

# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

(πρώην Αρχαία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός")

Τριμηνιαία Έκδοση Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

## HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW

Quarterly edition of the Hospital "A. Sygros"

Foundation I.A. Sygros

### Εκδότης-Διευθυντής

Ρηγόπουλος Δ.

### Βοηθός έκδοσης

Σταυρόπουλος Π.

### Επιμέλεια παραγωγής

Κόκλα Γ.

Δεσυνιώτη Κ.

### Ιδιοκτησία

Εφορεία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

Κληροδότρια Ιφ. Α. Συγγρού

### Publisher-Director

Rigopoulos D.

### Co-Editor

Stavropoulos P.

### Developmental editor

Kokla G.

Dessinioti K.

### Property

Foundation of I.A. Sygros

### Section Editors

#### 1. Ιωαννίδης Δ.

- Βιβλιογραφική Ενημέρωση

- Review of Medical Literature

#### 2. Κατσαρού - Κάτσαρη Α.

- Παιδοδερματολογία

- Pedodermatology

#### 3. Κωστάκης Π.

- Δερματοχειρουργική - Laser

- Dermatosurgery - Laser

#### 4. Μαντέκου-Λεφάκη Ι.

- Ποιά είναι η Διάγνωσή σας;

- Quiz

#### 5. Νικολαΐδου Η.

- Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

- Sexually Transmitted Diseases

#### 6. Σταυρόπουλος Π.Γ.

- Θεραπευτική

- Therapeutics

### Συντακτική επιτροπή

Αντωνίου Χ.

Αυγερινού Γ.

Γρηγορίου Σ.

Δεσυνιώτη Κ.

Ζαφειρίου Ε.

Κοντοχριστόπουλος Γ.

Κουσκούκης Κ.

Κρασάγκης Κ.

Krüger-Κρασάγκη Σ.

Λαζαρίδου Ε.

Πατσαοτή Α.

Πετρίδης Α.

Ποτουρίδου Ε.

Ρουσάκη Α.

Στεφανάκη Ε.

Στεφανάκη Χ.

Στρατηγός Α.

Σωτηριάδης Δ.

Χαϊδεμένος Γ.

Χασάπη Β.

### Editorial board

Antoniou C.

Avgerinou G.

Grigoriou S.

Dessinioti C.

Zafiriou E.

Kontochristopoulos G.

Kouskoukis K.

Krasagakis K.

Krüger-Krasagaki S.

Lazaridou E.

Patsatsi A.

Petridis A.

Potouridou E.

Rousaki A.

Stefanaki I.

Stefanaki Ch.

Stratigos A.

Sotiriadis D.

Chaidemenos G.

Chasapi V.

ISSN: 1105-3828

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ

Ι. ΔΡΑΓΟΥΜΗ 5, ΚΑΙΣΑΡΙΑΝΗ, ΑΘΗΝΑ 161 21

ΤΗΛ: 210-7210839, FAX: 210-7211122

ISSN: 1105-3828

ADDRESS

Ι. ΔΡΑΓΟΥΜΗ 5, ΚΑΙΣΑΡΙΑΝΗ, ΑΘΗΝΑ 161 21

TEL: +3210-7210839, FAX: 210-7211122

### Επεξεργασία - Εκτύπωση



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ

ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ

ΤΕΤΡΑΠΟΛΕΩΣ 4-8, ΑΘΗΝΑ 11527

ΤΗΛ. 0030.210-7489411



C-M-Y-K GRAPHIC DESIGN STUDIO ΕΠΕ

4-8 TETRAPOLEOS ST, ATHENS, 11527

ΤΗΛ. 0030.210-7489411

FAX: 0030.210-7759421

### Copyright

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

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

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

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



# kyntheum®

Brodalumab

Η αυτοπεποίθηση ξεκινά  
με τη δερματική κάθαρση

Το Kyntheum® ενδείκνυται για τη  
θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής  
ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες  
ασθενείς, οι οποίοι είναι υποψήφιοι  
για συστηματική θεραπεία.<sup>1</sup>

## Τι σημαίνει το PASI 100 για τον Νίκο;\*

- Με το **Kyntheum®**, διπλάσιοι ασθενείς πέτυχαν **PASI 100** την **εβδομάδα 12** σε σύγκριση με το ustekinumab (**44% vs 22%**, αντίστοιχα)<sup>2</sup>
- Περίπου **6 στους 10 ασθενείς (56%)** είχαν **πλήρη δερματική κάθαρση (PASI 100)** στις **52 εβδομάδες**<sup>1,2</sup>
- **1 στους 4 ασθενείς** πέτυχε **PASI 75** την **εβδομάδα 2** με το **Kyntheum®**<sup>3</sup>
- Επιτυγχάνοντας PASI 100 την εβδομάδα 12, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (**80%**) **δεν είχε πλέον καμιά επίδραση στην ποιότητα ζωής τους από την ψωρίαση (DLQI 0 ή 1)** έναντι εκείνων με μικρότερη ανταπόκριση (PASI 75 έως <90: 43%)<sup>4-5</sup>

\* PASI 100 στις 12 εβδομάδες: 44% στην AMAGINE-2 και 37% στην AMAGINE-3.<sup>2</sup>

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyntheum® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
2. Lebowitz M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318-28.
3. Blauvelt et al., JAAD 2017;77(2):372-374.
4. Strober B, et al. J Am Acad Dermatol 2016; 75:77-81.
5. Revicki DA, et al. Dermatology 2008;216:260-270.

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

# LEO®

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.  
Λ. Κύμης & Σενέκα 10, 145 64 Κηφισιά  
Τηλ. +30 212 222 5000, Fax +30 210 68 34 342  
www.leo-pharma.gr

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



## Περιεχόμενα

---

### Παρουσίαση Περιστατικού

Δερματοχειρουργική αντιμετώπιση ονυχοθιπλώματος και μονήρους ινο-κερατώματος νυχιού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας .....273  
*Ταμπουρατζή Ε., Τσέγκα Α., Κατσαντώνης Ι.*

### Ανασκοπήσεις

Πομφολυγώδης συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Μια σπάνια αλλά ενδιαφέρουσα κλινική μορφή ερυθματώδους λύκου .....281  
*Χρόνη Π.Ι., Χατζηδημητρίου Ε.Δ., Σταυρόπουλος Π.Γ.*

Δέρμα και οφθαλμοί. Α' Μέρος .....287  
*Μαζιώτη Μ., Ποιουρίδου Ε.*

Δέρμα και οφθαλμοί. Β' Μέρος .....295  
*Μαζιώτη Μ., Ποιουρίδου Ε.*

Σκληροδερμία: Τρέχουσες απόψεις για την αιτιοπαθογένεια .....303  
*Καλκούνου Ι., Λάζου Ε., Σταυρόπουλος Π.Γ.*

### Quiz

Ποιά είναι η διάγνωσή σας; .....313  
*Μαντέκου-Λεφάκη Ι., Δελλή Φ-Σ, Μπλιαράς Δ., Κολοκοτρώνης Α.*

Βιβλιογραφική ενημέρωση .....319  
*Βακιρλής Ε., Ιωαννίδης Δ.*

Οδηγίες για τους συγγραφείς .....323

### ΔΙΟΡΘΩΣΗ

---

Στο 3ο τεύχος του περιοδικού 2018 "Αισθητική Δερματολογία", αναφέρεται εκ παραδρομής στο εξώφυλλο ο τίτλος άρθρου: Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου, το οποίο δεν περιέχεται στο τεύχος αυτό.

---

# 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:
  - αποθέπιση 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

\*Πολλυκεντρική μελέτη παρατήρησης



ΔΙΑΘΕΣΙΜΗ  
ΣΕ 2 ΥΦΕΣ:  
ΠΛΟΥΣΙΑ ΚΑΙ  
ΛΕΠΤΟΡΡΕΥΣΤΗ  
40ml

## Contents

---

### Παρουσίαση Περιστατικού

- Dermatosurgical approach of onychopapilloma and fibrokeratoma .....273  
*Tabouratzi E., Tsega A., Katsantonis I.*

### Reviews

- Bullus systemic lupus erythematosus, a rare still interesting manifestation of systemic lupus erythematosus .....281  
*Chroni P.I., Chatzidimitriou E.D., Stavropoulos P.G.*
- Skin and eyes. Part A .....287  
*Mazioti M., Potouridou E.*
- Skin and eyes. Part B .....295  
*Mazioti M., Potouridou E.*
- Scleroderma : Current views on pathogenesis .....303  
*Kalkounou I., Lazou E., Stavropoulos P.G.*

### Quiz

- Which is your diagnosis? .....313  
*Mantekou-Lefaki I., Delli F-S., Miliaras D., Kolokotronis A.*

### Literature Update

- .....319  
*Vakirlis E., Ioannidis D.*

### Instructions to authors

- .....323

# 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 ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΜΦΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΧΟΡΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ • ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΕΞ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ • ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΙΣΤΟΥ • ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΘΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΚΤΥΟΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΖΙΑ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΥΔΑΤΟΣ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ



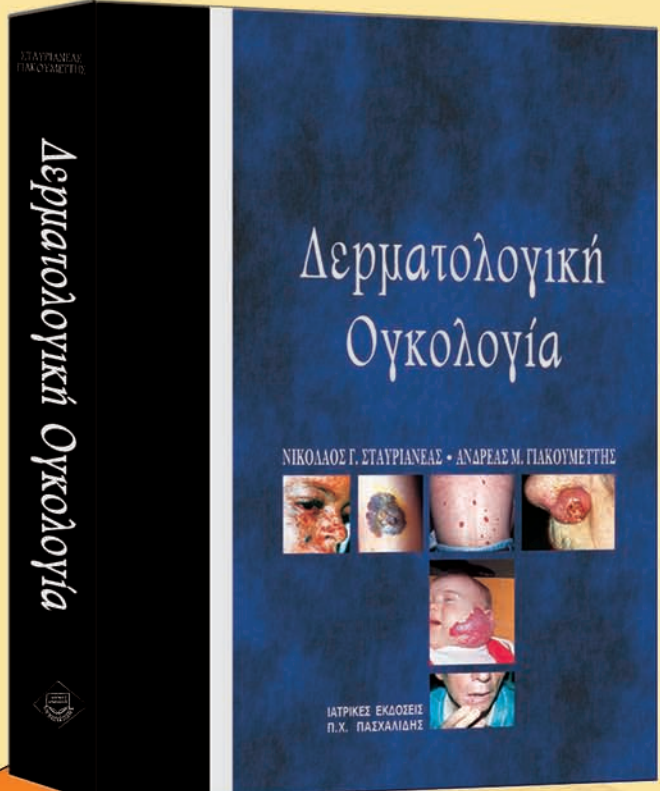
€80

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΓΙΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

# Δερματολογική Ογκολογία

ISBN: 960-399-354-9

Σελ. 772



€100

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξορτήματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοϊστοχημία στη Διάγνωση των Ογκών Δέρματος • Ογκογόνοι Ιοί HPV • Καλοήθεις Ογκοί Επιδερμίδας • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακάνθωμα • Ογκοί εξ Εναποθέσεως - Ξανθελόματα • Πολυκεντρική Δικτυοειδικτυαίωση • Νευρονωμάτωση • Τενοντοεπιτρίτιδες, Υμενικές Κύστεις, Ορογόνοι Θύλακοι, Γάγγλια, Οζίδια/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αύξητικο Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοπεριστασιακών Εξορτήσεων Δέρματος • Παρακλιση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφοματώδης Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγοειδής Μυκητίαση • Λανγκερμανίσεις • Ογκοί των Εξορτημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηροδέρμα • Αιμαγγείωμα 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 Μελαγχρωματικών Ογκών Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO<sub>2</sub> και ND: YAG Laser • Προ-

φυλάξεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δυσνηκία Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομυοσίτιδα-Πολυμυοσίτιδα: Ό,τι Νεότερο • Βιοψία Ογκών Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τραχήτου της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης-Καρκίνου του Ξεφ' Οτός - Καρκίνου του Χειλούς • Ο Καρκίνος της Παρείας και του Τραχήλου • Ογκοί και Ογκόμορφοι Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Ακρών • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενων - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινοφύμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γλυανταίοι Μελαγχρωματικοί Σπύλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μαλαχολικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονομυοβροβιοβική Λεμφαδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματονωμάτων, των Προεξόντων Δερματοϊνοσαρκαμάτων και των Σαρκαμάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.

βιβλιοπωλείο **ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες  
Βιβλιοπωλείο Επιστημών  
Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27  
Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,  
Fax.: 210 7759 141  
e-mail: info@inbooks.gr  
site: www.inbooks.gr

## Δερματοχειρουργική αντιμετώπιση ονυχοδηλώματος και μονήρους ινοκερατώματος νυχιού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

**Ταμπουρατζή Ε.**

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Β', Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

**Τσέγκα Α.**

Παθολογοανατόμος

**Κατσαντώνης Ι.**

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

### Περίληψη

Το ονυχοθήλωμα και το ινοκεράτωμα είναι δυο σπάνιοι καλοήθεις όγκοι ονύχων η διάγνωση των οποίων στηρίζεται στην κλινική και την ιστολογική τους εικόνα. Η θεραπεία εκλογής είναι χειρουργική με άριστη πρόγνωση και χωρίς κίνδυνο υποτροπής. Με αφορμή δυο ενδιαφέροντα περιστατικά ασθενών που πάσχουν ο πρώτος από ονυχοθήλωμα και ο δεύτερος από ινοκεράτωμα σε έδαφος ανοσοκαταστολής λόγω προϋπάρχουσας ψωρίασης υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα, γίνεται ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας και ανάλυση των δεδομένων που υπάρχουν για τα ανωτέρω νοσήματα.

## *Dermatosurgical Approach of Onychopapilloma and Fibrokeratoma*

*Tabouratzi E., Tsega A., Katsantonis I.*

### Summary

Onychopapilloma and fibrokeratoma are two rare benign tumors of the nails whose diagnosis is based on their clinical and histological examination. Selection therapy is surgical with excellent prognosis and without the risk of relapse. On the occasion of two interesting cases of patients suffering the first from onychopapilloma and the second from fibrokeratoma under immunosuppressant therapy for psoriasis, is being studied the recent literature and analyzed all the available data for the above diseases.

**ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ** • Ονυχοθήλωμα, ινοκεράτωμα, χειρουργική θεραπεία

**KEY WORDS** • Onychopapilloma, Fibrokeratoma, Surgical therapy

## ΟΝΥΧΟΘΗΛΩΜΑ ΑΝΤΙΧΕΙΡΑ

### Εισαγωγή

Το ονυχοθήλωμα είναι ένας σπάνιος καλοήθης όγκος της μήτρας και της κοίτης του όνυχος. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του είναι μη ειδικά, ενώ θα πρέ-

πει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλους καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους στην περιοχή των ονύχων.

### Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 70 ετών προσήλθε με βλάβη εντοπισμένη στην κοίτη του όνυχος, ερυθροϊώδους χροιάς αρ-

χόμενης από το επωνύχιο και επεκτεινόμενης επιμήκως σε όλο τον δεξιό αντίχειρα με ανύψωση της ονυχιαίας πλάκας. Η βλάβη χρονολογούνταν από διαιτίας χωρίς άλλη συνοδή συμπτωματολογία (Εικόνα 1). Η βλάβη αφαιρέθηκε χειρουργικά: στελεχιαία αναισθησία με ξυλοκαΐνη, τομή του όνυχος αμφοτερόπλευρα



**Εικόνα 1** – Βλάβη κοίτης όνυχος, με ανύψωση ονυχιαίας πλάκας.

και αποκάλυψη της μήτρας μετά του υποκείμενου όγκου (Εικόνα 2). Μετά την αφαίρεση της βλάβης ακολούθησε συρραφή των εγγύς ονυχιαίων πτυχών ενώ η σύγκλιση της ονυχιαίας πλάκας στο μέσο της κοίτης έγινε κατά δεύτερο σκοπό (Εικόνες 3, 4). Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε «θηλωματώδη ακανθωτή αλλοί-



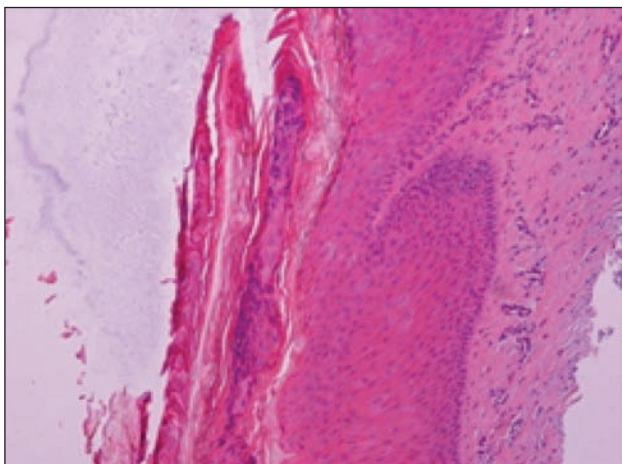
**Εικόνα 2** – Τομή όνυχος αμφοτερόπλευρα, αποκάλυψη μήτρας και υποκείμενου όγκου



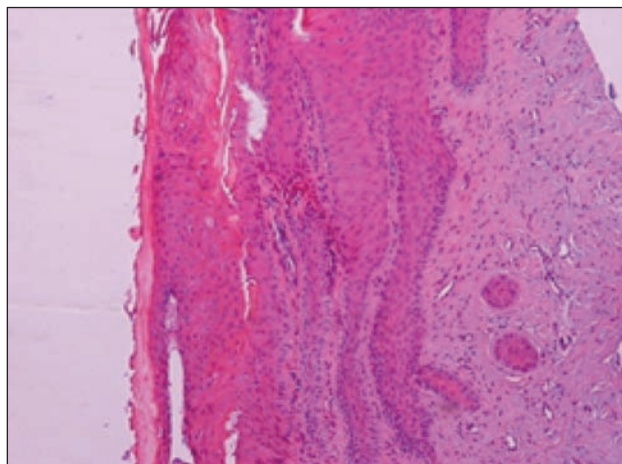
**Εικόνα 3** – Συρραφή εγγύς ονυχιαίων πτυχών, σύγκλιση της ονυχιαίας πλάκας κατά δεύτερο σκοπό.



**Εικόνα 4** – Μετά την αφαίρεση των ραμμάτων.



**Εικόνα 5** – H-E X20: Θηλωματώδης ακανθωτή αλλοίωση του επιθηλίου της κοίτης του όνυχος.



**Εικόνα 6** – H-E X20: Διακρίνεται σχηματισμός ονυχολυματικών κύστεων.

ωση του επιθηλίου της κοίτης του όνυχος», συμβατά ευρήματα με ονυχοθήλωμα (Εικόνες 5, 6).

**Συζήτηση**

Το ονυχοθήλωμα είναι ένας σπάνιος καλοήθης όγκος που πρωτοπεριγράφηκε από τους Baran και Perrin το 1995 ενώ ο όρος ονυχοθήλωμα τέθηκε το 2000.<sup>1,2</sup> Η αιτιολογία του όγκου είναι άγνωστη ενώ δεν έχουν εντοπισθεί συγκεκριμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες που τον προκαλούν. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του δεν είναι ειδικά για τη νόσο: μπορεί να εμφανισθεί ως επιμήκης ερυθρονυχία, λευκονυχία, μελανονυχία, στικτές αιμορραγικές βλάβες – όπως περιγράφηκε από μια μεγάλη μελέτη της Tosti et al το 2016 αλλά και από άλλα μεμονωμένα ενδιαφέροντα περιστατικά.<sup>3,4</sup> Η διαφορική διάγνωση της νόσου πρέπει να γίνει από νόσο Bowen, ονυχοματρίωμα, σμηγματορροϊκη υπερκεράτωση, ομαλό λειχήνα, HPV λοίμωξη, νόσο Darier, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>5,6</sup> Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση με άριστη πρόγνωση.<sup>3,4,5,6</sup> Η θεραπεία αυτή εκτός του ότι δίνει λύση στο πρόβλημα βοηθάει και στην διαφοροδιάγνυσή του από οποιαδήποτε καλοήθη ή κακοήθη πιθανή υποκείμενη βλάβη.

ονυχιαία πτυχή, ενώ πολλαπλά ινοκερατώματα είναι παθογνωμονικά της οζώδους σκλήρυνσης (Koenen tumors).<sup>7,8</sup>

**Παρουσίαση περιστατικού**

Ασθενής 65 ετών προσήλθε με εξωφυτική βλάβη στο χρώμα του δέρματος εντοπισμένη στο μεγάλο δάκτυλο του αριστερού κάτω άκρου από διατίτας μετά από μηχανικό τραυματισμό και συνοδό είσφρηση όνυχος (Εικόνα 7). Στο λοιπό ιστορικό του αναφέρονταν ψωρίαση κατά πλάκας από την οποία νοσού-

**ΙΝΟΚΕΡΑΤΩΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ**

**Εισαγωγή**

Το ινοκεράτωμα είναι ένας σπάνιος καλοήθης όγκος που εμφανίζεται ως μονήρης, υπερκερατωσική, ινώδης βλάβη εξορμούμενη συνήθως από την εγγύς



**Εικόνα 7** – Εξωφυτική βλάβη μεγάλου δακτύλου αριστερού κάτω άκρου, συνοδή είσφρηση όνυχος.



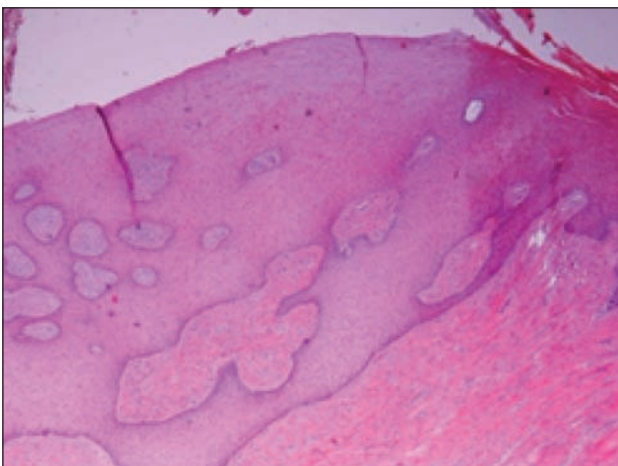
**Εικόνα 8** – Χειρουργική αφαίρεση της εξωφυτικής βλάβης.



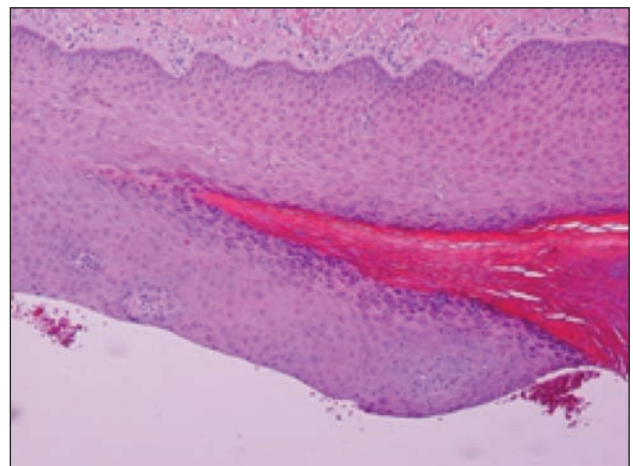
**Εικόνα 9** – Αντιμετώπιση εισφρυσής όνυχος.

