρεια του σπίλου.^{13,14} Θα πρέπει να αναφερθεί πως από την παρακολούθηση 680 ασθενών με μικρούς και μεσαίους ΣΜΣ για 13,5 έτη, διαπιστώθηκε μηδενική επίπτωση μελάνωμα καθώς επίσης και η παρακολούθηση ασθενών των Massachusetts General Hospital και New York University Pigmented Lesion Clinic, για περισσότερα από 30 έτη, δεν κατέδειξε την ανάπτυξη μελάνωμα σε ασθενείς κάτω των 20 ετών με ΣΜΣ διαμέτρου μικρότερης των 5 εκατοστών.¹⁵⁻¹⁹ Στους ασθενείς με μεγάλους και γιγάντιους ΣΜΣ, η ανάπτυξη μελάνωμα ξεκινά από το χόριο και τον υποδόριο ιστό με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η πρόωπη διάγνωση του. Σηριζόμενοι σε μεγάλες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες ο κίνδυνος ανάπτυξης μελάνωμα σε ασθενείς με μεγάλους και γιγάντιους ΣΜΣ κυμαίνεται στο 5%.^{20,21} Περίπου το 50% των ασθενών θα εμφανίσουν μελάνωμα εντός της πρώτης πενταετίας της ζωής τους.³ Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς των οποίων οι ΣΜΣ έχουν διάμετρο 40 έως 60 εκατοστά, εντοπίζονται στον κορμό και εμφανίζουν περισσότερες από είκοσι δορυφόρες βλάβες.^{15,20,22,23} Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές εμφάνισης μελάνωμα σε ασθενείς με σικτικούς φακοειδείς σπίλους αυξημένης διαμέτρου.^{11,12}

Η νευροδερματική μελάνωση, η οποία αφορά τον πολλαπλασιασμό και την εναπόθεση μελανοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα παράλληλα με το δέρμα, εμφανίζεται σε ασθενείς με μεγάλους ή/και πολλαπλούς ΣΜΣ. Στην πλειοψηφία των ασθενών με νευροδερματική μελάνωση αναφέρεται η ύπαρξη ενός μεγάλου ΣΜΣ, περιβαλλόμενου από δορυφόρες βλάβες και περισσότερους από 10 μικρούς και μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ στο υπόλοιπο σώμα.^{24,25} Ο κίνδυνος εμφάνισης νευροδερματικής μελάνωσης αυξάνεται όταν η διάμετρος του ΣΜΣ είναι μεγαλύτερη των 40 εκατοστών, η εντόπιση του είναι στην σπονδυλική χώρα και όταν οι δορυφόρες βλάβες είναι περισσότερες από είκοσι.^{26,27} Περίπου το 4% των ασθενών με ΣΜΣ υψηλού κίνδυνου αναπτύσσουν συμπτωματική νευροδερματική μελάνωση, η οποία έχει πωχή πρόγνωση. Οι ασθενείς εμφανίζουν επιληψίες, υδροκέφαλο και πονοκεφάλους με συνοδούς εμέτους λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης.²⁸ Στο 15% των ασθενών έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση στην ανάπτυξη και διαταραχές του μυϊκού τόνου.²⁹

Η μέση ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι τα 2 έτη, αν και παιδιά με διακριτές ενδοεγκεφαλικές μάζες γίνονται συμπτωματικά στην ηλικία των 10 ετών και κυρίως αναπτύσσουν εστιακές αισθητικοκινητικές διαταραχές.²⁸ Η ασυμπτωματική νευροδερματική μελάνωση διαγιγνώσκεται μόνο κατόπιν διενέργειας MRI και έχει διαπιστωθεί στο 5% έως 25% των παιδιών υψηλού κινδύνου.³⁰ Η έλλειψη μακροχρόνιων μελετών παρακολούθησης καθιστά δύσκολη τη διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την πρόγνωση της, ωστόσο από την παρακολούθηση για 5 έτη, 10 ασθενών με ασυμπτωματική νευροδερματική μελάνωση διεγνωσμένη στους πρώτους 6 μήνες ζωής, διαπιστώθηκε πως μόνο ένα παιδί ανέπτυξε νευρολογικές διαταραχές.³¹ Είναι σημαντικό να τονιστεί πως τα παιδιά υψηλού κινδύνου για ασυμπτωματική νευροδερματική μελάνωση, πρέπει να υποβάλλονται σε MRI εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης τους πρώτους 6-8 μήνες της ζωής τους, δηλαδή πριν την ολοκλήρωση της μυελίνωσης. Επιπρόσθετα στους ανωτέρω ασθενείς πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος για τυχόν νευρολογικά ελλείμματα και διαταραχές ανάπτυξης και να μετράται η περιφέρεια της κεφαλής.^{29,30}

Οι ασθενείς με μεγάλους και γιγάντιους ΣΜΣ μπορεί να εμφανίσουν ενδοσπονδυλικά λιπώματα, αραχνοειδείς κύστες και δισχιδή ράχη.^{32,33} Επιπρόσθετα στους ασθενείς με μεγάλους ΣΜΣ έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό ανάπτυξης ραβδομυοσαρκώματος, λιποσαρκώματος και κακόβθων όγκων ελύτρων των περιφερικών νεύρων.³⁴⁻³⁶

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι περισσότεροι ερευνητές δεν συνιστούν την προφυλακτική χειρουργική εξαίρεση των μικρών και μεσαίων ΣΜΣ, αλλά την παρακολούθησή τους με δερματοσκοπικές εικόνες, δεδομένου ότι η πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος κατά την παιδική ηλικία είναι μικρή.^{1,37,38} Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η εκπαίδευση των παιδιών και των γονέων στην εξέταση των σπύλων από τους ίδιους. Οι μικροί και μεσαίοι ΣΜΣ μπορούν ωστόσο να εξααιρεθούν χειρουργικά για αισθητικούς λόγους και συστήνεται αυτό να πραγματοποιείται κατά την εφηβεία ή μετά από αυτή επειδή ο ασθενής μπορεί να δεχτεί πιο άνετα τη χειρουργική διαδικασία. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό τα παιδιά και οι γονείς να είναι ενημερωμένοι σχετικά με τις δυνατότητες της εξαίρεσης όπως επίσης και για το σχηματισμό ουλών κατόπιν της επέμβασης όσο αφορά ιδιαίτερα την

περιοχή του προσώπου.¹ Σε περίπτωση που η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι δυνατή, σε μικρούς και επίπεδους ΣΜΣ συστήνεται η εφαρμογή Lasers που αναλύονται παρακάτω.³ Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση των μικρών και μεσαίων ΣΜΣ.

Μεγάλος αριθμός μελετητών προτείνει την πρώιμη και πλήρη εκτομή των μεγάλων και γιγάντιων ΣΜΣ, σπριζόμενοι στην συσχέτιση τους με το μελάνωμα. Ωστόσο αυτό δεν δύναται να επιτευχθεί σε πολλές περιπτώσεις ασθενών είτε λόγω του μεγάλου μεγέθους των ΣΜΣ είτε λόγω της επέκτασής τους σε βαθύτερες δομές του δέρματος.^{1,3,39} Η ολική αφαίρεση τους πραγματοποιείται είτε σε μια συνεδρία είτε κατά στάδια και απαιτείται η χρήση διατατήρων δέρματος ή δερματικών μοσχευμάτων. Επίσης συστήνεται η χειρουργική αφαίρεση να πραγματοποιείται μεταξύ του έκτου και ένατου μήνα της ηλικίας του παιδιού λόγω αυξημένης ελαστικότητας και καλύτερης επούλωσης του δέρματος.³⁷ Και εδώ είναι σημαντική η ενημέρωση των γονέων για τις αισθητικές παραμέτρους που θα προκύψουν από την αφαίρεση μεγάλης επιφάνειας δέρματος. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία η επαναμελάγχρωση του δέρματος γύρω ή εντός της ουλής από την χειρουργική αφαίρεση όπως επίσης και η ανάπτυξη μελανώματος στην περιοχή του δερματικού μοσχεύματος.^{20,40} Συνεπάγεται από τα ανωτέρω πως ακόμα και αν ο ασθενής με μεγάλους και γιγάντιους ΣΜΣ υποβληθεί σε εξαίρεση, η παρακολούθησή του εξακολουθεί να γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Όταν η χειρουργική αφαίρεση δεν είναι εφικτή συστήνεται η απόξεση, η χρήση συσκευής δερμοαπόξεσης και τα lasers 1. Τα τελευταία προτιμώνται σε ΣΜΣ εντοπιζόμενων στο πρόσωπο. Τα lasers που χρησιμοποιούνται είναι τα αφαιρετικά (ablative) lasers όπως το Erbium:Yag και το CO₂, τα οποία επιτυγχάνουν αφαίρεση της επιδερμίδας και του ανώτερου χορίου, δηλαδή σημείων συγκέντρωσης ενεργοποιημένων μελανοκυττάρων και τα Q-switched ή Long-Pulse lasers (Ruby, Alexandrite, Nd:YAG) που στοχεύουν τα μελανοκύτταρα και έτσι μειώνουν τη μελάγχρωση του σπύλου. Ωστόσο η έλλειψη μακροχρόνιων μελετών παρακολούθησης ασθενών που επέλεξαν τη θεραπεία με lasers καθιστά αμφισβητήσιμη την αποτελεσματικότητά τους.⁴¹⁻⁴⁵

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι ΣΜΣ ιδιαίτερα εκείνοι που

Πίνακας 2	Παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση των μικρών και μεσαίων συγγενών σπίλων.			
		Υπέρ πρόωμης αφαίρεσης	Υπέρ παρακολούθησης και μελλοντικής αφαίρεσης	Υπέρ παρακολούθησης
Αισθητικοί παράγοντες	Εντόπιση του ΣΜΣ σε πρόσωπο ή άλλη εμφανή περιοχή του σώματος	Ανάλογα με την επιθυμία του ασθενούς	Όταν ο ΣΜΣ είναι περισσότερο αισθητικά αποδεκτός από το σχηματισμό ουλής	
Εξέλιξη του σπίλου	Κλινική/ιστολογική μεταβολή του ΣΜΣ	Εντόπιση του ΣΜΣ σε περιοχές σώματος (π.χ τριχωτό) με αυξημένη πιθανότητα υποστροφής	Υποστροφή του ΣΜΣ	
Εμφάνιση του σπίλου	Μαύρη ή σικτική μελάγχρωση, ανώμαλη επιφάνεια, αυξημένη τριχοφυΐα		Ομοιόμορφη μελάγχρωση και επιφάνεια του ΣΜΣ	
Οικογενειακοί παράγοντες	Ανυπομονησία από την πλευρά των γονέων			
Ψυχολογικοί παράγοντες	Υπερβολικό άγχος για την εξέλιξη της βλάβης	Υπερβολικό άγχος για τη διαδικασία της εξαίρεσης		
Επούλωση	Εντόπιση του ΣΜΣ σε σημεία με αυξημένη εκτασιμότητα δέρματος		Υψηλή πιθανότητα σχηματισμού ουλής	
Αναισθησία	Εξαίρεση υπό γενική αναισθησία	Εξαίρεση υπό γενική ή τοπική αναισθησία		

εντοπίζονται σε εμφανή σημεία του σώματος και εκείνοι με αυξημένες διαστάσεις προκαλούν συναισθηματική φόρτιση τόσο στα παιδιά όσο και στους γονείς. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως ανεξάρτητα από την θεραπεία που θα επιλεγεί από το εκάστοτε άτομο, εκείνο θα πρέπει να ελέγχεται περιοδικά από τον θεράποντα δερματολόγο, ο οποίος θα πρέπει να βρίσκεται σε εγρήγορση μετά από εμφάνιση νέων βλαβών (βλατίδων, οζιδίων ή ελκών επί του ΣΜΣ ή επί της ουλής αφαιρεθέντος ΣΜΣ) και να προβαίνει στην ιστολογική εξέτασή τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clinics in dermatology* 2015;33:368-86.
- Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; 68:441-51.
- Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clinics in dermatology* 2010;28:293-302.
- Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, et al. High frequency of BRAFV600E mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *The Journal of investigative dermatology* 2006;126:2111-8.
- Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *The Journal of investigative dermatology* 2013;133:2229-36.
- Giam YC, Williams ML, Leboit PE, Orlow SJ, Eichenfield LF, Frieden IJ. Neonatal erosions and ulcerations in giant congenital melanocytic nevi. *Pediatric dermatology* 1999; 16:354-8.
- Palmieri G, Bianciardi Valassina MF, Proia G, El Hachem M, Callea F, Zama M. Impressive pseudotumoral proliferative nodules in a giant congenital nevus of a newborn. *Pediatric dermatology* 2013;30:e5-7.
- Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 2--Evaluation of treatments. *The British journal of dermatology* 2009; 160:387-92.
- Patrizi A, Neri I, Sabattini E, Rizzoli L, Misciali C. Unusual inflammatory and hyperkeratotic halo naevus in children. *The British journal of dermatology* 2005;152:357-60.

10. Kerr OA, Schofield O. Halo congenital nevus. *Pediatric dermatology* 2003;20:541-2.
11. Schaffer JV, Orlow SJ, Lazova R, Bolognia JL. Speckled lentiginous nevus: within the spectrum of congenital melanocytic nevi. *Archives of dermatology* 2001;137:172-8.
12. Vidaurri-de la Cruz H, Happle R. Two distinct types of speckled lentiginous nevi characterized by macular versus papular speckles. *Dermatology* 2006;212:53-8.
13. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;67:495 e1-17; quiz 512-4.
14. Yagerman S, Marghoob AA. Melanoma at the periphery of a congenital melanocytic nevus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69:e227-8.
15. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *The British journal of dermatology* 2009;160:143-50.
16. Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995;32:595-9.
17. Sahin S, Levin L, Kopf AW, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39:428-33.
18. Scalzo DA, Hida CA, Toth G, Sober AJ, Mihm MC, Jr. Childhood melanoma: a clinicopathological study of 22 cases. *Melanoma research* 1997;7:63-8.
19. Tannous ZS, Mihm MC, Jr., Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;52:197-203.
20. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1008 persons. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;52:793-7.
21. Yun SJ, Kwon OS, Han JH, et al. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study. *The British journal of dermatology* 2012;166:115-23.
22. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S, et al. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;68:493-8 e1-14.
23. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *The British journal of dermatology* 2006;155:1-8.
24. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991;24:747-55.
25. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:767-77.
26. Lovett A, Maari C, Decarie JC, et al. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: one pediatric center's experience. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009;61:766-74.
27. Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Archives of dermatology* 2004;140:171-5.
28. Schaffer JV, McNiff JM, Bolognia JL. Cerebral mass due to neurocutaneous melanosis: eight years later. *Pediatric dermatology* 2001;18:369-77.
29. Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *The British journal of dermatology* 2008;159:907-14.
30. Bekiesinska-Figatowska M, Szczygielski O, Boczar M, et al. Neurocutaneous melanosis in children with giant congenital melanocytic nevi. *Clinical imaging* 2014;38:79-84.
31. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, Hoffman WY, Mathes SJ, Frieden IJ. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plastic and reconstructive surgery* 2001;107:933-41.
32. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, Marghoob A, Khakoo Y. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Developmental medicine and child neurology* 2012;54:563-8.
33. Tian AG, Foster KA, Jakacki RI, Reyes-Mugica M, Greene S. Neurocutaneous melanosis is associated with tethered spinal cord. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2015;31:115-21.
34. Christman MP, Kerner JK, Cheng C, et al. Rhabdomyosarcoma arising in a giant congenital melanocytic nevus. *Pediatric dermatology* 2014;31:584-7.
35. Yamazaki F, Osumi T, Kosaki K, Mikami S, Hirato J, Shimada H. Large congenital melanocytic nevi with atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Pediatric blood & cancer* 2013;60:1240-1.
36. Ambros T, Furian R, Riccardi F. The development of two different malignancies in a patient with large congenital melanocytic nevus. *Pediatric dermatology* 2011;28:729-31.
37. Tromberg J, Bauer B, Benvenuto-Andrade C, Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi needing treatment. *Dermatologic therapy* 2005;18:136-50.
38. Ibrahim OA, Alikhan A, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part II. Treatment options and approach to treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;67:515 e1-13; quiz 28-30.
39. Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:868-70; discussion 71-3.
40. Coughlin CC, Council ML, Gru AA, Fields RC, Bayliss SJ. Malignant melanoma arising at the site of a previously excised giant congenital melanocytic nevus. *JAMA dermatology* 2014;150:100-1.

41. Krengel S, Marghoob AA. Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatologic clinics* 2012;30:377-87.
42. De Raevé LE, Claes A, Ruitter DJ, van Muijen GN, Roseeuw D, van Kempen LC. Distinct phenotypic changes between the superficial and deep component of giant congenital melanocytic naevi: a rationale for curettage. *The British journal of dermatology* 2006;154:485-92.
43. Chong SJ, Jeong E, Park HJ, Lee JY, Cho BK. Treatment of congenital nevocmelanocytic nevi with the CO₂ and Q-switched alexandrite lasers. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2005;31:518-21.
44. Imayama S, Ueda S. Long- and short-term histological observations of congenital nevi treated with the normal-mode ruby laser. *Archives of dermatology* 1999;135:1211-8.
45. Kono T, Ercocen AR, Nozaki M. Treatment of congenital melanocytic nevi using the combined (normal-mode plus Q-switched) ruby laser in Asians: clinical response in relation to histological type. *Annals of plastic surgery* 2005;54:494-501.

Αλληλεγγυα: Ε. Ποτουρίδου

Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων
Νόσων «Α. Συγγρός»,
email: potouridou3@gmail.com

FREZYDERM

Όμορφο, Φρέσκο Δέρμα
Για Πάντα!



Ενυδάτωση

Ενυδάτωση και των 3 επιπέδων
της επιδερμίδας με 3 τύπους
υαλουρονικού οξέος

Ενεργοποίηση των γονιδίων
του δέρματος

Αντιγήρανση

Ενεργοποίηση των γονιδίων
νεότητας

Προστασία και ενεργοποίηση
των βλαστοκυττάρων
του δέρματος



Ιογενή εξανθήματα παιδικής ηλικίας

Ζαραφονίτης Γ. | Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Π. "Η Αγία Σοφία"

Περίληψη

Οι ιογενείς λοιμώξεις στην παιδική ηλικία αρκετά συχνά προκαλούν εξανθήματα. Το φάσμα των ιογενών εξανθημάτων και ενανθημάτων έχει αυξηθεί με την εμφάνιση και νέων ιών και ταυτόχρονα έχουν βελτιωθεί οι εργαστηριακές μέθοδοι ανίχνευσης. Τα επιδημιολογικά δεδομένα, η κλινική εικόνα και το εργαστήριο είναι ουσιαστικά τα μέσα της διάγνωσης, της πορείας της νόσου και της θεραπείας. Υπάρχουν όμως και άτυπα ιογενή εξανθήματα σε ανοσοκατασταθμένους. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφουμε τα κοινά αίτια των εξανθημάτων που οφείλονται σε ιούς στην παιδική ηλικία.

Viral Exanthematous Disease in Childhood

Zarafonitis G.

Summary

Viral infections commonly accompanied by exanthems in childhood. The spectrum of viral exanthems and enanthems has increased due to novel viruses as long as the laboratory diagnostic method has advanced. The epidemiology, the clinical pattern and the laboratory methods contribute to diagnosis, to prognosis and at least to the treatment. However, atypical patterns of exanthems can occur in immunocompromised patients. Herein, we describe common causes of viral exanthems in childhood.

ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ • Ιοί, εξανθήματα, παιδική ηλικία

KEY WORDS • Viruses, exanthems, childhood

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιοί, υποκυτταριοί οργανισμοί που περιέχουν DNA ή RNA μεταφέρουν το γονιδίωμά τους μέσα στο ανθρώπινο κύτταρο, προκαλώντας λοιμώξεις.

Οι ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία ως προς την κλινική εικόνα, διακρινόμενες σε εντοπισμένες και γενικευμένες (εξανθηματικές).