σε και λάμβανε αγωγή με anti-TNF παράγοντα τα τελευταία 10 χρόνια. Η βλάβη αφαιρέθηκε χειρουργικά και παράλληλα αντιμετωπίστηκε και η εισφρυσή όνυχος (Εικόνες 8, 9). Η ιστολογική εξέταση έδειξε ινοκεράτωμα άκρων (ή επίκτητο περιονύχιο ινοκεράτωμα) – με επιδερμίδα υπερκερατωσική, παρακερατωσική, με πάχυνση της κοκκιώδους στοιβάδας, εκσεσημασμένη ακάνθωση και το υπόστρωμα αγγειοβριθές με πεπαχυσμένες δεσμίδες κολλαγόνου,

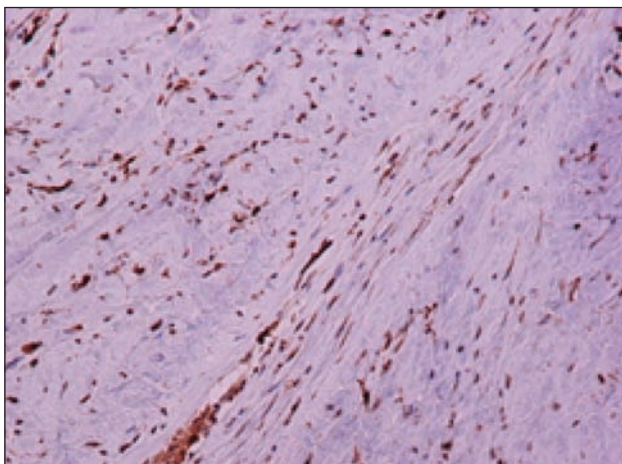
ινοβλάστες και φλεγμονώδη κύτταρα (Εικόνες 10, 11). Η ανοσοϊστοχημεία έδειξε ινοβλάστες θετικές στον XIIIa και αρνητικές στο CD34 (Εικόνες 12, 13). Δεν υπάρχει προς το παρόν άλλη βιβλιογραφική συσχέτιση του όγκου με ψωρίαση ή με λήψη βιολογικών παραγόντων. Η χειρουργική θεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής με λιγότερο κίνδυνο υποτροπών και άριστη πρόγνωση. Στον συγκεκριμένο ασθενή η επούλωση ήταν άκρως ικανοποιητική (Εικόνα 14).



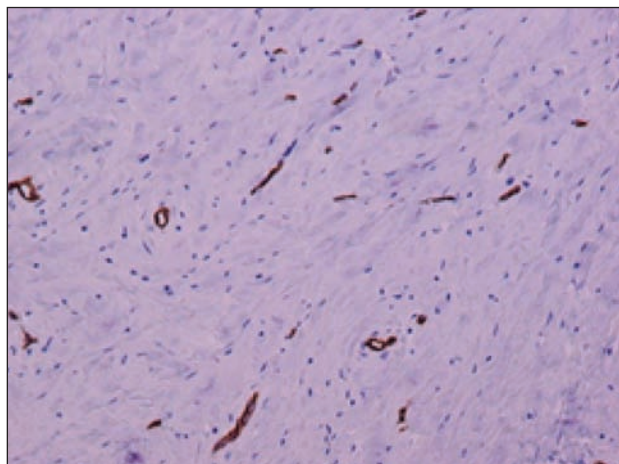
**Εικόνα 10** – Η-EX10: επιδερμοποιημένο, πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο με εκσεσημασμένη ακάνθωση, υποκυτταρικό αλλοιοδοποιημένο και αγγειοβριθές στρώμα.



**Εικόνα 11** – Η-EX20: υπερκερατωσικό επιδερμοποιημένο ακανθώτο επιθήλιο που συγκλίνει προς το κέντρο με σχηματισμό «κολαρέτας».



**Εικόνα 12** – Δακτυλικό ινοκεράτωμα με ανοσοϊστοχημική χρώση παράγοντα XIIIa X20, κατάδειξη θετικότητας των κυττάρων του στρώματος.



**Εικόνα 13** – Δακτυλικό ινοκεράτωμα με ανοσοϊστοχημική χρώση με CD34 X20, αρνητικά τα κύτταρα του στρώματος, θετικά τα αγγεία.



**Εικόνα 14** – Επούλωση ινοκερατώματος και είσφρυσης, 2 μήνες μετά το χειρουργείο.

**Συζήτηση**

Ο όρος ινοκεράτωμα πρωτοπεριγράφηκε από τον Bart et al το 1968 μέσα από μελέτη 10 περιστατικών ενώ ενισχύθηκε από τον Pinkus με τη συμπλήρωση 28 επιπλέον ασθενών και τέλος ο Verallo χρησιμοποίησε τον όρο «ινοκερατώμα των άκρων» ως πιο αν-

τιπροσωπευτικό για το νόσημα.<sup>9,10,11</sup> Η παθογένεια της νόσου είναι άγνωστη, ενοχοποιούνται το τραύμα ενώ έχει βρεθεί θετικός ο παράγοντας XIIIa των δερματικών δενδροκυττάρων.<sup>12,13,14</sup> Υπάρχουν 3 ιστολογικοί τύποι του όγκου: τύπος I, II, III σύμφωνα με τον πίνακα 1- εκ των οποίων ο τύπος I είναι και ο πιο συνηθισμένος. Η διαφορική διάγνωση της νόσου πρέπει να γίνει από όγκους Koenen της οζώδους σκλήρυνσης, επιδερμοειδή κύστη, νευροϊνωμα, HPV

Πίνακας 1	Κατάταξη ινοκερατωμάτων βάση ιστολογικής εικόνας	
	Τύποι ινοκερατώματος	Ιστολογικά χαρακτηριστικά
	ΤΥΠΟΣ I	Το υπόστρωμα της επιδερμίδας αποτελείται από παχιές ίνες κολλαγόνου στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους, πολυάριθμα τριχοειδή, ινοβλάστες και λεπτές ελαστικές ίνες
	ΤΥΠΟΣ II	Αυξημένος αριθμός ινοβλαστών διατεταγμένων σε δεσμίδες και σημαντικά μειωμένος αριθμός ελαστικών ινών
	ΤΥΠΟΣ III	Το υπόστρωμα της επιδερμίδας είναι λιγότερο οιδηματώδες και έχει μειωμένο αριθμό ελαστικών ινών

λοίμωξη, κοκκίωμα τύπου ξένου σώματος, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>16,17</sup> Η θεραπεία εκλογής της νόσου είναι η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές με αυξημένο όμως κίνδυνο υποτροπών είναι η κρυοθεραπεία, η πλεκτροκαυτηρίαση, CO<sub>2</sub> laser.<sup>17</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baran R, Perrin C “Localized multi nucleate distal subungual keratosis” Br J Dermatol 1995; 133:77-82.
2. Baran R, Perrin C “Longitudinal erythronychia with distal subungual keratosis: onychopapilloma of the nail bed and Bowen’s disease” Br J Dermatol 2000; 143:132-5.
3. Tosti A, Schneider SL, Raminéz-Quizon MN et al “Clinical, dermoscopic and pathologic features of onychopapilloma: a review of 47 cases” JAAD 2016; 74(3):521-6
4. Miteva M, Fanti PA, Romanelli P et al “Onychopapilloma presenting as longitudinal melanonychia” JAAD 2012; 66(6):242-3.
5. Schneider S, Ramirez M, Miteva M et al “The many faces of onychopapilloma” JAAD 2015; 72(5):116.
6. Min J, Nam JH, Wan Chae S et al “Case of onychopapilloma presenting as longitudinal melanonychia” Dermatologica Sinica 2017; 35:102-3.
7. Pirracini M, Baran R, Tosti A “Nail disorders: a practical guide to diagnosis and management” Springer 2014 p.129-130
8. Lee CY, Lee KY, Kim KH et al “Total excision of acquired periungual fibrokeratoma using bilateral proximal nail fold oblique incision for preserving nail matrix” Dermatol Surg 2010; 36:139-41.
9. Bart RS, Andrade R, Kopf AW et al “Acquired digital fibrokeratomas” Arch Dermatol 1968; 97(2):120-9.
10. Pinkus H. Discussion “Acquired digital fibrokeratoma” Arch Dermatol 1968; 97:128-9.
11. Verallo VV “Acquired digital fibrokeratomas” Br J Dermatol 1968; 80(11):730-6.
12. Kint A, Baran R, De Keyse H “Acquired (digital) fibrokeratoma” J Am Acad Dermatol 1985; 12(5):816-21.
13. Cerio R, Griffiths CE, Cooper KD et al “Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin” Br J Dermatol 1989; 121:421-31.
14. Cerio R, Spaul J, Oliver GF et al “A study of factor XIIIa and MAC 387 immunolabeling in normal and pathological skin” Am J Dermatopathol 1990; 12:221-33.
15. Nemeth AJ, Penneys NS “Factor XIIIa is expressed by fibroblasts in fibrovascular tumors” Cutan Pathol 1989; 16:266-71.
16. Kim YS, Lee JH, Park YM et al “Multiple acquired periungual fibrokeratoma” Ann Dermatol 2016; 28(4):513-4.
17. <http://www.dermatologyadvisor.com>

Αλληλεπικοινωνία: Ε. Ταμπουρατζή

Ζαννη και Αφεντούλη

Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Τηλ: 210 4592648

Email: [elefteria\\_tab@yahoo.gr](mailto:elefteria_tab@yahoo.gr)

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Kyntheum 210 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμιμένη σύριγγα.  
**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε προγεμιμένη σύριγγα περιέχει 210 mg brodalumab σε 1,5 ml διαλύματος. 1 ml διαλύματος περιέχει 140 mg brodalumab. Το brodalumab είναι ένα ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Πρωκτικών Κινεζικού Κριτικού (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς ιαχρόζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο και ελεύθερο σωματιδίων. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Kyntheum ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το Kyntheum προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ψωρίασης. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση είναι 210 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση τις εβδομάδες 0, 1 και 2, ακολουθούμενη από δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση μετά από 12 έως 16 εβδομάδες θεραπείας. Κάποιοι ασθενείς που αρχικά παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση μπορεί στη συνέχεια να εμφανίσουν βελτίωση με συνέχηση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων. **Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιακή ομάδα (ηλικίας 65 ετών και άνω):** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). **Νεφρική και ηπατική διαλειτουργία:** Το Kyntheum δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. **Παιδιατρική πληθυσμιακή Ηλικιακή ομάδα:** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Kyntheum σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Το Kyntheum πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Κάθε προγεμιμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Kyntheum δεν πρέπει να χορηγείται με ένεση σε περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ευαισθησία, μώλωπα, ερυθρότητα, οίδημα, πύκνωση, αποβολή ή έχουν προσβληθεί από ψωρίαση. Η προγεμιμένη σύριγγα δεν πρέπει να ανακυκλώνεται. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν μόνοι τους την ένεση Kyntheum, εάν ο ιατρός κρίνει ότι δύνανται. Θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να εγχύουν ολόκληρη την ποσότητα Kyntheum σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Ολοκληρωμένες οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ενεργή νόσος του Crohn. Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ. ενεργή ψωμάτιση, βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Λιπιδαιμία:** Για τη βελτίωση της γενλησιαιότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια. **Νόσος του Crohn:** Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με ιστορικό νόσου του Crohn. Θα πρέπει να γίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Kyntheum σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του Crohn. Οι ασθενείς με ιστορικό νόσου του Crohn θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα ενεργής νόσου του Crohn. Εάν οι ασθενείς αναπτύξουν ενεργή νόσο του Crohn, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά:** Έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης ολοκληρωμένης αυτοκτονίας, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Kyntheum. Η πλειοψηφία των ασθενών με αυτοκτονική συμπεριφορά είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια επίδραση μεταξύ έλαβαν θεραπεία με το Kyntheum και αυξημένου κινδύνου αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς. Η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας με Kyntheum θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά στην περίπτωση των ασθενών με ιστορικό κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς, ή για τους ασθενείς που αναπτύσσουν τέτοια συμπτώματα. Θα πρέπει να ζητηθεί από τους ασθενείς, τους φροντιστές και τις οικογένειες των ασθενών να βρίσκονται σε εγρήγορση για τυχόν εμφάνιση ή επιδείνωση κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού, άγχους ή άλλων μεταβολών της διάθεσης, και θα πρέπει επίσης να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση που προκύψουν τέτοια συμπτώματα. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει νέα συμπτώματα ή επιδείνωση κατάθλιψης ή/και παρατηρήσει αυτοκτονικούς ιδεασμούς ή συμπεριφορά, συστάται η διακοπή της θεραπείας με Kyntheum. **Λοιμώξεις:** Το Kyntheum μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν Kyntheum (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Kyntheum σε ασθενείς με χρόνια λοιμώξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσας λοιμώξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοιμώξη, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Kyntheum δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την αποδότηση της λοίμωξης. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά ενεργής ψωμάτισης από κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, το Kyntheum δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή ψωμάτιση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-ψωματικής θεραπείας πριν από την έναρξη του Kyntheum στους ασθενείς με λανθάνουσα ψωμάτιση. **Μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων:** Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση, παρατηρήθηκε μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ΑΑΛ) σε ποσοστό 5,6% των ασθενών που έλαβαν Kyntheum, κατά κανόνα παροδική και αναστρέψιμη. Περιστασιακά παρατηρήθηκε μείωση σε βαθμό 3 ή 4. Κανένα από τα περιστατικά μείωσης ΑΑΛ σε βαθμό 3 ή 4 στους ασθενείς με ψωρίαση δεν συνδέθηκε με σοβαρή λοίμωξη (βλ. και παράγραφο 4.8). **Εμβολιασμοί:** Συνιστάται η πραγματοποίηση όλων των απαιτούμενων ανοσοποιήσεων στους ασθενείς, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες ανοσοποίησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Kyntheum. Δεν πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με το Kyntheum (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή σχετικά με τον κίνδυνο λοίμωξης ή μετάδοσης λοίμωξης μετά τη χορήγηση εμβολίου με ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν το Kyntheum. **Εμβολιασμοί βρέφους:** Οι εμβολιασμοί βρέφους με ζώντες μικροοργανισμούς μετά από έκθεση στο Kyntheum κατά το τρίτο τρίμηνο θα πρέπει να συζητηθεί με ιατρό (βλ. και παράγραφο 4.6). **Συγχρονισμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία:** Δεν έχει αξιολογηθεί η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Kyntheum σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών φαρμάκων, ή με φωτοθεραπεία. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Δεν πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με το Kyntheum (βλ. παράγραφο 4.4). Ο σχηματισμός ενώσεων CYP450 μπορεί να επηρεαστεί από τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων κυτταροκινών (π.χ. IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) κατά τη διάρκεια χρόνιου φλεγμονώδους Παρόλο που ο ρόλος των ντεκλινικών (IL-17A και IL-17RA στη ρύθμιση των ενζύμων CYP450 δεν έχει γνωστοποιηθεί, η επίδραση του brodalumab στη δραστηριότητα του CYP3A4/3A5 αξιολογήθηκε σε μία μελέτη νόσου-αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, μία εφσάφ υποδόρια δόση 210 mg brodalumab αύξησε την έκθεση στη μεδαζόλη, ένα υπόστρωμα του CYP3A4/3A5, κατά 24%. Βάσει του μεγέθους μεταβολής της έκθεσης στην μεδαζόλη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A4/3A5, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με Kyntheum. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. **Κύηση:** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του brodalumab σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε 5.3). Η ανδρική IgG2 είναι υδατοδιαλυτό διαπεράσιμο πλακούντιο φάρμακο και το brodalumab είναι μια ανθρώπινη IgG2, επομένως το brodalumab δυναμικά μπορεί να μεταφερθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότεμο να αποφευχθεί η χρήση του Kyntheum κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εφόσον ο μεταβολισμός του brodalumab δεν είναι γνωστός στα βρέφη, η σχέση οφέλους-κινδύνου για την έκθεση του βρέφους σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς έπεται από έκθεση στο Kyntheum το τρίτο τρίμηνο θα πρέπει να συζητηθεί με ιατρό. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το brodalumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το brodalumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να υπάρχει στο πρωτόγαλα και ύστερα σε χαμηλά επίπεδα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. **Γαλουχία:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του brodalumab στην ανδρική γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν οποιοδήποτε επίδρασης στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα και στην ποσότητα, την κινητικότητα ή τη μορφολογία του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Kyntheum δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum ήταν αρθραλγία (4,6%), κεφαλαλγία (4,3%), κόπωση (2,6%), διάρροια (2,2%) και στοματοφαρυγγικό άλγος (2,1%). **Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές (Πίνακας 1) παρατίθενται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασώψεις	Συχνές	Γρίπη Λοιμώξεις από δερματόφυτα (συμπεριλαμβανομένων της μυκητίασης του ποδιού, της ποικιλότροφης πιτυρίασης, της δερματοφυτίασης των μηρογεννητικών πτυχών)
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από Candida (συμπεριλαμβανομένων της στοματικής καντιντίασης, της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων και της οισοφαγικής καντιντίασης)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδεροπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια Ναυτία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων του ερυθρίσματος, του άλγους, του κνησμού, του μωλωπισμού, της αιμορραγίας στη θέση της ένεσης)

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, Λοιμώξεις:** Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 25,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum συγκριτικά με το 23,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, φαρυγγίτιδα, ουρολοιμώξεις, βρογχίτιδα και γρίπη, οι οποίες δεν έρχαν από διακοπή της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 0,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Kyntheum και στο 0,2% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά μυκητιασικών λοιμώξεων, κυρίως μη σοβαρών δερματικών και μυκητιασικών λοιμώξεων από Candida, σε ασθενείς που έλαβαν Kyntheum συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σε ποσοστό 1,8% έναντι 0,9%, αντίστοιχα. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μία σοβαρή περίπτωση κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και μία σοβαρή περίπτωση λοίμωξης από κοκκιοειδή (βλ. παράγραφο 4.4). Έως την Εβδομάδα 52, τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανά 100 ασθενείς-έτη) για τις λοιμώξεις ήταν 114,6 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum και 118,1 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. Τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανά 100 ασθενείς-έτη) για τις σοβαρές λοιμώξεις ήταν 1,3 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum και 1,0 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. **Ουδεροπενία:** Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικών δοκιμών διάρκειας 12 εβδομάδων αναφέρθηκε ουδεροπενία σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Kyntheum, συγκριτικά με το 0,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ουδεροπενία οφειλόμενη στο Kyntheum ήταν ήπιες παροδικές και αναστρέψιμες. Ουδεροπενία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε σε ποσοστό 0,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Kyntheum, συγκριτικά με το 0,2% των ασθενών που έλαβαν ustekinumab και κανένα περιστατικό στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν συσχετίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις με την ουδεροπενία. **Ανοσογονικότητα: Αντισώματα στο brodalumab αναπτύχθηκαν στο 2,7% (122/4461) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kyntheum για έως και 52 εβδομάδες στα πλαίσια κλινικών δοκιμών για την ψωρίαση (το 0,3% από αυτούς τους ασθενείς είχαν αντισώματα έναντι του brodalumab κατά την έναρξη). Από αυτούς τους ασθενείς, κανείς δεν είχε εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν υπήρξαν στοιχεία μεταβολής του φαρμακοκινητικού προφίλ, της κλινικής ανταπόκρισης ή του προφίλ ασφαλείας που να σχετίζονται με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του brodalumab. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδίας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δόσεις έως και 700 mg έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως στις κλινικές δοκιμές χωρίς καμία ένδειξη υπερδοσολογικής τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολέα ντεκλινικών, κωδικός ATC: L04AC12. **Μηχανισμός δράσης:** Το brodalumab είναι ένα ανασυνδυασμένο, πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοφωρίνης IgG2, το οποίο δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια στην ανθρώπινη IL-17A και αποκλείει τη βιολογική δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F, ετεροδιμερούς IL-17A/F και IL-25, με αποτέλεσμα την αναστολή της φλεγμονής και των κλινικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ψωρίαση. Η IL-17RA είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια και είναι απαραίτητο συστατικό στοιχείο των συμπλεγμένων υποδοχέων που χρησιμοποιούνται από πολλές κλινικές κυτταροκίνες της οικογένειας IL-17. Έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις κυτταροκινών της οικογένειας IL-17 στην ψωρίαση. Η IL-17A, η IL-17F και το ετεροδιμερές IL-17A/F έχουν πλειοτροπικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής προφλεγμονωδών μεσοαζιτών, όπως τα IL-6, GRO $\alpha$  και G-CSF από τα επιθηλιακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους νωβλάστες, που προωθούν τη φλεγμονή των ιστών. Ο αποκλεισμός της IL-17RA αναστέλλει τις επαγόμενες από κυτταροκίνες ανταποκρίσεις της IL-17, με αποτέλεσμα την κανονικοποίηση της φλεγμονής στο δέρμα. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Στις ψωριασικές πλάκες παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης των IL-17A, IL-17C και IL-17E. Στις ψωριασικές πλάκες παρατηρούνται επίσης αυξημένα επίπεδα έκφρασης των IL-12B και IL-23A, των γονιδίων για τις δύο υπομονάδες της IL-23, ενός ανδοκικού ενεργοποιητή της έκφρασης των IL-17A και IL-17F. Η θεραπεία με Kyntheum σε ασθενείς με ψωρίαση έχει καταδείξει ότι μειώνει τα επίπεδα IL-17A και τους δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιδερμικής πάχυνσης στις βιοψίες δέρματος με αλλοιώσεις σε επίπεδα βιοψίας δέρματος χωρίς αλλοιώσεις, σε διάστημα έως και 12 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία του Kyntheum αξιολογήθηκαν σε 4.373 ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας από τρεις πολυεθνικές, τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (AMAGINE-1, AMAGINE-2 και AMAGINE-3). Οι δοκιμές AMAGINE-2 και AMAGINE-3 ήταν επίσης ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο σύγκρισης (ustekinumab). Οι τρεις δοκιμές περιλάμβαναν μια φάση επαγωγής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο διάρκειας 12 εβδομάδων, μια διπλά τυφλή φάση διάρκειας 52 εβδομάδων και μια μακροπρόθεσμη φάση επέκτασης ανοικτής επίσημησης. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων φωτοθεραπειών βιολογικών και μη βιολογικών συστηματικών θεραπειών. Περίπου το 21% των ασθενών είχαν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας. Περίπου το 30% των ασθενών είχαν λάβει κατά το παρελθόν μια βιολογική θεραπεία και στο 12% των ασθενών η χορήγηση της βιολογικής θεραπείας ήταν αποτυχημένη. Οι ασθενείς ήταν κατά κύριο λόγο άνδρες (69%) και λευκής φυλής (91%), με μέσο όρο ηλικίας το 45 έτη (18 έως 86 ετών) από τους οποίους το 6,1% ήταν ηλικίας >65 ετών, ενώ το 0,3% ήταν ηλικίας >75 ετών. Ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας, η βαθμολογία αναφοράς του Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) κμιαντών από 9,4 έως 72 (διάμεση βαθμολογία: 17,4) και η προβλεπόμενη επιφάνεια ολικής κάλυψης κατά την έναρξη (BSA) κμιαντών από 10 έως 97 (διάμεση βαθμολογία: 21). Η βαθμολογία sPGA (static Physician Global Assessment-sPGA) κατά**

την έναρξη κυμανόνταν από «3 (μέτρια)» (58%) έως «5 (πολύ σοβαρή)» (5%). Η δοκιμή AMAGINE-1 διεξήχθη με τη συμμετοχή 661 ασθενών. Η δοκιμή περιελάμβανε μια διπλά τυφλή φάση επαγωγής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διάρκειας 12 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια διπλά τυφλή φάση απουσίας και επαγορρήγηση της θεραπείας διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Kyntheum έλαβαν θεραπεία με 210 mg ή 140 mg την Εβδομάδα 0 (Ημέρα 1), την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2, ακολουθούμενη από θεραπεία με την ίδια δόση κάθε 2 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά στο Kyntheum και πέτυχαν sPGA (0 ή 1) τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου προκειμένου να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε να συνεχίσουν τη θεραπεία με Kyntheum στη δόση επαγωγής τους. Οι ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο και εκείνοι που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εκ νέου τυχαιοποίησης έλαβαν θεραπεία με Kyntheum σε δόση 210 mg κάθε δύο εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12. Η θεραπεία μπορούσε να ξεκινήσει εκ νέου από την Εβδομάδα 16 ή αργότερα για τους ασθενείς που παρουσιάζαν επανεμφάνιση της νόσου και υπήρχε διαθέσιμη θεραπεία διάσωσης έπειτα από 12 εβδομάδες από την επανεναρξη της θεραπείας. Οι δοκιμές AMAGINE-2 και AMAGINE-3 ήταν δύο πανομοιότυπες δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ustekinumab, αντίστοιχα, που διεξήχθησαν με τη συμμετοχή 1.831 και 1.881 ασθενών, αντίστοιχα. Οι δοκιμές περιελάμβαναν μια διπλά τυφλή φάση επαγωγής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ustekinumab, αντίστοιχα, διάρκειας 12 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μια διπλά τυφλή φάση συντήρησης διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Kyntheum στη φάση επαγωγής έλαβαν θεραπεία με 210 mg ή 140 mg την Εβδομάδα 0 (Ημέρα 1), την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2, ακολουθούμενη από θεραπεία με την ίδια δόση κάθε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο ustekinumab έλαβαν θεραπεία με 45 mg, όταν το σωματικό τους βάρος ήταν  $\leq 100$  kg και θεραπεία με 90 mg όταν το σωματικό τους βάρος ήταν  $>100$  kg, τις Εβδομάδες 0, 4 και 16, ακολουθούμενη από θεραπεία με την ίδια δόση κάθε 12 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά στο Kyntheum τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου προκειμένου να λάβουν είτε 210 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε 140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 140 mg κάθε 4 εβδομάδες ή 140 mg κάθε 8 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στο εικονικό φάρμακο έλαβαν θεραπεία με Kyntheum σε δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς της ομάδας θεραπείας με ustekinumab συνέχισαν να λαμβάνουν ustekinumab και στη συνέχεια μετέβησαν σε θεραπεία με Kyntheum 210 mg κάθε 2 εβδομάδες την Εβδομάδα 52. Θεραπεία διάσωσης υπήρχε διαθέσιμη από την εβδομάδα 16 και ύστερα για τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση βάσει μιας βαθμολογίας sPGA  $\geq 3$  ή σταθερής βαθμολογίας sPGA 2 για μια περίοδο διάρκειας τουλάχιστον 4 εβδομάδων.

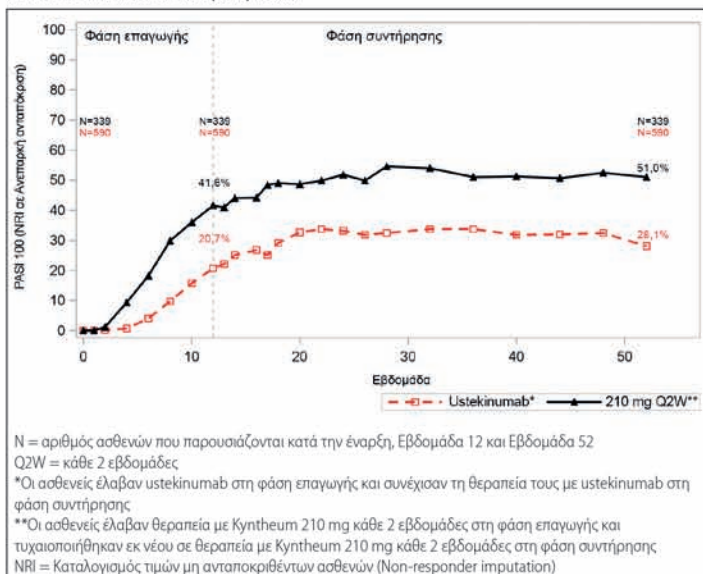
**Πίνακας 2: Σύνοψη κύριων αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας**

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 και AMAGINE-3		
	Εικονικό φάρμακο	Kyntheum 210 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο	Kyntheum 210 mg Q2W	Ustekinumab
n τυχαιοποιηθέντες	220	222	624	1.236	613
n ολοκλήρωσαν την Εβδομάδα 12	209	212	601	1.205	594
n οι αιώνησαν	84	83	Δ/Ε	339	590
n ολοκλήρωσαν την Εβδομάδα 52	2	74	Δ/Ε	236	300
<b>PASI</b>					
PASI βαθμολογία παραδείγματος (μέση±SD)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 Εβδομάδα 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 Εβδομάδα 52 (%)	0	87*	Δ/Ε	65	48
<b>sPGA (%)</b>					
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 52	0	83*	Δ/Ε	65	45
<b>PSI</b>					
PSI βαθμολογία παραδείγματος (μέση±SD)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
PSI ανταποκρίθηκε (Εβδομάδα 12) (%)	4	61*	7	64*	54*

Q2W = κάθε 2 εβδομάδες  
 PSI = Κατάλογος Συμπτωμάτων Ψωρίασης, PSI ανταποκρίθηκε: συνολική βαθμολογία  $\leq 8$  με καμία βαθμολογία στοιχείου  $>1$ ; SD: τυπική απόκλιση.  
 Για τον καταλογισμό των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιείται καταλογισμός τιμών μη ανταποκρινθέντων ασθενών. Λόγω της εκ νέου τυχαιοποίησης σε άλλα διερευνηθέντα δοσολογικά σχήματα, ο αριθμός n-σε συντήρηση είναι ουσιαστικά χαμηλότερος του αριθμού n-τυχαιοποιηθέντων σε αρκετά σκέλη. Στη φάση συντήρησης των δοκιμών AMAGINE-2 και -3 δεν συμπεριλήφθηκε εικονικό φάρμακο.  
 \*τιμή p έναντι αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου, προσαρμοσμένο για παράγοντες στρωματοποίησης  $<0,001$

Η ανταπόκριση PASI 75 στις 2 εβδομάδες κυμανόνταν μεταξύ 20% και 25% στις δοκιμές Φάσης 3 συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0% έως 0,6%) και του ustekinumab (3% έως 3,5%).

**Εικόνα 1: PASI 100 κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής και συντήρησης για το Kyntheum και το ustekinumab (AMAGINE-2 και AMAGINE-3, συγκεντρωτικά)**



Στις τρεις κλινικές δοκιμές, η διερεύνηση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της χρήσης προηγούμενης συστηματικής θεραπείας ή φωτοθεραπείας, της χρήσης προηγούμενης βιολογικής θεραπείας και των αποτυχημένων βιολογικών θεραπειών δεν κατέδειξε διαφορές ως προς την ανταπόκριση σε όλα τα βασικά τελικά σημεία (PASI 75, PASI 100, sPGA επιτυχίας (0 ή 1) και sPGA καθαρός (0)) με το Kyntheum μεταξύ όλων των υποομάδων. Παράλληλα με τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκαν και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στον Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης Τραχητού της Κεφαλής (Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI) την Εβδομάδα 12 (AMAGINE-1) και στον Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης Ούλων (Nail Psoriasis Severity Index, NPSI) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 (AMAGINE-1, 2 και -3). Ποιότητα ζωής/αναφερθείσες από τους ασθενείς εκδόσεις: Η αναλογία ασθενών που σημείωσαν στον

Κατάλογο Συμπτωμάτων Ψωρίασης (PSI) βαθμολογία 0 (καθόλου) ή 1 (ήπια) σε όλα τα στοιχεία (κνημός, αίσθηση καούρα, αίσθηση νυμφο, άλγος, ερυθρότητα, αποφολιδώση, διάβρωση και ξεφλούδισμα) την Εβδομάδα 12 εμφανίζονται στον Πίνακα 2. Το ποσοστό ασθενών που σημείωσαν στο δείκτη DLQI (Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής) βαθμολογία 0 ή 1 την Εβδομάδα 12 ήταν 56%, 61% και 59% για την ομάδα Kyntheum 210 mg και 5%, 5% και 7% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στις δοκιμές AMAGINE-1, 2 και -3, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη τιμή  $p < 0,001$ ), ενώ 44% στις ομάδες ustekinumab (AMAGINE-2 και -3). **Παθολογικός πλήθυσμος:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή ή την υποχώρηση υποβολής των αποτελεσμάτων των δοκιμών με το Kyntheum σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Με βάση τη φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού, η εκτιμώμενη αναλογία συσσώρευσης έπειτα από 20 εβδομάδες χορήγησης δόσεων είναι 2,5 φορές μεγαλύτερη. Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ψωρίαση κατά πλάκας έπειτα από μια ερπαστική υποδορία χορήγησης Kyntheum σε δόση 210 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ( $C_{max}$ ) ήταν 13,4 mg/ml (τυπική απόκλιση [SD] = 7,29 mcg/ml). Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ( $T_{max}$ ) ήταν 3,0 ημέρες (εύρος: 2,0 έως 4,0 ημέρες) και η μέση περιόχτη κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου προς την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση ( $AUC_{0-\infty}$ ) ήταν 111 mcg\*ημέρα/ml (SD = 64,4 mcg\*ημέρα/ml). Η υποδορία βιοδιαθεσιμότητα του brodalumab, εκτιμώμενη με φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού, ήταν 54,7% (σχετικό τυπικό σφάλμα [RSE] = 4,25%). Οι παρατηρήσιμες φαρμακοκινητικές παράμετροι κατά τη διάρκεια της σταθερής κατάστασης (εβδομάδες 10-12) ήταν: η μέση περιόχτη κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σταθερής κατάστασης κατά το δοσολογικό διάστημα ( $AUC_{0-\infty}$ ) ήταν 227,4 mcg\*ημέρα/ml (SD = 191,7 mcg\*ημέρα/ml) και αντιστοιχούσε σε μέση συγκέντρωση ( $C_{min}$ ) 16,2 mcg/ml, η μέση  $C_{max}$  ήταν 20,9 mcg/ml (SD = 17,0 mcg/ml) και η μέση ελάχιστη συγκέντρωση στον ορό την Εβδομάδα 12 ( $C_{min}$ ) ήταν 9,8 mcg/ml (SD = 11,2 mcg/ml). **Κατανάλωση:** Με βάση τη φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού, ο εκτιμώμενος μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης του brodalumab ήταν περίπου 7,2 L. **Βιομετασχηματισμός:** Ως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2, το brodalumab αναμένεται να διασπαστεί σε μικρά βιομετασχηματισμένα μεσα καταβολικών οδών με τρόπο παρόμοιο με την ενδογενή IgG. **Αποβολή:** Έπειτα από υποδόριες χορηγήσεις 210 mg, το brodalumab παρουσιάζει μη γραμμική φαρμακοκινητική, τυπική για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που υποβάλλεται σε διαμεσολαβούμενη από το στόχο διάθεση του φαρμάκου. Η κάθαρση του brodalumab μειώνεται με την αύξηση της δόσης και η έκθεση αυξάνεται σε επίπεδα μεγαλύτερα από μια αναλογική με τη δόση αύξησης. Για μια τριπλάσια αύξηση της υποδόριας (SC) δόσης brodalumab από 70 έως 210 mg, η  $C_{min}$  και η  $AUC_{0-\infty}$  σταθερής κατάστασης του brodalumab στον ορό αυξήθηκαν περίπου 18 και 25 φορές, αντίστοιχα. Έπειτα από μια ερπαστική υποδορία χορήγησης brodalumab 210 mg σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, η προφανής κάθαρση (CL/F) είναι 2,95 L/ημέρα. Η φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού προέβλεπε ότι οι συγκεντρώσεις brodalumab στον ορό μειώθηκαν σε επίπεδα χαμηλότερα από το όριο ποσοτικοποίησης (0,05 mcg/ml) 63 ημέρες μετά τη διακοπή των δόσεων brodalumab 210 mg σταθερής κατάστασης που χορηγούνταν κάθε 2 εβδομάδες στο 95% των ασθενών. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις brodalumab κάτω από LLQO (Κατώτερο Όριο Ποσοτικοποίησης) συσχέτιστηκαν με κατάληψη υποδοχέων IL-17 έως και 81%. Με βάση τη φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού, ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής του brodalumab ήταν 10,9 ημέρες σε σταθερή κατάσταση έπειτα από τη χορήγηση υποδόριας δόσης 210 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. **Επίδραση του βάρους στη φαρμακοκινητική:** Η φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού υπέδειξε ότι η έκθεση μειωνόταν όσο αυξανόταν το σωματικό βάρος. Δεν συνιστάται κομία προσαρμογή της δόσης. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Η φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού υπέδειξε ότι η ηλικία δεν είχε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική του brodalumab. Αυτή η διαπίστωση βασίστηκε επίσης στο γεγονός ότι 259 ασθενείς (6%) ήταν 65-74 ετών και 14 (0,3%) ήταν  $\geq 75$  ετών, εντός συνολικού πληθυσμού φαρμακοκινητικής 4.271 ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η νεφρική αποβολή του μεταβλητού brodalumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται ότι θα είναι χαμηλή και η σύνθεση σπασίας. Το brodalumab αναμένεται ότι θα αποβάλλεται κυρίως μέσω καταβολισμού και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση. **Άλλοι πληθυσμοί:** Η φαρμακοκινητική του brodalumab ήταν παρόμοια μεταξύ των Ιαπώνων και μη Ιαπώνων ασθενών με ψωρίαση. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υπέδειξε ότι το φύλο δεν είχε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική του brodalumab. **Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις:** Ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής πληθυσμού, το οποίο αναπτύχθηκε με τη χρήση όλων των διαθέσιμων δεδομένων υπέδειξε ότι με μια δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες, το 90% του συνόλου των ασθενών θα μπορούσε να προβλεφθεί ότι θα διατηρήσει μια κατάτυπη συγκέντρωση μεγαλύτερη από την εκτιμώμενη τιμή  $IC_{50}$  της τάξεως του 1,51 mcg/ml. Με βάση μια διερευνητική περιγραφική ανάλυση, δεν παρατηρήθηκε κάποια σχέση μεταξύ της έκθεσης και της επίπτωσης σοβαρών λοιμωδών και παρασιτώσεων, λοιμώξεων από candida, ιογενών λοιμώξεων και συμβάντων αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Η ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης υποδεικνύει ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις brodalumab σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση PASI και sPGA. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαλαμβανόμενων δόσεων (συμπεριλαμβανομένων των τελικών σημείων φαρμακολογικής ασφάλειας και της αξιολόγησης των σχετιζόμενων με τη γονιμότητα τελικών σημείων) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ενδεδειγμένες καρκινογόνου δράσης με το brodalumab. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν πολλαπλασιαστικές μεταβολές σε πθήκους cynomolgus που λάμβαναν εβδομαδιαίες υποδόριες δόσεις brodalumab 90 mg/kg για 6 μήνες (έκθεση AUC 47 φορές υψηλότερη από ό,τι στους ασθενείς που λάμβαναν 210 mg Kyntheum κάθε 2 εβδομάδες). Η μεταλλάξιμότητα δράσης του brodalumab δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταλλάξουν το DNA ή τα χρωμοσώματα. Σε πθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα και στην ποσότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος έπειτα από τη χορήγηση brodalumab σε δοσολογικά επίπεδα έως και 90 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως για 6 μήνες (έκθεση AUC έως και 47 φορές υψηλότερη από ό,τι στους ασθενείς που λάμβαναν 210 mg Kyntheum κάθε 2 εβδομάδες). Σε πθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην αμφοτερογενή αναπαραγωγή (έως και την ηλικία των 6 μηνών) με τη χορήγηση brodalumab υποδορίας καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης σε επίπεδα έκθεσης έως και 27 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν 210 mg Kyntheum κάθε 2 εβδομάδες, με βάση την περιόχτη κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC). Οι συγκεντρώσεις στον ορό σε νεογνά πθήκων και σε έμβρυα κοιλίων υπέδειξαν αξιοσημείωτη διείσδυση του brodalumab από τη μητέρα στο έμβρυο, στο τέλος της κύησης. Σε πθήκους cynomolgus, έπειτα από εβδομαδιαία υποδορία χορήγησης brodalumab σε επίπεδα δόσης έως και 90 mg/kg για 6 μήνες, οι σχετιζόμενες με το brodalumab επιδράσεις περιορίζονταν σε αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και βεννογονοδερματική φλεγμονή, η οποία ήταν σύμφωνη με τη φαρμακολογική ρύθμιση της παρακολούθησης ζενιστική στη συμβατική μικροκυλίδα. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην ανοσοφαινοτυποποίηση περιφερικού αίματος και στην εξαρτιμένη από T κύτταρα δοκιμασία ανοσοματικής ανταπόκρισης. Σε μια δοκιμασία τοπικής ανοχής σε κοιλίους, παρατηρήθηκε μέτριο έως βαρύ οίδημα έπειτα από υποδορία ένεση ενός σκευάσματος που περιείχε brodalumab στην κλινική συγκέντρωση των 140 mg/ml. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΘΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Προλήνη, Γλυταμικό άλας, Πολυσορβικό 20, Ύδρω για ένεση. **6.2 Ασυμβατότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 4 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως. Το Kyntheum μπορεί να φυλαχθεί μία φορά σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C), στο εξωτερικό κουτί, για μέγιστη περίοδο διάρκειας 14 ημερών. Μόλις το Kyntheum απομακρυνθεί από το ψυγείο και περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C), πρέπει είτε να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών είτε να απορριφθεί. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Διάλυμα 1,5 ml σε προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί τύπου I με βελόνη 27G x 1/2" από ανοξείδωτο χάλυβα, με ελαστομερές προστατευτικό κάλυμμα βελόνης. Κάθε συσκευασία περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Το Kyntheum είναι ένα στερό ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Θα πρέπει να ανατρέχετε στις «Οδηγίες χρήσης» για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση του Kyntheum. Για να αποφύγετε την ενόχληση στη θέση της ένεσης, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 30 λεπτά ώστε η προγεμισμένη σύριγγα να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την πραγματοποίηση της ένεσης. Η προγεμισμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να θερμαίνεται με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Η προγεμισμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Το γκρι κάλυμμα βελόνης δεν θα πρέπει να αφαιρείται από την προγεμισμένη σύριγγα ενώ περιμένετε να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το Kyntheum πρέπει να υποβάλλεται σε οπτική επιθεώρηση για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Kyntheum είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων. Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι βρώμχο ή αποχρωματισμένο ή περιέχει οβελούς, νιφάδες ή σωματίδια. Η προγεμισμένη σύριγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει υποστεί πίεση σε σκληρή επιφάνεια. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπολείμματά πρέπει να απορριφθούν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK 2750 Ballerup, Δανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1155/001. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 17 Ιουλίου 2017. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Πομφολυγώδης συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Μία σπάνια, αλλά ενδιαφέρουσα κλινική μορφή ερυθηματώδους λύκου

Χρόνη Π.Ι.

Χατζηδημητρίου Ε.Δ.

Σταυρόπουλος Π.Γ.

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

### Περίληψη

Ο ΠΣΕΛ είναι μια σπάνια αυτοάνοση πομφολυγώδης δερματοπάθεια στα πλάγια του ΣΕΛ. Χαρακτηρίζεται από κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα που συναντώνται στο ΠΠ και την ΕΔ και ένα ετερογενές ανοσοολογικό προφίλ που συνήθως χαρακτηρίζεται από αυτοανοσία έναντι συστατικών του κολλαγόνου τύπου VII που ομοιάζει πολύ με την ΕΠΕ. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτής ενδιαφέρουσας δερματολογικής οντότητας έχει εξελιχθεί τόσο, ώστε να έχουμε κριτήρια ορισμού του ΠΣΕΛ. Διάκριση κλινικών ιστολογικών και ανοσοολογικών χαρακτηριστικών του ΠΣΕΛ, αντιπροσωπεύει μια ιδιαίτερη φαινοτυπική αυτοάνοση Πομφολυγώδη νοσολογική οντότητα.

### *Bullus Systemic Lupus Erythematosus, a Rare still Interesting Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus*

*Chroni P.I., Chatzidimitriou E.D., Stavropoulos P.G.*

### Summary

BSEL is a rare bullous dermatosis in patients with SLE. It is characterized by clinical and histological features resembling BP or DH and a heterogeneous immunological profile, usually characterized by autoimmunity to components of type VII collagen, much like EBA. As our understanding of the pathology of this interesting dermatological condition has evolved, so too have the criteria and profiling of BSLE. The distinct clinical, histological and immunological features of BSLE represent a unique bullous disease phenotype.

**ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ** • Πομφολυγώδης συστηματικός ερυθματώδης λύκος, παθογένεια, κλινική εικόνα

**KEY WORDS** • Bullous systemic lupus erythematosus, pathogenesis, clinical features

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα με πάνω από το 75% των ασθενών να αναφέρει δερματική συμμετοχή κατά την διάρκεια τη κλινικής του πορείας, ενώ το 5% αυτών θα έχει χρόνια φουσαλιδοπομι-

φολυγώδη νόσο.<sup>1</sup> Η φουσαλίδα πιθανώς να αποτελεί την πρωταρχική βλάβη του ΣΕΛ, η οποία είναι τυπικά υποεπιδερμική με παρουσία μονοπύρηνων που διηθούν το ανώτατο χόριο διαχωρίζοντας το από την επιδερμίδα και σχηματίζοντας έτσι την πομφόλυγα.<sup>2</sup> Από την άλλη ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να πάσχουν συγχρόνως από διαφορετικές φουσαλιδώδεις δερματο-

πάθειες, όπως περιστατικά με ΣΕΛ και ερπητοειδή δερματίτιδα (ΕΔ),<sup>3</sup> πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ΠΠ),<sup>4</sup> πέμφιγα,<sup>5</sup> πεμφιγοειδές των βλεννογόνων,<sup>6, 7</sup> επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση (ΕΠΕ)<sup>8</sup> και γραμμική IgA δερματοπάθεια (ΓΑΔ).<sup>9,10</sup> Μια άλλη κατηγορία ασθενών με ΣΕΛ, που αποτελεί ειδική υποομάδα, η οποία βασίζεται στην παρουσία διακριτών κλινικών χαρακτηριστικών, περιγράφεται ως μια ειδική εκδήλωση του ΣΕΛ, τον Πομφολυγώδη Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΠΣΕΛ).

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα στον ΠΣΕΛ είναι τα έναντι κολλαγόνου τύπου VII. Το κολλαγόνο τύπου VII είναι το κύριο συστατικό των ινιδίων πρόσδεσης τα οποία διατηρούν ακέραιο το πυκνό πέταλο (lamina densa) και τον δερμοεπιδερμικό σύνδεσμο.<sup>11</sup> Σε ασθενείς με ΠΣΕΛ έχει αποδειχτεί ότι αυτοαντισώματα αναγνωρίζουν επίτοπους στο αμινοτελικό άκρο της μη κολλαγονικής περιοχής NC1 του κολλαγόνου VII.<sup>12,13</sup> Αυτοί οι επίτοποι είναι κοινοί σε ΠΣΕΛ και στην επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση (ΕΠΕ). Αναλύσεις με ανοσοκαθίλωση και ανοσοενzymική αποτύπωση έχουν δείξει ότι η ταινία του ΠΣΕΛ ανυδρά με γειτονική περιοχή του NC2. Αποτέλεσμα αυτής της απορρόφησης είναι η κατάργηση της δραστηριότητας του NC2.<sup>13</sup>

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτά τα παθογόνα αυτοαντισώματα θα μπορούσαν να καταλήξουν στο σχηματισμό πομφόλυγας. Μια παρεμβολή μεταξύ κολλαγόνου VII και των συνδέσμων της εξωκυττάριας ουσίας ίσως να μπλοκάρει ή εξασθενεί τη σύνδεση των ινιδίων πρόσδεσης στο πυκνό πέταλο οδηγώντας σε αναποτελεσματική προσκόλληση της επιδερμίδας.<sup>14,15</sup> Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι αυτά τα αυτοαντισώματα έχουν την ικανότητα να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα καθώς και να παράγουν πεπτίδια που θα επισπεύσουν την ουδετεροφιλική πρωτεόλυση του δερμοεπιδερμικού συνδέσμου.<sup>16,17</sup> Εκτός αυτού το περίεξ πάσχον δέρμα των ασθενών με ΠΣΕΛ φαίνεται να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και να προωθεί την παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής σε υψηλότερο βαθμό απ' ό,τι το υγιές δέρμα των ίδιων ασθενών ή ασθενών με ΣΕΛ χωρίς πομφολυγώδη νόσο.