ΕΡΠΗΣ ΑΠΛΟΥΣ

Ο έρπης απλούς είναι εντοπισμένο εξάνθημα με πόνο ή κνησμό και κύρια εντόπιση στα χείλη στα παιδιά. Η ερπητική πρωτολοίμωξη είναι εμπύρετο νόσημα με διαβρώσεις στο στόμα, πόνο και δυσκολία στη λήψη τροφής. Ο νεογενικός έρπης απαντά επίσης σε 1/3.000 - 20.000 γεννήσεις. Η επώαση του απλού έρπητα είναι 2-20 ημέρες και η διάρκεια 7-14

ημέρες. Εργαστηριακά εντοπίζεται με διάφορες μεθόδους, όπως και άλλοι ιοί (Πίνακας 1). Κλινικά χαρακτηρίζεται από φυσαλίδες πάνω σε ερυθυματώδη βάση, συνυπάρχει δε σε πρωτολοίμωξη λεμφαδενοπάθεια. Ο νεογνικός έρπης σπάνια υπάρχει, αλλά είναι απειλητικός για τα νεογνά, προσβάλλοντας το ΚΝΣ, ήπαρ, πνεύμονες. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει πλήθος νοσημάτων. Η θεραπεία βασίζεται στην ασυκλοβίρη per os ή i.v. (3 mg/kg) x 3, ενώ σε ήπια περιστατικά αρκούν η κρέμα ασυκλοβίρης, τα παυσίπονα, τα αντισηπικά.

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡ

Με χαμηλή συχνότητα στα παιδιά που όμως αυξάνεται σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά ή σε παιδιά που η μητέρα νόσησε από ανεμευλογιά στην κύηση. Εμφανίζει την χαρακτηριστική δίκην ζωστήρος κατανομή φυσαλίδων και διαρκεί περίπου 1 εβδομάδα. Σε ανοσοκατασταλμένους είναι γενικευμένο το εξάνθημα. Αυτοπεριοριζόμενο νόσημα. Θεραπευτικά σε ανοσοκαταστολή per os ή i.v. αντιικά φάρμακα. Ως επιπλοκές αναφέρονται ουλές, κινητική παράλυση και στον οφθαλμικό κερατίτιδα.

ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ

Οφείλεται στον ιό VZV. Ο εμβολιασμός είναι πολύ αποτελεσματικός, ενώ υπάρχει ακόμη νοσηρότητα χειμώνα και άνοιξη. Η επώαση είναι 10-20 ημέρες και μεταδίδεται με αναπνευστικά σταγονίδια. Στην κλινική εικόνα προηγείται καταβολή και πυρετός και ακολουθεί φυσαλιδώδες εξάνθημα αρχικά στον κορμό με επέκταση στα χέρια. Κατόπιν συγχρόνως οι φυσαλίδες γίνονται φλύκταινες και κατόπιν εφελκίδες. Συνυπάρχει κνησμός. Η διάγνωση γίνεται με βάση την κλινική εικόνα και με τις γνωστές εργαστηριακές μεθόδους (Πίνακας 1). Εμφανίζει επιπλοκές όπως

Πίνακας 1	Εργαστηριακές εξετάσεις σε ιογενείς λοιμώξεις παιδικής ηλικίας
	• Κυτταρολογική εξέταση
	• Άμεσος ανοσοφθορισμός
	• Καλλιέργεια ιού
	• Αντισώματα στον ορό του πάσχοντος
	• Ιστολογική εξέταση

επιμόλυνση από κόκκους, θρομβοπενία, πνευμονία, αρθρίτιδα, ηπατίτιδα και εγκεφαλίτιδα. Τα ανοσοκατασταλμένα παιδιά παρουσιάζουν παράταση του νοσήματος και σοβαρότερη λοίμωξη. Η πρόγνωση είναι καλή και στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται η διάσπαρτη λοίμωξη από απλό έρπητα, το ερπητικό έκζεμα, η ερπητοειδή δερματίτιδα και λοιμώξεις από Coxsackie. Τα παιδιά ≥ 13 ετών, παιδιά με χρόνια πνευμονοπάθεια, παιδιά που λαμβάνουν σαλικυλικά ή Κ/Σ λαμβάνουν συστηματική αγωγή. Επίσης σε άτομα ανοσοκατασταλμένα που έρχονται σ' επαφή με τον ιό χορηγείται VZIG (ειδική υπεράνοση γ-σφαιρίνη). Η ανεμευλογιά προσβάλλει τις επίνοσους εγκύους και μέσω κάθετης μετάδοσης στο κύημα, οδηγεί σε αυτόματη αποβολή ή ενδομήτριο λοίμωξη, ενώ αν συμβεί η προσβολή της εγκύου περιγεννητικά δύναται το νεογνό να εμφανίσει νεογνική νόσο που έχει δυσμενή πρόγνωση με θνητότητα 20-30%.

ΕΡΥΘΡΑ

Συχνή καλοήθης μεταδοτική λοίμωξη που αφήνει μόνιμη ανοσία. Μετά από επώαση 19-21 ημερών αρχίζει πυρετός, καταβολή και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε πρόσωπο, κορμό, άκρα που υποχωρεί σε 2-3 ημέρες. Σπάνιες οι επιπλοκές που είναι αρθρίτιδα και ήπια εγκεφαλίτιδα. Στη διαφορική διάγνωση είναι άλλες ιώσεις, καθώς και το φαρμακευτικό εξάνθημα (Πίνακας 2). Η πρόγνωση είναι καλή. Η προσβολή της εγκύου το 1ο τρίμηνο προκαλεί συγγενή ερυθρά, γι' αυτό πριν την εγκυμοσύνη γίνεται έλεγχος αντισωμάτων. Η ερυθρά οφείλεται σε RNAίό. Ο εμβολιασμός της ερυθράς σε όλα τα νέα κορίτσια μείωσε τα κρούσματα και αύξησε την ασφάλεια. Ο προγεννητικός έλεγχος για παρουσία αντισωμάτων είναι καθιερωμένος.

Πίνακας 2	Διαφορική διάγνωση εξανθήματος	
	Φαρμακευτικό	Ιογενές
	Ιστορικό λήψης φαρμάκων	Όχι ιστορικό λήψης φαρμάκων
	Πυρετός μέτριος	Πυρετός υψηλός
	Επανάληψη εξανθήματος στο φάρμακο	Όχι επανάληψη εξανθήματος
	Κνιδωτικό, βλατιδώδες	Μικροκηλιδοβλατιδώδες, φυσαλιδώδες
	Βιοψία → πωσινόριλα	Βιοψία → λεμφοκύτταρα

ΙΛΑΡΑ

Συχνή λοίμωξη που οφείλεται στο RNA ιό της ιλαράς. Ο εμβολιασμός μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου κατά 95-99%. Τώρα εμφανίζεται σε παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών ή μικρότερα των 15 μηνών. Έχει χρόνο επώασης 9-14 ημέρες. Μεταδίδεται με μολυσμένα σταγονίδια ή μέσω της αναπνευστικής οδού, 3-5 ημέρες πριν το εξάνθημα και 4 ημέρες μετά το εξάνθημα. Προσβάλλει τα δύο φύλλα εξίσου. Αιτιοπαθογενετικώς, ο RNA ιός του γένους Morbillivirus αναπαράγεται στο ρινοφάρυγγα και ακολουθεί αιμιά και εγκαθίσταται στα τριχοειδή δέρματος και βλεννογόνων. Η διάγνωση γίνεται με την κλινική εικόνα, τα IgM-Ab στον ορό, την καλλιέργεια ιού και την αύξηση των IgG αντισωμάτων. Η ιλαρά έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα με καταβολή, κόρυζα, φωτοφοβία, πυρετό 2-4 ημέρες πριν το εξάνθημα. Το εξάνθημα αρχίζει οπισθοωτιαία, στο όριο του τριχωτού και εξαπλώνεται εντός 3-4 ημερών και υποχωρεί εντός 4-7 ημερών με απολέπιση. Συχνά του εξανθήματος προηγείται ενάνθημα (κνίλιδες Koplik). Ως επιπλοκές μπορεί να εμφανίζει μέση βακτηριακή ωτίτιδα, βακτηριακή πνευμονία, εγκεφαλίτιδα (1:1000 ασθενείς), θρομβοπενία, περικαρδίτιδα, ηπατίτιδα και υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα (7/10⁵ ασθενείς). Η νόσος διαφοροδιαγνώσκεται από φαρμακευτικό εξάνθημα (πίνακας 2), ιογενείς λοιμώξεις, σύφιλη 2ου σταδίου. Είναι αυτοπεριοριζόμενη νόσος με καλή πρόγνωση αλλά χρειάζεται προσοχή στα αιματολογικά νοσήματα και στους ανοσοκατασταλαμένους. Χορηγούνται αντιπυρετικά, αντιβιοτικά, βιταμίνη Α και απομονώνεται ο ασθενής για 7 ημέρες από την εμφάνιση του εξανθήματος. Το εξάνθημα στην ιλαρά οφείλεται σε κυτταρική αντίδραση άρα ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη Τ-κυτταρική ανεπάρκεια εμφανίζουν ήπιο εξάνθημα ή και καθόλου. Εάν η νόσος προσβάλλει την έγκυο οδηγεί σε αυτόματη αποβολή, πρόωρο τοκετό ή μικρά για την ηλικία γέννησης νεογνά. Ο εμβολιασμός γίνεται με το γνωστό εμβόλιο MMR στην ηλικία των 12-15 μηνών και επαναλαμβάνεται ως MMRV στην ηλικία των 6 ετών.

ΛΟΙΜΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ

Το λοιμώδες ερύθημα ή 5η νόσος οφείλεται στον ιό ParvovirusB19. Τα παιδιά ηλικίας 10-15 ετών είναι 50% οροθετικοί και η διασπορά του γίνεται από το αναπνευστικό αλλά και αιματογενώς. Προσβάλλει περισσότερο τα θήλεα. Έχει χρόνο επώασης 4-14 ημέρες.

Αιτιοπαθογενετικά, η αιμιά αρχίζει 4-5 ημέρες μετά την λοίμωξη και φθάνει στο μέγιστο 2-3 ημέρες μετά. Υπεύθυνα για το εξάνθημα είναι τα ανοσοσυμπλέγματα. Στην κλινική εικόνα η πλειοψηφία ασθενών δεν έχει εξάνθημα. Μόνο το 20% εμφανίζει εξάνθημα παρειών σαν «χαστουκισμένο μάγουλο» και μετά από 4 ημέρες μπορεί να υπάρξει ένα δικτυωτό κηλιδοκνιδωτικό εξάνθημα, στα εγγύς άκρα και τον κορμό. Υποχωρεί σε 3-5 ημέρες. Επιπλοκές εμφανίζονται όπως αρθρίτιδα, αρθραλγία, κηλιδοπορφυρικό εξάνθημα, εξάνθημα παλαμών – πελμάτων, απλαστικές κρίσεις σε άτομα με αιματολογικά προβλήματα. Η προσβολή της εγκύου από τον ιό σημαίνει θάνατο εμβρύου στο 1-9%. Έχει επίσης ενοχοποιηθεί για μύλη κύηση σε προσβολή της εγκύου στο 2ο τρίμηνο. Η διάγνωση γίνεται από την κλινική εικόνα, τον άμεσο ανοσοφθορισμό και την PCR. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει φαρμακευτικό εξάνθημα, πλιακό έγκαυμα, ιογενείς λοιμώξεις και αγγειΐτιδα. Η νόσος αυτοπεριορίζεται και τα παιδιά δύναται να επιστρέψουν στο σχολείο όταν εμφανισθεί το εξάνθημα. Στον πίνακα 3 γίνεται αναφορά στα κλινικά προβλήματα από τον ιό ParvovirusB19.

ΑΙΦΝΙΔΙΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Το αιφνίδιο εξάνθημα είναι το συχνότερο ιογενές εξάνθημα. Τα παιδιά μετά τα 3 έτη είναι 75% οροθετικά. Οφείλεται κυρίως στο HHV-6 και σε μικρό ποσοστό στο HHV-7. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινι-

Πίνακας 3

Κλινικά προβλήματα από τον ιό ParvovirusB19

A. Ασυμπτωματική λοίμωξη

B. Εξανθήματα

- 5η νόσος
- Σύνδρομο βλαυδοπορφυρικό γαντιών – καλτσών
- Ασύμμετρο εξάνθημα καμπτικών επιφανειών
- Εξάνθημα κορμού (bathing trunk)
- Πετεχειώδη εξανθήματα

Διάφορα

- Αρθρίτιδα 8% - 10%
- Παροδική απλαστική κρίση
- Χρόνια αναιμία
- Αγγειΐτιδα
- Νευρολογική νόσος

κή εικόνα, στα Ab-IgM και στην PCR. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πυρετό 3-5 ημερών και μετά ακολουθεί κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες ρόδινο εξάνθημα που ξεκινά στον αυχένα και επεκτείνεται στα άκρα και στο πρόσωπο. Υπάρχει και ενάνθημα με ερυθριματώδεις βλατίδες σε υπερώα και σταφυλή (Nagayamaspots). Το εξάνθημα διαρκεί 1-2 ημέρες. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται φαρμακευτικά εξανθήματα και ιογενείς λοιμώξεις (αδενοϊοί, εντεροϊοί, ιλαρά, ParvoB19). Για θεραπεία αρκούν αντιπυρετικά και ψυχρά επιθέματα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ PPGSS

Πρόκειται για το βλατιδοπορφυρικό σύνδρομο «γαντιών – καλτσών», που περιγράφηκε το 1990 (Harms). Οφείλεται κυρίως στο Parvo-B19 αλλά και στους CMV, EBV. Μετά από επώαση 5-10 ημέρες εμφανίζεται ένα κνησμώδες ερυθριματοβλατι δώδες εξάνθημα με σαφή όρια σε άκρα, χέρια – πόδια. Στη διαφορική διάγνωση είναι το πολύμορφο ερύθημα και η νόσος Kawasaki. Η θεραπεία είναι συμπτωματική υποστήριξη.

ΝΟΣΟΣ ΧΕΙΡΟΣ - ΠΟΔΟΣ - ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Σύνδρομο μεταδοτικό από εντεροϊούς με ελκώσεις στη στοματική κοιλότητα και φυσαλιδώδες εξάνθημα στις παλάμες και τα πέλματα. Αφορά παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών. Μετά από επώαση 4-6 ημερών εμφανίζεται το εξάνθημα και το ενάνθημα. Η μετάδοση γίνεται με άμεση επαφή 2 ημέρες πριν έως 2 ημέρες μετά το εξάνθημα. Οφείλεται κυρίως στους Coxsackie A16 (A₂, A₅, A₉, A₁₀) και στον εντεροϊό 71, ο οποίος δεν είναι συχνός, αλλά προ 10ετίας προξένησε επιδημία με θανάτους στην Ασία. Η διάγνωση γίνεται από την κλινική εικόνα, τα αντισώματα του ιού και την καλλιέργεια από σιέλο ή κόπρανα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πρόδρομα συμπτώματα αδιαθεσίας και πυρετού και ακολουθεί το εξάνθημα με επώδυνες εξελκώσεις στο στόμα και παράλληλα ή λίγο μετά το χαρακτηριστικό φυσαλιδώδες εξάνθημα σε πέλματα, παλάμες, δάκτυλα, όνυχες (ονυχομάδεση). Η επούλωση γίνεται σε 7-10 ημέρες. Συνυπάρχει διάρροια και περιστασιακά διόγκωση λεμφαδένων. Η διασπορά του εξανθήματος στον κορμό είναι σπάνια. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται η ερπητική ουλοστοματίτιδα, η νόσος Behcet, η αφθώδης στοματίτιδα, το πολύμορ-

φο εξάνθημα και η ακροφλυκταίνωση. Η πρόγνωση είναι καλή. Σπάνια έχουμε επιπλοκές όπως μυοκαρδίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και άσπιτη εγκεφαλίτιδα. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιπυρετικά, υψηλή δόση βιταμίνης Α, αντιβιοτικά σε επιμολύνσεις και απομόνωση του ασθενούς 7 ημέρες από την εμφάνιση του εξανθήματος.

ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΕΝΤΕΡΟΪΟΥΣ

Εκτός της νόσου χειρός – ποδός – στόματος, η ομάδα των εντεροϊών προκαλούν και άλλα εξανθήματα και ενανθήματα, όπως την ερπητική κυνάχη (CoxsackieA1 B), την πορφυρά Henoch-Schonlein (CoxsackieB1), το εξάνθημα δίκην ζωστήρα με νευροτομιακή κατανομή φυσαλίδων (Echo 6), την εξανθηματική αγγειομάτωση (Echo 3,6) και το εμπύρετο πετεχειώδες εξάνθημα (Echo 9,3). Η πλειοψηφία των ως άνω εξανθημάτων έχουν καλή πρόγνωση και εμφανίζονται σε νεαρά παιδιά κυρίως καλοκαίρι και φθινόπωρο.

ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΟ ΠΛΑΓΙΟΘΩΡΑΚΙΚΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Το ιογενές αυτό εξάνθημα έχει περιγραφεί το 1992 από τους Bodemer, deProst. Εμφανίζεται κυρίως χειμώνα και άνοιξη. Κλινικά εμφανίζει βλατίδες, εκζεματικές βλάβες και είναι ιλαροειδές σε κυκλοτερή διάταξη. Εντοπίζεται σ' ένα πλαγιοθωρακικό τοίχωμα και την αντίστοιχη μασχάλη. Συνοδεύεται από κνησμό στο 50% των περιπτώσεων. Αφήνει δε απολέπιση στη φάση επούλωσης. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται τα νοσήματα: ατοπική δερματίτιδα, ροδόχρους πιτυρίαση και μυκητιάσεις κορμού. Έχουν απομονωθεί στις βλάβες οι ιοί: Adenovirus, Parainfluenza virus. Οι βλάβες υποχωρούν αυτόματα σε διάστημα 3-4 εβδομάδων. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και η πρόγνωση άριστη.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ GIANOTTI - CROSTI

Πρόκειται για σπάνια βλατιδώδη ακροδερματίτιδα που αφορά την πρώιμη παιδική ηλικία. Στην αιτιολογία περιλαμβάνονται οι ιοί: HBV (Μεσόγειο), EBV, Parvovirus B19, Coxsackie A16, Parainfluenza και ο CMV. Η διάγνωση βασίζεται στην ιστοπαθολογική εξέταση, στις αιματολογικές/βιοχημικές εξετά-

Πίνακας 4	Εξανθήματα τροπικών ιών			
	Αιθονίτις	Γεωγραφική κατανομή	Επώαση	Κλινικά στοιχεία
	Ιός West Nile	Αφρική, Ευρώπη, Μέση Ανατολή	3-14 ημ.	Εγκεφαλίτιδα, 25% ερυθριματώδεις κηλίδες ή βλατίδες στα άκρα
	Zika	Αφρική, Ασία, Πολυνησία	3-12 ημ.	Πυρετός, κεφαλαλγία, ήπιο κηλιδώδες εξάνθημα κορμού - άκρων
	Ιαπωνική Εγκεφαλίτιδα	Ιαπωνία, Ρωσία, Νεπάλ	6-16 ημ.	Εγκεφαλίτιδα, ήπιο ερύθημα σε πρόσωπο, άνω άκρα, φεύγει με απολέπιση
	Ross River	Αυστραλία	5-15 ημ.	40% εξάνθημα σε παλάμες – πέλματα, χρόνια αρθραλγία

σεις (αύξηση μονοκυττάρων, διαταραχή ηπατικών ενζύμων). Κλινικά πρόκειται για μονόμορφο άκνησμο βλατιδώδες εξάνθημα ή βλατιδοφουσαλιδώδες που αφορά το πρόσωπο, τις εκτατικές επιφάνειες άκρων και τους γλουτούς. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται το ατοπικό έκζεμα, ο λειχήνας, το φαρμακευτικό εξάνθημα και η μολυσματική τέρμιθος. Το εξάνθημα επιμένει για αρκετούς μήνες και δεν χρήζει θεραπείας.

ΕΞΑΝΘΗΜΑ «ΓΡΙΠΗΣ»

Το εξάνθημα από ιούς της κοινής γρίπης είναι ασύνθηες. Κλινικά εμφανίζεται ως συρρέον κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού, άκρων, χωρίς συμμετοχή του προσώπου, των παλαμών και πέλματων. Ακολουθεί την πορεία της νόσου και δεν απαιτείται παρά μόνο υποστηρικτική θεραπεία. Συνήθως έχει ως αίτιο τα στελέχη A(H₁, N₁ – H₇, N₉).

ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΡΟΠΙΚΩΝ ΙΩΝ

Στο σημερινό κόσμο όπου τα σύνορα είναι ανοιχτά και λόγω των μαζικών μετακινήσεων του παγκόσμιου πληθυσμού έχουν εμφανισθεί ιογενή νοσήματα των τροπικών χωρών στο λεγόμενο δυτικό κόσμο. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα πιο σπουδαία απ' αυτά και στην Ελλάδα έχουν υπάρξει κρούσματα από τον ιό του Δυτικού Νείλου, με ξενιστή τον κοινό κώνωπα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ιοί ως υποκυττάριοι οργανισμοί περιέχουν

DNA ή RNA, ώστε μετά τη μεταφορά του γονιδιώματός τους μέσα στο ανθρώπινο κύτταρο και, στη συνέχεια, με τον πολλαπλασιασμό τους προκαλούν ιογενή νοσήματα που σε μεγάλο ποσοστό προσβάλλουν δέρμα και βλεννογόνους. Οι εξανθηματικές λοιμώξεις έχουν μεγάλη ποικιλία στην κλινική εικόνα. Οι στοιχειώδεις βλάβες, η κατανομή βλαβών, η φυσική πορεία του εξανθήματος συμβάλλουν στην τελική διάγνωση. Απαραίτητοι είναι οι εμβολιασμοί για όσες εξανθηματικές νόσους υπάρχουν, γιατί είναι ο μόνος ασφαλής τρόπος της προφύλαξης της κοινότητας. Παράλληλα, με την παγκόσμια μετακίνηση του γενικού πληθυσμού έχουν αναδειχθεί στην επιφάνεια και νέα ιογενή νοσήματα. Η συνεχής επαγρύπνηση των υγειονομικών υπηρεσιών κάθε χώρας και η συνεχής ενημέρωση συμβάλλουν στην καλύτερη αντιμετώπιση όλων αυτών των εξανθηματικών νόσων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατσαρού - Κάτσαρη Α., Κατσάμπα Α. Παιδοδερματολογία 2η έκδοση. Παρισιάνου Α.Ε. 2016.
2. Paller A, Mancini Az. Hurwitz clinical pediatric dermatology 4th έκδοση. Elsevier Saunders, 2011.
3. Kimberlin DW, Lin C-V, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex infections in acyclovir era. Pediatrics 2001;108: 223-9.
4. Waygoner – Fountain LA, Wetzel S, Grossman LB. Herpes simplex virus. Pediatr Rev 2004;25:86-93.
5. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet infect Dis 2004; 4:26-33.
6. Marin M, Zhang JX, Seward IF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program Pediatrics 2011 Aug;128.
7. Wu Qs, Lin JY, Wang L. Effectiveness of varicella vaccine as post – exposure prophylaxis during a varicella outbreak in China. Int J Infect Dis. 2017; 28:1201-12.

8. Hill HA, Elam – Evans LD, Yankey D et al. Vaccination coverage among children. Aged 19-35 months, USA 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2017; 66:1171-1177.
9. Centers for Disease Control and prevention (CDC) . Progress toward measles elimination – Japan 1999 – 2008 . *Mortal Wkly Rep*. 2008. Sep 26;57:1049-52.
10. Rasian R., Chams D, Chams N. et al. Re – Emerging Vaccine – Preventable Diseases in War Affected people of the Eastern Mediterranean Region *Front Public health* 2017; 5:283.
11. Upadhyayula PS, Yang J, Yue JK et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis of the brainstem as a Clinical Entity. *Med Sci (Basel)* 2017;5(4).
12. Currie J, Davies L, Mc Carthy J et al. Measles outbreak linked to European B3 outbreaks Wales, United Kingdom 2017. *Euro Surveill* 2017; 44:467-72.
13. Turk Dayi H, Ozdemir M, Baykan M et al, Investigation of parvovirus B19 seroprevalence in various age groups in Central Anatolia region. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:467-72.
14. Lunardi C. Tinazzi E, Bason C et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008; 8(2):116-20.
15. Otters EF, Zafaronitis G, van der Valk et al. Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient with PNH. *Br J. Dermatol* 2014; 171(4): 208-10.
16. Bonvicini F, Bua G., Gallinella K. Parvovirus B19 infection in pregnancy – awareness and opportunities. *Curr Opin Virol* 2017; 27:8-14.
17. Soderlund – Venermo M. Clinical significance of parvovirus B19 DNA in cutaneous biopsies 13n *J. Dermatol* 2017; 177(4):900-1.
18. Ogunbile FY, Currie KL, Kassim A et al. History of parvovirus B19 infection is associated with silent cerebral infarcts. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Aug 17.
19. Korman AM, Alikham A, Kaffenbeyer BH. Viral exanthems: an update on laboratory testing. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:538-50.
20. Parra M, Alcalá A, Amorós C et al. Encephalitis associated with HHV-7. *Virol J* 2017; 14(1).Joi 10, 1186.
21. Ramdass P, Mallick S, Farten HF. Viral skin Diseases. *Prim care* 2015; 42(4):517-67.
22. Allmon A, Deane K, Martin KL. Common skin Rashes in Children *Am Fam Physician* 2015; 42(3):211-6.
23. Agut H, Bonnafus P, Gautheret – Degean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(2):313-5.
24. Friefen IJ, Resnick SD. Childhood exanthems. Old and new. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38:859-87.
25. Kuehnel NA, Thach S, Thomas D.G. Onychomadesis as a late complication of H-F-M Disease. *Pediatr Emery Care* 2017; 33(11) e122-e123.
26. Chenn WW, Yang ZB, Lian LS. Case report: Features of hand, foot and mouth disease in neonates. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(42),8307.
27. Neril, Sechi A, Leuzzi M et al. Hand- foot - mouth disease mimicking diaper dermatitis *Arch Dis Child*. 2017 Oct 5. pii 313874.
28. Vazquer – Osorio I, Mallo – Garcia S, Rodriguez – Diaz E et al. Parvovirus B19 infection presenting concurrently as papular – purpuric gloves – and – socks syndrome and bathing – trunk eruption. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(1):58-60.
29. Bilenchi R., De Paola M, Poggiali S et al. Papular – purpuric “gloves and socks” syndrome. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147(1):119-21.
30. Abdel – Latif Mel-A, Sugo E. Images in clinical medicine. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2010; 362(9):833.
31. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood. Part 2: Other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7(5):414-9.
32. Skowronski DM, Chambers C, Osei W et al. Case series of rash associated with influenza B. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015; 9(1):32.
33. Anukumar B, Peter S. Rash associated with influenza B virus infection. *Natl Med J India*. 2015; 26(3):186.
34. Agut H, Bonnafus P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(2):313-35.
35. Rossi SI, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med* 2010; 30:47-65.
36. Drago F, Ciccicarese G, Gasparini G et al. Contemporary infections exanthems: an update. *Future Microbiol* 2017; 12:171-93.

Αθήνηγογραφία: Γ. Ζαραφωνίτης

Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία»

Τηλ 210 7467005

Email: zarderm@yahoo.gr

Νεογνικά αιμαγγειώματα. Μέρος I - Επιδημιολογία, παθογένεση, κλινικά χαρακτηριστικά, επιπλοκές, σύνδρομα

Στεφανάκη Χρ. | Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Περίληψη

Το αιμαγγείωμα είναι ο πιο συχνός καλοήθης όγκος της βρεφικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από φάση αύξησης, σταθεροποίησης και υποστρόφης. Η παθογένεση του δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί, αλλά επικρατούν τρεις θεωρίες: της σωματική μετάλλαξης αρχέγονων κυττάρων, του εμβολισμού κυττάρων του πλάκουντα, και της υποξίας των ιστών. Κλασικά τα αιμαγγειώματα ταξινομούνται με βάση το βάθος τους στο δέρμα σαν επιφανειακά, εν τω βάθει και μικτά και με βάση την κατανομή τους σε εντοπισμένα, δερματομικού τύπου, αδιευκρίνιστα και πολυεστιακά. Συνήθως τα αιμαγγειώματα φθάνουν το μέγιστο μέγεθος στον 9ο μήνα και σχεδόν πάντα στον 12ο μήνα, με λίγες εξαιρέσεις. Περίπου το 12% των αιμαγγειωμάτων είναι προβληματικά και απαιτούν κάποιας μορφής αντιμετώπιση. Οι σημαντικότερες επιπλοκές των αιμαγγειωμάτων είναι: η εξέλκωση, οι λειτουργικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων και επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων, και η παραμόρφωση. Τα δερματομικού τύπου αιμαγγειώματα του προσώπου και της οσφυοειράς χώρας μπορεί να σχετίζονται με διάφορες ανωμαλίες στα πλαίσια συνδρόμων (PHACE, LUMBAR, SACRAL, PELVIS).

Neonatal Hemangiomas. Part I - Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Characteristics, Complications, Syndromes

Stefanaki Ch.

Summary

Hemangioma is the most common tumor in the neonatal period and is characterized by a proliferative phase, by a phase of growth arrest and regression. Pathogenesis of hemangioma has not been clarified but three scenarios are the most likely: somatic mutation of hemangioma stem cells, placental tissue embolization and tissue hypoxia. Typically hemangiomas are classified depending on their depth as superficial, deep and mixed and depending on their distribution as localized, segmental, intermediate and multifocal. In most hemangiomas growth is completed by the 9th month of age and almost always by the 12th month, with only few exceptions. Only 12% of hemangiomas are complicated and need some form of treatment. The most common complications of hemangiomas are ulceration, functional impairment, life-threatening situations and disfigurement. Segmental hemangiomas of the face and lumbosacral area may be associated with syndromes (PHACE, LUMBAR, SACRAL, PELVIS).

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Αιμαγγείωμα, δερματομικού τύπου, επιφανειακό, εντοπισμένο, εξέλκωση, επιπλοκές, PHACE

KEY WORDS • Hemangioma, segmental, superficial, localized, ulceration, complications, PHACE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τη νέα κατάταξη της ISSVA1 οι αγγειακές βλάβες διακρίνονται σε αγγειακούς όγκους και

αγγειακές δυσπλασίες (Πίνακας 1). Το νεογνικό αιμαγγείωμα αποτελεί το συχνότερο αγγειακό όγκο της βρεφικής ηλικίας. Εμφανίζεται τις πρώτες εβδομάδες της ζωής, στη συνέχεια αυξάνεται, σταθεροποιείται

Κατάταξη των αγγειακών ανωμαλιών σύμφωνα με την ISSVA

Αγγειακοί όγκοι**Καλοήθειες**

Συγγενές αιμαγγείωμα

- Γρήγορα υποστρέφον (RICH)
- Μη υποστρέφον (NICH)
- Μερικά υποστρέφον (PICH)

Θυσανοειδές αγγείωμα

Ατρακτοειδές αιμαγγείωμα

Επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα

Πυογόνο κοκκίωμα

Άλλα

Τοπικά επιθετικοί ή οριακής κακοήθειας

Αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Karosi

Δικτυωτό αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Θηλώδες ενδολεμφικό αγγειοενδοθηλίωμα

Όγκος Dabska

Συνδυασμένο αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Σάρκωμα Karosi

Άλλα

Κακοήθειες

Αγγειοσάρκωμα

Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Άλλα

Αγγειακές δυσπλασίες**Απλές**

CM

VM

LM

AVM

Αρτηριοφλεβώδης φίστουλα

Συνδυασμένες**Ανάλογα με τον τύπο του αγγείου*****Σχετιζόμενες με σύνδρομα**

CM: τριχοειδική δυσπλασία, VM: φλεβική δυσπλασία, AVM: αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία, LM: λεμφική δυσπλασία
 *Σχόλιο: αυτές οι αγγειακές ανωμαλίες γενικά προσβάλλουν φλέβες, αρτηρίες και λεμφικά αγγεία μεγαλύτερης διαμέτρου που συχνά εντοπίζονται κεντρικά. Προέρχονται από ανωμαλίες στην προέλευση, πορεία, αριθμό, μήκος, διάμετρο (απλασία, υποπλασία, εκτασία/ανεύρυσμα) αγγείων ή βαλβίδων. Οι αρτηριοφλεβώδεις φίστουλες και η παραμονή εμβρυοειδών αγγείων συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την κατηγορία

και τέλος υποστρέφει. Αντίθετα οι αγγειακές δυσπλασίες είναι παρούσες κατά τη γέννηση και αυξάνονται αναλογικά με την αύξηση του παιδιού.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ/ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η επίπτωση του νεογνικού αιμαγγειώματος σε τελειόμηνα νεογνά υπολογίζεται σε 4.5%,² ενώ αυξάνεται όσο μειώνεται το σωματικό βάρος και ο χρόνος κύησης. Για κάθε 500gr μείωσης του βάρους γέννησης ο κίνδυνος για εμφάνιση αιμαγγειώματος αυξάνεται κατά 40%.^{3,4} Έτσι το ποσοστό των πρόωρων νεογνών, βάρους γέννησης <1000gr που εμφανίζουν νεογνικό αιμαγγείωμα ανέρχεται στο 23%.⁵ Κυρίως προσβάλλονται νεογνά καυκάσιας φυλής, ενώ η αναλογία θηλέων: αρρένων νεογνών υπολογίζεται σε

2.3-2.9:1.⁶ Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το οικογενειακό ιστορικό νεογνικών αιμαγγειωμάτων σε πρώτου βαθμού συγγενή και οι επιπλοκές της κύησης, όπως η εκλαμψία και οι ανωμαλίες του πλακούντα (πρόπτωση πλακούντα, παθολογική έκφυση ομφαλίου λώρου).^{2,4,7} Άλλοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται οι πολλαπλές κυήσεις, η αυξημένη ηλικία της μητέρας και η εξωσωματική γονιμοποίηση.^{2,7}

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η παθογένεση του νεογνικού αιμαγγειώματος δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί, καθώς δεν έχουν αποσαφηνιστεί οι παράγοντες που πυροδοτούν την έναρξη των φαινομένων της απορρύθμισης της αγγειογένεσης και της διαμόρφωσης των αγγείων. Τρεις θεωρίες επικρατούν για την παθογένεση του αιμαγγει-

ώματος, αλλά καμία θεωρεία δεν επαρκεί για να περιγράψει όλα τα φαινόμενα που χαρακτηρίζουν το νεογνικό αιμαγγείωμα.

Σύμφωνα με την πρώτη θεωρεία το αιμαγγείωμα προέρχεται από *σωματική μετάλλαξη των αρχέγονων κυττάρων του* (stem cells) και από αυξημένη έκφραση του υποδοχέα VEGFR. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα αιμαγγείωματα προέρχονται από CD34+/ CD133+ ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPC, stem cells του αιμαγγείωματος),^{8,9} τα οποία είναι ικανά να διαφοροποιούνται σε GLUT1+ ενδοθηλιακά κύτταρα και αργότερα κατά τη φάση υποστρωφής του αιμαγγείωματος σε λιποκύτταρα.⁹ Διαμεσολαβητές των EPC και της αγγειογένεσης (VEGF-A, hypoxia inducible factor, HIF1-a) είναι αυξημένοι στα αιμαγγείωματα.^{10,11}

Σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρεία, τα αιμαγγείωματα προέρχονται από *εμβολισμό κυττάρων του πλακούντα*, καθώς οι ιστοχημικοί δείκτες που χαρακτηρίζουν τα αιμαγγείωματα (GLUT1, Lewis Y, FcR3, merosin) χαρακτηρίζουν επίσης και τα κύτταρα του πλακούντα.¹² Η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από την παρόμοια εξέλιξη που παρουσιάζουν τα αιμαγγείωματα και ο πλακούντας: γρήγορη αύξηση και αργή υποστρωφή. Περιπτώσεις νεογνικής αιμαγγειώματωσης που σχετίζονται με χοριαγγείωμα (αιμαγγείωμα του πλακούντα) ενισχύουν αυτήν την υπόθεση.¹³

Σύμφωνα με την τρίτη θεωρεία η υποξία των ιστών μπορεί να αποτελεί το ερέθισμα για τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Καταστάσεις που σχετίζονται με υποξία (προωρότητα, ανωμαλίες του πλακούντα, χαμηλό βάρος γέννησης, αυξημένη ηλικία της μητέρας) αποτελούν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμαγγείωματος. Η διέγερση και ο πολλαπλασιασμός των EPC προκαλείται από τον HIF-1a.

Το πιο πιθανό σενάριο είναι ότι το στρες της υποξίας των ιστών πυροδοτεί την υπερέκφραση αγγειογενετικών παραγόντων όπως του VEGF μέσω της οδού του HIFa (hypoxia inducible factor a).^{14,15} Σε απάντηση στην υπερέκφραση του VEGF, πολυδύναμα κύτταρα (stem cells) τα οποία εκφράζουν CD133, τα οποία βρίσκονται φυσιολογικά στο εμβρυϊκό δέρμα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ανώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα (τα οποία εκφράζουν CD31) αλλά και περικύτταρα (τα οποία εκφράζουν SMA), δενδριτικά κύτταρα (εκφράζουν τον παράγοντα XIIIa) και μεσεγχυματικά κύτταρα με δυνατότητα ανάπτυξης λιπώδους ιστού.¹⁶

Κατά την αυξητική φάση του αιμαγγείωματος τα ενδοθηλιακά κύτταρα κυριαρχούν, δημιουργώντας συγκυτιακές μάζες, χωρίς διαμορφωμένη αγγειακή

Πίνακας 2

Ταξινομηση αιμαγγειωμάτων

Τύπος-βάθος

- Επιφανειακά
- Εν τω βάθει
- Μικτά

Κατανομή

- Δερματομικού τύπου
- Εντοπισμένα
- Αδιευκρίνιστα
- Πολυεστιακά

αρχιτεκτονική. Αργότερα δομές τύπου τριχοειδών με αυλό οργανώνονται σε πολύστιβες δομές που περιλαμβάνουν ενδοθηλιακά κύτταρα και περικύτταρα. Μετά το 3ο έτος της ηλικίας, οι αυλοί των τριχοειδών στενεύουν και αντικαθίστανται από ινολιπώδη ιστό.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ταξινομηση

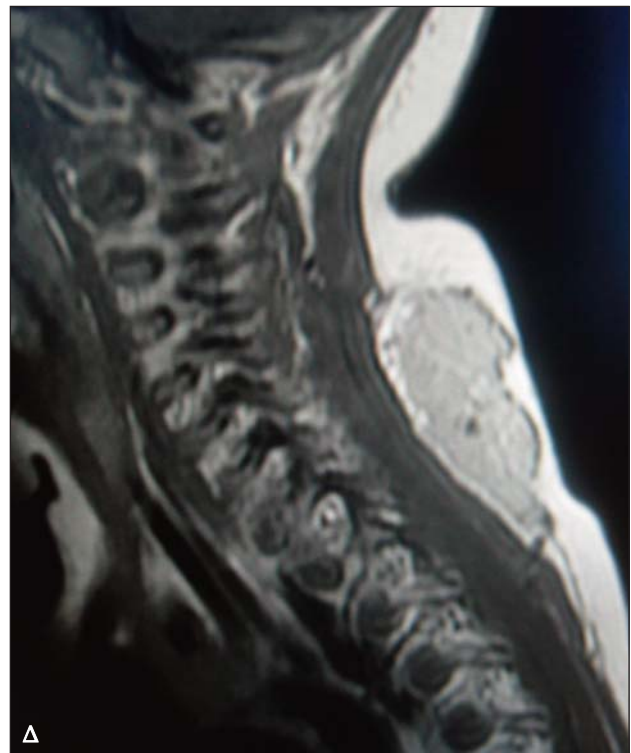
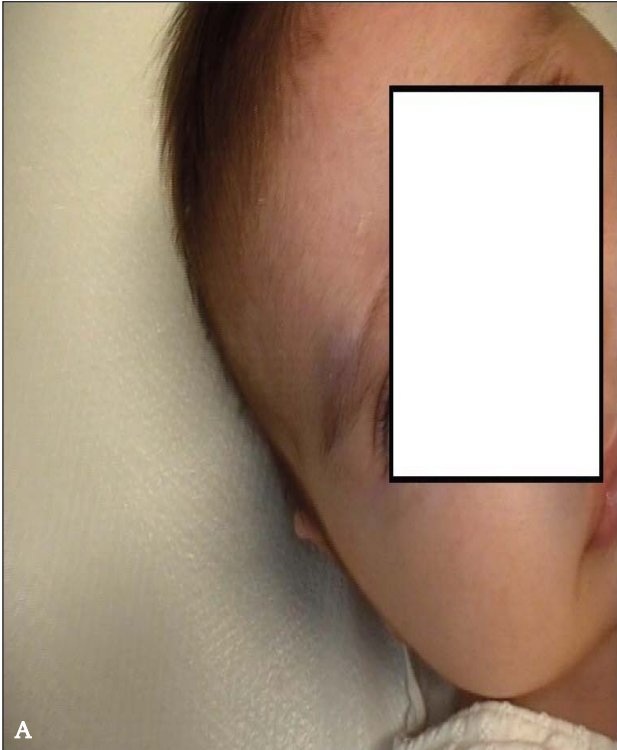
Κλασικά τα αιμαγγείωματα ταξινομούνται με βάση το βάθος τους στο δέρμα σαν επιφανειακά, εν τω βάθει και μικτά¹⁷⁻¹⁹ (Πίνακας 2). Τα επιφανειακά αιμαγγείωματα εμφανίζονται σαν έντονα ερυθρές πλάκες ή βλατίδες ή οζίδια (Εικόνα 1). Τα εν τω βάθει



Εικόνα 1 – Επιφανειακό αιμαγγείωμα στην παρεΐα του παιδιού.