Η κύρια εστία στην παθογένεια του ΠΣΕΛ παραμένει η αυτοανοσία του κολλαγόνου VII ωστόσο νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν είναι το αποκλειστικό ανιγόνο-στόχος. Άλλη μελέτη σε ασθενείς με

ΠΣΕΛ έχει ταυτοποιήσει αυτοαντισώματα έναντι άλλων στοιχείων της βασικής μεμβράνης συμπεριλαμβανομένης της λαμινίνης-5, λαμινίνης-6 και του ανιγόνου-1 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (ΠΠ).<sup>18</sup> Κύρια αιτία γι' αυτό ίσως να είναι η διάχυση των επίτοπων. Ενώ ο ακριβής μηχανισμός σχηματισμού πομφόλυγας στον ΠΣΕΛ δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, φαίνεται ότι η υποκείμενη παθογένεια έχει να κάνει με την εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης οδηγώντας τελικά σε αποκόλληση του πυκνού πετάλου της βασικής μεμβράνης από το ανώτερο χόριο και σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας.

## Κλινικά χαρακτηριστικά

Η κλινική εικόνα του ΠΣΕΛ χαρακτηρίζεται από οξεία εμφάνιση φυσαλιδοπομφολυγώδους εξανθήματος σε ασθενείς που πληρούν τα αναθεωρημένα κριτήρια για ΣΕΛ της Αμερικάνικης Ρευματολογικής Εταιρείας (ΑΡΕ).<sup>19</sup> Οι τυπικοί ασθενείς είναι έγχρωμες γυναίκες στη 2η ή 3η δεκαετία, ενώ μπορεί να εκδηλωθεί ΠΣΕΛ και στα δυο φύλα ανεξάρτητα φυλής ή ηλικίας.<sup>16</sup> Οι βλάβες μπορούν να εκδηλωθούν οπουδήποτε με πιο συχνή εντόπιση τον ανώτερο κορμό, τράχηλο, υπερκλείδια χώρα, μασχαλιαίες πτυχές καθώς και βλεννογόνους στόματος και αιδοίου (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1** – Πομφολυγώδης ερυθηματώδης λύκος. Σταθερές πομφόλυγες σε ερυθηματώδη βάση στο πρόσωπο και πλάγια τραχηλική χώρα σε ασθενή με οξύ δερματικό ερυθηματώδη λύκο.

Υπάρχει τάση συχνότερης εμφάνισης σε ηλιοεκτεθειμένο δέρμα, αν και δεν αναφέρεται φωτοευαισθησία. Οι πομφόλυγες συνήθως δημιουργούνται σε περιοχές προηγηθείσας φλεγμονής αλλά μπορεί να δημιουργηθούν και σε υγιές δέρμα.<sup>20</sup> Οι πομφόλυγες μπορεί να είναι μεγάλες και τεταμένες όπως στο Π.Π. ή μικρές και ομαδοποιημένες όπως στην ερπητοειδή δερματίτιδα (ΕΔ). Οι βλάβες εξελίσσονται σε διαβρώσεις οι οποίες τυπικά επουλώνονται χωρίς να καταλείπουν ουλή, αν και μπορεί να δημιουργηθεί υπομελαγχρωματική και λιγότερο συχνά υπερμελαγχρωματική κηλίδα. Ο κνησμός δεν είναι συχνός, ενώ η μηχανική καταστροφή και η επούλωση με δημιουργία ουλών και κοκκιωμάτων, που είναι χαρακτηριστικά στην ΕΠΕ, δεν παρατηρούνται στον ΠΣΕΛ.<sup>16</sup> Αρκετά ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η κλινική πορεία των δερματικών βλαβών στον ΠΣΕΛ, δεν σχετίζεται συνήθως με τα συστηματικά συμπτώματα των ασθενών με ΣΕΛ.<sup>21</sup>

## Ιστοπαθολογία

Τα ιστολογικά ευρήματα στον ΠΣΕΛ είναι σχεδόν χαρακτηριστικά και παρόντα σε όλες τις περιπτώσεις και μοιάζουν με αυτά που παρατηρούνται στην ΕΔ. Η επιδερμίδα αποτελεί την οροφή των πομφολύγων και είναι άθικτη ενώ το εσωτερικό τους αποτελείται από ινική και άφθονα πολυμορφοπύρνηνα ουδετερόφιλα. Φλεγμονώδης διήθηση του ανώτερου χορίου και οίδημα, σε ορισμένες περιπτώσεις είναι πιο εμφανής στις θηλές του χορίου, όπως στην ΕΔ και σε άλλες περιπτώσεις διατάσσονται σε ζώνη κάτω από τη ζώνη της βασικής μεμβράνης (ZBM), όπως στην γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια.<sup>22</sup> Μονοκύτταρα και πωσινόφιλα είναι φυσιολογικά παρόντα στο διήθημα, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχουν ιστολογικά ευρήματα ενδεικτικά νεκρωτικής αγγειίτιδας, που αποδεικνύονται από κυτταροκλασία, εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και νέκρωση αγγείων.<sup>21</sup> Υδρωπική εκφύλιση των κυττάρων της βασικής στοιβάδας, πάχυνση της βασικής μεμβράνης και ατροφία της επιδερμίδας χαρακτηριστικά ευρήματα των πρωτοπαθών βλαβών του ΣΕΛ είναι γενικά απόντα στις βλάβες του ΠΣΕΛ.

## Άμεσος ανοσοφθορισμός (AA)

Εναποθέσεις ανοσοσφαιρίνης στο ανώτερο χόριο, στη ζώνη της βασικής μεμβράνης, αποτελούν ευρήματα στον AA στο ΠΣΕΛ. Περιφερικά των βλαβών και σε “υγιές” δέρμα παρατηρούνται εναποθέσεις

IgG, IgA, IgM και συμπληρώματος κάτω από τη ZBM στον άμεσο ανοσοφθορισμό (AA). Σε μια ανοσοϊστοχημική μελέτη σε 30 περιπτώσεις ασθενών με ΠΣΕΛ αναφέρεται εναπόθεση IgG στο 93% των περιπτώσεων και IgM και IgA στο 70% περίπου των περιπτώσεων.<sup>23</sup> Εναπόθεση συμπληρώματος στο 77% και συχνότερα σε πάσχον δέρμα παρότι σε κλινικά υγιές.<sup>16</sup> Δυο μείζονα πρότυπα εναπόθεσης ανοσοσφαιρίνης έχουν περιγράψει με το κοκκώδες πρότυπο να αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση το 60% των περιπτώσεων και το γραμμικό πρότυπο να παρατηρείται περίπου στο 40%.<sup>23</sup> Σε μερικές περιπτώσεις αναφέρεται ένα νηματώδες και ινώδες πρότυπο εναπόθεσης ή ένα μεικτό πρότυπο σε μια ομοιογενή ζώνη με σπικτές κοκκώδεις εναποθέσεις.<sup>16</sup> Ενδιαφέρον είναι ότι ανεξάρτητα από το πρότυπο εναπόθεσης των ανοσοσφαιρινών τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά του ΠΣΕΛ είναι παρόντα.

## Έμμεσος ανοσοφθορισμός (EA)

Τα αποτελέσματα του EA σε ασθενείς με ΠΣΕΛ συσχετίζονται με τα ευρήματα του AA. Στους ασθενείς με κοκκώδη εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης στον AA ο EA είναι αρνητικός. Στους ασθενείς με γραμμοειδές πρότυπο εναπόθεσης ανοσοσφαιρίνης στον AA, ο EA σε “υγιές” δέρμα είναι συνήθως αρνητικός αλλά είναι θετική η δοκιμασία διαχωρισμού επιδερμίδας-χορίου (split skin test).<sup>24</sup>

## Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Η εξέταση με ΗΜ αναδεικνύει καθήλωση ανοσοσφαιρίνης της συνεχούς ζώνης από κοκκώδη προϊόντα αντίδρασης στο ανώτερο χόριο κάτω από το πυκνό πέταλο. Ενίοτε παρατηρείται εναπόθεση στο πυκνό πέταλο και στο κατώτερο χόριο, στην περιοχική πρόσδεση των ινιδίων.<sup>16</sup> Το δερμοεπιδερμικό όριο είναι συνήθως η περιοχική εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης.<sup>20</sup>

## Ανοσοσυγκόλληση και ELISA

Η ανοσοσυγκόλληση έχει δείξει αντίδραση μεταξύ αντισωμάτων σε σειρά ασθενών με ΠΣΕΛ και αυτοαντισωμάτων 290- και 145- kDa από μη πάσχον ανθρώπινο χόριο.<sup>25,26</sup> Αυτά τα αυτοαντισώματα έχουν αναγνωριστεί ότι προέρχονται από του κολλαγόνου VII,<sup>27</sup> τα ανιγόνα στόχοι της ΕΠΕ. Πρωτεΐνες σύντηξης μικρότερων συστατικών του κολλαγόνου VII NC1 τομέα, δημιουργήθηκαν και δοκιμάστηκαν

με τις δυο μεθόδους ανοσοσυγκόλλησης και ELISA, και δυο περιοχές επιτόπων εντοπίστηκαν εντός της περιοχής φимπρονεκτίνης III.<sup>12,13,28</sup>

## Διάγνωση

Οι Camisa και Sharma<sup>29</sup> είναι οι πρώτοι που πρότειναν τα διαγνωστικά κριτήρια για τον ΠΣΕΛ το 1983, τα οποία αναθεωρήθηκαν αργότερα, μετά από την εφαρμογή της μεθόδου ανοσοφθορισμού με διαχωρισμό του δέρματος.<sup>30</sup> Τα κριτήρια ουσιαστικά απαιτούσαν, (1) διαγνωσμένο ΣΕΛ με βάση την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία, (2) φυσαλιδοπομφολυγώδες, (3) ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΕΔ και λευκοκυτταροκλαστική αγγειΐτιδα, (4) αρνητικός ή θετικός ΕΑ για αντισώματα κατά της ΖΒΜ, (5) θετικά ευρήματα στον ΑΑ στην ΖΒΜ.

Οι Gammon και Briggaman χώρισαν τότε τους ασθενείς σε δυο τύπους ανάλογα με την παρουσία αντισωμάτων έναντι του κολλαγόνου τύπου VII. Οι ασθενείς με αντισώματα έναντι κολλαγόνου VII εμφάνισαν στον ΕΑ ή στο ΗΜ, συνήθως γραμμικό ή μεικτό πρότυπο εναπόθεσης ανοσοσφαιρινών και ορίστηκαν σε τύπου I ΠΣΕΛ ή ΠΣΕΛ-I.<sup>16</sup> Ασθενείς που δεν παρουσίασαν αντισώματα έναντι του κολλαγόνου VII ορίστηκαν σε τύπου II ΠΣΕΛ ή ΠΣΕΛ-II. Κλινικά πάντως δεν είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ των δυο τύπων του ΠΣΕΛ και γίνεται μόνο μέσω ανοσοϊστοχημείας.

Από τον Yell και συν. προτάθηκε το 1995 ένας τρίτος τύπος του ΠΣΕΛ, για το οποίο επίσης πρότειναν διαγνωστικά κριτήρια.<sup>2</sup> Τόνισαν ότι υπήρχαν ασθενείς με κλασικά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά του ΠΣΕΛ οι οποίοι παρουσίασαν επιδερμικούς αντί χοριακούς επιτόπους και επομένως αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ορίζονται ως τύπου III ΠΣΕΛ.

Καθώς η κατανόηση μας για την παθογένεια του ΠΣΕΛ εξελίσσεται, τα παλαιότερα κριτήρια είναι πιθανό να αλλάξουν αναλόγως. Επί του παρόντος, η διάγνωση του ΠΣΕΛ εξακολουθεί να γίνεται σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια που έχουν τεθεί από τον Camisa και συν. με την προϋπόθεση να σπρίζεται στα αποτελέσματα του ανοσοφθορισμού, της ανοσοσυγκόλλησης και της ELISA.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αυγερινού Γ, Σταυρόπουλος ΠΓ, Κατσαρού Α. Δερματικός ερυθρηματώδης λύκος. Εκδόσεις Καυκάς, Αθήνα, 2011, Σελ. 135-8.
2. Yell JA, Allen J, Wojanarowska G, et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol.* 1995; 132 a(6):921-8.
3. Thomas 3rd JR, Daniel Su WP. Concurrence of lupus erythematosus and dermatit herpetiformis. A report of nine cases. *Arch Dermatol.* 1974; 119(9):740-5.
4. Bittencourt AL, Brito E, Sadigursky M, et al. Systemic lupus erythematosus with bullous manifestation. Association with bullous pemphigoid and a rare presentation of systemic lupus erythematosus. [Portuguese]. *Acta Med Port.* 1984; 5(4-5):119-25.
5. Chorzelski T, Jablonska S, Blaszyk M. Immunopathological investigation in the Senear-Usher syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus). *Br J Dermatol.* 1968; 80(4): 211-7.
6. Malik M, Gurcam HM, Ahmed AR. Coexistence of mucous membrane pemphigoid and connective-tissue disease. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(2):159-6.
7. Stoll DM, King Jr LE. Association of bullous pemphigoid with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1984; 120(3): 362-6.
8. Dotson AD, Raimer SS, Pursley TV, et al. Systemic lupus erythematosus occurring in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol.* 1981; 117(7):422-6.
9. Alba D, Alvarex-Doforno R, Casado M. Linear bullous IgA dermatosis and systemic lupus erythematosus [Spanish]. *Med Clin.* 1995; 105(2):77-8.
10. Lau M, Kaufmann-Grunzinger I, Raghunanth M. A case report of a patient with features of systemic lupus erythematosus and linear IgA disease. *Br J Dermatol.* 1991; 124(5):498-502.
11. Morris NP, Keene DR, Glanville RW, et al. The tissue form of type VII collagen is an antiparallel dimer. *J Biol Chem.* 1997; 261(12):5638-44.
12. Gammon WR, Murrell DF, Jenison MW, et al. Autoantibodies to type VII collagen recognize epitopes in a fibronectin-like region of the non-collagenous (NC1) domain. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(5):618-22.
13. Chen M, Marinkovich P, Veis A. Interactions of the amino-terminal non-collagenous (NC1) domain of type VII collagen with extracellular matrix proteins. *J Biol Chem.* 1997; 272(23):14516-22.
14. Gammon WR. Autoimmunity to collagen VII: Autoantibody-mediated pathomechanisms regulate clinic-pathological phenotypes of acquired epidermolysis bullosa and bullous SLE. *J Cutan Pathol.* 1993; 20(2):109-14.
15. Chen M, Keene DR, Costa FK, et al. The carboxyl terminus of type VII collagen mediates antiparallel dimer formation and constitutes a new antigenic epitope for epidermolysis bullosa acquisita autoantibodies. *J Biol Chem.* 2001; 276(24):21649-55.
16. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(1):28S-34.
17. Gammon WR, Briggaman RA, Inman III AO, et al. Evidence supporting a role for immune complex-mediated inflammation in the pathogenesis for bullous lesions of sy-

- stemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1983; 81(4): 320-5.
18. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen I, laminin-5, laminin-6 and type VII collagen. *Arch Dermatol.* 1999; 135(5): 569-73.
  19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25(11):1271-7.
  20. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004; 22(2): 129-38.
  21. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med.* 1982; 97(2):165-70.
  22. Burrows NP, Bhogal BS, Black MM, et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: a clinicopathological study of four cases. *Br J Dermatol.* 1993; 128(3):332-8.
  23. Fleming MG, Bergfield MF, Tomecki KJ. Bullous systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 1989; 28(5):321-6.
  24. Yell AJ, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus.* 1997; 6(2):112-21.
  25. Barton DD, Fine JD, Gammon WR, et al. Bullous systemic lupus erythematosus: an unusual clinical course and detectable circulating autoantibodies to the epidermolysis bullosa antigen. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15(2): 369-73.
  26. Gammon WR, Woodley DT, Dole KC, et al. Evidence that anti-basement membrane zone antibodies in bullous eruption of systemic lupus erythematosus recognize epidermolysis bullosa antigen. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 84(6):472-6.
  27. Tatnall FM, Whitehead PC, Black MM, et al. Identification of the epidermolysis bullosa acquisita antigen by LH7.2 monoclonal antibody; use in diagnosis. *Br J Dermatol.* 1989; 120(4):533-9.
  28. Jones DA, Hunt 3rd SW, Prisanh PS, et al. Immunodominant autoepitopes of type VII collagen are short, paired peptide sequences within the fibronectin type III homology region of the noncollagenous (NC1) domain. *J Invest Dermatol.* 1995; 104(2):231-5.
  29. Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9(6):924-33.
  30. Camisa C, Grimwood RF. Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1986; 86(5):606.

---

**Αθήνηλογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος**

Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδίσιων Νόσων  
 Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»  
 Τηλ 2107293395, Fax 2107211122  
 Email: pgstavr@med.uoa.gr

# FREZYDERM

## CREAM BOOSTERS Velvet Concentrate

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙΣΤΕ  
την καθημερινή κρέμα



### ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

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

### ΕΝΙΣΧΥΟΥΝ

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

### ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ

#### / ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΙ SKIN ACTIVATORS

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

#### / AGE - RETURN - BACK

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

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

## ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ VELVET CONCENTRATE

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

## Δέρμα και οφθαλμοί. Α΄ Μέρος

**Μαζιώτη Μ.**

**Ποτουρίδου Ε.**

Ειδικ. Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, “Α. Συγγρός”

Διευθύντρια, Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, “Α. Συγγρός”

### Περίληψη

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις ποικίλων δερματοπαθειών αποτελούν διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για το σύγχρονο δερματολόγο. Σε ορισμένα νοσήματα τα ευρήματα από τους οφθαλμούς μπορεί να προηγούνται των δερματικών βλαβών. Συνεπώς καθίσταται σημαντική η γνώση των οφθαλμικών αλλοιώσεων που εμφανίζονται σε δερματικά νοσήματα, καθώς η μη έγκαιρη αντιμετώπιση τους μπορεί να καταλήξει ακόμα και σε απώλεια της όρασης. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η καταγραφή των οφθαλμικών εκδηλώσεων διαφόρων δερματικών παθήσεων.

### Skin and Eyes. Part A

*Mazioti M., Potouridou E.*

### Summary

Ocular manifestations of various skin disorders represent a diagnostic and therapeutic challenge to dermatologists. Ocular findings may be the first sign of many disorders even before the appearance of skin lesions. Understanding the eye involvement which is present in dermatological diseases is important because untreated ophthalmic lesions can lead even to the loss of vision. The purpose of the current article is an overview of ocular manifestations appeared on the most common dermatological diseases.

**ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΟΥ** • Οφθαλμοί, δέρμα, απώλεια όρασης

**KEY WORDS** • Eyes, skin, vision loss

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σημαντικός αριθμός δερματικών νοσημάτων εμφανίζει οφθαλμικές αλλοιώσεις ποικίλης σοβαρότητας, οι οποίες εκδηλώνονται είτε παράλληλα είτε σε διαφορετική χρονική περίοδο από την εμφάνιση των δερματικών βλαβών. Η έγκαιρη αναγνώριση τους από τον δερματολόγο συμβάλλει όχι μόνο στην διάγνωση της υποκείμενης δερματοπάθειας αλλά και στην θε-

ραπεία τους προκειμένου να αποφευχθούν μη αναστρέψιμες οφθαλμικές διαταραχές.

### 1. Λοιμώξεις

#### 1.1. Ερπητική λοίμωξη

Οι κυτταροτοξικοί ιοί του απλού έρπητα τύπου 1 και τύπου 2 (HSV-1 και HSV-2) που προκαλούν νέκρωση των προσβεβλημένων επιθηλιακών κυττάρων,

μεταδίδονται μέσω άμεσης επαφής με βλάβες του προσβεβλημένου δέρματος, των βλεννογόνων και των εκκρίσεων. Έχει παρατηρηθεί αυτοενοφθαλμισμός του ιού σε ποσοστό έως 26% στις γυναίκες και 10 % στους άνδρες. Ο HSV-1 και σπανιότερα ο HSV-2 προκαλούν στους οφθαλμούς επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα. Η ερπητική επιπεφυκίτιδα συνήθως εκδηλώνεται ετερόπλευρα, διαρκεί 2-3 εβδομάδες, πολλές φορές υποτροπιάζει και αυτοϊάται. Κλινικά οι ασθενείς αναφέρουν φωτοφοβία και αίσθημα ύπαρξης ξένου σώματος. Παρατηρούνται βλενώδεις εκκρίσεις, θυλάκια και σπανιότερα ψευδομεμβράνες. Συνοδευτικά οι ασθενείς εμφανίζουν διογκωμένους και επώδυνους προωτιαίους λεμφαδένες, ενώ η ανάπτυξη φυσαλίδων στα βλέφαρα οδηγεί στην πρόκληση έντονου και επώδυνου οιδήματος. Η ερπητική κερατίτιδα αναπτύσσεται συνήθως μετά από μικροτραυματισμό του κερατοειδούς ή ως επακόλουθο της κορτικοθεραπείας. Σε μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρείται η στικτή κερατίτιδα όπου στην επιφάνεια του κερατοειδούς υπάρχουν διάσπαρτες και πολλαπλές μικρές, στικτές, υπόλευκες εστίες που χρωματίζονται με φλουοροεσκειΐνη. Η ερπητική κερατίτιδα μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και με τη μορφή δενδροειδούς κερατίτιδας στην οποία η διήθηση και η εξέλκωση του κερατοειδούς μοιάζει με κλαδί δένδρου. Βαθύτερη διείδυση του ιού στο στρώμα του οφθαλμού οδηγεί στην ανάπτυξη εν τω βάθει ή δισκοειδούς κερατίτιδας. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της ερπητικής κερατίτιδας είναι η μειωμένη αισθητικότητα του κερατοειδούς και οι συχνές υποτροπές, οι οποίες δημιουργούν θολρότητα στον κερατοειδή με αποτέλεσμα εκείνος να παίρνει τη μορφή γεωγραφικού χάρτη. Η θεραπεία της ερπητικής κερατίτιδας συνίσταται στη χορήγηση τοπικών αντιϊκών (οφθαλμική αλοιφή ακυκλοβίρης, 5 φορές ημερησίως για 5 ημέρες) ή από του στόματος ακυκλοβίρη (400 mg \*5 για 5 ημέρες), ατροπίνης λόγω σπασμού του ακτινωτού σώματος και οφθαλμική αντιβιοτική αγωγή σε πιθανή επιμόλυνση. Η τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών αποφεύγεται καθώς μπορεί να συγκαλύψει την κλινική εικόνα και να επιδεινώσει τις ήδη εγκατεστημένες βλάβες του οφθαλμού.<sup>1-3</sup>

### 1.2. Έρπητας ζωστήρας

Ο έρπητας ζωστήρας που οφείλεται στην επανεδραστηριοποίηση του ιού της ανεμευλογιάς-ζωστήρα, προσβάλλει οποιοδήποτε κλάδο του οφθαλμικού νεύρου σε ποσοστό 10-15%. Η κερατίτιδα και η ραγοειδίτιδα είναι κοινές εκδηλώσεις του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα και μπορεί να εμφανιστούν

ταυτόχρονα ή ανεξάρτητα από την δερματική προσβολή. Στην κερατίτιδα, η οποία εκδηλώνεται μετά την εμφάνιση φυσαλίδων στο δέρμα κατά μήκος του του κλάδου του τριδύμου (σημείο Hutchinson), κατά την οφθαλμική εξέταση παρατηρούνται διάσπαρτες επιθηλιακές διηθήσεις του κερατοειδούς χιτώνα που συνήθως υποχωρούν εντός 10-15 ημερών. Θεραπευτικά χορηγούνται τοπικά κορτικοστεροειδή και αντιμεταβολίτες όπως η ιωδο-δεοξυουριδίνη (IDU), η οποία μετέχει στη σύνθεση του DNA του ιού και οδηγεί στο σχηματισμό ανενεργών μορφών του. Η ραγοειδίτιδα εμφανίζεται οξεία, έχει μεγαλύτερη χρονική διάρκεια και εκδηλώνεται ως ιριδοκυκλίτιδα. Επιπρόσθετα σε αρκετούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί τμηματική ατροφία της ίριδας οδηγώντας σε ετεροχρωμία, εμφάνιση υπόπυου και αιμορραγίας στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού και διάχυτη αμφιβλοπρωτεϊδοπάθεια.<sup>4,5</sup>

### 1.3. Γονοκοκκική λοίμωξη

Η οφθαλμία προκαλούμενη από τον γονόκοκκο *Neisseria (Neisseria Gonorrhoeae)* εμφανίζεται στους ενήλικες μέσω αυτοενοφθαλμισμού κατόπιν οξείας πυώδους ουρηθρίτιδας. Αρχικά ο ασθενής αναφέρει αίσθημα ξένου σώματος και στη συνέχεια εμφανίζεται οξεία επιπεφυκίτιδα με δακρύρροια, φωτοφοβία, υπεραιμία του επιπεφυκότα και άφθονες βλεννοπυώδεις εκκρίσεις. Συνοδευτικά παρατηρείται έντονο οίδημα βλεφάρων και οι προωτιαίοι λεμφαδένες είναι διογκωμένοι και ευαίσθητοι κατά τη ψηλάφηση. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της γονοκοκκικής επιπεφυκίτιδας είναι η ταχεία εξέλιξη της η οποία μπορεί να καταλήξει ακόμα και σε διάτρηση του κερατοειδούς, ενδοφθαλμίτιδα και τύφλωση.<sup>6,7</sup> Επίσης γονοκοκκική οφθαλμία μπορεί να εμφανιστεί και σε νεογνέννητα λόγω κάθετης μετάδοσης είτε κατά την εγκυμοσύνη μέσω του αμνιακού σάκου είτε κατά τον τοκετό. Συνήθως υπάρχει χρόνος επώασης 1-4 ημερών και κλινικά παρατηρούνται άφθονες πυώδεις εκκρίσεις, έντονο οίδημα βλεφάρων και λιγότερο συχνά μεμβράνες ή ψευδομεμβράνες. Η γονοκοκκική επιπεφυκίτιδα των νεογνών μπορεί και αυτή να οδηγήσει σε κερατίτιδα ή διάτρηση του κερατοειδούς.<sup>8</sup> Με βάση τις οδηγίες της διεθνούς ένωσης για τη θεραπεία των σεξουαλικών μεταδομένων νοσημάτων (IUSTI) σε γονοκοκκική οφθαλμία συστήνεται η έκπλυση των οφθαλμών με αποστειρωμένο αλατούχο διάλυμα και η χορήγηση 500 mg κεφτριαξόνης ενδομυϊκά για 3 συνεχόμενες ημέρες. Σε περίπτωση αλλεργίας στην κεφτριαξόνη μπορεί να χορηγηθεί σπεκτινομυκίνη ή από του στόματος 2 gr αζιθρομυ-

κίνης άπαξ μαζί με 100 mg δοξυκυκλίνης δυο φορές ημερησίως για 7 ημέρες και 250 mg από του στόματος σιπροφλοξασίνης για 3 ημέρες (το ανωτέρω σχήμα χορηγείται κατόπιν αντιβιογράμματος).<sup>9</sup> Με βάση τις οδηγίες του κέντρου ελέγχου και πρόληψης των νοσημάτων (CDC) στην γονοκοκκική οφθαλμία συστήνεται η χορήγηση 1000 mg κεφτριαξόνης ενδομυϊκά άπαξ μαζί με 1 gr αζιθρομυκίνης από του στόματος άπαξ.<sup>10</sup> Σε οφθαλμία νεογνών, οι οδηγίες της IUSTI αναφέρουν τη συχνή έκπλυση των οφθαλμών με αποστειρωμένο αλατούχο διάλυμα και την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση κεφτριαξόνης (25-50 mg/kg) άπαξ.<sup>9</sup>

#### 1.4. Χλαμυδιακή λοίμωξη

Τα χλαμύδια αποτελούν μια μεγάλη ομάδα υποχρεωτικά ενδοκυττάρων παρασίτων, τα οποία με βάση την αντιγονικότητα, την ύπαρξη ενδοκυττάρων εγκλεισίων και την πρόκληση νόσου χωρίζονται στα χλαμύδια του τραχώματος (*chlamydia trachomatis*), της ψιττάκωσης και της πνευμονίας. Στο είδος *chlamydia trachomatis* αναγνωρίζονται 18 διαφορετικοί υπότυποι. Οι υπότυποι Α έως C οδηγούν στο τράχωμα το οποίο αποτελεί χρόνια μολυσματική νόσο και μια από τις κύριες αιτίες τύφλωσης σε χώρες με κακές συνθήκες υγιεινής. Το τράχωμα εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά και μεταδίδεται μέσω μολυσμένων χεριών και ειδών υγιεινής. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 5 έως 14 ημέρες. Η πάθηση ξεκινά αθόρυβα και μπορεί να εξελιχθεί σε ουλοποίηση. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αίσθημα ξένου σώματος, δακρύρροια, φωτοφοβία, βλεννοπυώδεις εκκρίσεις, οίδημα βλεφάρων και διογκωμένους προωτιαίους λεμφαδένες. Στο τράχωμα συνήθως συνυπάρχει επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα και συχνά σχηματίζεται ο τραχωματικός πάννος, δηλαδή νεοαγγείωση που οδηγεί στο σχηματισμό ουλής στον κερατοειδή. Οι κύριες επιπλοκές του τραχώματος είναι η ξηροφθαλμία, το συμβλέφαρο, το εντρόπιο, η τριχίαση, η απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας της δακρυϊκής οδού και η θόλωση του κερατοειδούς β. Απαιτείται τοπική και συστηματική θεραπεία, ενώ οι επιπλοκές αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Η συστηματική αγωγή περιλαμβάνει είτε 1 gr αζιθρομυκίνης από του στόματος άπαξ είτε από του στόματος 100 mg δοξυκυκλίνης, δυο φορές ημερησίως για 7 ημέρες (IUSTI).<sup>11</sup>

Οι υπότυποι D έως K των *chlamydia trachomatis* αρχικά προσβάλλουν την ανδρική ουρήθρα και τον τράχηλο της μήτρας. Από εκεί τα χλαμύδια μεταφέρονται στους οφθαλμούς προκαλώντας επιπεφυκίτιδα από έγκλειστα. Η μετάδοση γίνεται είτε άμεσα συ-

νήθως με τα χέρια, είτε έμμεσα κυρίως μέσω μη ικανοποιητικά χλωριωμένων κολυμβητηρίων. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 4 έως 12 ημέρες. Η επιπεφυκίτιδα εκδηλώνεται με την οξεία ή την υποξεία μορφή της, αρχικά προσβάλλει έναν οφθαλμό και κατόπιν εμφανίζεται αμφοτερόπλευρη εντόπιση. Στην επιπεφυκίτιδα από έγκλειστα παρατηρείται υπεραιμία του επιπεφυκότα, βλεννοπυώδεις εκκρίσεις, φωτοφοβία και διόγκωση των προωτιαίων λεμφαδένων. Ο κερατοειδής εμφανίζει ήπια και συκτική φλεγμονή και ανάπτυξη μικρού βαθμού νεοαγγείωσης η οποία δεν επεκτείνεται στο κέντρο του κερατοειδούς. Η επιπεφυκίτιδα από έγκλειστα δεν οδηγεί σε ουλοποίηση, αλλά η μη θεραπευτική αντιμετώπιση της οδηγεί σε χρονιότητα.<sup>6</sup> Για την αντιμετώπιση της απαιτείται τόσο συστηματική όσο και τοπική αντιβιοτική αγωγή (1 gr αζιθρομυκίνης από του στόματος άπαξ ή από του στόματος 100 mg δοξυκυκλίνης, δυο φορές ημερησίως για 7 ημέρες).<sup>11</sup>

Επιπρόσθετα, μέσω της άμεσης μετάδοσης της χλαμυδιακής λοίμωξης της μητέρας κατά τον τοκετό μπορεί να προκληθεί επιπεφυκίτιδα των νεογνών. Η χλαμυδιακή επιπεφυκίτιδα των νεογνών εμφανίζεται σε ποσοστό 20-30% των νεογνών μολυσμένων μητέρων και εκδηλώνεται αιφνιδίως, συνήθως ετερόπλευρα, μεταξύ 5<sup>ης</sup> και 15<sup>ης</sup> ημέρας. Χαρακτηρίζεται από βλεννοπυώδεις εκκρίσεις, υπεραιμία, ήπιο οίδημα βλεφάρων και θηλές (μικρά επάρματα του επιπεφυκότα που οφείλονται στη διήθηση του από φλεγμονώδη κύτταρα και εξίδρωμα). Χωρίς την έγκαιρη αντιμετώπιση προκαλεί τοπικές επιπλοκές στον κερατοειδή.<sup>12</sup> Με βάση τις οδηγίες του CDC για τη διάγνωση της χλαμυδιακής οφθαλμίας των νεογνών απαιτείται η διενέργεια καλλιέργειας από έκκριμα βλεφαρίδων, NAAT (nucleic acid amplification test) και άμεσος ανοσοφθορισμός σε επίχρισμα κερατοειδούς. Η θεραπεία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση ερυθρομυκίνης (50 mg/kg/ημέρα) για 14 ημέρες. Εναλλακτικά μπορεί να δοθεί από του στόματος αζιθρομυκίνη (20 mg/kg/ημέρα) για 3 ημέρες. Θα πρέπει να σημειωθεί πως επειδή έχει βρεθεί σε παιδιά κάτω των 6 εβδομάδων, συσχέτιση της χορήγησης ερυθρομυκίνης και αζιθρομυκίνης με υπερτροφική στένωση του πυλωρού, η χορήγηση των ανωτέρω φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.<sup>13</sup>

Το σύνδρομο Reiter το οποίο χαρακτηρίζεται από περιφερική αρθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα και μη γονοκοκκική αρθρίτιδα, ανήκει στις οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες και τα κύρια παθογόνα που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του είναι τα

*chlamydia trachomatis*. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις του συνδρόμου εκτός από την επιπεφυκίτιδα περιλαμβάνουν και την οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα και εμφανίζονται εντός 1 έως 6 εβδομάδων κατόπιν ανάπτυξης της ουρηθρίτιδας.<sup>14</sup>

### 1.5. Σύφιλη

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις της σύφιλης είναι σπάνιες και κυρίως εμφανίζονται στη δευτερογόνο και τριτογόνο σύφιλη, ενώ έχει αναφερθεί η εμφάνιση πρωτοπαθούς συφιλιδικού έλκους στον επιπεφυκότα. Επίσης οι οφθαλμικές εκδηλώσεις αναπτύσσονται ανεξάρτητα από τη λήψη αντισυφιλιδικής αγωγής. Σκληρίτιδα και διάμεση κερατίτιδα παρατηρούνται σε μεγαλύτερο ποσοστό, ενώ οξεία ιριδοκυκλίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα και χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίζονται σπανιότερα και ιδιαίτερα στη συγγενή σύφιλη. Στη σκληρίτιδα και διάμεση κερατίτιδα, ο ασθενής εμφανίζει πόνο και φωτοφοβία και στην οφθαλμολογική εξέταση με οχισμοειδή λυχνία παρατηρούνται αγγεία τύπου βούρτσας τα οποία διεισδύουν από τον σκληρό χιτώνα σε βαθύτερα στρώματα του κερατοειδούς. Στην χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ο βυθός του οφθαλμού εμφανίζει χαρακτηριστική εικόνα σαν να καλύπτεται από αλατοπίπερο λόγω εναπόθεσης λεπτών κοκκίων μελαγχρωστικής στην επιφάνεια του βυθού και συχνά συνοδεύεται από ατροφία του αμφιβληστροειδούς. Θεραπευτικά στις οφθαλμικές εκδηλώσεις της σύφιλης ενδείκνυται η χορήγηση κορτικοστεροειδών όχι μόνο υπό τη μορφή οφθαλμικών σταγόνων αλλά και ως ενδοφθαλμικές εγχύσεις.<sup>15</sup>

### 1.6. Λέπρα

Η λέπρα (νόσος του Hansen) αποτελεί μια χρόνια, κοκκιωματώδη νόσο οφειλόμενη στο *mycobacterium leprae*. Η νόσος καλύπτει ένα ευρύ φάσμα σταδιακά εξελισσόμενων κλινικών μορφών, από τη φυματιώδη μορφή με ελάχιστα μυκοβακτηρίδια στους ιστούς και ισχυρή ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή έως τη λεπρωματώδη μορφή με πληθώρα μυκοβακτηριδίων στους ιστούς και ασθενή ανοσιακή αντίδραση. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις της λέπρας έχουν κυρίως παρατηρηθεί στη λεπρωματώδη μορφή και οφείλονται τόσο στην επαγόμενη από την λέπρα παράλυση των οφθαλμικών νεύρων όσο και στις δευτεροπαθείς βακτηριακές επιμολύνσεις. Επίσης έχει παρατηρηθεί πως η εμφάνιση βλαβών στο πρόσωπο αυξάνει κατά 10 φορές τον κίνδυνο προσβολής των οφθαλμικών νεύρων. Βλάβη του οφθαλμικού κλάδου του τριδύμου οδηγεί σε μειωμένη κίνηση των οφθαλμών και σε ξηρότητα με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυ-

νο τραυματισμού του κερατοειδούς. Βλάβες του ζυγωματικού και κροταφικού κλάδου του προσωπικού νεύρου προκαλούν πάρεση του κυκλοτερούς μύος καταλήγοντας σε λαγόφθαλμο. Η μειωμένη αισθητικότητα του οφθαλμού, ο λαγόφθαλμος, η τριχίαση και οι δευτεροπαθείς επιμολύνσεις οδηγούν σε κερατίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα και ραγοειδίτιδα. Τέλος στην λέπρα μπορεί να εμφανιστεί ατροφία της ίριδας με υψηλό ποσοστό κατάληξης σε τύφλωση.<sup>16,17</sup>

### 1.7. Λείσμανίαση

Η λείσμανίαση αποτελεί πρωτοζωική νόσο με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις ανάλογα με το λοιμογόνο είδος της *leishmania* και την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή. Η *leishmania tropica* είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση εντοπισμένης δερματικής λείσμανίασης (ξηρή μορφή), και η *leishmania brasiliensis* complex για την εμφάνιση εντοπισμένης, διάχυτης ή υποτροπιάζουσας δερματικής λείσμανίασης καθώς και για τη δερματοβλεννογόνια λείσμανίαση. Η λοίμωξη από τα ανωτέρω στελέχη εκτός από τις ερυθηματώδεις βλατίδες στα ακάλυπτα μέρη του σώματος που εξελίσσονται σε εξελκωμένα οζίδια και πλάκες, οδηγεί και στην ανάπτυξη βλεφαρίτιδας και κερατίτιδας, σοβαρές μορφές της οποίας μπορεί να καταλήξουν σε απώλεια της όρασης.<sup>18</sup>

### 1.8. Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

Ποσοστό 75-85% των ασθενών πασχόντων από το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας εκδηλώνουν οφθαλμικές αλλοιώσεις, ενώ σπάνια εκείνες παρατηρούνται σε φορείς της νόσου. Οι ασθενείς εμφανίζουν κυρίως μη λοιμώδη αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία δεν προκαλεί υποκειμενικά ενοχλήματα και η οπτική οξύτητα διατηρείται σε ικανοποιητικό επίπεδο. Οφθαλμοσκοπικά η μη λοιμώδης αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση βαμβακοφόρων αλλοιώσεων. Σε προχωρημένα στάδια, παρουσιάζονται ενδοφθάλμιες ευκαιριακές λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τοξόπλασμα, *pneumocystis carinii* κ.τ.λ. Η αμφιβληστροειδοπάθεια από CMV κατά κανόνα εμφανίζεται στα τελευταία στάδια της νόσου, είναι αμφοτερόπλευρη και σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση. Οι ασθενείς αναφέρουν σκοτώματα του οπτικού πεδίου και μείωση της οπτικής οξύτητας και οφθαλμοσκοπικά παρατηρούνται νεκρωτικές εστίες κατά μήκος των αμφιβληστροειδικών αγγείων. Τέλος, στο σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας μπορεί να παρατηρηθεί προσβολή του επιπεφυκότα, των βλεφάρων και του οφθαλμικού κόγ-

χου από νεοπλασίες όπως το σάρκωμα Kaposi. Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί και η εμφάνιση νευροοφθαλμικών διαταραχών όπως πάρεση των οφθαλμοκινητικών νευρών και οπτική νευρίτιδα.<sup>19,20</sup>

## 2. Πομφολυγώδεις δερματοπάθειες

### 2.1. Πεμφιγοειδές των βλεννογόνων

Το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων αποτελεί μια σπάνια αυτοάνοση δερματοπάθεια η οποία οφείλεται στη δράση αυτοαντισωμάτων έναντι φυσιολογικών στοιχείων της ζώνης της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου των βλεννογόνων και του δέρματος (αντιγόνο πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς 1 και 2, λαμινίνη 5, επιλιγκρίνη). Σε ποσοστό 30% των ασθενών εμφανίζονται δερματικές βλάβες οι οποίες αρχικά είναι ερυθρηματώδεις πλάκες και κατόπιν φέρουν στην επιφάνεια τους πομφόλυγες και συχνά εμφανίζονται αλλοιώσεις στους οφθαλμούς. Η νόσος που έχει συσχετιστεί με το αντιγόνο HLADw7, στους οφθαλμούς αρχικά εκδηλώνεται με ήπια συμπτώματα όπως ερεθισμός, αίσθημα ξένου σώματος, υπεραιμία και οφθαλμικές εκκρίσεις, με αποτέλεσμα συχνά να υποδιαγιγνώσκεται. Η τριχίαση και το εντρόπιο που αναπτύσσονται στη συνέχεια οδηγούν σε αυξημένη ξηρότητα του κερατοειδούς, δευτεροπαθείς επιμολύνσεις και ανάπτυξη ελκωτικών βλαβών. Το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων όταν προσβάλλει τους οφθαλμούς εμφανίζει εξελικτική πορεία καθώς η εκτεταμένη φλεγμονή που αναπτύσσεται οδηγεί σε ίνωση με αποτέλεσμα την εμφάνιση μη αναστρέψιμων βλαβών και περίπου το 25-30% των ασθενών εμφανίζει απώλεια όρασης.<sup>21</sup> Η συνιστώμενη θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Σε ήπια μορφή με υπεραιμία και οίδημα του κερατοειδούς χιτώνα μπορεί να δοθούν μόνο τοπικά κορτικοειδή, σε μέτρια μορφή με υπεραιμία και έντονη διήθηση χορηγείται από του στόματος δαψόνη, σουλφαπυριδίνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινόλη μοφετίλ. Σε σοβαρή μορφή της νόσου με συνοδά έλκη κερατοειδούς χορηγείται από του στόματος πρεδνιζολόνη (1 mg/kg/ημέρα) και συστήνεται μείωση της δόσης μετά από 2 εβδομάδες. Η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να διατηρηθεί για 2-4 μήνες και στις χαμηλές δόσεις προστίθεται κυκλοφωσφαμίδη (δόση 1 mg/kg/ημέρα).<sup>22</sup>

## 3. Νοσήματα του συνεκτικού ιστού

### 3.1. Εντοπισμένη σκληροδερμία

Η εντοπισμένη σκληροδερμία ή μορφή αποτελεί

μία χρόνια νόσο αγνώστου αιτιολογίας, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με πάχυνση και σκλήρυνση του δέρματος. Η μορφή εμφανίζει την περιορισμένη, τη γενικευμένη, τη πομφολυγώδη, την εν τω βάθει και τη γραμμική μορφή. Η γραμμική φέρει 2 υπομορφές, τη σκληροδερμία δίκην χτυπήματος σπάθης και το σύνδρομο Parry-Romberg. Στη σκληροδερμία δίκην χτυπήματος σπάθης οι οφθαλμικές βλάβες που παρουσιάζονται είναι η ξηροφθαλμία, η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα, η κερατίτιδα, το γλαύκωμα, ο στραβισμός και το οίδημα της οπτικής θηλής. Στο σύνδρομο Parry-Romberg αναφέρεται η εμφάνιση υπερμετρωπίας, ραγοειδίτιδας και αγγειοειδούς αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Η γραμμική μορφή είναι περισσότερο συχνή στα παιδιά και συστήνεται οφθαλμολογικός έλεγχος κάθε 3-4 μήνες τα 3 πρώτα έτη από τη διάγνωση της νόσου.<sup>23</sup>

### 3.2. Συστηματική σκληροδερμία

Η συστηματική σκληροδερμία αποτελεί μια χρόνια και προοδευτική νόσο, η οποία αρχικά εκδηλώνεται με φαινόμενο Raynaud και αρθραλγίες και στη συνέχεια αναπτύσσεται δερματική σκλήρυνση και ινώδεις, σκληρυντικές αλλοιώσεις σε γαστρεντερικό σύστημα, καρδιά, πνεύμονες, μύες, νεφρούς και οφθαλμούς. Σε ασθενείς με διάχυτου τύπου συστηματική σκληροδερμία εμφανίζονται οφθαλμικές διαταραχές όπως περιφερικά έλκη του κερατοειδούς, ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, καταρράκτης και γλαύκωμα. Οι ανωτέρω αλλοιώσεις επιδεινώνονται από την ανάπτυξη ίνωσης στο δέρμα των βλεφάρων.<sup>24</sup>

### 3.3. Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο που εκδηλώνεται με πυρετό, αρθραλγίες-αρθρίτιδα, δερματικές βλάβες, λεμφαδενοπάθεια, περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, προσβολή των νεφρών και του ΚΝΣ. Οι κύριες οφθαλμικές βλάβες που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι επιπεφυκίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα, κερατίτιδα, ραγοειδίτιδα και περιοφθαλμικές φλεγμονές. Οι ασθενείς αναφέρουν πως το κύριο σύμπτωμά τους είναι η έντονη ξηρότητα. Η φλεγμονή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, η οποία παρατηρείται με τη μορφή βαμβακοφόρων εξιδρωμάτων κατά την οφθαλμοσκόπηση, αποτελεί δείκτη ενεργότητας της νόσου. Λιγότερα συχνά εμφανίζονται οπτική νευρίτιδα που καταλήγει σε υψηλό ποσοστό τύφλωσης και καταρράκτης λόγω της λήψης κορτικοστεροειδών.<sup>25,26</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dawson CR, Togni B. Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management. *Survey of ophthalmology* 1976; 21:121-35.
- Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001; 20:1-13.
- Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999; 18:144-54.
- Ostler HB, Thygeson P. The ocular manifestations of herpes zoster, varicella, infectious mononucleosis, and cytomegalovirus disease. *Survey of ophthalmology* 1976; 21: 148-59.
- Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Archives of ophthalmology* 1983; 101:42-5.
- Deschenes J, Seamone C, Baines M. The ocular manifestations of sexually transmitted diseases. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 1990; 25:177-85.
- Wan WL, Farkas GC, May WN, Robin JB. The clinical characteristics and course of adult gonococcal conjunctivitis. *American journal of ophthalmology* 1986; 102:575-83.
- Rothenberg R. Ophthalmia neonatorum due to neisseria gonorrhoeae: prevention and treatment. *Sexually transmitted diseases* 1979; 6:187-91.
- Magnus BCU. EUROPEAN STI GUIDELINES EDITORIAL BOARD. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *International journal of STD & AIDS* 2013;24:85-92.
- <https://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>.
- Lanjouw E, Ouburg S, De Vries HJ, et al. European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *International journal of STD & AIDS* 2015; 27:333-48.
- Chandler JW, Alexander ER, Pfeiffer TA, et al. Ophthalmia neonatorum associated with maternal chlamydial infections. *Transactions Section on Ophthalmology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1977; 83:302-8.
- <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>.
- Kiss S, Letko E, Qamruddin S, et al. Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. *Ophthalmology* 2003; 110:1764-9.
- Kiss SDFMYLH. Ocular manifestations and treatment of syphilis. In: *Seminars in ophthalmology* Taylor & Francis 2005: 161-7.
- Shields JA, Waring GO, 3rd, Monte LG. Ocular findings in leprosy. *American journal of ophthalmology* 1974; 77: 880-90.
- Sekhar GC, Vance G, Otton S, et al. Ocular manifestations of Hansen's disease. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1994; 87:211-21.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International journal for parasitology* 2000; 30:1217-58.
- Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, et al. Acquired immune deficiency syndrome. Ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983; 90:859-73.
- Cunningham ET, Jr., Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *The New England journal of medicine* 1998; 339:236-44.
- Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981; 88:95-100.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Archives of dermatology* 2002; 138:370-9.
- Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *The British journal of ophthalmology* 2007; 91:1311-4.
- Taylor R, Gupta A, Herrick A, Kwartz J. Ocular manifestations of scleroderma. *Survey of ophthalmology* 2009; 54:292-304.
- Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46:1757-62.
- Peponis V, Kyttaris VC, Tyradellis C, et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review. *Lupus* 2006; 15:3-12.