τυπικά επεκτείνονται στο εν τω βάθει χόριο και υποδόριο και εμφανίζονται σαν ιώδη ή χρώματος δέρματος οζίδια (Εικόνα 2Α-Δ). Τα μικτά αιμαγγειώματα

παρουσιάζουν χαρακτηριστικά τόσο των επιφανειακών όσο και των εν τω βάθει και συχνά παρουσιάζονται σαν ερυθρές πλάκες υπερκείμενες ενός ιώ-



Εικόνα 2 – Α. Εν τω βάθει αιμαγγείωμα προσώπου. Β. Εν τω βάθει αιμαγγείωμα προσώπου. Γ. Εν τω βάθει αιμαγγείωμα ράχης. Δ. Μαγνητική τομογραφία του εν τω βάθει αιμαγγειώματος ράχης.

δους οξειδίου (Εικόνα 3). Μια άλλη ταξινόμηση των αιμαγγειωμάτων που φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία είναι με βάση την κατανομή τους, σύμφωνα με την οποία τα αιμαγγειώματα ταξινομούνται σε εντοπισμένα, δερματομικού τύπου, αδιευκρίνιστα και πολυεστιακά.^{18,19,20} Τα εντοπισμένα αιμαγγειώματα είναι σαφώς περιγεγραμμένα, στρογγυλά ή σχήματος οβάλ και δίνουν την εντύπωση ότι αυξάνονται από ένα και μόνο σημείο. Αντίθετα τα δερματομικού τύπου έχουν γεωγραφικό σχήμα και αφορούν μια ευρύτερη ανατομική περιοχή ή μια δεδομένη αναπτυξιακή ζώνη. Η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο τύπων είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς τα δερματομικού τύπου έχουν αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών και συχνά σχετίζονται με αναπτυξιακές ανωμαλίες, αλλά δεν είναι πάντα εύκολη. Το μεγαλύτερο μέγεθος των δερματομικών αιμαγγειωμάτων συχνά τετραπλάσιο των εντοπισμένων βοηθά στην αναγνώριση τους.¹⁹ Τα αιμαγγειώματα μπορεί να εμφανιστούν οπουδήποτε στο σώμα, αλλά είναι συχνότερα στην κεφαλή και στον τράχηλο. Έχει βρεθεί ότι τα δερματομικού τύπου αιμαγγειώματα του προσώπου ακολουθούν συγκεκριμένα μοτίβα, προσβάλλοντας γνωστές εμβρυϊκές ζώνες.^{19,21}

Υπάρχουν περιπτώσεις αιμαγγειωμάτων που δεν μπορούν να χαρακτηριστούν σαν εντοπισμένα ή δερματομικά, καθώς η μορφολογία τους είναι ενδιάμεση και αυτά ονομάζονται αδιευκρίνιστα.

Σε ορισμένα βρέφη μπορεί να παρατηρηθούν περισσότερα του ενός, τουλάχιστον 5-10, μικρά, εντοπισμένα, συνήθως μονόμορφα αιμαγγειώματα και αυτά ονομάζονται πολυεστιακά.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Πριν την κλασική εμφάνιση των αιμαγγειωμάτων μπορεί να προηγηθούν κάποιες πρόδρομες βλάβες σε ποσοστό που φτάνει το 65%, που είτε είναι παρούσες στη γέννηση είτε εμφανίζονται νωρίς

Εικόνα 4 – Επιφανειακό αιμαγγείωμα σε φάση αύξησης.



Εικόνα 3 – Μικτό αιμαγγείωμα με υποστροφή του επιφανειακού στοιχείου.

στη νεογνική περίοδο, τύπου υπόχρωμης κηλίδας ή τύπου εκχύμωσης με τπλεγγαιεκτασίες ή τύπου εντοπισμένων τπλεγγαιεκτασιών.²²

Η φυσική εξέλιξη των αιμαγγειωμάτων χαρακτηρίζεται από μία αρχική αυξητική φάση, την οποία ακολουθεί φάση σταθεροποίησης και μετά φάση υποστροφής. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών της ζωής συνήθως όλα τα αιμαγγειώματα διπλασιάζουν το μέγεθος τους (Εικόνα 4) και τα νεώτερα δεδομένα δείχνουν ότι η πιο δυναμική αύξηση συμβαί-



νει μέσα στις πρώτες 5,5 έως 7,5 εβδομάδες της ζωής.²² Τα περισσότερα αιμαγγειώματα αποκτούν το 80% του τελικού τους όγκου μέσα στους πρώτους 3-5 μήνες, παρόλο που στα εν τω βάθει και δερματομικά η αυξητική φάση μπορεί να διαρκεί πολύ περισσότερο.²³ Συνήθως τα αιμαγγειώματα λαμβάνουν το μέγιστο μέγεθος στον 9^ο μήνα και σχεδόν πάντα στον 12^ο μήνα, παρόλο που υπάρχουν αναφορές για αιμαγγειώματα που αυξάνονται μέχρι το 2^ο έτος της ζωής.²⁴ Τα αιμαγγειώματα που σημειώνουν παρατεταμένη αυξητική φάση συνήθως είναι ευμεγέθη, δερματομικού τύπου ή αδιευκρίνιστα με εν τω βάθει στοιχείο.²⁴ Μετά την αυξητική φάση το αιμαγγείωμα σταθεροποιείται και ακολουθεί η υποστροφή του που συνήθως διαρκεί για αρκετά χρόνια, αλλά η πιο σημαντική υποστροφή παρατηρείται μεταξύ του 1^{ου} και 4^{ου} έτους της ζωής.²⁰ Στην αυξητική φάση τα αιμαγγειώματα είναι συμπαγή, όχι ευπίεστα, ενώ γίνονται πιο μαλακά και ευπίεστα όσο υποστέφουν (Εικόνα 5).²⁵ Κατά την έναρξη της υποστροφής συνήθως παρατηρείται μεταβολή του χρώματος από ερυθρό σε ιώδες ή γκριζό. Ο κύκλος της αύξησης είναι δυναμικός και μέσα στο ίδιο αιμαγγείωμα μπορεί να παρατηρείται κεντρικό γκριζάρισμα και υποστροφή ενώ η περιφέρεια να εξακολουθεί να αυξάνεται. Παραδόξως, ορισμένα αιμαγγειώματα παρουσιάζουν ελάχιστη αύξηση και παραμένουν επίπεδα και συνήθως έχουν την όψη δικτύου. Συνήθως η υποστροφή ολοκληρώνεται μέχρι το 4^ο έτος της ζωής στο 90%

των περιπτώσεων, αλλά στις εν τω βάθει βλάβες μπορεί να ολοκληρωθεί στο 7^ο ή 8^ο έτος της ζωής.²⁴

Μετά την υποστροφή τους τα αιμαγγειώματα αφήνουν υπολειπόμενες βλάβες σε ποσοστό που φτάνει το 70%.²⁴ Οι υπολειπόμενες βλάβες μπορεί να είναι υπλαγγειεκτασίες (Εικόνα 6), ινολιπώδης ιστός με χαλαρότητα δέρματος λόγω της καταστροφής του ελαστικού ιστού (Εικόνα 7) ή ουλές ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εξελκωμένων αιμαγγειωμάτων.²⁴

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Τα περισσότερα αιμαγγειώματα ακολουθούν μία καλοήγη πορεία και δεν απαιτούν θεραπεία, παρά μόνο τακτική παρακολούθηση. Όμως περίπου το 12% των αιμαγγειωμάτων είναι προβληματικά και απαιτούν κάποιας μορφής αντιμετώπιση, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 25% για αιμαγγειώματα που παρακολουθούνται σε ειδικά κέντρα αναφοράς.²⁶ Ειδικά για τα αιμαγγειώματα δερματομικού τύπου η πιθανότητα να προκαλέσουν επιπλοκές αυξάνεται κατά 11 φορές.²⁶ Το αυξημένο μέγεθος του αιμαγγειώματος και η εντόπιση στο πρόσωπο σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα προβλημάτων. Ο συχνότερος λόγος που ένα παιδί λαμβάνει θεραπεία είναι ο κίνδυνος παραμόρφωσης. Στην πράξη η απόφαση για το αν ένα παιδί με αιμαγγείωμα θα ξεκινήσει θεραπεία βασίζεται στο μέγεθος, την εντόπιση, τον τύ-



Εικόνα 5 – **A.** Επιφανειακό αιμαγγείωμα. **B.** Υποστροφή του ίδιου αιμαγγειώματος.



Εικόνα 6 – Υπολειπόμενες ευρυαγγείες μετά την υποστροφή αιμαγγειώματος.

πο, το βαθμό αύξησης και την πιθανότητα μελλοντικής αύξησης του αιμαγγειώματος. Το πόσο απότομη είναι η γωνία του αιμαγγειώματος σε σχέση με το δέρμα είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τις υπολειπόμενες βλάβες μετά την υποστροφή. Ένα αιμαγγείωμα με μεγάλη γωνία



Εικόνα 7 – Υπολειπόμενος ινολιπώδης ιστός μετά των υποστροφή αιμαγγειώματος.

έχει μεγαλύτερη πιθανότητα μετά την υποστροφή του να αφήσει υπολειπόμενο ινολιπώδη ιστό ή ανετοδερμία.²⁵ Παρόλα αυτά κι ένα αιμαγγείωμα με μικρή γωνία μπορεί να αφήσει αφού υποστρέψει τηλεγγειεκτασίες και ρυτίδωση στο δέρμα.²⁰

Οι σημαντικότερες επιπλοκές των αιμαγγειωμάτων είναι: η εξέλκωση, οι λειτουργικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων και επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων, και η παραμόρφωση.

Εξέλκωση

Αποτελεί τα συχνότερη επιπλοκή και παρουσιάζεται γενικά στο 10% των αιμαγγειωμάτων, ενώ σε υψηλότερο ποσοστό (15-25%) στα αιμαγγειώματα που παρακολουθούνται σε κέντρα αναφοράς λόγω παραπομπής.^{27,28} Η εξέλκωση εμφανίζεται κατά την αυξητική φάση του αιμαγγειώματος συνήθως μεταξύ 4ου-8ου μήνα της ζωής.⁶ Ένα χρήσιμο κλινικό σημείο που μας προειδοποιεί ότι μπορεί το αιμαγγείωμα να εξέλκωθεί είναι μια λευκωπή απόχρωση που αποκτά η επιφάνεια του αιμαγγειώματος.²⁷ Η αιτία της εξέλκωσης δεν είναι γνωστή, αλλά τα αιμαγγειώματα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εξέλκωσης είναι τα ευμεγέθη, τα γρήγορα αναπτυσσόμενα και αυτά που εντοπίζονται σε περιοχές με τριβή και διαβροχή.²⁷⁻²⁹ Θέσεις όπως η περιστοματική χώρα, η περιγεννητική περιοχή, και ο τράχηλος παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι 50% των αιμαγγειωμάτων της περιγεννητικής χώρας, 30% του χείλους και 25% του τραχήλου εξελκωνονται.²⁷ Τα εξελκωμένα αιμαγγειώματα μπορεί σπάνια να αιμορραγήσουν ή να επιμολυνθούν, αλλά το κύριο πρόβλημα που δημιουργούν είναι ο πόνος.

Αιμαγγειώματα που απειλούν τη ζωή

Δύο περιπτώσεις αιμαγγειωμάτων μπορεί να απειλήσουν τη ζωή: του γενείου καθώς σχετίζονται με υπογλωττιδικά και μπορεί να προκαλέσουν ασφυξία και τα πολύ ευμεγέθη ή του ήπατος, καθώς μπορεί να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Η προσβολή του ήπατος μπορεί να σχετίζεται με πολυεστιακά αιμαγγειώματα.

Τα πολυεστιακά αιμαγγειώματα συνήθως μεταξύ 5-10 μπορεί να σχετίζονται με συστηματική προσβολή η οποία παλιότερα οριζόταν σαν διάχυτη νεογνική αιμαγγειωμάτωση. Συνήθως προσβάλλεται το ήπαρ, αλλά μπορεί να προσβάλλεται και το γαστρεντερικό, οι πνεύμονες ή το ΚΝΣ.⁶

Τα ηπατικά αιμαγγειώματα μπορεί να είναι εντοπιζόμενα (27% των περιπτώσεων), πολυεστιακά (57%) ή διάχυτα (16%).^{30,31} Τα εστιακά ηπατικά αιμαγγειώματα συνήθως δεν σχετίζονται με αιμαγγειώματα στο δέρμα και είναι μεμονωμένο εύρημα, ενώ κατά κανόνα ανήκουν στην κατηγορία των γρήγορα υποστρεφόμενων συγγενών αιμαγγειωμάτων GLUT1- (RICH) και υποχωρούν μέσα σε λίγους μήνες. Αντίθετα, τα πολεστιακά και τα διάχυτα ηπατικά αιμαγγειώματα είναι κλασσικά GLUT1+ αιμαγγειώματα και τα πρώτα σχετίζονται με δερματικά αιμαγγειώματα σε ποσοστό 77% ενώ τα διάχυτα σε ποσοστό 55%.³¹ Όλα τα διάχυτα ηπατικά αιμαγγειώματα και 21% των πολεστιακών ηπατικών αιμαγγειωμάτων επιπλέκονται από υποθυροειδισμό, λόγω της παραγωγής δειοδινάσης της ιωδοθυρονίνης (iodothyronine deiodinase).³¹ Το υψηλό ποσοστό θνητότητας που αναφερόταν παλιότερα στα διάχυτα ηπατικά αιμαγγειώματα πιθανότατα αντιστοιχεί σε μία άλλη οντότητα τη πολυεστιακή λεμφαγγειοενδοθηλιωμάτωση με θρομβοκυτταροπενία.³²

Παρόλο που υπάρχουν αναφορές για συμμετοχή του γαστρεντερικού σε περιπτώσεις πολυεστιακών αιμαγγειωμάτων, στην πραγματικότητα αυτή η εντόπιση περισσότερο σχετίζεται με δερματομικά αιμαγγειώματα.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Περιοφθαλμικά

Τα περιοφθαλμικά αιμαγγειώματα είναι εξαιρετικά προβληματικά, καθώς μπορεί να παρεμποδίζουν την όραση και να προκαλέσουν μόνιμη αμβλυωπία, αστιγματισμό και στραβισμό. Επιπλέον μπορεί να επεκτείνονται οπισθοβολβικά και προκαλέσουν πρόπτωση του οφθαλμού και βλάβη του οπτικού νεύρου από πίεση.³³

Ωτός

Τα αιμαγγειώματα του ωτός μπορεί να αποφράξουν τον ακουστικό πόρο και να προκαλέσουν διαταραχές της ακοής.

Χειρός/ποδός- τραχήλου

Τα ευμεγέθη χειρός ή ποδός μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα κινητικότητας, ενώ τα ευμεγέθη αιμαγγειώματα του τραχήλου μπορεί να προκαλέσουν ραιβόκρανο θέσης.⁶

ΔΥΣΜΟΡΦΙΕΣ

Σαν γενικός κανόνας αιμαγγειώματα που εντοπίζονται κεντροπροσωπικά μπορεί να προκαλέσουν μόνιμη παραμόρφωση. Ειδικά, τα αιμαγγειώματα της ρινός μπορεί να προκαλέσουν νέκρωση του ρινικού χόνδρου και μόνιμη δυσμορφία τύπου Syrago. Τα αιμαγγειώματα του χείλους συχνά εξελκώνονται, δημιουργούν προβλήματα σίτισης και αναπνοής, αφήνουν ουλές και υποχωρούν ατελώς. Τα εν τω βάθει στην παρωτιδική χώρα είναι συνήθως ευμεγέθη και υποχωρούν ατελώς.⁶ Τα αιμαγγειώματα του στήθους στα κορίτσια μπορεί να έχουν μόνιμες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του μαστού και να δημιουργήσουν σοβαρό αισθητικό πρόβλημα.

Δερματομικού τύπου αιμαγγειώματα

Τα δερματομικού τύπου αιμαγγειώματα του προσώπου και της οσφουοειράς χώρας μπορεί να σχετίζονται με διάφορες ανωμαλίες. Τα ευμεγέθη αιμαγγειώματα >5 cm του προσώπου μπορεί να σχετίζονται με το σύνδρομο RHACE, στο οποίο παρατηρούνται ανωμαλίες εκτός του δέρματος, του εγκεφάλου, των οφθαλμών, της καρδιάς, των αγγείων και του στέρνου. Αποτελεί ένα ακρωνύμιο όπου P= ανωμαλίες οπισθίου κρανιακού βόθρου, H= αιμαγγείωμα προσώπου, A= αρτηριακές ανωμαλίες, C= καρδιακές ανωμαλίες, E= οφθαλμολογικές S= δισχιδές στέρνο ή υπεροφθαλμική σχισμή. Όλα τα νεογνά με δερματομικό αιμαγγείωμα του προσώπου πρέπει να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία και μαγνητική αγγειογραφία, καθώς οι ανωμαλίες του εγκεφάλου και των αγγείων του εγκεφάλου είναι οι συχνότερες (72-94%).²⁰ Υψηλότερη είναι η πιθανότητα για ανωμαλίες του εγκεφάλου σε αιμαγγείωμα του 1ου ή 3ου κλάδου του τριδύμου, (30% των νεογνών εμφανίζουν προσβολή).⁶ Υπάρχουν περιπτώσεις συνδρόμου RHACE χωρίς αιμαγγείωμα του προσώπου, όπου το δερματομικό αιμαγγείωμα εντοπίζεται στον άνω κορμό ή άνω άκρο.³⁴ Αγγειακές ανωμαλίες που παρατηρούνται συχνά στο σύνδρομο RHACE είναι απλασία, ανώμαλη πορεία ή στένωση των εγκεφαλικών αρτηριών, καθώς και του αορτικού τόξου.^{35,36} Αρκετές περιπτώσεις ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων έχουν αναφερθεί σε παιδιά με σύνδρομο RHACE.³⁷ Η συχνότερη δομική ανωμαλία του εγκεφάλου είναι η υποπλασία του οπισθίου κρανιακού βόθρου.²⁰ Μόνιμες νευρολογικές διαταραχές μπορεί να προκύψουν, όπως αναπτυξιακές ανωμαλίες, σπασμοί, κεφαλαλγίες, και νευρολογικά προ-

βλήματα. Προσβολή των οφθαλμών παρατηρείται σε ποσοστό 7-17% των παιδιών με PHACE με κύριες εκδηλώσεις υποπλασία του οπτικού νεύρου, αγγειακές ανωμαλίες του οφθαλμού, κολόβωμα, ενώ κατά δεύτερο λόγο καταρράκτης, μικροφθαλμία ή γλαύκωμα.^{38,39}

Αιμαγγειώματα της μέσης γραμμής στην οσφυοειρά χώρα ή στο περίνεο μπορεί να αποτελούν μέρος συνδρόμων που στο παρελθόν έχουν χαρακτηριστεί με διάφορα ακρωνύμια: PELVIS, LUMBAR, SACRAL. Τα αιμαγγειώματα αυτά σχετίζονται με διάφορες ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος (υποσπαδίας, ανωμαλίες ουροδόχου κύστεως, ανωμαλίες του νεφρού), του ορθού/πρωκτού (ατρησία πρωκτού), με αγγειακές ανωμαλίες (επίμονες εμβρικές αρτηρίες, υποπλαστική ιερολαγόνιος αρτηρία), καθώς και με ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης (δισχιδής ράχη, δυσραφισμός, λιπομυνιγγοκήλη, διασπηματομυελία, σκολιόση, ανωμαλίες του ιερού οστού).⁴⁰⁻⁴² Τα νεογνά κάτω των 3 μηνών που παρουσιάζουν αιμαγγειώματα αυτού του τύπου πρέπει να ελέγχονται με υπερηχογράφημα κοιλίας και σπονδυλικής στήλης, ενώ μετά τον 3^ο μήνα απαιτείται μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία ανάλογα με τη θέση του αιμαγγειώματος.⁴²

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των αιμαγγειωμάτων συνήθως βασίζεται στην κλινική τους εικόνα και τη χαρακτηριστική κλινική τους πορεία. Ακτινολογική απεικόνιση (Πίνακας 3) δεν απαιτείται στις περισσότερες περιπτώσεις των αιμαγγειωμάτων, που απεικονιστικά είναι αγγειακές βλάβες υψηλής ροής. Οι εξετάσεις βοηθούν ιδιαίτερα σε περιπεπλεγμένες περιπτώσεις και για τον προγραμματισμό του χειρουργείου μετά τη φάση υποστρόφης.

Ειδικές εξετάσεις απαιτούνται στις περιπτώσεις που αναφέρονται στον Πίνακα 4.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα αιμαγγειώματα πρέπει κυρίως να διαφοροδιαγνωστούν από τις βλάβες που αναφέρονται στον Πίνακα 5 (Εικόνες 8, 9, 10).

ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Τόσο οι αγγειακές δυσπλασίες όσο και οι αγγειακοί όγκοι μπορεί να μιμούνται ένα αιμαγγείωμα. Συνήθως μία αγγειακή δυσπλασία, όπως μία τριχοειδική (PWS) ή λεμφική είναι παρούσα κατά τη γέννηση, αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση του παιδιού και δεν υποστρέφει. Αντίθετα ένας αγγειακός όγκος μπορεί να είναι παρόν κατά τη γέννηση, αλλά μπορεί και όχι και παρουσιάζει αυξητική τάση. Συγκεκριμένα για την περίπτωση των αιμαγγειωμάτων οι βλάβη υποστρέφει. Σε περίπτωση ενός αυξανόμενου όγκου σε ένα νεογνό αν η διάγνωση ενός αιμαγγειώματος δεν είναι κλινικά ξεκάθαρη, πρέπει να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με βιοψία και δεν πρέπει να χορηγηθεί καμία θεραπεία αν η διάγνωση δεν είναι βέβαιη.

Συγγενή αιμαγγειώματα: γρήγορα υποστρέφοντα (RICH), μη υποστρέφοντα (NICH), μερικώς υποστρέφοντα (PICH)

Τα συγγενή αιμαγγειώματα μοιάζουν με τα κλασσικά αιμαγγειώματα αλλά αποτελούν διαφορετικές οντότητες. Είναι παρόντα στη γέννηση και είναι GLUT1 αρνητικά. Τα RICH παρουσιάζουν το μέγιστο του όγκου τους κατά τη γέννηση, μπορεί να επιπλα-

Πίνακας 3	Ακτινολογική απεικόνιση αιμαγγειωμάτων	
	Ακτινολογικά χαρακτηριστικά των αιμαγγειωμάτων	
	Υπερηχογράφημα	Υψηλή ροή, χαμηλή αντίσταση, ποικίλη υχογενικότητα, υψηλή αγγειοβρίθεια, όχι αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία
	Αξονική τομογραφία	Πολυλοβώδης μάζα μαλακών μορίων, έντονης αντίστασης
	Μαγνητική τομογραφία	Ίσης αντίστασης (Isointense) (T1), αυξημένης αντίστασης (hyperintense) (T2) ομοιογενώς αναδεικνυόμενη μάζα μαλακών μορίων can see flow voids within and surrounding IH; no φλεβόλιθοι

Πίνακας 4	Ενδείξεις διαγνωστικών εξετάσεων στα αιμαγγειώματα		
		Ένδειξη	Σκοπός
	Υπερηχογράφημα	Εν τω βάθει αιμαγγείωμα, πολυεστιακά ή ηπατικά αιμαγγειώματα, αιμαγγείωμα της μέσης γραμμής στην οσφυοιερά χώρα, διαφορική διάγνωση από αγγειακές δυσπλασίες	Εκτίμηση του βάθους και έκτασης του αιμαγγειώματος, εκτίμηση του αριθμού και της έκτασης των ηπατικών αιμαγγειωμάτων, αποκλεισμός ουρογεννητικών ανωμαλιών, αποκλεισμός δισχιδούς ράχης
	Υπερηχογράφημα καρδιάς	Πολύ ευμεγέθη και πολυεστιακά αιμαγγειώματα, σύνδρομο PHACE, αιμαγγειώματα οσφυοιεράς χώρας	Αποκλεισμός καρδιακής ανεπάρκειας, ανωμαλιών της καρδιάς ή της αορτής
	MRI/MRA	Αιμαγγείωμα δερματομικό	Αποκλεισμός ενδοκρανιακών, εγκεφαλικών ανωμαλιών και της σπονδυλικής στήλης
	Οφθαλμολογική εκτίμηση	Περιοφθαλμικό αιμαγγείωμα, σύνδρομο PHACE	Αποκλεισμός αμβλυωπίας ή άλλων ανωμαλιών
	Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας αίματος	Πολυεστιακά ηπατικά αιμαγγειώματα	Αποκλεισμός DIC στην MLT
	Έλεγχος TSH	Σε ευμεγέθη και πολυεστιακά αιμαγγειώματα	Αποκλεισμός δευτερογενούς υποθυροειδισμού

DIC: διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, *MLT:* πολυεστιακή λεμφαγγειοενδοθηλιώωση με θρομβοπενία



Εικόνα 8 – Διαφορική διάγνωση αιμαγγειώματος- τριχοειδική δυσπλασία.

Πίνακας 5

Κύρια διαφορική διάγνωση των αιμαγγειωμάτων

Αγγειακές βλάβες

Συγγενές αιμαγγείωμα (RICH, NICH, PICH)
 Αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Kaposi
 Θυσανοειδές αγγείωμα
 Αγγειακές δυσπλασίες

- Τριχοειδική δυσπλασία (PWS)
- Φλεβική δυσπλασία
- Μακροκυστική λεμφική δυσπλασία
- Glomovenous δυσπλασία

 Cutis marmorata telangiectatica congenita
 Μυρμηκιδώδες αγγείωμα
 Πυογόνο κοκκίωμα
 Blue rubber bleb σύνδρομο

Μη αγγειακές βλάβες

Μυοίνωμα
 Δερμοειδής κύστη
 Τεράτωμα
 Ραβδομυοσάρκωμα
 Νευροβλάστωμα
 Λευχαιμία
 Εγκεφαλοκίλη
 Νευροίνωμα
 Ηωσινόφιλο κοκκίωμα
 Λιποβλάστωμα
 Επίλος Spitz
 Νεανικό ξανθοκοκκίωμα



Εικόνα 9 – Διαφορική διάγνωση αιμαγγειώματος- συγγενές αιμαγγείωμα γρήγορα υποστρέφον (RICH).



Εικόνα 10 – Διαφορική διάγνωση αιμαγγειώματος- περιγεγραμμένο αγγειοκεράτωμα.

κούν από καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής ροής και θρομβοπενία. Οι ενδείξεις υποστρώσης είναι εμφανείς ήδη από νωρίς και η υποχώρηση τους ολοκληρώνεται συνήθως μέσα στον 1^ο χρόνο της ζωής, ενώ συνήθως αφήνουν σημαντική λιποατροφία. Αντίθετα τα NICH επιμένουν χωρίς σημεία υποχώρησης. Η υποχώρηση των RICH μπορεί να ανακοπεί οποιαδήποτε στιγμή και να μετατραπούν σε RICH ή NICH.⁴³ Θεραπεία απαιτείται μόνο για αισθητικούς λόγους σε περίπτωση επιμονής για τις σπάνιες αυτές βλάβες.

Πυογόνο κοκκίωμα

Η επίπτωση των πυογόνων κοκκιωμάτων που αποτελούν ένα επίκτητο αγγειακό όγκο είναι 0,5-1%. Περίπου 12% των πυογόνων κοκκιωμάτων παρουσιάζεται σε βρέφη, αλλά εξαιρετικά σπάνια πριν την ηλικία των 4 μηνών.⁴⁴ Εμφανίζονται ξαφνικά μετά από κάποιο τραυματισμό συνήθως στο πρόσωπο και τράχηλο σαν εξωφυτικές αγγειακές βλατίδες, φτάνουν σε διάμετρο 1-10mm και αιμορραγούν εύκολα.

Αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Kaposi

Το αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Kaposi είναι

ένας σπάνιος αγγειακός όγκος (0,9 περιπτώσεις/100.000) που συνήθως εμφανίζεται μέσα στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής, ενώ 60% αυτών των όγκων παρουσιάζονται στη νεογνική περίοδο.⁴⁵ Οι βλάβες μπορεί να πάρουν τη μορφή επιφανειακών πλακών, οι οποίες παρουσιάζουν εν τω βάθει διήθηση ή ευμεγέθων όγκων V σχήματος, όπου συχνά παρατηρούνται εκχυμώσεις και πορφύρα. Στο 25% των περιπτώσεων οι βλάβες περιορίζονται σε κοιλότητες του σώματος ή οπισθοπεριτοναϊκά. Το αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Kaposi συχνά επιπλέκεται από σημαντική θρομβοπενία, γνωστό και σαν φαινόμενο Kasabach Merritt. Η βινκριστίνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής παρόλο που υπάρχουν ενθαρρυντικά στοιχεία για την ανταπόκριση των βλαβών στο σιρόλιμους.⁴⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015; 136:e203-14.
2. Munden A, Butschek R, Tom WL et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteri-

- stics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014; 170:907-13.
3. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28:663-9.
 4. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008;153:712-5.
 5. Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100:F85-91.
 6. Liauti-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile hemangioma. *Lancet.* 2017; 390(10089):85-94.
 7. Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007; 150:291-4.
 8. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics.* 2013; 131:99-108.
 9. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2013;169:12-9.
 10. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: therapy of infantile haemangioma—history and current state (part II). *Eur J Pediatr.* 2015; 174:259-66.
 11. Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med.* 2008;14:1236-46.
 12. Mihm MC Jr, Nelson JS. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J Cutan Pathol.* 2010;37 Suppl 1:83-7.
 13. Hoeger PH, Maerker JM, Kienast AK, Syed SB, Harper JI. Neonatal haemangiomatosis associated with placental chorioangiomas: report of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e78-80.
 14. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol.* 2010; 146:1295-9.
 15. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:1245-53.
 16. Yu Y, Fuhr J, Boye E, et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells.* 2006; 24:1605-12.
 17. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341(3):173-81.
 18. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138:1567-76.
 19. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117:698-703.
 20. Püttgen KB. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas *Pediatr Clin N Am* 61 2014; 61:383-402.
 21. Waner M, North PE, Scherer KA, et al. The non random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139:869-75.
 22. Tollefson MM, Frieden IJ. Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us. *Pediatrics* 2012;130:e314-e320.
 23. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-7.
 24. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol* 2008;144:1632-7.
 25. Holland KE, Drolet BA. Approach to the patient with an infantile hemangioma. *Dermatol Clin* 2013; 31:289-301.
 26. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118:882-7.
 27. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151:684-9, 689.e1
 28. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol* 2009; 19:152-6.
 29. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, et al. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010; 146:1235-9.
 30. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42:62-67.
 31. Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012;47:165-70.
 32. Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 898-903.
 33. Reem RE, Golden RP. Periocular hemangiomas and lymphangiomas. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:541-53.
 34. Nabatian AS, Milgraum SS, Hess CP, et al. PHACE without face? Infantile hemangiomas of the upper body region with minimal or absent facial hemangiomas and associated structural malformations. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:235-41.
 35. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010; 126:e418-26.
 36. Bayer ML, Frommelt PC, Blei F, et al. Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE syndrome registry). *Am J Cardiol* 2013; 112:1948-52.
 37. Siegel DH, Tefft KA, Johnson KT, et al. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke* 2012; 43: 1672-74.

38. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009; 124:1447-56.
39. Coats DK, Paysse EA, Levy ML. PHACE: a neurocutaneous syndrome with important ophthalmologic implications: case report and literature review. *Ophthalmology* 1999; 106:1739-41.
40. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 884-88.
41. Stockman A, Boralevi F, Taoeb A, Léauté-Labrèze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214:40-45.
42. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: Association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010; 157:795-801.
43. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6:495-510.
44. Pagliai KA, Cohen B. Pyogenic granuloma in children. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:10-3.
45. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform haemangioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr* 2013; 162: 142-47.
46. Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, et al. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:1396-98.

Αλληλεπικοινωνία: Χρ. Στεφανιάκη

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος

Τηλ 210-7487822

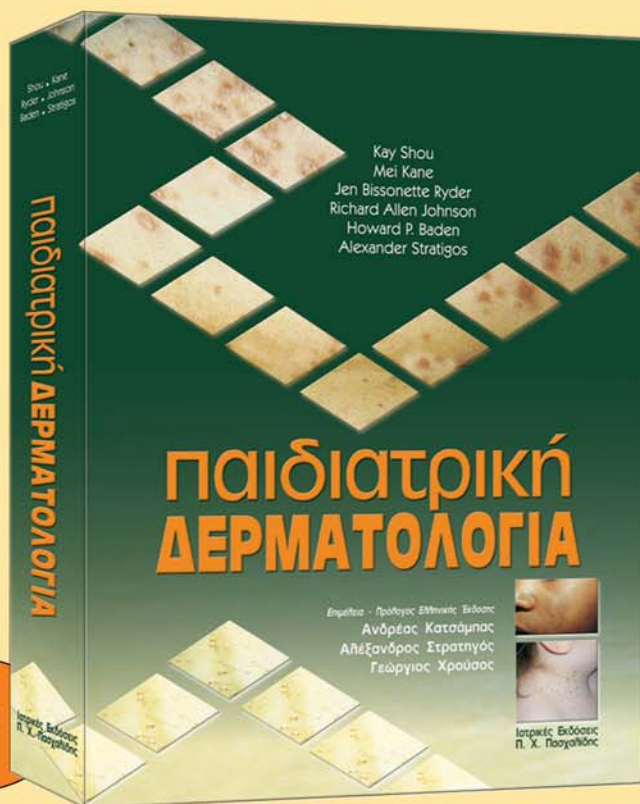
Email: cstefana@otenet.gr

Παιδιατρική Δερματολογία

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

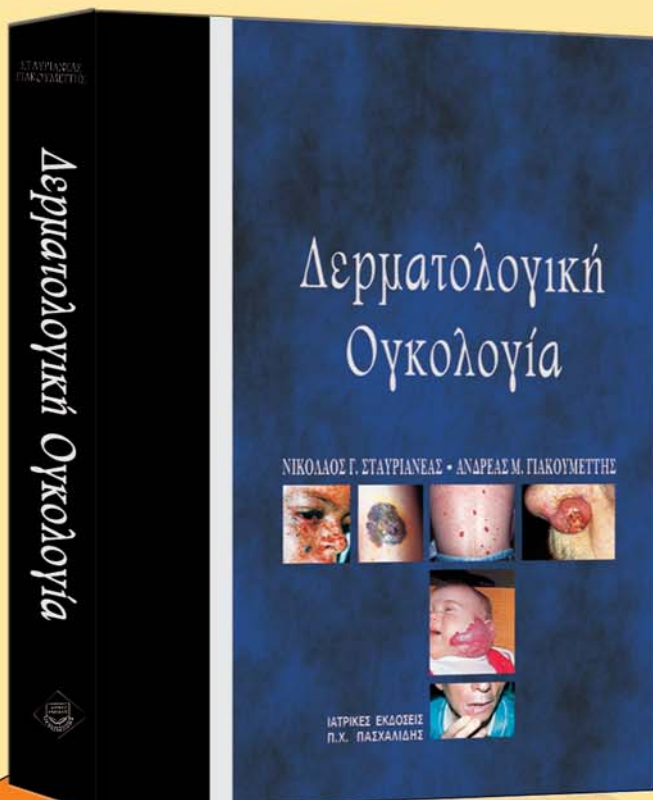
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ
 ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ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

€120



ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

Δερματολογική Ογκολογία



€250

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξάρτημα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στη Ογκολογία Δέρματος • Η Αντιστοιχία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνοιο Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδας • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακάνθωμα • Όγκοι εξ Εναποθέσεως - Ξανθώματα • Πολυκεντρική Δικτυοιστοκυττάρωση • Νευροϊνωμάτωση • Τενοντοσκληρίτιδες, Υμενικές Κύστες, Οργάνοι Θύλακοι, Γάγγλια, Οζίδια/Γόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελανώμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αιζητικοί Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοκυτταρικών Εργασιών Δέρματος • Παράφωριση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφοματώδης Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγώδης Μυκητίαση • Λιπαρχανώσεις • Όγκοι των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μεταγχορματικό Ξηρόδερμα • Αιμαγγείωματα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Παλμικά Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμολύσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μεταγχορματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO₂ και ND: YAG Laser • Προ-

φυλάξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δινητικά Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομοστίδα-Πολυμοστίδα: Ό,τι Νεότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τριχωτού της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασίες των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μήτης - Καρκίνου του Έξω Οτός - Καρκίνου του Χειλούς • Ο Καρκίνος της Παρείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκοφόροι Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Άκρων • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενων - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινόσφιμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γιγαντιαίοι Μεταγχορματικοί Σπύλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χάρας • Μασαχάλιας Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονομυοβουβανική Λεμφοδεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοινωμάτων, των Προσθίων Δερματοινωσάρκωμάτων και των Σαρκωμάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.



ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

44% των ασθενών είναι ελεύθεροι πομφών
και κνησμού με Xolair® 300 mg στις 12 εβδομάδες¹

Δοσολογία:

300 mg με υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες²

ΗΡΘΕ!
στη ΧΡΟΝΙΑ
ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ
ΚΝΙΔΩΣΗ



XOL_CSJ_ADV_023_Mar_2017 GR180765956

¹ Maurer M, et al. N Engl J Med 2013;368:924-35
² Περίληψη των Χαρακτηριστικών Προϊόντος Xolair 2016

Για περαιτέρω πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

 **NOVARTIS**

Xolair
omalizumab

Αλλάζει τα δεδομένα στη ΧΑΚ

Νεογνικά αιμαγγειώματα. Μέρος II - Θεραπεία

Στεφανάκη Χρ. | Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Περίληψη

Παρόλο που για τα περισσότερα αιμαγγειώματα δεν απαιτείται κάποιας μορφής θεραπεία, υπάρχουν αιμαγγειώματα υψηλού κινδύνου που μπορεί να απειλούν τη ζωή, κάποιο ζωτικό όργανο ή την αισθητική του παιδιού και στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται θεραπεία. Η θεραπεία εκλογής είναι πλέον η προπρανολόλη η οποία πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν σε αιμαγγείωμα υψηλού κινδύνου. Άλλες μη εγκεκριμένες θεραπείες είναι η ατενολόλη και η ναδολόλη, ενώ τοπικά για μικρά επιφανειακά αιμαγγειώματα μπορούν να εφαρμοστούν η τοπική προπρανολόλη και η τιμολόλη καθώς και το παθητικό laser χρωστικής.

Neonatal Hemangiomas. Part II - Treatment

Stefanaki Ch.

Summary

For the majority of hemangiomas no treatment is required. However, there are hemangiomas that may be life threatening, or may pose functional or cosmetic risks and require some form of treatment. Oral propranolol is now the first line treatment and should be administered as early as possible to avoid potential complications in high risk hemangiomas. Other non-approved treatments include atenolol, nadolol. Propranolol and timolol may be used topically in small superficial hemangiomas and pulsed dye laser may also be tried.

ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ • Αιμαγγείωμα, προπρανολόλη, τιμολόλη, ατενολόλη, ναδολόλη, παθητικό laser χρωστικής

KEY WORDS • Hemangioma, propranolol, timolol, atenolol, nadolol, pulsed dye laser

ΓΕΝΙΚΑ

Παρόλο που έχει γίνει σημαντική πρόοδος την τελευταία δεκαετία ως προς την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης των αιμαγγειωμάτων, η μεγαλύτερη επανάσταση βρίσκεται στη θεραπεία τους, με ολοκληρωτική τη θεραπευτική στροφή προς τους β-αναστολείς. Περισσότερα παιδιά λαμβάνουν θεραπεία για αιμαγγείωμα από ότι στο παρελθόν λόγω της ευρείας πλέον χρήσης της προπρανολόλης, η οποία

αναμφίβολα είναι αποτελεσματικότερη και πιο ασφαλής συγκριτικά με τα κορτικοστεροειδή.

Κύριες ενδείξεις θεραπείας είναι αιμαγγειώματα που απειλούν τη ζωή (υπογλωττιδικά αιμαγγειώματα, πίεση νεύρων, αιμορραγούντα του γαστρεντερικού, ευμεγέθη που προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική δυσλειτουργία) τη λειτουργικότητα (αιμαγγειώματα που προκαλούν αμβλυωπία, ή που αποφράσσουν τα ρουθούνια ή τον ακουστικό πόρο, ή που παρεμποδίζουν τη σίτιση, την απόδευση ή την

ούρνηση, επώδυνα εξελκωμένα αιμαγγειώματα) ή την αισθητική ενός βρέφους με κίνδυνο παραμόρφωσης. (Πίνακες 1, 2). Ειδικά ο τελευταίος παράγοντας τελευταία αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία, δεδομένου ότι υπάρχει ένα αποτελεσματικό, αλλά και ασφαλές φάρμακο, που μπορεί να γλυτώσει ένα παιδί από ένα μελλοντικό χειρουργείο ή πολλαπλές θεραπείες με παλμικό laser χρωστικής. Καθώς ένα μεγάλο ποσοστό των αιμαγγειωμάτων δεν υποστρέφουν σε ικανοποιητικό βαθμό και ο βαθμός υποστρόφης δεν είναι απόλυτα προβλέψιμος, γενικά θεραπεία συνιστάται σε κάθε αιμαγγείωμα το οποίο θα είχε την ίδια ή καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία συγκριτικά με τη φυσική του υποστρόφη.¹

Μικρά αιμαγγειώματα ακόμη και σε προβληματικές περιοχές τα οποία δεν δημιουργούν προβλήματα, μπορεί απλά να παρακολουθούνται συστηματικά για την περίπτωση που προκαλέσουν επιπλοκές.