Αθήνηλογραφία: Ε. Ποτούριδου

Ι. Δραγούμν 5, ΤΚ 161 21, Αθήνα

Email: potouridou3@gmail.com

## Μακροχρόνια Εμπιστοσύνη

Αυτή είναι η θεραπεία της  
**Τόσο αποτελεσματική...**

Αυτό είναι το δέρμα της  
**Τόσο καθαρό...**

Αυτή είναι η ζωή της  
**Τόσο διαφορετική...**

Αυτό είναι το **Cosentyx**

“

**ΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΗ  
ΜΕΤΡΙΑ-ΣΟΒΑΡΗ  
ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΤΑ  
ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΤΗΝ  
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ  
ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ<sup>1</sup>**

1. Cosentyx<sup>®</sup> Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

 **NOVARTIS**

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

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

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





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

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΥΧΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Cosentyx 150 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμετρική συσκευή τύπου πένα 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεωμετρική συσκευή τύπου πένα περιέχει 150 mg secukinumab\* σε 1 ml \*Το secukinumab είναι ένα ανασυνδυασμένο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντισώμα εκλεκτικό για την εντερική-17A. Το secukinumab ανήκει στην IgG1/k-κατηγορία και παράγεται σε κύτταρα Βοσθικών Κινεζικού Κριτικού (CHO). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεωμετρική συσκευή τύπου πένα (ένα SensoReady). Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** **Ψωρίαση κατά πλάκας** Το Cosentyx ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. **Ψωριασική αρθρίτιδα** Το Cosentyx, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο (DMARD) δεν ήταν επαρκής (βλ. παράγραφο 5.1). **Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα** Το Cosentyx ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη συμβατική θεραπεία. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Το Cosentyx προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων για τα οποία ενδείκνυται το Cosentyx. **Δοσολογία Ψωρίαση κατά πλάκας** Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg secukinumab με υποδόρια ένεση με αρχική χορήγηση της δόσης τις Εβδομάδες 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από μηνιαία δόση συντήρησης. Η κάθε δόση των 300 mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg. **Ψωριασική αρθρίτιδα** Για τους ασθενείς με συνιστώμενα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας ή που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση σε anti-TNFα (IR), η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από μηνιαία δοσολογία συντήρησης. Κάθε δόση των 300 mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg. Για τους άλλους ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0,1,2, 3 και 4, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση. Με βάση την κλινική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg. **Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα** Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0, 1, 2, 3 και 4, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση. Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία έως και 16 εβδομάδων. Ορισμένοι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση πιθανόν να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων. **Είδικοί πληθυσμοί** **Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω)** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). **Γυναίκες θηλάζουσες ή πισπιτική διακένωση** Το Cosentyx δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. **Παθολογικά πληθυσμοί** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητά του Cosentyx σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Cosentyx πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Εάν είναι εφικτό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφευχθούν ως σημεία της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς ενδέχεται να κάνουν μόνοι τους την ένεση του Cosentyx, εάν ο ιατρός κρίνει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να ενδύν την πλήρη ποσότητα του Cosentyx σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. 4.3 Αντενδείξεις Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κλινικά σημαντική, ενεργός λοίμωξη (π.χ. ενεργός ψωριασική, βλ. παράγραφο 4.4). 4.4 Είδεις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση **Λοιμώξεις** Το Cosentyx δεν μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των λοιμώξεων. Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Cosentyx σε ιστορικό ενεργών λοιμώξεων. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Cosentyx σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή ιστορικό υπερωματώδους λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Cosentyx δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την απομύηση της λοίμωξης. Στις κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί λοιμώξεις σε ασθενείς που λάμβαναν Cosentyx (βλ. παράγραφο 4.8) Οι περισσότεροι από αυτές ήταν ήπιες ή μέτριες βαρύνουσες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, και δεν είχαν χρονική συσχέτιση με τον μηχανισμό δράσης του Cosentyx, μη-σοβαρές βλεννογονοδερματικές κνισματώδεις λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά με το secukinumab απ' ότι με το εικονικό φάρμακο στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης (3,55 ανά 100 έτη ασθενών για το secukinumab 300 mg έναντι 1,00 ανά 100 έτη ασθενών για το εικονικό φάρμακο) (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν αναφέρθηκε άμεση ευαισθησία στη ψωριασική στις κλινικές μελέτες. Ωστόσο, το Cosentyx δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό ψωριασική, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-ψωριασικής θεραπείας πριν από την έναρξη του Cosentyx στους ασθενείς με λανθάνουσα ψωριασική. **Φλεγμονώδες νόσος του εντέρου** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεοεμφανιζόμενης νόσου ή εξάρσεων της νόσου του Crohn και εκκλώδους κολίτιδας. Απαιτείται προσοχή όταν το Cosentyx ανταγωνοποιείται σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, περιλαμβανομένης της νόσου του Crohn και της εκκλώδους κολίτιδας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Στις κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Cosentyx. Σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης ή άλλων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, η χορήγηση του Cosentyx πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή. **Ατομία ευαισθησία στο Λατέξ** Το φαρμακείο καπάκι της προγεωμετρικής πένα του Cosentyx περιέχει ένα παράγωγο του φυσικού ελαστικού λάτεξ. Δεν έχει ανιχνευθεί μέχρι σήμερα φυσικό ελαστικό λάτεξ στο φαρμακείο καπάκι. Ωστόσο, η χρήση των προγεωμετρικών συσκευών τύπου πένα του Cosentyx σε άτομα ευαίσθητα στο λάτεξ δεν έχει μελετηθεί και επομένως υπάρχει δυνητικός κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. **Εμβολιασμοί** Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cosentyx. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Cosentyx μπορούν ταυτόχρονα να εμβολιαστούν με εμβόλια αδρανικοποιημένων ή μη ζώντων μικροοργανισμών. Σε μία μελέτη, μετά από εμβολιασμούς με μηνιγγιόκοκκο (*meningococcal*) και με αδρανικοποιημένο ιού γρίπης (*influenza*), παρόμοια ποσοστά υγιών εμβολιασθέντων υπό θεραπεία με 150 mg secukinumab είτε υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ανέπτυξε επαρκή ανοσοτική απάντηση με τουλάχιστον τετραπλάσιασμα των τίτλων ανοσοπαύστων κατά του μηνιγγιόκοκκου και της γρίπης. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το Cosentyx δεν καταστέλλει τη χημική ανοσολογική απάντηση στα εμβόλια του μηνιγγιόκοκκου και της γρίπης. **Ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία** Στις μελέτες της ψωρίασης, δεν έχουν αξιολογηθεί η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητά του Cosentyx σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με το Cosentyx (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη σε άτομα με ψωρίαση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ του secukinumab και της ιμβιζολιμίνης (υπόστημα του CYP3A4). Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση όταν το Cosentyx συγχρηγήθηκε με μεθοτρεξάτη (MTX) και/ή κορτικοστεροειδή στις μελέτες των αρθρίτιδων (περιλαμβανομένων ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα). 4.6 Γονατρία, κληρονομία και γαλουχία **Πυλακίτις σε αναπνευστική πνεύμα** Οι γυναίκες αναπνευστικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. **Κίνδυνος** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του secukinumab σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδείχνουν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφευχθεί η χρήση του Cosentyx κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν το secukinumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ανασυνδυασμένοι απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν είναι γνωστό εάν το secukinumab απορροφάται συστηματικά μετά από κατάποση. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από το secukinumab στα θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 20 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με Cosentyx, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Cosentyx για την γυναίκα. **Γαλουχία** Η επίδραση του secukinumab στην ανθρώπινη γαλουχία δεν έχει αξιολογηθεί. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδηλώνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γαλουχία (βλ. παράγραφο 5.3). 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Το Cosentyx δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες **Περιήληση του προφίλ ασφαλείας** Πάνω από 11.900 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Cosentyx σε τυφλοποιημένες και ανοικτού σχεδιασμού μελέτες σε διάφορες ενδείξεις (ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα), που ισοδυναμούν με 20.995 ασθενείς εκθέσεις. Από αυτούς, πάνω από 7.100 ασθενείς εκτέθηκαν στο Cosentyx επί τουλάχιστον ένα έτος, αντιπροσωπεύοντας έκθεση 6.450 έτη ασθενών. **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωρίαση κατά πλάκας** Τόσοις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III στη ψωρίαση κατά πλάκας ομοδοποιήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφαλεία του Cosentyx σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επί έως και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Συνολικά, αξιολογήθηκαν 2.076 ασθενείς (692 ασθενείς σε 150 mg, 690 ασθενείς σε 300 mg και 694 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (συχνότερα ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια ή μέτρια σοβαρότητα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωριασική αρθρίτιδα** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες του Cosentyx στην ψωριασική αρθρίτιδα, συμμετείχαν 2.754 ασθενείς (1.871 ασθενείς σε Cosentyx και 883 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο) με συνολική έκθεση 4.478 ασθενειών έκθεσης στο Cosentyx στη μελέτη. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα υπό θεραπεία με Cosentyx είναι συνές με το προφίλ ασφαλείας στην ψωρίαση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα** Το Cosentyx μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα με 590 ασθενείς (394 ασθενείς σε Cosentyx και 196 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο) για συνολικά 755 έτη-ασθενών έκθεσης στη μελέτη (διήμερη διάρκεια έκθεσης για τους ασθενείς υπό θεραπεία με secukinumab: 469 μέρες στη Μελέτη ΑΣ 1και 460 ημέρες στη Μελέτη ΑΣ 2). Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς

με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα υπό θεραπεία με Cosentyx είναι συνές με το προφίλ ασφαλείας στην ψωρίαση. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες στην ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα καθώς επίσης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά (Πίνακας 1) αναφέρονται ανά κατηγορία οργάνου/συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργάνου/συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη ομίση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες<sup>1)</sup> και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητο ενέργεια
Λοιμώξεις και παραπύρεση	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Επιτηχητή λοίμωξη του στόματος
	Όχι συχνές	Καντινάση του στόματος, Τριχοφυτία των ποδιών, Εξωτερική ωτίτιδα
	Μη γνωστές	Καντινάση βλεννογόνου και δέρματος (συμπεριλαμβανομένης της καντινάσης του οισοφάγου)
	Διαταραχές του αμφοσπιτικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Ανοφελκτικές αντιδράσεις
Ορθολογικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνίδωση

<sup>1)</sup> Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (φάση III) σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα οι οποίοι εκτέθηκαν σε 300 mg, 150 mg, 75 mg ή εικονικό φάρμακο για θεραπεία διάρκειας έως 12 εβδομάδων (ψωρίαση) ή 16 εβδομάδων (ΨΑ και ΑΣ).

**Περιγραφή ελεγχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Λοιμώξεις** Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών στην ψωρίαση κατά πλάκας (συνολικά 1.382 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Cosentyx και 694 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο επί έως και 12 εβδομάδων), αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 28,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx συγκριτικά με το 18,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πιο συχνή των λοιμώξεων ήταν μη σοβαρή και ήπιας έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως ρινοφαρυγγίτιδα, οι οποίες δεν είχαν χρονική συσχέτιση με τη θεραπεία. Σημειώθηκε αύξηση των καντινάσεων των βλεννογόνων ή του δέρματος, συβηστή με τον μηχανισμό δράσης, αλλά τα περιστατικά ήταν ήπια ή μέτριας βαρύτητας, μη σοβαρά, ανταποκρινόμενα στην καθιερωμένη θεραπεία και δεν είχαν χρονική συσχέτιση με τη θεραπεία. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 0,14% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx και στο 0,3% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Καθ' όλη την περίοδο θεραπείας (συνολικά 3.430 ασθενείς υπό θεραπεία με Cosentyx επί έως και 52 εβδομάδες για την πιο συχνή των ασθενών), αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 47,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx (0,9 ανά 100 έτη παρακολούθησης ασθενούς). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx (0,015 ανά έτος παρακολούθησης ασθενούς). Τα ποσοστά λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ψωρίασης. **Ουδετεροπενία** Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 της ψωρίασης, παρατηρήθηκε ουδετεροπενία πιο συχνά με το secukinumab απ' ότι με το εικονικό φάρμακο, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες, παροδικές και αναστρέψιμες. Ουδετεροπενία <1,0 x 10<sup>9</sup>/l (CΤΑΕ Βαθμού 3) αναφέρθηκε σε 18 από τους 3.430 (0,5%) ασθενείς υπό secukinumab, χωρίς δοσολογία και χρονική συσχέτιση με λοιμώξεις στις 15 από τις 18 περιπτώσεις. Δεν υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων για σοβαρές ουδετεροπενίες. Μη-σοβαρές λοιμώξεις με συνίτη ανταπόκριση στην καθιερωμένη θεραπεία που δεν είχαν χρονική συσχέτιση με Cosentyx αναφέρθηκαν στις υπολίπτες 3 περιπτώσεις. Η συχνότητα της ουδετεροπενίας στην ψωριασική αρθρίτιδα και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι παρόμοια με εκείνη της ψωρίασης. Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας <0,5x10<sup>9</sup>/l (CΤΑΕ Βαθμού 4). **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας** Στις κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν κνίδωση και σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης στο Cosentyx (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). **Ανασπαστικότητα** Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, λιγότερο από 1% των ασθενών υπό θεραπεία με Cosentyx ανέπτυξε αντισώματα έναντι του secukinumab κατά τη διάρκεια διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Περίπου τα μισά από τα σχετικά με τη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου ήταν εξουδετερωτικά, αλλά αυτό δεν σχετίζεται με απώλεια της αποτελεσματικότητας ή με φαρμακοκινητικές αναμάλξεις. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της εξέλιξης οφελούς-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: 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 Υπερδοσολογία Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας στις κλινικές μελέτες. Δόσεις έως και 30 mg/kg (περίπου 2.000 έως 3.000 mg) έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβια στις κλινικές μελέτες χωρίς οξυοπερομετρική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Τρεχαλδόζη διυδρική L-ιστιδίνη L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική L-μεθειονίνη Πολυσορβικό 80 Υγρό για ενέσιμα 6.2 Συμβατότητες Εκκρίθηκε μελέτες σχετικά με τη συμβατότητα, τα παρόν φαρμακευτικά προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύονται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. 6.3 Διάρκεια ζωής 18 μήνες 6.4 Ημερίτες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καυτώσετε. Εάν παροστεί ανάγκη, το Cosentyx μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου για ένα μόνο διάστημα έως 4 ημερών σε θερμοκρασία δωμάτιου, όχι πάνω από 30°C. Φυλάσσετε τις πένες στην αρχική συσκευασία για να προστατευτούν από το φως. 6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτώ Το Cosentyx διαθέτεται σε προγεωμετρική σύριγγα μιας χρήσεως τοποθετημένη σε πένα τριγωνικού σχήματος με διαφανές παράθυρο και ετικέτα (ένα SensoReady). Η προγεωμετρική σύριγγα στο εσωτερικό της πένα είναι μια γυάλινη σύριγγα του 1 ml με ελαστική κεφαλή εμβόλου επικαλυμμένη με FluoroTec, βελόνα 27G x 1/4" και σκληρό κάλυμμα βελόνας από ελαστικό στυρόλιου βουταδιένιου. Το Cosentyx διαθέτεται σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 2 προγεωμετρικές πένες και σε πολυσκευασίες που περιέχουν 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεωμετρικές πένες. Μπορεί να μην χρησιμοποιούνται όλες οι προγεωμετρικές πένες 6.5 Ημερίτες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός Το Cosentyx 150 mg ενέσιμο διάλυμα διαθέτεται σε προγεωμετρική πένα ή πένα χωρίς τη στοματική χρήση. Μη ανακινήτε ή καυτώσετε την πένα. Η πένα πρέπει να βγαίνει από το ψυγείο 20 λεπτά πριν από την χρήση προκειμένου να έλθει σε θερμοκρασία δωμάτιου. Πριν από τη χρήση συνιστάται ο οπτικός έλεγχος της προγεωμετρικής πένας. Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρομο σε ελαφρώς κίτρινο. Μπορεί να δείτε μία μικρή φουσκάλα αέρα, κάτι που είναι φυσιολογικό. Να μην χρησιμοποιείται εάν το υγρό περιέχει ευδιάκριτα σωματίδια, είναι καφέ ή εκκρινών κορδ. Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χρήση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπολείμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τα κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merion Road Dublin 4 Ιρλανδία 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/19/04/004 EU/1/19/005 EU/1/19/007 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΜΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ 15.01.2015 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΜΑΤΟΣ 23.12.2018 Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ**  
Cosentyx INJ.SOL P.F.F. 150mg/1ml BXT2, PF.PENX1ml N.T.929.03€, Α.Τ. 1.150,03€  
Cosentyx INJ.SOL P.F.F. 150mg/1ml BXT1, PF.PENX1ml N.T.464.51€, Α.Τ. 591,45€ (ημερήσια δελτίου τιμών: 09/02/2018 - σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει)  
**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.



**Εύρα (Αθήνα)**  
Novartis (Hellas) A.B.E.E.  
Εθνική Οδός Αθηνών Αμαρ. 12ο χλμ. Μεταμόρφωσης  
Τηλ. 210 28 11 712  
Φαξ: 210 28 12 014

**Γραφείο Θεσσαλονίκης**  
Novartis (Hellas) A.B.E.E.  
12ο χλμ Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης Ν. Μαριδιών  
ΚΤΡΙΠ ΒΡΑΝΑ - Ζορ άραος,TK57001 ΒΕΡΜΗ  
Τηλ. 2310 42 10 23/24, 2310 42 40 39  
Φαξ: 2310 42 40 59

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΥΛΗ: 210 2807047, 210 2807147, 210 2807220, 210 2828812 (εκτός ωρών γραφείου)

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανάσπερες οι αναπνευστικές ενέργειες για όλα τα φάρμακα Σχηματίζονται την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

## Δέρμα και οφθαλμοί. Β' Μέρος

**Μαζιώτη Μ.**

**Ποτουρίδου Ε.**

Ειδικ. Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, "Α. Συγγρός"

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

### Περίληψη

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις ποικίλων δερματοπαθειών αποτελούν διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για το σύγχρονο δερματολόγο. Σε ορισμένα νοσήματα τα ευρήματα από τους οφθαλμούς μπορεί να προηγούνται των δερματικών βλαβών. Συνεπώς καθίσταται σημαντική η γνώση των οφθαλμικών αλλοιώσεων που εμφανίζονται σε δερματικά νοσήματα, καθώς η μη έγκαιρη αντιμετώπιση τους μπορεί να καταλήξει ακόμα και σε απώλεια της όρασης. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η καταγραφή των οφθαλμικών εκδηλώσεων διαφόρων δερματικών παθήσεων.

### Skin and Eyes. Part B

**Mazioti M., Potouridou E.**

### Summary

Ocular manifestations of various skin disorders represent a diagnostic and therapeutic challenge to dermatologists. Ocular findings may be the first sign of many disorders even before the appearance of skin lesions. Understanding the eye involvement which is present in dermatological diseases is important because untreated ophthalmic lesions can lead even to the loss of vision. The purpose of the current article is an overview of ocular manifestations appeared on the most common dermatological diseases.

**ΛΕΞΕΣ ΚΥΡΙΑ** • Οφθαλμοί, δέρμα, απώλεια όρασης

**KEY WORDS** • Eyes, skin, vision loss

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σημαντικός αριθμός δερματικών νοσημάτων εμφανίζει οφθαλμικές αλλοιώσεις ποικίλης σοβαρότητας, οι οποίες εκδηλώνονται είτε παράλληλα είτε σε διαφορετική χρονική περίοδο από την εμφάνιση των δερματικών βλαβών. Η έγκαιρη αναγνώριση τους από τον δερματολόγο συμβάλλει όχι μόνο στην διάγνωση της υποκείμενης δερματοπάθειας αλλά και στην θε-

ραπεία τους προκειμένου να αποφευχθούν μη αναστρέψιμες οφθαλμικές διαταραχές.

### 1. Φλεγμονώδη νοσήματα

#### 1.1. Ψωρίαση

Η ψωρίαση προσβάλλει σε μικρό ποσοστό τους οφθαλμούς και κυρίως η προσβολή αυτή παρατηρείται στο ανδρικό φύλο. Συνήθως εμφανίζονται ξηρο-

φθαλμία και χρόνια μη ειδική επιπεφυκίτιδα με κατάληξη το σχηματισμό εντροπίου και συμβλεφάρου. Επίσης συχνά στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται βλεφαρίτιδα. Σε εκτεταμένες μορφές ψωρίασης καθώς και σε ψωριασική αρθρίτιδα εμφανίζεται ιριδοκυκλίτιδα, καταρράκτης και ραγοειδίτιδα. Θεραπευτικά χορηγούνται ενυδατικές οφθαλμικές σταγόνες και κολλύρια κορτικοειδών.<sup>1</sup>

## 2. Δερματίτιδες

### 2.1. Ατοπική δερματίτιδα

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα εκτός από τις χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες και τον έντονο συνοδό κνησμό μπορεί να εμφανίσουν ταυτόχρονα και οφθαλμικές εκδηλώσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα, καταρράκτη και πιο σπάνια κερατόκωνο. Οι ανωτέρω βλάβες συνήθως εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία και υποχωρούν μετά την πάροδο ετών.<sup>2</sup>

## 3. Διαταραχές σμηγματογόνων αδένων

### 3.1. Ροδόχρους νόσος

Η ροδόχρους νόσος αποτελεί μια χρόνια και πολυπαραγοντική νόσο αγνώστου αιτιολογίας με εξάρσεις και υφέσεις, η οποία εμφανίζεται με 4 υπότυπους (ερυθηματοπλεγαιεκτατικός, βλατιδοφυλκταινώδης, φυματώδης και οφθαλμικός υπότυπος). Ο οφθαλμικός υπότυπος έχει παρατηρηθεί να συνυπάρχει στο 40% των ασθενών με ερυθηματοπλεγαιεκτατικό και βλατιδοφυλκταινώδη υπότυπο. Οι ασθενείς που πάσχουν από οφθαλμική ροδόχρου εμφανίζουν ανεπαρκή παραγωγή λιπιδίων από τους μείβομιανούς ή ταρσαίους αδένες με αποτέλεσμα την έντονη ξηρότητα, η οποία γίνεται αντιληπτή ως αίσθημα άμμου εντός των οφθαλμών. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν φακούς επαφής νιώθουν έντονη δυσανεξία. Καθώς εξελίσσεται η νόσος εμφανίζεται βλεφαρίτιδα, χαλάζιο, επιπεφυκίτιδα, κερατίτιδα, ιριδίτιδα και επισκληρίτιδα. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω υπεραϊμίας του επιπεφυκότα, φωτοφοβία, πόνος, διαταραχές της όρασης, απόφραξη των μείβομιανών αδένων και ίνωση του επιπεφυκότα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της οφθαλμικής ροδόχρου είναι συνήθως αμφοτερόπλευρες και προηγούνται των δερματικών βλαβών. Οι οφθαλμοί είναι ευαίσθητοι στην ανάπτυξη δευτεροπαθών μικροβιακών λοιμώξεων και κυρίως σταφυλοκοκκικών. Αναγκαία είναι η συχνή χρήση ενυδατικών οφθαλμικών σταγόνων καθώς και

ο καθαρισμός των βλεφαρίδων ο οποίος διευκολύνεται με τη χρήση ζεστών κομπρεσών. Για τη βλεφαρίτιδα χορηγείται γέλη μετρονιδαζόλης και σε δευτεροπαθή επιμόλυνση αλοιφή φουσιδικού οξέος. Η αντιμετώπιση πιο σοβαρών μορφών γίνεται με συστηματική χορήγηση τετρακυκλινών.<sup>3,4</sup>