Ο σκοπός της θεραπείας διαφέρει ανάλογα με τη φάση του αιμαγγειώματος, καθώς στην αυξητική φάση ο σκοπός είναι η αναστολή της αύξησης και η έναρξη υποστρόφης. Μετά όμως από μία ατελή υποστρόφη ο σκοπός πλέον είναι η αισθητική αποκατάσταση με την αφαίρεση ενός ινολιπώδους ιστού ή την αποκατάσταση μιας ουλής.

ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ

Τρόπος δράσης

Η προπρανολόλη είναι ένας μη-ειδικός β-αναστολέας που στοχεύει εξίσου στους β1 και β2 υποδοχείς και έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών.² Οι β1 υποδοχείς εκφράζονται κυρίως στο μυοκάρδιο και τους νεφρούς, ενώ οι β2 υποδοχείς εκφράζονται κυρίως στα αγγεία εκτός καρδιάς, στους γραμμωτούς μυς και στους πνεύμονες.³ Η αναστολή των β2 υποδοχέων μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την υπογλυκαιμία και τον βρογχόσπασμο.⁴ Η προπρανολόλη εί-

ναι λιπόφιλο φάρμακο και μεταβολίζεται στο ήπαρ με αποτέλεσμα μόνο το 25% του φαρμάκου να φτάνει στην κυκλοφορία. Καθώς το φάρμακο είναι λιπόφιλο μπορεί να διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.⁴ Ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος p450, οπότε υπάρχουν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Η αντι-υπερτασική δράση της προπρανολόλης βασίζεται στην πτώση των καρδιακών παλμών, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, της αναστολής της απελευθέρωσης ρενίνης από τους νεφρούς και στη μείωση του συμπαθητικού τόνου. Έχει χορηγηθεί στα παιδιά από το 1964, πολύ πριν την χορήγηση της στα αιμαγγειώματα, σε δόσεις 6-8 mg/kg για την αντιμετώπιση της υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας, της υπέρτασης, των αρρυθμιών, του υπερθυροειδισμού και της ημικρανίας.^{2,5} Ο τρόπος δράσης της προπρανολόλης στα αιμαγγειώματα είναι εν μέρει άγνωστος, αλλά πιθανολογείται ότι δρα μέσω αγγειοσυστολής, μείωσης της παραγωγής ρενίνης, αναστολής της αγγειογένεσης και πρόκλησης απόπτωσης.^{6,7} Γενικά οι β-αναστολείς έχει βρεθεί ότι μειώνουν τους VEGF και b-FGF, που ως γνωστό εμπλέκονται στην παθογένεση των αιμαγγειωμάτων.⁸ Επιπλέον, επιταχύνουν την υποστρόφη του αιμαγγειώματος επάγοντας την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, φαινόμενο το οποίο συμβαίνει κατά τη φυσική υποστρόφη του αιμαγγειώματος.^{9,10}

Αξιολόγηση πριν τη χορήγηση και αντενδείξεις

Πριν την έναρξη του φαρμάκου, το παιδί πρέπει να αξιολογηθεί για πιθανές αντενδείξεις στην προπρανολόλη. (Πίνακας 3).

Καθώς οι περισσότερες καρδιολογικές αντενδείξεις μπορούν να αποκλειστούν από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, δεν θεωρείται απαραίτητο το ηλεκτροκαρδιογράφημα, εκτός και αν υπάρχει κλινική ένδειξη.^{2,11} Οποσδήποτε απαιτείται μέτρηση αρτηριακής πίεσης και σφίξεων πριν την έναρξη, αλλά όχι μέτρηση του σακχάρου για όλα τα παιδιά, παρά

Πίνακας 1	Ενδείξεις άμεσης έναρξης θεραπείας	
	Τύπος αιμαγγειώματος	Κίνδυνος
	Αιμαγγείωμα που αποφράσσει οφθαλμό, ανώτερο αναπνευστικό, ουρογεννητικό	Απόφραξη
	Εξελκωμένο αιμαγγείωμα	Πόνος, ουλή
	Ευμεγέθες αιμαγγείωμα	Ουλή, παραμόρφωση

Πίνακας 2	Περιοχές υψηλού κινδύνου υποψήφιες για θεραπεία (έναρξη ή στενή παρακολούθηση για ένδειξη θεραπείας)	
	Τύπος/θέση	Κίνδυνος
	Περιοφθαλμικό αιμαγγείωμα	Αμβλυωπία
	Παρατριμματική περιοχή (τράχηλος, μασχάλη, ουρογεννητική περιοχή)	Εξέλκωση
	Μύτη	Παραμόρφωση τύπου Syngano, απόφραξη αναπνευστικού
	Χείλος	Παραμόρφωση, διαταραχή σίτισης
	Δερματομικό αιμαγγείωμα	Εξέλκωση, συνυπάρχουσες ανωμαλίες
	Στήθος στα κορίτσια	Παραμόρφωση

μόνο για αυτά που είναι χαμηλού σωματικού βάρους, τα πρόωρα, αυτά με ελλιπή ανάπτυξη και ιστορικό υπογλυκαιμικών επεισοδίων¹² (Πίνακας 4).

Δοσολογία και χορήγηση

Η πιο συνήθης δόση της προπρανολόλης στα αιμαγγειώματα είναι 2 mg/kg, αλλά υπάρχουν ενδεί-

ξεις ότι ορισμένα βρέφη μπορεί να ανταποκριθούν και σε 1-1,5 mg/kg ή να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις 3 mg/kg.^{2,13-14} Σε πολυκεντρική μελέτη βρέθηκε ότι η δόση 3 mg/kg είναι πιο αποτελεσματική από τη δόση 1 mg/kg,¹⁵ αλλά δεν έχει γίνει σύγκριση της αποτελεσματικότητας των 2 mg/kg versus 3 mg/kg. Η δόση διαιρείται σε 2-3 φορές/ημέρα με την προϋπόθεση ότι η απόσταση μεταξύ των δόσεων

Πίνακας 3	Αντενδείξεις στη χορήγηση προπρανολόλης													
	Νεογνά 0-4 εβδομάδων	Εξαίρεση τα γρήγορα αναπτυσσόμενα, απειλητικά για τη ζωή αιμαγγειώματα												
Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα *ισχύει και για φάρμακα που λαμβάνει η θηλάζουσα μητέρα	Αναστολείς διαύλων ασβεστίου και άλλα αντι-υπερτασικά φάρμακα, αντι-αρρυθμικά φάρμακα, διγοξίνη, διυδροπυριδίνες, ΜΣΑΙΦ, ανυλιπιδαιμικά, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, κορτικοστεροειδή κ.λπ.													
Βρογχικό άσθμα														
Κολποκοιλιακός αποκλεισμός II ή III βαθμού, σύνδρομο ασθενούς φλεβοκόμβου														
Βραδυκαρδία, υπόταση	Φυσιολογικές τιμές <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ηλικία</th> <th>Σφίξεις</th> <th>ΑΠ (mmHg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-3</td> <td>100</td> <td>65/45</td> </tr> <tr> <td>3-6</td> <td>90</td> <td>70/50</td> </tr> <tr> <td>6-12</td> <td>80</td> <td>80/55</td> </tr> </tbody> </table>		Ηλικία	Σφίξεις	ΑΠ (mmHg)	0-3	100	65/45	3-6	90	70/50	6-12	80	80/55
Ηλικία	Σφίξεις	ΑΠ (mmHg)												
0-3	100	65/45												
3-6	90	70/50												
6-12	80	80/55												
Καρδιακή ανεπάρκεια														
Προδιάθεση για υπογλυκαιμία	Π.χ μεταβολικά νοσήματα													
Υπερευαισθησία στο φάρμακο														
Φαιοχρωμοκύττωμα														
Σύνδρομο Raynaud														

Πίνακας 4	Εξετάσεις πριν την έναρξη της προπρανολόλης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας				
	Παράμετρος	Εξέταση πριν την έναρξη	Κατά την έναρξη	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Διαστήματα
ΗΚΓ	Μόνο επί ενδείξεως	Όχι	Όχι	–	
Σφίξεις	Ναι	Ναι	Ναι	- Κάθε 4 εβδομάδες - Σε κάθε αύξηση δόσης - Μετά παροδική διακοπή	
ΑΠ	Ναι	Ναι	Όχι	–	
Σάκχαρο	Επί ενδείξεως	Όχι	Όχι	–	

πρέπει να είναι τουλάχιστον 6 ώρες και η χορήγηση πρέπει να γίνεται πάντα μετά από γεύμα. Συστήνεται η προοδευτική αύξηση της δόσης, καθώς η καρδιαγγειακή απάντηση του βρέφους στον αποκλεισμό των β- υποδοχέων μπορεί να είναι απρόβλεπτη.² Συνήθως αρχικά χορηγείται 1mg/kg και στη συνέχεια η δόση ανέρχεται στα 2mg/kg.²

Νοσπλεία συστήνεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Όλα τα βρέφη <2 μίνων (διορθωμένη ηλικία για τα πρόωρα) πρέπει να νοσπλεύονται για να λάβουν το φάρμακο, ώστε να παρακολουθούνται η ΑΠ και σφίξεις πριν, 1 και 2 ώρες μετά από κάθε λήψη του φαρμάκου.^{2,16,17} Η ίδια παρακολούθηση ισχύει και μετά από κάθε αύξηση δόσης.^{16,17}
2. Νοσπλεία χρειάζονται επίσης τα βρέφη χαμηλού σωματικού βάρους (<3,500 κιλών) και κυρίως τα πρόωρα. Ιδίως τα πρόωρα είναι πιο επιρρεπή σε βραδυκαρδία και υπόταση.¹⁸
3. Νοσπλεία χρειάζονται όλα τα βρέφη με υποψία υπογλωτιδικού αιμαγγειώματος.²
4. Πρέπει να νοσπλεύονται όλα τα βρέφη με συνυπάρχοντα νοσήματα που αφορούν το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα, καθώς και αυτά που είναι σε κίνδυνο υπογλυκαιμίας.²
5. Βρέφη με κοινωνικο-οικονομικά προβλήματα.

Αρκετοί ειδικοί ιδίως από τις ΗΠΑ,¹⁹ πιστεύουν ότι η έναρξη της προπρανολόλης δεν είναι απαραίτητο να γίνεται μετά από εισαγωγή σε νοσοκομείο, αλλά ίσως αυτό να οφείλεται στις ιδιαιτερότητες του συστήματος υγείας των ΗΠΑ.

Στα παιδιά που εισάγονται για έναρξη του φαρμάκου αρχικά χορηγείται 1mg/kg και μετά από 1 ημέρα η δόση αυξάνεται στα 2mg/kg.

Τα μεγαλύτερα παιδιά μπορούν να ξεκινούν το

φάρμακο στα πλαίσια ημερήσιας νοσπλείας. Η δόση πρέπει να αυξάνεται 1 φορά/εβδομάδα ξεκινώντας από 1mg/kg μέχρι την επιθυμητή δόση των 2mg/kg (ή 3mg/kg). Απαιτείται μέτρηση ΑΠ και σφίξεων 1 και 2 ώρες μετά από κάθε αύξηση δόσης. Αν παρατηρηθεί σημαντική βραδυκαρδία ή υπόταση η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Γενικά η έναρξη της προπρανολόλης πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον κατάλληλο για την επείγουσα αντιμετώπιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, ιδίως καρδιολογικής.

Βέβαια οι οδηγίες για τη χορήγηση της προπρανολόλης, ο έλεγχος πριν την έναρξη, ο τρόπος έναρξης και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι προς το παρόν συντηρητικές και καθώς αθροίζονται καινούρια στοιχεία για το φάρμακο πιθανότατα να είναι λιγότερο συντηρητικές στο μέλλον.

Ήπια πτώση της μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (5-8mmHg) παρατηρείται συχνά τις πρώτες 3 ημέρες από την έναρξη της προπρανολόλης, αλλά συνήθως δεν σημειώνεται περαιτέρω πτώση για το υπόλοιπο της θεραπείας.^{20,21}

Παρόλο που η υπογλυκαιμία θεωρείται ανάμεσα στις σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της προπρανολόλης η μέτρηση του σακχάρου δεν θεωρείται απαραίτητη σε επίπεδο ρουτίνας, καθώς οι περιπτώσεις υπογλυκαιμίας που έχουν προκύψει προέκυψαν σε ανύποπτο και απρόβλεπτο χρόνο.^{2,21} Προκειμένου να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται πάντα μετά από γεύμα και πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που το παιδί δεν λαμβάνει τροφή, κάνει εμέτους ή έχει διάρροια.

Γενικά συστήνεται η παρακολούθηση των σφίξεων και η αναπροσαρμογή της δόσης κάθε 4 εβδομάδες (Πίνακας 4). Απαιτείται διακοπή της αγωγής σε

επεισόδια βρογχίτιδας, βρογχιολίτιδας για όσο διαρκεί το επεισόδιο και για όσο χρειάζονται β-μιμητικά εισπνεόμενα.

Υπάρχει διχογνωμία αν η προπρανολόλη πρέπει να χορηγείται 2 ή 3 φορές/ημέρα. Στις περισσότερες μελέτες χορηγείται 3 φορές/ημέρα,^{2,11,16,17,20-25} ενώ στην πολυκεντρική μελέτη δόθηκε δύο φορές/ημέρα.¹⁵ Τα μέσα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό είναι 12% υψηλότερα αν η χορήγηση γίνεται 2 φορές/ημέρα,²⁶ αλλά ο τρόπος αυτός είναι πιο πρακτικός για τους γονείς, με την προϋπόθεση ότι η απόσταση μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 9 ώρες.

Διάρκεια θεραπείας

Ο μέσος χρόνος χορήγησης της θεραπείας είναι 6 μήνες.^{2,11,15,16,22-25} Παρόλα αυτά σε ορισμένα παιδιά το φάρμακο πρέπει να δοθεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ακόμη και για 12 μήνες ή και περισσότερο. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα εν τω βάθει αιμαγγειώματα και τα δερματομικά, τα οποία συνεχίζουν να αυξάνονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα πέραν του 6ου μήνα μέχρι το έτος ή ακόμη και 1 ½ έτος. Έτσι ενώ το ποσοστό υποτροπών υπολογίζεται σε 17-20% μετά από 6 μήνες θεραπείας,^{26,27} αν η θεραπεία συνεχιστεί για 12 μήνες το ποσοστό υποτροπών είναι πολύ μικρότερο (5%).²⁸

Μετά το τέλος της θεραπείας ορισμένοι προτείνουν τη μείωση της δόσης για 2 εβδομάδες πριν την διακοπή,¹⁶ αλλά η αυτή η πρακτική δεν είναι ευρέως αποδεκτή.² Απαιτείται λήψη φωτογραφιών και παρακολούθηση του αιμαγγειώματος 3 και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ώστε να διαπιστωθεί τυχόν υποτροπή.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις σε σύνδρομο PHACE

Τα παιδιά με σύνδρομο PHACE έχουν αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών ανωμαλιών. Κινδυνεύουν από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αν υπάρχει στένωση των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών ή αγγείων του τραχήλου χωρίς την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας.²⁹

Για τα παιδιά αυτά λοιπόν προτείνονται τα ακόλουθα:

- Πριν την έναρξη της αγωγής απαιτείται μαγνητική αγγειογραφία και υπερηχογράφημα καρδιάς.^{2,29}
- Τα παιδιά πρέπει οπωσδήποτε να εισάγονται για έναρξη αγωγής και η αρχική δόση να είναι 0.5 mg/kg και να αυξάνεται προσεκτικά

- Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται 3 φορές/ημέρα ώστε να μειώνεται η πιθανότητα αυξομειώσεων της πίεσης
- Στενή παρακολούθηση και νευρολογική εκτίμηση

Αποτελεσματικότητα

Από το 2008 που έγινε η πρώτη αναφορά της θεραπευτικής δράσης της προπρανολόλης στα αιμαγγειώματα έχουν δημοσιευθεί 500 μελέτες και αναφορές περιπτώσεων σχετικά τη δράση του φαρμάκου στα αιμαγγειώματα, οι οποίες περιλαμβάνουν τουλάχιστον 2000 ασθενείς.¹² Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δημοσιευθεί.^{2,23} Όπως φάνηκε σε αυτές τις τυχαιοποιημένες μελέτες και στα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που περιλάμβανε 1200 ασθενείς, η αποτελεσματικότητα της προπρανολόλης σε δόση 2-3 mg/kg για τουλάχιστον 6 μήνες, φτάνει το 96-98%, ενώ πλήρης υποστροφή του αιμαγγειώματος παρατηρείται στο 60% των περιπτώσεων.^{2,23,24} Το φάρμακο θεωρείται πλέον θεραπεία εκλογής. Έχει γίνει σύγκριση με τα κορτικοστεροειδή σε αναδρομικές μελέτες και η προπρανολόλη έχει βρεθεί πιο αποτελεσματική και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.³⁰ Έχουν δημοσιευθεί δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι οποίες συγκρίνουν την προπρανολόλη με τα κορτικοστεροειδή. Στη πρώτη η οποία περιλάμβανε μικρό αριθμό ασθενών (<10 ασθενείς), διαπιστώθηκε ότι η προπρανολόλη έχει πιο γρήγορο θεραπευτικό αποτέλεσμα συγκριτικά με τα κορτικοστεροειδή, ενώ ο συνδυασμός τους δεν υπερέφερε μόνο της προπρανολόλης.³¹ Στην δεύτερη μελέτη η αποτελεσματικότητα και των δύο φαρμάκων βρέθηκε παρόμοια, αλλά η προπρανολόλη είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.³²

Η αποτελεσματικότητα γίνεται πολύ γρήγορα ανιληπτή αμέσως μετά την έναρξη του φαρμάκου, 1-2 ημέρες μετά, με τη μεταβολή του χρώματος του αιμαγγειώματος από ερυθρό σε ιώδες. Η προπρανολόλη είναι αποτελεσματική και για τα απειλητικά για τη ζωή υπογλωττιδικά αιμαγγειώματα³³ και για τα εξελκωμένα, με χαρακτηριστική μείωση του πόνου σε διάστημα 15 ημερών³⁴ καθώς και για τα ηπαιτικά.³⁵ Επιπλέον υπάρχουν αναφορές ότι η προπρανολόλη μπορεί να είναι αποτελεσματική, με φτωχότερα βέλβια αποτελέσματα, και μετά την αυξητική φάση του αιμαγγειώματος επιταχύνοντας την υποστροφή του, ακόμη και μετά το 2^ο έτος της ζωής.³⁶ Μην ανταπόκριση στην προπρανολόλη έχει παρατηρηθεί σε μικρό ποσοστό των αιμαγγειωμάτων (1-2%) και οι αιτίες δεν έχουν απολύτως προσδιοριστεί.^{24,37}

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες στην προπρανολόλη είναι η διάρροια, οι διαταραχές ύπνου (αϋπνία, υπνηλία και ευερεθιστότητα) και τα ψυχρά άκρα³⁸ (Πίνακας 5). Η μείωση των καρδιακών παλμών (κατά μέσον όρο μείωση 7 παλμών/λεπτό) είναι αναμενόμενη ιδίως 1 ώρα μετά τη χορήγηση της προπρανολόλης. Οι περιπτώσεις σοβαρότερης βραδυκαρδίας που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ήταν ήπιες, παροδικές και υποχώρησαν μετά τη μείωση της δόσης του φαρμάκου ή την προσωρινή διακοπή.³⁸ Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τις περιπτώσεις υπότασης.³⁸ Σχετικά με τον βρογχόσπασμο στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζεται με λοιμώξεις του αναπνευστικού, όπου χρειάζεται προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής.³⁸

Η υπογλυκαιμία είναι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να παρατηρηθεί κυρίως σε περιπτώσεις λοίμωξης ή αδυναμίας λήψης τροφής και χρειάζεται εκπαίδευση των γονέων για διακοπή του φαρμάκου στις περιπτώσεις αυτές.^{2,38} Η υπογλυκαιμία μπορεί να προκύψει ανεξαρτήτως δόσης και ο μηχανισμός με τον οποίο προκύπτει είναι γενικά άγνωστος.² Τα βρέφη με υπογλυκαιμία παρουσιάζουν εφίδρωση, ταχυκαρδία, ευερεθιστότητα, ή λήθαργο, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις σπασμούς, άπνοια και υποθερμία.

Καθώς η προπρανολόλη είναι λιπόφιλο μόριο και μπορεί να διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, υπάρχουν θεωρητικές ανησυχίες για την επίδραση που μπορεί να έχει στην νευρολογική ανάπτυξη των παιδιών και στη διαμόρφωση της μνήμης.³⁹ Μελέτες σε υγιείς ενήλικες εθελοντές έδειξαν μείωση της πρόσφατης και μακροπρόθεσμης μνήμης, μείωση της ψυχοκινητικής λειτουργίας και διαταραχή του ύπνου και της διάθεσης.³⁹ Παρόλα αυτά σε τρεις μελέτες σε περιορισμένο αριθμό παιδιών ηλικίας 5-7 ετών, τα οποία είχαν λάβει προπρανολόλη στην βρε-

φική ηλικία, δεν διαπιστώθηκαν προβλήματα στην ανάπτυξη της μνήμης ή της ευφυΐας των παιδιών ή ψυχολογικά προβλήματα.⁴⁰⁻⁴³

Περίληψη της χορήγησης της προπρανολόλης στην πράξη

Πριν τη θεραπεία

- Αναζήτηση αντενδείξεων, προσεκτικό ιστορικό και κλινική εξέταση
- Υπερηχογράφημα καρδίας και ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν είναι απαραίτητα αν η καρδιολογική εκτίμηση είναι φυσιολογική
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι απαραίτητο αν διαπιστωθεί βραδυκαρδία ή αρρυθμία στην ακρόαση

Έναρξη της θεραπείας και παρακολούθηση

- Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται μόνο σε κέντρα κατάλληλα εξοπλισμένα για αντιμετώπιση επείγουσας καρδιολογικής κατάστασης στα παιδιά (π.χ. βραδυκαρδία)
- Εισαγωγή στο νοσοκομείο για έναρξη αν το παιδί <2 μηνών, <2000 κιλά, παιδί με κοινωνικά προβλήματα, παιδί με συνυπάρχοντα καρδιολογικά, αναπνευστικά νοσήματα ή νοσήματα που επηρεάζουν τα επίπεδα του σακχάρου
- Αρχική δόση 1mg/kg σε δύο δόσεις την πρώτη εβδομάδα, μετά αύξηση στα 2-3mg/kg ανά εβδομάδα
- Παρακολούθηση για τις πρώτες 2 ώρες μετά την έναρξη του φαρμάκου και σε κάθε αύξηση δόσης
- Διατήρηση της δόσης 2-3mg/kg για 6 μήνες
- Εξέταση του παιδιού ανά μήνα με φωτογραφίες για αποτελεσματικότητα και πιθανές παρενέργειες
- Δεν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης κατά τη διακοπή της θεραπείας
- Πρέπει να ενημερωθούν οι γονείς για την πιθανότητα υποτροπής μετά τη διακοπή της αγωγής

Πίνακας 5	Ανεπιθύμητες ενέργειες της προπρανολόλης			
	Πολύ συχνές >10%	Συχνές 1-10%	Σπάνιες <0.1%	Άγνωστη συχνότητα
Βρογχίτις	Βρογχιολίτις, βρογχόσπασμος, ελαφρά πώση ΑΠ	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, μείωση καρδιακής συχνότητας		Βραδυκαρδία, συμπτωματική υπόταση
Διαταραχές ύπνου	Εφιάλτες, ευερεθιστότητα, αϋπνία			Αγγειόσπασμος, σύνδρομο Raynaud
Έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, ακροκυάνωση, ψυχρά άκρα	Υπογλυκαιμία		Υπογλυκαιμικοί σπασμοί

Αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Σε κάθε επίσκεψη πρέπει οι γονείς να ενημερώνονται πως θα αναγνωρίζουν πιθανή υπογλυκαιμία ή βρογχόσπασμο
- Για την αποφυγή υπογλυκαιμίας το παιδί πρέπει να λαμβάνει τροφή τακτικά και οπωσδήποτε πριν το φάρμακο
- Αν το παιδί δεν λαμβάνει κανονικά τροφή ή παρουσιάσει βρογχόσπασμο διακόπεται η θεραπεία προσωρινά
- Δεν χρειάζεται αλλαγή θεραπείας για ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ψυχρά άκρα ή ασυμπτωματική ελαφρά πτώση της ΑΠ, για να μειωθούν οι εφιάλτες αποφεύγουμε να δίνουμε το φάρμακο μετά τις 5 το απόγευμα ή δίνουμε πιο μειωμένη δόση.

ΆΛΛΟΙ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Εκτός της προπρανολόλης και άλλοι β-αποκλειστές όπως η ατενολόλη ή η ναδολόλη έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία των αιμαγγειωμάτων.⁴⁴⁻⁴⁶ Η ατενολόλη όπως και η ναδολόλη είναι υδρόφιλα μόρια, οπότε έχουν μικρότερη πιθανότητα να διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επιπλέον είναι εκλεκτικοί β1 αποκλειστές, οπότε εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο βρογχόσπασμου. Η ατενολόλη έχει δοκιμαστεί σε πρόσφατες μελέτες σε παιδιά με προβλήματα στην προπρανολόλη προκαλώντας λιγότερα προβλήματα, ως προς την διαταραχή ύπνου και τους εφιάλτες, ενώ επιπλέον έχει μειωμένη πιθανότητα βρογχόσπασμου. Έχει ευκολότερο δοσολογικό σχήμα (μία φορά/ημέρα), χορηγείται σε δόση 1-3 mg/kg, και έχει βρεθεί εξίσου αποτελεσματική με την προπρανολόλη.^{3,4,45-48}

Η ναδολόλη έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, ευκολότερο δοσολογικό σχήμα, δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και στις μελέτες που εκπονήθηκαν σημειώθηκαν λιγότερες παρενέργειες ως προς τη διαταραχή ύπνου και τους εφιάλτες.⁴⁴ Επιπλέον η ναδολόλη έχει μειωμένη πιθανότητα καρδιοτοξικότητας, καθώς και rebound. Έχει χορηγηθεί σε δόση 2-4 mg/kg 2 φορές/ημέρα και συγκριτικά με την προπρανολόλη βρέθηκε πιο αποτελεσματική.^{44,49,50}

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τα κορτικοστεροειδή πλέον χορηγούνται σε παιδιά με αιμαγγειώματα που δεν ανταποκρίνονται στην προπρανολόλη ή έχουν σημαντικές αντενδείξεις ή

εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχει προταθεί ο συνδυασμός των κορτικοστεροειδών με την προπρανολόλη σε παιδιά με σύνδρομο PHACE με συμμετοχή των αγγείων του εγκεφάλου, χωρίς να είναι ευρέως αποδεκτός.⁵¹ Αν τα κορτικοστεροειδή συνδυαστούν με την προπρανολόλη υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος της υπογλυκαιμίας λόγω της καταστολής των επινεφριδίων.⁵¹

ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι β- αποκλειστές όπως η τοπική προπρανολόλη και η τιμολόλη έχουν χρησιμοποιηθεί τοπικά στην θεραπεία κυρίως των επιφανειακών αιμαγγειωμάτων. Δεν υπάρχει επί του παρόντος προτυποποιημένο σκεύασμα προπρανολόλης ή τιμολόλης για τοπική χρήση στα αιμαγγειώματα και υπάρχουν ακόμη προβληματισμοί ως προς την ασφάλεια των τοπικών αυτών σκευασμάτων λόγω της απορρόφησης μέσω του δέρματος και ιδίως του επιπεφυκότα, με αποτέλεσμα απρόβλεπτες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁵² Επιπλέον η διαδερματική απορρόφηση παρακάμπτει την αδρανοποίηση των φαρμάκων στο ήπαρ με αποτέλεσμα την πιθανότητα μεγαλύτερης τοξικότητας.⁵²

Η προπρανολόλη έχει δοκιμαστεί τοπικά υπό την μορφή παρασκευάσματος κρέμας σε περιεκτικότητα 1-4% 2 ή 3 φορές/ημέρα για 6 μήνες σε μικρά, επιφανειακά αιμαγγειώματα με καλά αποτελέσματα στο 60% των περιπτώσεων.^{53,54,55} Το εν τω βάθει στοιχείο δεν παρουσίασε καμία ανταπόκριση, αλλά παραδόξως ανταποκρίθηκαν μερικά αιμαγγειώματα σε υποστροφή.⁵³

Η τοπική τιμολόλη είναι διαθέσιμη υπό τη μορφή σταγόνων 0.25% και 0.5% και υπό τη μορφή γέλης 0.5% παρατεταμένης αποδέσμευσης. Έχει δοκιμαστεί πολύ περισσότερο από την τοπική προπρανολόλη με ποικίλα δοσολογικά σχήματα που κυμαίνονται από 1 φορά/ημέρα με κλειστή περίδεση έως 2 φορές/ημέρα χωρίς κλειστή περίδεση.⁵⁶ Η 1 σταγόνα 0.5% timolol maleate περιέχει 0.25mg timolol maleate και η συστηματική βιοθεσιμότητα 1 σταγόνας ενδοφθάλμιας (0.05 mL) timolol maleate 0.5% ποικίλει, αλλά μπορεί να φτάνει 80%.^{57,58} Τα στοιχεία είναι περιορισμένα για τη βιοδιαθεσιμότητα από τοπική χρήση του φαρμάκου στα αιμαγγειώματα. Η timolol maleate είναι 8-10 φορές πιο ισχυρή από την προπρανολόλη και οι περιπτώσεις όπου μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη απορρόφηση είναι σε περιφερθαιμικά ή εξελκωμένα αιμαγγειώματα, καθώς και



Εικόνα 1 – Επιφανειακό αιμαγγείωμα πριν και μετά την εφαρμογή τοπικής τιμολόλης.

σε αιμαγγειώματα που εντοπίζονται σε βλεννογόνους.^{52,57,59} Η ασφαλής δοσολογία είναι <0.25mg/kg ή πιο πρακτικά μόνο 1 σταγόνα sol ή gel 2-3 φορές/ημέρα, ανεξάρτητα από το μέγεθος αιμαγγειώματος.⁵⁷

Η τοπική timolol maleate έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρά επιφανειακά αιμαγγειώματα είτε σαν μονοθεραπεία είτε συμπληρωματικά της προπρανολόλης, είτε μετά τη διακοπή της, ώστε να μειώσει την ανάγκη του φαρμάκου.⁶⁰⁻⁶² Η αποτελεσματικότητα της ποικίλει ανάλογα με την μελέτη, αλλά σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση κυμαίνεται μεταξύ 47-100% σε επιφανειακά αιμαγγειώματα.⁶³ Μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη σε αιμαγγειώματα, στην πλειονότητα τους επιφανειακά και εντοπισμένα, έδειξε αντα-

πόκριση (αναστολή της ανάπτυξης και υποστροφή) στο 92% των περιπτώσεων.⁵⁷ Έχει συγκριθεί με τοπικά ισχυρά κορτικοστεροειδή και έχει βρεθεί πιο αποτελεσματική.⁶⁴ Η μόνη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που έχει δημοσιευθεί σε 15 παιδιά αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα της τοπικής τιμολόλης σε μικρά και επιφανειακά αιμαγγειώματα.⁶¹ Το αποτέλεσμα από την τοπική τιμολόλη είναι σαφώς πιο σταδιακό και ήπιο σε σύγκριση με την συστηματική προπρανολόλη και καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται στα μικρά και επιφανειακά αιμαγγειώματα, ενώ το εν τω βάθει στοιχείο των αιμαγγειωμάτων δεν ανταποκρίνεται.^{57,63}

Ανεπιθύμητες ενέργειες από την τοπική χρήση της timolol maleate παρατηρούνται σε μικρό ποσο-



Εικόνα 2 – Επιφανειακό αιμαγγείωμα πριν και μετά την εφαρμογή τοπικής τιμολόλης.

στό των παιδιών με αιμαγγειώματα (3,4%) με κύριες τις τοπικές αντιδράσεις (απολέπιση και ερεθισμός), ενώ σπάνια μπορεί να προκύψει βρογχόσπασμος.⁵⁷ Στα παιδιά υψηλού κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες από την προπρανολόλη (πρώρα, χαμηλού σωματικού βάρους, με αιμαγγειώματα με ειδικές εντοπίσεις σε βλεννογόνους- εξελκωμένα) σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί υποθερμία και συμπτωματική βραδυκαρδία.⁶⁵

LASER

Παρόλο που το παλμικό laser χρωστικής (PDL) χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο παρελθόν, καθώς δεν υπήρχε αποτελεσματική θεραπεία, στη θεραπεία των αιμαγγειωμάτων η αποτελεσματικότητά του είναι αντικείμενο διχογνωμίας. Μια μεγάλη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη σε επιφανειακά αιμαγγειώματα έδειξε ότι δεν υπερτερεί έναντι του placebo.⁶⁶ Το PDL χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τα επιφανειακά και εξελκωμένα αιμαγγειώματα με σχετικά καλά αποτελέσματα για να προάγει την επούλωση και να μειώσει τον πόνο,⁶⁷ αλλά μια μελέτη που συγκρίνει το PDL και την κρυοθεραπεία με την προπρανολόλη στη θεραπεία των εξελκωμένων αιμαγγειωμάτων βρέθηκε ότι η προπρανολόλη προκαλεί γρηγορότερη υποστρόφη.⁶⁸ Το PDL έχει εφαρμοστεί ταυτόχρονα με την προπρανολόλη ή αμέσως μετά τη διακοπή της και έχει βρεθεί ότι μειώνει το χρόνο αποδρομής του αιμαγγειώματος.^{69,70} Επιπλέον το PDL έχει συγκριθεί με την τοπική τιμολόλη και έχει βρεθεί ότι υπερτερεί και επίσης έχει δοκιμαστεί και ο συνδυασμός τοπικής τιμολόλης και PDL, ο οποίος βρέθηκε ότι υπερτερεί έναντι της τιμολόλης.^{71,72}

Οι βασικές ενδείξεις του PDL είναι τα μικρά, επιφανειακά, αρχόμενα αιμαγγειώματα, και κυρίως οι υπολειπόμενες ευρευαγγείες μετά την υποστρόφη του αιμαγγειώματος. Μπορεί όμως να δοκιμαστεί και στα εξελκωμένα αιμαγγειώματα για την ταχύτερη επούλωση. Οι θεραπείες συνήθως εφαρμόζονται ανά 2-8 εβδομάδες με ποικίλα αποτελέσματα. Το Nd:YAG laser μπορεί να εφαρμοστεί ενδοβλαβικά για τα εν τω βάθει αιμαγγειώματα που είναι ανθεκτικά στη θεραπεία.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να εφαρμοστεί είτε νωρίς στην αυξητική φάση είτε αργά στην

φάση υποστρόφης. Στην αυξητική φάση ακόμη αποτελεί μία επιλογή για ειδικές περιπτώσεις αιμαγγειωμάτων που δεν ανταποκρίνονται στην προπρανολόλη ή αν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις για την χορήγηση της.⁷³ Η χειρουργική αντιμετώπιση έχει το πλεονέκτημα ότι έχει γρήγορα και μόνιμα αποτελέσματα, αλλά απαιτεί γενική αναισθησία και αφήνει μία μόνιμη ουλή. Μετά τη φάση υποστρόφης μπορεί να είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση υπολειπόμενων βλαβών, όπως ατροφία και ινολιπώδες υπόλειμμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hochman M. Infantile hemangiomas: current management. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2014; 22(4):509-2.
- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131(1):128-40.
- Fernandez-Pineda I, Williams R, Ortega-Laureano L, Jones R. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma *World J Cardiol.* 2016; 26:8:74-80.
- Ji Y, Wang Q, Chen S et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile Hemangioma. A prospective study. *Medicine* 2016; 95:24.
- Garin EH, Araya CE. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21:600-4.
- Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009; 124:423-31.
- Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2011; 170:493-501.
- Zhang L, Mai HM, Zheng J, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:48-55.
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010;163:269-74.
- Wong A, Hardy KL, Kitajewski AM, et al. Propranolol accelerates adipogenesis in hemangioma stem cells and causes apoptosis of hemangioma endothelial cells. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:1012-21.
- Blei F, McElhinney DB, Guarini A, Presti S. Cardiac screening in infants with infantile hemangiomas before propranolol treatment. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:465-70.
- Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174:855-65.
- Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for multiple hepatic and cutaneous hemangiomas with deranged liver function. *Pediatrics* 2011;127:e772-6.

14. Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr* 2013; 172:653-9.
15. Liauti-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-46.
16. Bajaj Y, Kapoor K, Ifeacho S, et al. Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. *J Laryngol Otol* 2013;127:295-98.
17. Solman L, Murabit A, Gnarra M, et al. Propranolol for infantile haemangiomas; single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child* 2014; 99:1132-6.
18. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2013; 163:1570-7.
19. Liu LS, Sokoloff D, Antaya RJ. Twenty-four-hour hospitalization for patients initiating systemic propranolol therapy for infantile hemangiomas is it indicated? *Pediatr Dermatol* 2013; 30:554-60.
20. Hengst M, Oeler t M, Hoeger PH. Blood pressure monitoring during the induction and maintenance period of propranolol therapy for complicated infantile haemangiomas. A prospective study of 109 infants. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32:802-7.
21. Puttgen KB, Summerer B, Schneider J, et al. Cardiovascular and blood glucose parameters in infants during propranolol initiation for treatment of symptomatic infantile hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122:550-4.
22. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168:837-43.
23. Hogeling M, Adas S, Wargon O (2011) A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-e266.
24. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013;30:182-91.
25. Parikh S, Darrow DH, Grimmer JF, Manning SC. Propranolol use for infantile hemangiomas. American Society of Pediatric Otolaryngology Vascular Anomalies Task Force Practice Patterns. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139:153-6.
26. Ahogo C, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with propranolol. *Br. J Dermatol* 2013;169:1252-6.
27. Bagazgoitia L, Hernandez-Martyn A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol* 2011;28:658-62.
28. Giachetti A, Garcia-Monaco R, et al. Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2014;31:14-20.
29. Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PH-ACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:71-89.
30. Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs. corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011;147:1371-6.
31. Malik MA, Menon P, Rao KL, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg* 2013; 48:2453-9.
32. Bauman NM, Shin JJ, Oh AK, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol, Head and Neck Surg* 2014; 140:323-30.
33. Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, et al. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhino-laryngol* 2013; 77:1791-800.
34. Saint-Jean M, Liauti-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:827-32.
35. Liauti-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile hemangioma. *Lancet.* 2017; 390(10089):85-94.
36. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011;28:94-8.
37. Caussi S, Aubert H, Saint-Jean M, et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2013; 169:125-9.
38. Liaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2016; 138. pii: e20160353.
39. Langley A, Pope B. Propranolol and central nervous system function: potential implications for pediatric patients with infantile hemangiomas. *Br J Dermatol* 2015; 172:13-23.
40. Moyakine AV, Spillekom-van Koulik S, van der Vleuten CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:105-8.
41. Moyakine AV, Kerstjens JM, Spillekom-van Koulik S, van der Vleuten CJ. Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:59-63.
42. Moyakine AV, Hermans DJ, Fuijkschot J, van der Vleuten CJ. Propranolol treatment of infantile hemangiomas does not negatively affect psychomotor development. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:341-2.
43. Gonzalez-Llorente N, Del Olmo-Benito I, Mupoz-Ollero N. Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34:554-8.
44. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013;168:222-4.
45. De Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison wi-

- th a historical propranolol group. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66:1732-40.
46. Raphael MF, de Graaf M, Breugem CC, et al. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:420-1.
 47. Abarzia-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1045-9.
 48. Alexopoulos A, Thanopoulou I, Dakoutrou M, et al. Atenolol treatment for severe Infantile Hemangiomas: a single-centre prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017 Sep 18. doi: 10.1111/jdv.14590.
 49. Bernabeu-Wittel J, Narvaez-Moreno B, de la Torre-Garcva JM, et al. Oral Nadolol for Children with Infantile Hemangiomas and Sleep Disturbances with Oral Propranolol. *Pediatr Dermatol* 2015;32:853-7.
 50. Randhawa HK, Sibbald C, Garcia Romero MT, Pope E. Oral Nadolol for the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Single-Institution Retrospective Cohort Study. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32:690-5.
 51. Breur JM, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG (2011) Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatr Dermatol* 28:169-171.
 52. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic". *Pediatr Dermatol* 2012;29:127-30.
 53. Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1210-3.
 54. Mashiah J, Kutz A, Rabia SH et al. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. *Int J Dermatol*. 2017;56:148-153.
 55. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:154-9.
 56. Holland KE, Drolet BA. Approach to the patient with an infantile hemangioma. *Dermatol Clin* 2013; 31:289-301.
 57. Pöttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2016; 138(3). pii: e20160355.
 58. Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:430-5.
 59. Singh BN, Williams FM, Whitlock RM, et al. Plasma timolol levels and systolic time intervals. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28:159-66.
 60. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012; 29:28-31.
 61. Chan H, McKay C, Adams S, et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013;131:e1739-47.
 62. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, et al. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012; 28:103-6.
 63. Ovidia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local administration of β -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2015;74:256-62.
 64. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyo A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology*. 2016; 232:566-57.
 65. Frommelt P, Juern A, Siegel D et al. Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33:405-14.
 66. Batta K, Goodyear HM, Moss C, et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002; 360:521-27.
 67. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg* 2003; 56:317-27.
 68. Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr* 2013;172:1521-26.
 69. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016; 48:221-33.
 70. Reddy KK, Blei F, Brauer JA, et al. Retrospective study of the treatment of infantile hemangiomas using a combination of propranolol and pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2013; 39:923-33.
 71. Tawfik AA, Alsharnoubi J. Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: A comparative study. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:369-76.
 72. Ying H, Zou Y, Yu W et al. Prospective, open-label, rater-blinded and self-controlled pilot study of the treatment of proliferating superficial infantile hemangiomas with 0.5% topical timolol cream versus 595-nm pulsed dye laser. *J Dermatol*. 2017; 44:660-5.
 73. Mawn LA. Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids. *Am Orthopt J* 2013; 63:6-13.