## 4. Φαρμακευτικές αντιδράσεις

### 4.1. Σύνδρομο Stevens-Johnson, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Το 70-80% των ασθενών με σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) εμφανίζει οφθαλμικές αλλοιώσεις, είτε παράλληλα είτε μετά την εμφάνιση των δερματικών βλαβών και της προσβολής των βλεννογόνων. Οι ασθενείς αρχικά διαμαρτύρονται για αίσθημα ξένου σώματος, φωτοφοβία και διαταραχές της όρασης και στη συνέχεια αναπτύσσονται καταρροϊκή ή πυώδης επιπεφυκίτιδα και πομφόλυγες, η ρήξη των οποίων οδηγεί σε έλκη του κερατοειδούς, πρόσθια ραγοειδίτιδα και πανοφθαλμίτιδα. Ακόμη έχει αναφερθεί και ουλοποίηση του δακρυϊκού αγωγού με αποτέλεσμα την επίταση της οφθαλμικής ξηρότητας. Οι ασθενείς με TEN συγκριτικά με εκείνους με σύνδρομο Stevens-Johnson εμφανίζουν συχνότερα οφθαλμικές επιπλοκές αλλά αυτές είναι λιγότερο σοβαρές. Αν και συνήθως οι αλλοιώσεις των οφθαλμών είναι αναστρέψιμες, ωστόσο μπορεί να παραμείνει θολερότητα του κερατοειδούς ή να συμβεί απώλεια της όρασης. Στις οξείες οφθαλμικές διαταραχές μπορεί να χορηγηθεί μόνο τοπική αγωγή, ενώ σε χρόνιες επιπλοκές απαιτείται από του στόματος ανοσοκατασταλτική αγωγή.<sup>5</sup>

## 5. Φωτοδερματοπάθειες

### 5.1. Ευλογιοειδής ιδρώα

Η ευλογιοειδής ιδρώα αποτελεί μια σπάνια, ιδιοπαθή φωτοδερματοπάθεια της παιδικής ηλικίας χαρακτηριζόμενη από υποτροπιάζοντα επεισόδια βλατιδο-φυσαλιδώδους εξανθήματος και αιμορραγικών εφελκίδων σε ηλιοεκτεθειμένα σημεία του σώματος. Η νόσος επηρεάζει και τους οφθαλμούς προκαλώντας φωτοφοβία, κερατίτιδα, επιπεφυκίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, θόλωση του κερατοειδούς, νεοαγγειογένεση και ανάπτυξη ουλώδους ιστού με αποτέλεσμα διαταραχές της όρασης.<sup>6</sup>

### 5.2. Ακτινική κνήφη

Οι ασθενείς με την ανωτέρω χρόνια και ιδιοπαθή φωτοδερματοπάθεια εμφανίζουν έντονα κνησμώδες

εξάνθημα που προσβάλλει συμμετρικά τα φωτοεκτεινόμενα σημεία του σώματος. Ποσοστό πασχόντων που φτάνει το 45% εμφανίζει παράλληλα χρόνια επιπεφυκίτιδα εκδηλούμενη με ήπια συμπτώματα όπως αίσθημα ξένου σώματος, αυξημένες εκκρίσεις και δακρύρροια, τα οποία όμως έχουν παρατεταμένη πορεία. Στους ασθενείς αυτούς σημαντικός είναι ο κίνδυνος δημιουργίας ψευδοπερυγίου, δηλαδή τριγωνικής υπερπλαστικής πτυχής του επιπεφυκότα η οποία επεκτείνεται πάνω στον κερατοειδή με κατεύθυνση το κορικό πεδίο με αποτέλεσμα διαταραχές της όρασης. Καθίσταται φανερό πως στα προληπτικά μέτρα προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία που πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς με ακτινική κνήφη συμπεριλαμβάνεται η χρήση κατάλληλων γυαλιών ηλίου.<sup>7</sup>

## 6. Κληρονομικές δερματοπάθειες

### 6.1. Ιχθύαση

Στα άτομα που εμφανίζουν φυλοσύνδετη ιχθύαση, φυλλώδη ιχθύαση καθώς και συγγενή ιχθυοειδή ερυθροδερμία, εκτός από τις δερματικές εκδηλώσεις με κύρια χαρακτηριστικά την γενικευμένη υπερκεράτωση και τη ξηρότητα, παρουσιάζονται και οφθαλμικές διαταραχές όπως εκτρόπιο, κερατίτιδα και θολερότητα του κερατοειδούς χιτώνα.<sup>8</sup>

### 6.2. Μελαγχρωματική ξηροδερμία

Η μελαγχρωματική ξηροδερμία αποτελεί μια σπάνια νόσο που χαρακτηρίζεται από έντονη φωτοευαισθησία, φωτογήρανση και ανάπτυξη κακοηθειών του δέρματος (ακανθοκυτταρικό και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, μελάνωμα). Η κλινική εικόνα της νόσου είναι πιο έντονη κατά την βρεφική ηλικία με εμφάνιση ερυθρήματος, φλεγμονής και φυσαλίδων, ενώ μετέπειτα αναπτύσσονται στα φωτοεκτεινόμενα σημεία του σώματος μελαγχρωματικές κηλίδες, τριεαγγειεκτασίες, ξηρότητα, απολέπιση, ατροφικές πλάκες και ακτινικές υπερκερατώσεις. Η υπεριώδη ακτινοβολία στους οφθαλμούς προκαλεί φωτοφοβία, ξηροφθαλμία, επιπεφυκίτιδα και σχηματισμό περυγίου (τριγωνική πτυχή του επιπεφυκότα με άφθονα αγγεία). Η παρατεταμένη έκθεση του κερατοειδούς στην ηλιακή ακτινοβολία οδηγεί στην ανάπτυξη ουλώδους ιστού οδηγώντας σε διαταραγμένη όραση. Ο στραβισμός, ο νυσταγμός, η νωθρή κίνηση των κορών, η εμφάνιση τριεαγγειεκτασιών σε βλέφαρα και επιπεφυκότα καθώς και η ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε βλέφαρα και περιοφθαλμικά αποτελούν λιγότερο συχνές οφθαλμικές διαταραχές

που παρατηρούνται στη μελαγχρωματική ξηροδερμία.<sup>9</sup>

### 6.3. Ακράτεια μελανίνης

Η ακράτεια μελανίνης αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο κληρονομούμενη με φυλοσύνδετο και επικρατούντα τύπο, η οποία εξελίσσεται σε τέσσερα βασικά στάδια (φυσαλιδώδες, μυρμηκιδώδες, υπερμελαγχρωματικό και ατροφικό). Εκτός από το δέρμα η νόσος προσβάλλει τους όνυχες, τις τρίχες, τους οδόντες, το ΚΝΣ, τα οστά και τους οφθαλμούς. Η προσβολή των οφθαλμών αφορά το 35-40% των ασθενών, οι οποίοι εμφανίζουν στραβισμό, καταρράκτη, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, μικρόφθαλμο και ανωμαλίες ανάπτυξης των αγγείων του αμφιβληστροειδούς.<sup>10</sup>

### 6.4. Οζώδης σκλήρυνση

Η οζώδης σκλήρυνση είναι μια πάθηση κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο που εκδηλώνεται από τη γέννηση. Οι υπομελαγχρωματικές κηλίδες διαφόρων σχημάτων (δίκην φύλλων φλαμουριάς, δίκην κονφετί, ωοειδείς, διάστικτες), οι σαγρέ πλάκες, τα αγγειοίνωματα προσώπου και τα περιωνύχια ίνωματα αποτελούν τις κύριες δερματικές βλάβες. Η νόσος εμφανίζει επίσης σκελετικές ανωμαλίες, διαταραχές από το ΚΝΣ, όζους εγκεφαλικού φλοιού, πνευμονικές κύστες, αγγειομυολιπώματα, ραβδομύματα και κύστες νεφρικού παρεγχύματος. Στην οζώδη σκλήρυνση εμφανίζονται οφθαλμικές βλάβες στο 50% των ασθενών. Ωστόσο είναι δύσκολα αναγνωρίσιμες καθώς μοιάζουν είτε με μικρούς στρογγυλούς όγκους στον οπτικό δίσκο είτε με λευκές ράβδους γύρω από τα αγγεία. Επίσης παρατηρούνται υπομελαγχρωματικές κηλίδες στην ίριδα. Οι ασθενείς συνήθως είναι ασυμπτωματικοί αν και κάποιοι αναφέρουν την εμφάνιση σκοτωμάτων και αιμαυρωμάτων. Από τη βυθοσκόπηση αναδεικνύονται αμαρτώματα του αμφιβληστροειδούς (φακώματα).<sup>11</sup>

### 6.5. Νευροϊνωμάτωση

Η νευροϊνωμάτωση είναι μια κληρονομούμενη νόσος που προσβάλλει ιστούς του εξωδέρματος. Η νόσος εμφανίζει δυο κύριους τύπους, την κλασσική νευροϊνωμάτωση ή τύπου 1 και την κεντρική ή ακουστική τύπου 2 νευροϊνωμάτωση. Στην νευροϊνωμάτωση τύπου 1, οι οφθαλμικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνονται και στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου, περιλαμβάνουν τα οπτικά νευρογλοιώματα και τα οζίδια του Lisch. Τα τελευταία αποτελούν υπερμελαγχρωματικά αμαρτώματα της ίριδας τα οποία εμ-

φανίζονται ως θολωτές, καφεοειδείς βλάβες γύρω από την ίριδα και αναγνωρίζονται με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας. Τα οζίδια του Lisch είναι παρόντα στο 90% των ασθενών με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 ηλικίας άνω των 6 ετών και η επίπτωση τους αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Είναι ασυμπτωματικά και συμβάλλουν στην τεκμηρίωση της διάγνωσης. Οι ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 καθώς και οι συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού, θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο με σχισμοειδή λυχνία προκειμένου να γίνει διαφορική διάγνωση των οζιδίων του Lisch από σπίλους της ίριδας.<sup>12</sup>

### 6.6. Ελαστικό ψευδοξάνθωμα

Το ελαστικό ψευδοξάνθωμα αποτελεί ένα κληρονομικό νόσημα του συνδετικού ιστού το οποίο κλινικά εκδηλώνεται με την εμφάνιση κιτρινωπών βλατίδων κυρίως σε τράχηλο και καμπυλικές επιφάνειες, υπερεκτασιμότητα του δέρματος και των αρθρώσεων, προσβολή του γαστρεντερικού και καρδιαγγειακού συστήματος και των οφθαλμών. Το ελαστικό ψευδοξάνθωμα προκαλεί την εμφάνιση αγγειακών ταινιών στον αμφιβληστροειδή, μελάγχρωση του αμφιβληστροειδούς, αιμορραγία και ουλοποίηση του χοριοαμφιβληστροειδούς που μπορεί να οδηγήσουν στην απώλεια οπτικής οξύτητας. Οι αγγειακές ταινίες είναι χαρακτηριστικές αλλά όχι παθογνωμονικές για τη νόσο. Επίσης, η σοβαρότητα των οφθαλμικών βλαβών δεν συμβαδίζει με εκείνη των δερματικών και είναι απαραίτητο οι ασθενείς να αποφεύγουν δραστηριότητες που μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό των οφθαλμών ή απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.<sup>13</sup>

### 6.7. Νόσος Darier

Η νόσος Darier αποτελεί μια κληρονομούμενη νόσο που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της κερατινοποίησης. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από στέρεες, υπερκερατωσικές, λιπαρές βλατίδες που συνήθως συρρέουν σε μεγάλες πλάκες ή σε θηλωματώδεις μάζες. Η εμφάνιση τέτοιων υπερκερατωσικών πλακών στη βλεφαρική σχισμή οδηγεί σε χρόνια βλεφαρίτιδα, η οποία επάγει την ανάπτυξη ξηροφθαλμίας και διαβρώσεων στον κερατοειδή χιτώνα.<sup>14</sup>

### 6.8. Αλφισμός

Ο αλφισμός αποτελεί μια ομάδα γενετικών νοσημάτων που οφείλονται στην μειωμένη παραγωγή μελανίνης σε δέρμα, οφθαλμούς και τρίχες. Κλινικά εμφανίζονται δυο κύριοι τύποι αλφισμού, ο οφθαλμοδερματικός (αυτοσωμική και υπολειπόμενη κλη-

ρονομικότητα) και ο οφθαλμικός (φυλοσύνδετη και υπολειπόμενη κληρονομικότητα). Ο οφθαλμοδερματικός αλφισμός χωρίζεται σε τέσσερις υπότυπους (1A, 1B, 2, 3, 4) με τον υπότυπο 1A να είναι ο πιο σοβαρός λόγω της πλήρους έλλειψης παραγωγής μελανίνης. Τα παιδιά με αλφισμό τύπου 1A διαθέτουν λευκό δέρμα και τρίχες, γκρι ή μπλε μάτια και εμφανίζουν φωτοφοβία, νυσταγμό, στραβισμό, υποπλασία της ωχράς κηλίδας και μείωση της οπτικής οξύτητας. Στους υπόλοιπους τύπους του οφθαλμοδερματικού αλφισμού (1B-4) επειδή υπάρχει μικρή παραγωγή μελανίνης παρουσιάζεται πιο ήπια κλινική εικόνα. Στον οφθαλμικό αλφισμό οι χρωματικές μεταβολές και οι αλλοιώσεις περιορίζονται μόνο στους οφθαλμούς, όπου παρατηρείται απώλεια χρωματισμού της ίριδας και νυσταγμός.<sup>15,16</sup> Στον μερικό αλφισμό ή παρδαλισμό υπάρχει συγγενής απουσία μελανοκυττάρων στα σημεία των βλαβών (πρόσθια επιφάνεια κορμού, κεντρικές περιοχές άκρων, μέσο του μετώπου) καθώς και σε τρίχες της μετωπιαίας περιοχής του τριχωτού, σε φρύδια και βλεφαρίδες. Στο μερικό αλφισμό παρατηρούνται διαταραχές χρωματισμού των οφθαλμών αλλά και των βλεφάρων και των φρυδιών καθώς επίσης και ετεροχρωμία της ίριδας.<sup>16</sup>

### 6.9. Ερυθροποιοτική πρωτοπορφυρία

Η ερυθροποιοτική πρωτοπορφυρία αποτελεί ένα γενετικό νόσημα οφειλόμενο σε μεταλλάξεις του γονιδίου της σιδηροχλωιδάσης με αποτέλεσμα τη συσσώρευση πρωτοπορφυρίνης IX στους ιστούς. Από το δέρμα εκδηλώνεται με καύσο, αίσθημα νυγμών και άλγος αμέσως μετά την έκθεση στο φως. Στους οφθαλμούς παρατηρείται κερατοεπιπεφυκίτιδα, έλκη κερατοειδούς, ουλωτικό εκτρόπιο, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, ατροφία έως και νέκρωση του οπτικού νεύρου και βλεφαρίτιδα.<sup>17</sup>

### 6.10. Σύνδρομο πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων

Στο σύνδρομο πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων (σύνδρομο Gorlin) εκτός από τους κακοήθεις όγκους του δέρματος, εμφανίζονται επίσης εμβασύνσεις σε παλάμες και πέλματα, οδοντικές κύστες, σκελετικές ανωμαλίες, νεφρολιθίαση, ινώματα ωθηκών αλλά και οφθαλμικές αλλοιώσεις όπως καταρράκτης, στραβισμός και γλαύκωμα.<sup>18</sup>

## 7. Ιστιοκυτταρώσεις

### 7.1. Νεανικό ξανθοκοκκίωμα

Το νεανικό ξανθοκοκκίωμα, το οποίο αποτελεί

καλοήθη όγκο των ιστιοκυττάρων, εμφανίζει δυο κλινικούς τύπους, το δερματικό και το συστηματικό στον οποίο παρατηρείται προσβολή του δέρματος αλλά και των οφθαλμών, του ήπατος, των πνευμόνων και του ΚΝΣ. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις του νεανικού ξανθοκοκκίωματος συνήθως εμφανίζονται κατά τα δυο πρώτα έτη της ζωής, συνυπάρχουν με πολλαπλές δερματικές βλάβες και προσβάλλουν ποσοστό ασθενών μικρότερο του 1%. Τα παιδιά με νεανικό ξανθοκοκκίωμα και προσβολή των οφθαλμών αναφέρουν ερύθημα, φωτοφοβία και οφθαλμικό ερεθισμό. Η ραγοειδίτιδα, το γλαύκωμα, ο καταράκτης και η ετεροχρωμία στις ίριδες είναι οι κύριες αλλοιώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τοπική χορήγηση κορτικοειδών. Τα παιδιά που εμφάνισαν οφθαλμική βλάβη σε ηλικία μικρότερη των δυο ετών είναι αναγκαίο να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο κάθε 3-6 μήνες μέχρι τη συμπλήρωση των δυο ετών.<sup>19</sup>

## 7.2. Νεκροβιωτικό ξανθοκοκκίωμα

Το νεκροβιωτικό ξανθοκοκκίωμα ανήκει στις ιστιοκυτταρώσεις και συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα. Η κλινική πορεία της νόσου είναι χρόνια και προοδευτική και χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών, μεγάλων, διηθημένων πλακών, με κιτρινωπή ή ερυθρή απόχρωση. Στους οφθαλμούς το νεκρωτικό ξανθοκοκκίωμα προκαλεί επιπεφυκίτιδα, ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα και κερατίτιδα. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί δυο ασθενείς με νεκροβιωτικό ξανθοκοκκίωμα οι οποίοι οδηγήθηκαν σε τύφλωση. Αλκυλιούντες παράγοντες όπως η μελφαλάνη, με ή χωρίς κορτικοειδή, έχουν χορηγηθεί στη θεραπεία ασθενών που έπασχαν από νεκροβιωτικό ξανθοκοκκίωμα και εμφάνισαν οφθαλμικές αλλοιώσεις, αλλά τα αποτελέσματα ήταν παροδικά. Λοιπές προτεινόμενες θεραπείες περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή σε υψηλή δόση, χλωραμβουκίλη, ιντερφερόνη, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, υδροξυχλωροκίνη και αζαθειοπρίνη.<sup>20</sup>

## 8. Αγγειακές διαταραχές

### 8.1. Σύνδρομο Sturge-Weber

Το σύνδρομο Sturge-Weber αποτελεί μια σπάνια διαταραχή χαρακτηριζόμενη από τριχοειδική δυσπλασία του δέρματος κατανομής του 1ου κλάδου του τριδύμου και από αγγειακή δυσπλασία των λεπτομηνίγγων και των οφθαλμών. Το γλαύκωμα, το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί είτε κατά τη γέννηση εί-

τε και στην μετέπειτα ζωή, αποτελεί την συχνότερη εκδήλωση από τους οφθαλμούς λόγω αγγειακής δυσπλασίας του χοριοειδούς χιτώνα. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος για γλαύκωμα είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο της ζωής και μετά ανά έτος εφ' όρου ζωής. Επίσης, συχνά παρατηρούνται διαταραχές στην όραση λόγω της δευτεροπαθούς ορώδους υπέργερσης του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από τα αναπτυσσόμενα αιμαγγειώματα.<sup>21</sup>

## 9. Δερματοπάθειες σχετιζόμενες με διαταραχές θρέψης

### 9.1. Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα

Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα που οφείλεται σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου, εκδηλώνεται με φυσαλιδώδεις ή πομφολυγώδεις βλάβες γύρω από τις οπές του σώματος (στόμα/περιπρωκτικά/περιγεννητικά) και σε άκρα. Συνοδευτικά υπάρχει καχεξία, διαρροϊκές κενώσεις, αλωπεκία, ονυχοδυστροφία, γλωσσίτιδα, καθυστέρηση ανάπτυξης και υπογοναδισμός. Στους οφθαλμούς παρατηρείται ερυθρότητα, βλεφαρίτιδα και οι ασθενείς εμφανίζουν φωτοφοβία.<sup>22</sup>

## 10. Κακοήθη νοσήματα

### 10.1. Κακοήθης ατροφική βλατίδωση

Στην κακοήθη ατροφική βλατίδωση (νόσος Degos) εκτός από το δέρμα προσβάλλονται το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα και οι οφθαλμοί. Δεδομένου ότι η νόσος αφορά μια προοδευτική αγγειοπάθεια με απόφραξη των μικρών και μεσαίων αρτηριών, συχνά παρατηρούνται στον επιπεφυκίτιδα περιοχές χωρίς αγγείωση. Παράλληλα οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν διπλωπία, νυσταγμό, καταράκτη, οίδημα οπτικής θηλής και οπτική νευρίτιδα. Από την οφθαλμολογική εξέταση διαπιστώνονται οπτικά ελλείμματα και διαταραγμένη αντίδραση της κόρης του οφθαλμού σε ερεθίσματα.<sup>23</sup>

## 11. Συστηματικά νοσήματα

### 11.1. Σαρκοείδωση

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική νόσος που προσβάλλει σε ποσοστό 25-50% το δέρμα αλλά ωστόσο επηρεάζει και άλλα όργανα όπως πνεύμονες, ήπαρ, σπλήνα, οστά, λεμφαδένες και οφθαλμούς. Οι ασθενείς με σαρκοείδωση μπορούν να εμφανίσουν εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς σε ποσοστό 20-25%. Συχνότερα παρατηρείται πρόσθια και

οπίσθια ραγοειδίτιδα σε συνδυασμό με αγγειίτιδα του αμφιβλοπρωτεϊδίου. Στην πρόσθια ραγοειδίτιδα παρατηρούνται ευμεγέθεις όζοι οι οποίοι δίνουν την εικόνα ψευδοόγκων, ενώ στην οπίσθια ραγοειδίτιδα εμφανίζονται λευκωπά εξιδρώματα με κηρώδη εμφάνιση στην περιοχή του ισημερινού του βολβού. Επίσης στους ασθενείς με σαρκοειδωση μπορεί να παρατηρηθούν μικρές και στρογγυλές εστίες χοριοαμφιβλοπρωτεϊδίτιδας περιφερικής εντόπισης.<sup>24</sup>

### 11.2. Νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet είναι μια πολυσυστηματική φλεγμονώδης πάθηση άγνωστου αιτιολογίας, με υποτροπές και υφέσεις, χαρακτηριζόμενη από έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων, ραγοειδίτιδα και δερματικές βλάβες (συνήθως εμφανίζονται στείρες φλύκταινες και οζώδες ερύθημα). Οφθαλμικές βλάβες παρατηρούνται σε ασθενείς με θετικό το HLAB5 αντιγόνο. Από αυτές η ραγοειδίτιδα αποτελεί την κύρια αιτία που οδηγεί σε τύφλωση. Στις υπόλοιπες οφθαλμικές αλλοιώσεις της νόσου περιλαμβάνονται η επιπεφυκίτιδα, η επισκληρίτιδα, η κερατίτιδα, η ιριδοκυκλίτιδα, η χοριοαμφιβλοπρωτεϊδοπάθεια, η ατροφία οπτικού νεύρου, το γλαύκωμα και ο καταράκτης. Η φλεγμονή του αμφιβλοπρωτεϊδίου χιτώνα μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακά έμφρακτα και συνεπώς στην εξ έλξεως αποκόλληση του. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Bechet που έχουν εκδηλώσει οφθαλμικές βλάβες περιλαμβάνει τοπικά κορτικοστεροειδή και μυδριατικά κολλύρια. Η συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής αφορά τη χορήγηση πρεδνιζολόνης, κυκλοσπορίνης ή αζαθειοπρίνης, ενώ οι αντι-TNFα παράγοντες και η ιντερφερόνη-α, η κυκλοφωσφαμίδη και η μεθοτρεξάτη αποτελούν εναλλακτικές επιλογές.<sup>25</sup>

### 11.3. Σύνδρομο Sweet

Το σύνδρομο Sweet αποτελεί μια ουδετεροφιλική δερματοπάθεια που εκδηλώνεται με συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, αρθραλγίες, μυαλγίες και επίσης με δερματικές βλάβες (ερυθρές ή ιώδεις, οίδηματώδεις και διηθημένες πλάκες σε πρόσωπο, τράχηλο και άνω άκρα). Στο σύνδρομο Sweet εκτός από τα ανωτέρω μπορεί να εμφανιστεί επιπεφυκίτιδα και επισκληρίτιδα. Οι ασθενείς αναφέρουν δακρύρροια, φωτοφοβία, κνησμό και εντοπισμένο αίσθημα βάρους στον προσβεβλημένο οφθαλμό.<sup>26</sup>

### 11.4. Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα

Η υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα αποτελεί μία

συστηματική φλεγμονώδη νόσο αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει νεαρούς ενήλικες και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής και προοδευτικής καταστροφής των χόνδρινων ιστών. Προσβάλλονται οι χόνδροι του περυγίου του ωτός, της ρινός, του τραχειοβρογχικού δένδρου, των περιφερικών αρθρώσεων και των σπονδύλων, καθώς επίσης και δομές του οφθαλμού, της καρδιάς, των αγγείων και του έσω ωτός. Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως αιφνίδια και η προσβολή του χόνδρινου τμήματος του περυγίου του αυτιού είναι το πρωταρχικό σύμπτωμα σ' όλους σχεδόν τους ασθενείς. Η υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα οδηγεί σε οφθαλμική φλεγμονή με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπεφυκίτιδας, σκληρίτιδας, επισκληρίτιδας και ραγοειδίτιδας. Επιπρόσθετα, σε προχωρημένα στάδια μπορεί να εμφανιστεί διάτρηση του κερατοειδούς, αγγειίτιδα του αμφιβλοπρωτεϊδίου και οπτική νευρίτιδα καταλήγοντας σε τύφλωση.<sup>27</sup>

### 11.5. Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren είναι ένα χρόνια, αυτοάνοσο νόσημα αγνώστου αιτιολογίας το οποίο χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων. Στους οφθαλμούς η μειωμένη έκκριση δακρύων οδηγεί στην καταστροφή του επιθηλίου του κερατοειδούς και του βολβικού επιπεφυκότα, μια κατάσταση γνωστή ως ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα. Οι ασθενείς διαμαρτύρονται για αίσθημα καύσου και ξένου σώματος και συχνά έχουν την αίσθηση ότι μεταξύ βλεφάρων και οφθαλμού εντοπίζεται άμμος. Επίσης αναφέρουν κνησμό και φωτοευαισθησία. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνονται διεσταλμένα αγγεία στο βολβικό επιπεφυκότα, υπεραίμια στο σκληροκερατοειδές όριο του σκληρού χιτώνα, παθολογική εικόνα του κερατοειδούς και μερικές φορές διόγκωση των δακρυϊκών αδένων. Η έντονη ξηρότητα του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα οδηγεί στην ατροφία τους και για αυτό η συχνή εφαρμογή ενυδατικών οφθαλμικών σταγόνων κρίνεται ουσιώδους σημασίας.<sup>28</sup>

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Au S. C YS, Gottlieb A Psoriatic eye manifestations. In: Psoriasis forum 2011: 169-79.
2. Amemiya T, Matsuda H, Uehara M. Ocular findings in atopic dermatitis with special reference to the clinical features of atopic cataract. Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde 1980; 180:129-32.