Αλληλεγγύη: Χρ. Στεφανάκη

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος

Τηλ: 210-7487822

Email: cstefana@otenet.gr

TOLERIANE ULTRA

Με Ιαματικό Νερό της La Roche-Posay

Εντατική καταπραϋντική και ενυδατική φροντίδα ημέρας για το δυσανεκτικό, υπεραντιδραστικό ή αλλεργικό δέρμα

ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ 3.800 ΑΣΘΕΝΕΙΣ*

- > Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην:
 - απολέπιση και το ερύθημα
 - αίσθηση καύσου, τάσης, κνησμού και νυγμού
- > Αξιόλογη μείωση της ανάγκης των ασθενών για χρήση φαρμακευτικής αγωγής
- > Σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- > Καταπραϋντική, αντιφλεγμονώδης [Neurosensine]
- > Επαναφέρει τον επιδερμικό φραγμό [Εκχ. Βουτυρόσπερμου]
- > Ενυδατώνει [Γλυκερίνη]

ΧΡΗΣΗ

- > Εφαρμογή πρωί ή / και βράδυ
- > Πρόσωπο, μάτια



ΔΙΑΘΕΣΙΜΗ
ΣΕ 2 ΥΦΕΣ:
ΠΛΟΥΣΙΑ ΚΑΙ
ΛΕΠΤΟΡΡΕΥΣΤΗ
40ml

SOIN APAISANT INTENSE
INTENSE SOOTHING CARE

Made in France

*Πολλυκεντρική μελέτη παρατήρησης

Ποιά είναι η διάγνωσή σας

Δελλή Φ-Σ.

Φαρμάκη Ε.

Νεδελκοπούλου Ν.

Ζαφειρίου Δ.

Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης

Α' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

Α' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

Α' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

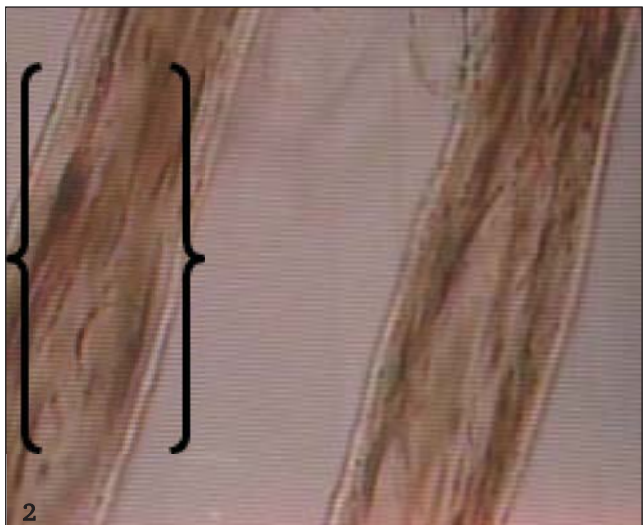
Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Το 2009 ζητήθηκε δερματολογική εκτίμηση ενός άρρενος βρέφους ηλικίας 5 μηνών, το οποίο είχε διακομιστεί στην Α' Π/Δ από την μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών Α' ΜΕΝΝ για περαιτέρω διερεύνηση ψυχοκινητικής καθυστέρησης, συνδρομικών χαρακτηριστικών και για αντιμετώπισης ουδετεροπενίας και υπογαμμασφαιριναιμίας. Από την νοσηλεία του στην Α' ΜΕΝΝ σημειώθηκε η προωρότητα (διάρκεια κύησης 30 εβδομάδες) η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, δύσμορφα χαρακτηριστικά, αναιμία

από την γέννηση (5 μεταγίσεις), ουδετεροπενία, υπογαμμασφαιριναιμία, σφαιροφακία και οστικές αλλοιώσεις (άκανθες μεταφύσεων, οστεοπενία). Η δερματολογική κλινική εξέταση επικεντρώθηκε τελικά στο τριχωτό κεφαλή το οποίο έφερε εύθραυστες κυματιστές τρίχες οι οποίες κατά την μικροσκοπική εξέταση παρουσίαζαν εναλλασσόμενες σκούρες και ανοιχτόχρωμες ζώνες (Εικόνα 1).

Ο ασθενής μας, εκτός από τις αλλοιώσεις των τριχών, παρουσιάζει έντονη ξηρότητα δέρματος ενώ το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό και πεπτικό σύστημα ελέγχονται κ.φ.



Εικόνες 1,2 – 1. Κλινική εικόνα. **2.** Μικροσκοπική εξέταση των τριχών με πολωμένο φως εναλλασσόμενες σκούρες και ανοιχτόχρωμες ζώνες.

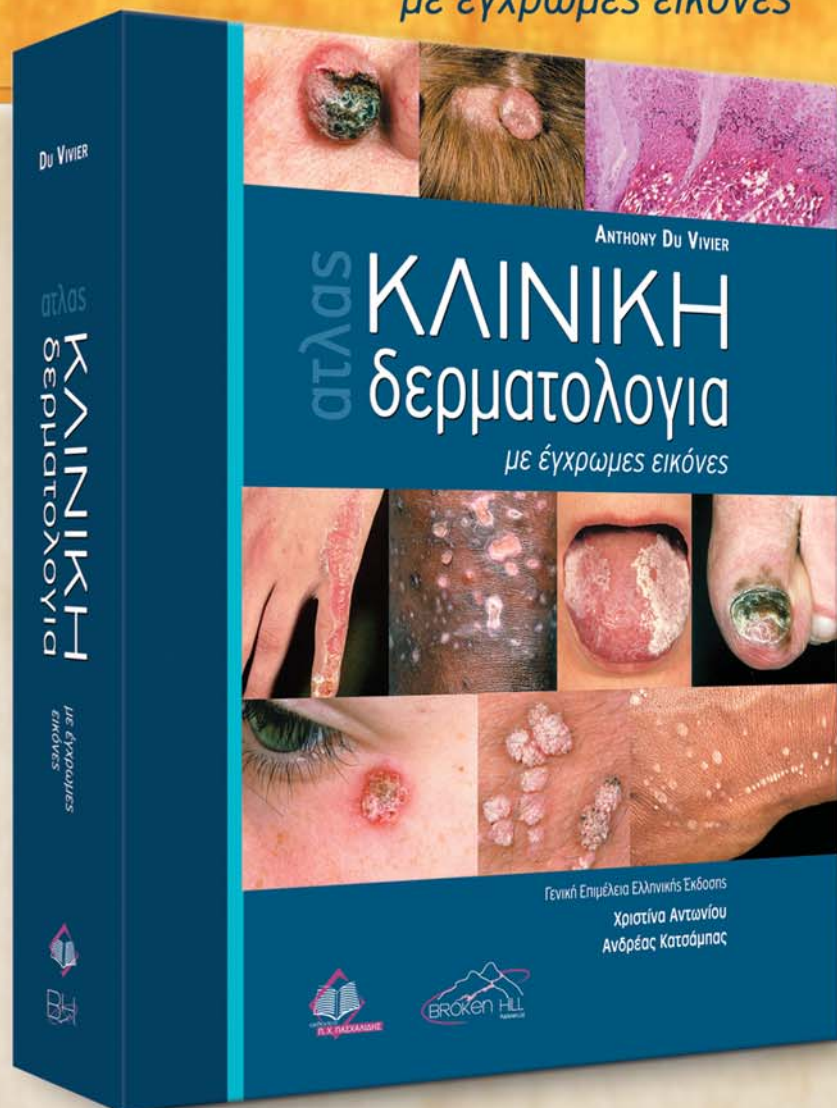
Το οικογενειακό ιστορικό αποκάλυψε ότι οι γονείς ήταν δεύτερα ξαδέλφια και ότι προηγήθηκαν άλλοι δύο τοκετοί, ενός θήλεος εν ζωή (10 ετών) και ενός δεύτερου θήλεος που απεβίωσε σε ηλικία 10 μηνών και είχε χαρακτηριστικά που θύμιζαν τον ασθενή μας (σγουρά ξηρά εύθρυπτα μαλλιά, επίπεδες βλεφαρίδες, μικροφθαλμία, μικροκεφαλία, αφεστώτα ώτα, υπερτελορισμός). Μέχρι την ηλικία των 10 μηνών στο βρέφος αυτό είχε διαγνωσθεί ψυχοκινητική καθυστέρηση, καθυστέρηση της σωματικής αύξησης και συγγενής καρδιοπάθεια (μεγάλη

μεσοκοιλιακή επικοινωνία με δευτερογενές έλλειμμα - μέτρια στένωση πνευμονικής). Ο θάνατος του οφείλετο σε σπητικό σοκ μετά από 20ήμερη νοσηλεία στην ΜΕΘ λόγω μη ελεγχόμενων διαρροϊκών κενώσεων με πρόσμιξη αίματος (ανθεκτική υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια και έλλειμμα βάσεων). Στις πιθανές διαγνώσεις συμπεριλήφθηκαν τα μεταβολικά νοσήματα, το σύνδρομο Menkes, η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα και τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης (κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη).

Ποια είναι η διάγνυσή σας;

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 αναπτυξιακές ανωμαλίες
- κεφ. 9 Καλοήθεις όγκοι του δέρματος
- κεφ. 10 Δερματικός καρκίνος εκτός του κακώθους
- 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, Ιδρωτοποιών
- κεφ. 25 Παθήσεις των ονύχων
- κεφ. 26 Παθήσεις του τριχωτού 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 Άτλαντας 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 αναπτυξιακών και των συστηματικών νοσολογικών καταστάσεων που αφορούν κυρίως του Δερματολόγου.

Υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στους σπίλους, το κακώθες 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).



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

Τριχοθειοδυστροφία (ΤΘΔ)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Οι πιθανές διαγνώσεις συμπεριελάμβαναν
- Ένα μεταβολικό νόσημα – απορρίφθηκε (φυσιολογικός έλεγχος οξεοβασικής ισορροπίας, φυσιολογικό αμινόγραμμα πλάσματος και ούρων, φυσιολογικά επίπεδα αμμωνίας πλάσματος, φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και γαλακτικού οξέους).
 - Ένα χρωμοσωμικό νόσημα – απορρίφθηκε (46 XY, φυσιολογικός καρυότυπος άρρενος).
 - Το σύνδρομο Menkes – απορρίφθηκε (φυσιολογικά επίπεδα χαλκού ορού και ούρων, φυσιολογικά επίπεδα σερουλοπλασμίνης).
 - Κάποιο σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας – απορρίφθηκαν τα σπάνια σύνδρομα που συνδυάζονται με διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, εφόσον ο βασικός ανοσοφαινότυπος T-, B-, NK-κυττάρων έδειξε φυσιολογικά ευρήματα για την ηλικία του παιδιού.
 - Τριχοθειοδυστροφία. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με γονιδιακό έλεγχο που ανέδειξε ομόζυγη μετάλλαξη στο εξόνιο 5 του γονιδίου XPD – μετάλλαξη c335G>A του γονιδίου ERCC2 σε ομόζυγη κατάσταση.

Η τριχοθειοδυστροφία (ΤΘΔ) είναι ένα σπάνιο κληρονομικό νόσημα που μεταβιβάζεται με αυτοσω-

ματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από βλάβη στην επιδιόρθωση του DNA. Το κύριο αρτικό ειδικό, αλλά όχι παθολογικό εύρημα, είναι η εύθρυπτες τρίχες με χαμηλή περιεκτικότητα σε θείο ή κυστίνη. Κλινικά οι τρίχες είναι εύθραυστες, αραιές, με έντονη ξηρότητα, ατίθασα και μικρού μήκους.¹

Χαρακτηριστική είναι η εξέταση της τρίχας σε πολωμένο φως, με τυπική εικόνα εναλλασσόμενων σκούρων και ανοιχτόχρωμων ζωνών (tiger tail banding). Η δερματοσκόπηση του στελέχους της τρίχας έχει μη ειδικά ευρήματα στην περίπτωση της ΤΘΔ και δεν μπορεί να αντικαταστήσει την μικροσκοπική εξέταση στο πολωμένο φως.^{2,3,4}

Η ΤΘΔ είναι μια πολυσυστηματική νόσος με σοβαρές επιπλοκές που μπορούν να παρουσιαστούν στην εμβρυική, νεογνική, βρεφική και παιδική ηλικία. Παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα νευροεξωδερματικών εκδηλώσεων με κυριότερες τις: δερματικές, νευρολογικές, διαταραχές σωματικής ανάπτυξης, οστικές ανωμαλίες και υπογοναδισμό. Στην περίπτωση που σας παρουσιάζουμε, στον Πίνακα 1 αναλύεται η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων της ΤΘΔ.

Μια συστηματική ανασκόπηση 112 ασθενών από την ηλικία των 12 εβδομάδων έως την ηλικία των 47 ετών (μέση ηλικία 6 ετών), αναφέρει ότι εκτός των αλλοιώσεων των τριχών, στις συχνές εκδηλώσεις βρέθηκαν η καθυστέρηση της ανάπτυξης/η νοητική κα-

Πίνακας 1

Από το ευρύ κλινικό φάσμα της τριχοθειοδυστροφίας, το περιστατικό που σας παρουσιάζουμε έχει πολλά κοινά με την αδελφή του που απεβίωσε, όμως οι δερματικές εκδηλώσεις ήταν αυτές που βοήθησαν σημαντικά στην οριστικοποίηση της διάγνωσης.

Κλινικό φάσμα τριχοθειοδυστροφίας	Πάσχων αγόρι (εκτίμηση 5 μηνών)	Αδελφή που απεβίωσε
Ιδιόζοντα Χαρακτηριστικά Εύθρυπτες τρίχες (100%) Μικροκεφαλία (50%) Μικρογναθία (29%) Αφροστώτα ότα (30%) Θολωτή υπερώα (7%)	Εύθρυπτες τρίχες Μικροκεφαλία Μικροφθαλμία Αφροστώτα ότα Θολωτή υπερώα	Εύθρυπτες τρίχες Μικροκεφαλία Μικροφθαλμία
ΚΝΣ Αναπτυξιακά προβλήματα (86%) ΝΥ (75%)- ΨΚΚ (37%) Νευρολογικά ευρήματα (75%) Υπερτονία (7%)	Υπερτονία ΨΚΚ	ΨΚΚ
Οφθαλμοί Οφθαλμικές διαταραχές (51%) Καταρράκτης, Νυσταγμός Στραβισμός	Σφαιροφακία	Αυτόματος νυσταγμός Συγκλείων στραβισμός

Πίνακας 1	Από το ευρύ κλινικό φάσμα της τριχοθειοδυστροφίας, το περιστατικό που σας παρουσιάζουμε έχει πολλά κοινά με την αδελφή του που απεβίωσε, όμως οι δερματικές εκδηλώσεις ήταν αυτές που βοήθησαν σημαντικά στην οριστικοποίηση της διάγνωσης. (Συνέχεια)		
	Κλινικό φάσμα τριχοθειοδυστροφίας	Πάσχων αγόρι (εκτίμηση 5 μηνών)	Αδερφή που απεβίωσε
	Οστά-Δόντια Ανωμαλίες οστών (38%) Οστεοπενία (9%) Ανωμαλίες Οδόντων (21%) Υποπλασία (4%)	Οστεοπενία Άκανθες μεταφύσεων	Απλασία οδόντων
	Δέρμα Δέρμα (79%) Φωτοευαισθησία (42%) Επροδερμία (7%)	Επροδερμία Φωτοευαισθησία Λεπτοί όνυχες	(-)
	Κοιλία Ηπαρ: αιμαγγειοενδοθηλιώματα	(-)	(-)
	Καρδιά Συμμετοχή από καρδιά (7%) Μεσοκοιλιακό έλλειμμα Στένωση πνευμονικής	(-)	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία Στένωση πνευμονική
	Γονάδες Υπογοναδισμός (12%) Κρυψορχία (8%) Καθ. εφηβείας (2%)	Όρχεις στο όσχεο	(-)
	Ανοσιακό Σύστημα Λοιμώξεις (51%) Υπογαμμασφαιριναιμία (2%)	Υπογαμμασφαιριναιμία	Υπογαμμασφαιριναιμία Θανατηφόρος λοίμωξη
	Αίμα Αναιμία (12%) Χαμηλό MCV (9%) Ουδετεροπενία (9%)	Αναιμία Χαμηλό MCV Ουδετεροπενία	
	Περιγεννητικό ιστορικό Περιγεννητικές επιπλοκές (55%) ΒΓ <2500 (37%) Πρωωρότητα (29%) Επιπλοκές κύησης-τοκετού (28%)	Πρωωρότητα (30w) ΒΓ 1170 Αιμορραγία 3ο μήνα κύησης ΚΤ λόγω αποκόλλησης πλακούντα	Πρωωρότητα (29w)

θυσιέρηση (86%), το χαμηλό ύψος (73%), η ιχθύωση (65%), τα δύσμορφα χαρακτηριστικά στη γέννα (55%), οι οφθαλμικές ανωμαλίες (51%), οι λοιμώξεις (46%), η φωτοευαισθησία (42%), οι επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης (28%) και η ελαττωματική διόρθωση του DNA (37%).⁵ Στην ίδια μελέτη οι κλινικές εκδηλώσεις κυμαίνονται από μέτριας βαρύτητας με την προσβολή μόνον των τριχών, έως τις σοβαρές με διαταραχές της ανάπτυξης, υποτροπιό-

ζουσες λοιμώξεις και υψηλή θνησιμότητα σε μικρή ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η τριχοθειοδυστροφία είναι ένα σπάνιο νόσημα που προσβάλλει πολλά συστήματα και ως εκ τούτου αφορά πολλές ειδικότητες. Στην περίπτωση μας, η

οριστικοποίηση της διάγνωσης στο τρίτο παιδί της οικογένειας, οδήγησε στο γενετικό έλεγχο της τέταρτης κύησης και την έγκαιρη διακοπή της, καθώς ανέδειξε ξανά την ομόζυγη μετάλλαξη στο εξόνιο 5 του γονιδίου XPD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Teng J, Marqueling AL, Benjamin L Eds. Therapy in Pediatric Dermatology: management of pediatric skin diseases. Simmons BJ, Tosti A. Chapter 7: Disorders of Hair and Nail. Page 93. Springer Edition 2016.
2. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Rudnicka L. Trichoscopy in genetic hair shaft abnormalities. J Dermatol Case Rep 2008; 2(2):14-20.
3. Wallace MP, de Berker DA. Hair diagnoses and signs: the use of dermoscopy. Clin Exp Dermatol 2010; 35(1):41-6.
4. Tosti A. Dermoscopy of the hair and nails. 2015, Second Edition. Chapter 6.
5. Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterizes a wide spectrum of clinical manifestations. J Med Genet 2008; 45(10):609-21.

Αἰθνητογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δεληφών 124

54643 Θεσσαλονίκη

E-mail: ioannalefaki@yahoo.gr