3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46:584-7.
4. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 2011; 82:92-103.
5. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007; 26:123-9.
6. Jeng BH, Margolis TP, Chandra NS, McCalmont TH. Ocular findings as a presenting sign of hydroa vacciniforme. *The British journal of ophthalmology* 2004; 88:1478-9.
7. Magana M, Mendez Y, Rodriguez A, Mascott M. The conjunctivitis of solar (actinic) prurigo. *Pediatric dermatology* 2000; 17:432-5.
8. Jay B, Blach RK, Wells RS. Ocular manifestations of ichthyosis. *The British journal of ophthalmology* 1968; 52:217-26.
9. El-Hefnawi H, Mortada A. Ocular Manifestations of Xeroderma Pigmentosum. *The British journal of dermatology* 1965; 77:261-76.
10. Holmström G, Thoren K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmologica* 2000; 78:348-53.
11. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *The British journal of ophthalmology* 2001; 85:420-3.
12. Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. *The British journal of ophthalmology* 1987; 71:235-8.
13. Georgalas I, Tservakis I, Papaconstantinou D, et al. Pseudo-xanthoma elasticum, ocular manifestations, complications and treatment. *Clinical & experimental optometry* 2011; 94:169-80.
14. Blackman HJ, Rodrigues MM, Peck GL. Corneal epithelial lesions in keratosis follicularis (Darier's disease). *Ophthalmology* 1980; 87:931-43.
15. Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet journal of rare diseases* 2007; 2:43.
16. Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optometry & Vision Science* 2009; 86:659-62.
17. Sevel D, Burger D. Ocular involvement in cutaneous porphyria. A clinical and histological report. *Archives of ophthalmology* 1971; 85:580-5.
18. Muzio LL. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet journal of rare diseases* 2008; 3:32.
19. Zimmerman LE. Ocular Lesions of Juvenile Xanthogranuloma\*: Nevoxanthoendothelioma. *American journal of ophthalmology* 1965; 60:1011-35.
20. Ugurlu S, Bartley GB, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement. *American journal of ophthalmology* 2000; 129: 651-7.
21. Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 1992;29:349-56.
22. Matta CS, Felker GV, Ide CH. Eye manifestations in acrodermatitis enteropathica. *Archives of ophthalmology* 1975; 93:140-2.
23. Henkind P, Clark WE. Ocular pathology in malignant atrophic papulosis: Degos' disease. *American journal of ophthalmology* 1968; 65:164-9.
24. Bradley D, Baughman RP, Raymond L, Kaufman AH. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662. p. 543-8.
25. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, et al. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behnet disease in Germany—Current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2006; 4:49-66.
26. Fett DL, Gibson LE, Su WD. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clinic Proceedings*; 1995: Elsevier. p. 234-40.
27. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986; 93:681-9.
28. Fox RI, Saito I. Sjogren's syndrome. *Autoimmune Diseases of the Skin: Springer*; 2005: 261-89.

**Αλληλιογραφία:** Ε. Ποτούριδου

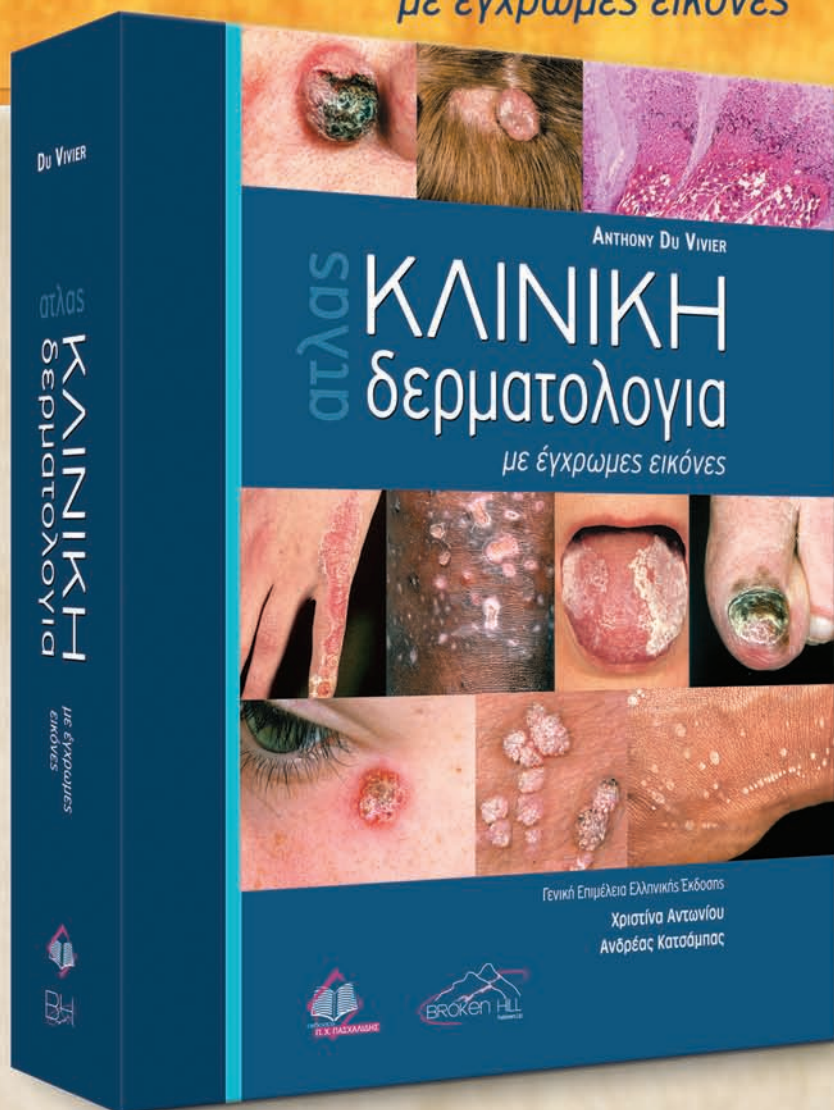
Ι. Δραγούμη 5, ΤΚ 161 21, Αθήνα

Email: potouridou3@gmail.com

ANTHONY DU VIVIER

# ατλας ΚΛΙΝΙΚΗ δερματολογία

με έγχρωμες εικόνες



Διάσταση: 25 x 30 • Σελίδες: 856 • ISBN: 978-960-489-297-6 • Τιμή: 105 €

## 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 κακοήθους
- κεφ. 11 Σπίλοι και μελάνωμα
- κεφ. 12 Σπογγοειδής μυκητίαση και λεμφούπερπλαστικά
- 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** Άτλας της Κλινικής Δερματολογίας περιλαμβάνει μία συλλογή με πάνω από 2.500 έγχρωμες εικόνες συχνών δερματικών παθήσεων που συνοδεύονται από μία σειρά κειμένων πάνω στα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Το βιβλίο αυτό προκαλεί το ενδιαφέρον τόσο των γενικών ιατρών όσο και των Δερματολόγων.

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

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

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

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

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

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

BROKEN HILL

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο 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

## Σκληροδερμία: Τρέχουσες απόψεις για την αιτιοπαθογένεια

Καλκούνου Ι.  
Λάζου Ε.  
Σταυρόπουλος Π.Γ.

Ιατρείο Αυτοάνοσων Δερματοπαθειών και Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο. Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο “Ανδρεάς Σηγγρός”

### Περίληψη

Η σκληροδερμία αποτελεί μια σπάνια, αυτοάνοση, χρόνια νοσολογική οντότητα ιδιαίτερα περίπλοκη. Πρόσφατα έχουν γίνει μεγάλες πρόοδοι στη μοριακή μελέτη της νόσου. Τα τελευταία χρόνια έγινε προσπάθεια τόσο από ερευνητές όσο και κλινικούς ιατρούς ουσιαστικότερης προσέγγισης και κατανόησης της παθογένειας του νοσήματος, γεγονός που θα βοήθησε στην καλύτερη διάγνωση αλλά και θεραπεία των ασθενών.

### Scleroderma: Current Views on Pathogenesis

Kalkounou I., Lazou E., Stavropoulos P.G.

### Summary

Scleroderma is a rare progressive autoimmune, chronic disease rather complex. Recently major advances have been made in the molecular studies of scleroderma. Current collaborative efforts between researchers and clinicians have lead to better understanding of the etiology and pathogenesis of this rare disease and improved treatment options.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑ** • Σκληροδερμία, συστηματική, εντοπισμένη σκληροδερμία, μορφέα, αιτιοπαθογένεια σκληροδερμίας

**KEY WORDS** • Scleroderma, systemic sclerosis, morphea, diffuse sclerosis, pathogenesis of scleroderma

Η Σκληροδερμία αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που συχνά δημιουργεί συγχύσεις. Πρόσφατα η ονοματολογία της σκληροδερμίας έχει αντικατασταθεί από μια πιο ακριβή ορολογία που χαρακτηρίζει τις υποκατηγορίες της νόσου, όπως αυτές καθορίζονται από τα κλινικά ευρήματα, τα ορολογικά δεδομένα και την πρόγνωση. Οι υποκατηγορίες περιλαμβάνουν το εντοπισμένη σκληροδερμία (Μορφέα - morphea), την περιορισμένη δερματική συστηματική σκλήρυνση (LcSSc)-παλιότερα αναφερόμενο ως σύνδρομο CREST- τη διάχυτη δερματική συστηματική σκλή-

ρυνση (DcSSc) και συστηματική σκλήρυνση sine Scleroderma (Πίνακας 1).

Ασθενείς με LcSSc και DcSSc έχουν σχεδόν πάντα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), φαινόμενο Raynaud και τριχοειδικές αλλαγές της ονυχαίας πτυχής.<sup>1,2</sup> Ασθενείς με LcSSc αναπτύσσουν σκλήρυνση του δέρματος περιφερικά των αγκώνων και γονάτων, καθώς και στο πρόσωπο.<sup>72</sup> Ασθενείς με DcSSc αναπτύσσουν περιφερική και κεντρική σκλήρυνση. Ασθενείς με LcSSc έχουν συχνότερα θετικά τα αντισώματα έναντι του κεντρομεριδίου, ενώ ασθενείς με

Πίνακας 1	Ταξινόμηση σκληροδερμίας
	• Εντοπισμένη σκληροδερμία (μορφέα)
	• Περιορισμένη δερματική συστηματική σκλήρυνση (LcSSc)-CREST
	• Διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση (DcSSc)
	• Συστηματική σκλήρυνση sine Scleroderma

DcSSc τα αντίστοιχα έναντι τοποϊσομεράσης I (anti-Scl 70) ή anti-RNA πολυμεράσης III.<sup>1,2</sup> Ασθενείς με LcSSc ή DcSSc είναι το ίδιο πιθανό να αναπτύξουν διάμεση πνευμονική νόσο (ILD), ενώ ασθενείς με LcSSc παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ίνωση της πνευμονικής αρτηρίας, που οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με DcSSc υπάρχει συχνότερα νεφρική συμμετοχή.<sup>1,2</sup>

Η μορφή αποτελεί μια ξεχωριστή οντότητα με βάση τα νεότερα δεδομένα και έχει συγκεκριμένη κλινική εμφάνιση: 1. Εντοπισμένη μορφή (με επιφανειακή και εν τω βάθει κλινική παραλλαγή), 2. Γραμμική μορφή (με κλινική παραλλαγή κορμού-άκρων-κεφαλής) 3. Γενικευμένη μορφή 4. Πανσκληρωτική μορφή 5. Μεικτή μορφή.<sup>3</sup> Η γραμμική μορφή προσβάλλει περισσότερο τα παιδιά και εντοπίζεται σε υποκείμενες δομές, όπως οστά, ενώ όταν αφορά κεφαλή και τράχηλο μπορεί να προσβάλλει και το ΚΝΣ.<sup>3</sup> Ασθενείς με γενικευμένη μορφή είναι πιθανότερο να έχουν θετικά αυτοαντισώματα και συστηματικά συμπτώματα, όπως μυαλγίες, αρθραλγίες και κόπωση.<sup>3-6</sup> Ως τώρα παραμένουν αδιεκρίνιστες οι πιθανές διαφορές στην παθοφυσιολογία των υποτύπων μορφών.

## Ανοσολογική απορρύθμιση στη σκληροδερμία

Κεντρικό ρόλο στη αιτιοπαθογένεια της σκληροδερμίας παίζουν τα Τ κύτταρα, τα οποία ανευρίσκονται σε ενεργοποιημένη μορφή τόσο στους ιστούς όσο και στο αίμα. Αυτά εμφανίζουν περιορισμένη «διαθεσιμότητα» Τ-κυτταρικών υποδοχέων και συσχετίζονται με Th2-τύπου εμπλοκή κυτταροκινών, όπως προκύπτει από αναλύσεις RT-PCR (real time polymerase chain reaction) και ELISA.<sup>7-9</sup>

## Κυτταροκίνες

Ο TGF-β (Transforming Growth Factor-β/μεταμορφωτικός αυξητικός παράγων-β) αποτελεί την πρωτότυπη, προϊνώτικη κυτταροκίνη, η οποία αυξάνει

τη σύνθεση του κολλαγόνου από τους ινοβλάστες και ρυθμίζει αρνητικά την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας. Ο TGF-β ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στην σκληροδερμία και επάγει τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I, μέσω του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού- ρυθμιστή της κολλαγονοσύνθεσης (CTGF).<sup>10</sup> Άλλες προϊνώτικες κυτταροκίνες που μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στη σκληροδερμία είναι IL-4, IL-6 και IL-13<sup>11</sup> και πρόσφατα η IL-1.<sup>7,4</sup> Η μελέτη του ρόλου των κυτταροκινών οδήγησε στην πρόταση για στοχευμένη θεραπεία, που όμως μέχρι σήμερα παραμένει αναποτελεσματική.<sup>12</sup>

## Χημοκίνες

Στη σκληροδερμία ανευρέθηκαν στον ορό υψηλά επίπεδα μονοκυτταρικού χημειοτακτικού παράγοντα-1 (MCP-1-Monocyte Chemoattractant Protein),<sup>13</sup> δερματικής Τ-κυτταρικής χημοκίνης (CTAC-Cutaneous T-cell Attracting Chemokine)<sup>14</sup> και της IP-10.<sup>15</sup> Ο συνδυασμός των χημοκινών για αμφότερα τα μακροφάγα και τα Τ-κύτταρα, συνάδει με την παρουσία στον σκληροδερματικό ιστό του συγκεκριμένου ανοσοδραστικού κυττάρου.

Μεταγραφικό προφίλ έκφρασης καθολικού γονιδιώματος κυττάρων περιφερικού αίματος αποκάλυψε νέους ανοσολογικούς δείκτες για τη σκληροδερμία. Συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες παρατηρήθηκε ένας μεγάλος αριθμός INF-γ επαγόμενων και αγγειοτροφικών γονιδίων, όπως μεταξύ άλλων ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας (IGF), αντιαποπτωτικοί παράγοντες και αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων (PTGF).<sup>16,70</sup> Η αξιολόγηση των συγκεκριμένων μονοπατιών in vitro και in vivo είναι σε συνεχή εξέλιξη.

## Β- κυτταρικές δυσλειτουργίες στη σκληροδερμία

Ο ρόλος των Β κυττάρων στη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση είναι η σύνθεση ανοσοσφαιρινών και η συμμετοχή στην ανοσορρύθμιση. Πρόσφατα δείχθηκε ότι άτομα με συστηματική σκληροδερμία έχουν ανεπτυγμένα αρχέγονα Β κύτταρα και ελαττωμένα επίπεδα ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων μνήμης συγκριτικά με αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες.

Σε ασθενείς με γενικευμένη σκληροδερμία υπερεκφράζεται το CD19, ένας δείκτης υπεύθυνος για τη ρύθμιση των Β κυττάρων σε ποσοστό 20% και ο οποίος μπορεί να προκαλέσει χρόνια ενεργοποίηση των Β κυττάρων, οδηγώντας τα στην παραγωγή αυτο-

αντισωμάτων.<sup>17</sup> Πολυμορφισμοί του επαγωγέα CD19 μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν τη χρόνια B κυτταρική ενεργοποίηση καθώς και την αυξημένη παραγωγή της IL-6. Ανώμαλη λειτουργία των B κυττάρων μπορεί επίσης να επηρεάσει την ενεργοποίηση και τη λειτουργία των T-κυττάρων, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία περιβάλλοντος που ευοδώνει την ίνωση.<sup>18,19,68</sup>

Στη διάχυτη σκληροδερμία τα επίπεδα στον ορό του BAFF (B-cell activating factor-ενεργοποιητή των B-κυττάρων, μέλος της οικογένειας των TNFa) και του υποδοχέα του στα B κύτταρα είναι αυξημένα, γεγονός που σχετίζεται με την ένταση και την έξαρση της νόσου. B- κύτταρα απομονωμένα από άτομα με διάχυτη σκληροδερμία έχουν αυξημένη ικανότητα παραγωγής IL-6 και ανοσοσφαιρινών, όταν εκτεθούν στο BAFF.<sup>20</sup>

Οι ανωμαλίες στις διάφορες κυτταροκίνες, χημικές και αυξητικούς παράγοντες στη σκληροδερμία συνηγορούν υπέρ ενός πολύπλοκου ανοσορρυθμιστικού δικτύου, που περιλαμβάνει πολλαπλά μονοπάτια και μόρια. Η πρόκληση στη θεραπεία της σκληροδερμίας είναι να αποκλειστούν κρίσιμα μονοπάτια, που οδηγούν στην ίνωση, χωρίς να επηρεάζονται οι αντίστοιχες φυσιολογικές οδοί.<sup>73</sup>

## Κύρια αυτοαντισώματα στη σκληροδερμία

Οι ασθενείς με σκληροδερμία μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με την παρουσία ειδικών για τη νόσο χαρακτηριστικών αυτοαντισωμάτων στον ορό τους:

- αντικεντρομεριδικά (περιορισμένη δερματική νόσος και πνευμονική αγγειακή νόσος),
- αντι -Scl70/τοποϊσομεράσης I (διάχυτη συστηματική νόσος και διάσπαρτη πνευμονική ίνωση),
- αντι φιμπριλρίνης/αντι-U3 πυρηνικά αντιγόνα (διάχυτη συστηματική νόσος) και
- αντι- RNA πολυμεράσης I-III (διάχυτη συστηματική νόσος).<sup>21-25</sup>

Άλλα αυτοαντισώματα ιστορικά έχουν καταγραφεί σε μικρές ομάδες ασθενών και είναι τα Pm/Scl (περιορισμένη δερματική νόσος, ο πιο αξιόπιστος δείκτης για την πνευμονική υπέρταση) και τα αντι-Th/To (περιορισμένη δερματική νόσος επίσης αξιόπιστος δείκτης για πνευμονική υπέρταση).

Ειδικά αυτοαντισώματα για την επέκταση της σκληροδερμίας (τοποϊσομεράση I) έχουν μεταλλοδεσμευτικές θέσεις και είναι ευαίσθητα σε ανυδράσεις οξειδωσης, που σχετίζονται με ιόντα μετάλλων

και στην αποκοπή γονιδιώματος (cleavage). Τα συγκεκριμένα δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση της εμπλοκής μηχανισμού αγγειακής βλάβης-επαναιμάτωσης στη σκληροδερμία.<sup>26,27</sup> Η μελέτη ωστόσο σε αυτή την κατεύθυνση, δεν έχει αποβεί προς το παρόν θετική.

## Έμφυτη Ανοσία

Πολύ λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της έμφυτης ανοσίας στη σκληροδερμία. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εξετάστηκαν νέα δεδομένα που έδειξαν πως τα μακροφάγα και άλλες οδοί σηματοδότησης της έμφυτης ανοσίας συμμετέχουν καταλυτικά στη φλεγμονή, την αγγειακή δυσλειτουργία και την ίνωση στη σκληροδερμία.<sup>62</sup> Μελέτες δείχνουν ότι η απορρύθμιση της έμφυτης ανοσίας αποτελεί κλειδί για την παθογένεια της συστηματικής σκληροδερμίας. Συγκεκριμένα νεότερα δεδομένα προτείνουν πως η απορρύθμιση των Toll-like<sup>71</sup> υποδοχέων καθώς και κάποιων ενδογενών συνδευτικών μορίων οδηγούν σε άσπτη φλεγμονή και τελικά στην επαγωγή της ίνωσης. Η περαιτέρω μελέτη και διερεύνηση της διαταραχής της έμφυτης ανοσίας θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για μία πιθανή θεραπευτική οδό.<sup>67</sup>

## Απορρύθμιση εξωκυττάριας ουσίας

Υπάρχουν εκτεταμένες βιβλιογραφικές αναφορές για τη βιολογία των ινοβλαστών.<sup>11,28-30</sup> Τα πορίσματα από τις *in vitro* μελέτες στα εν λόγω κύτταρα συντελούν σημαντικά στην κατανόηση μοριακών μονοπατιών και καταδεικνύουν τη μη φυσιολογική κολλαγονοσύνθεση στη σκληροδερμία. Παρόλα αυτά μελέτες γονιδιακών συστοιχιών, που συνέκριναν ινοβλάστες σκληροδερμίας καλλιεργημένους *in vitro* και κύτταρα άμεσα απομονωμένα από σκληροδερματικό ιστό, έδειξαν ότι οι καλλιεργημένοι ινοβλάστες παρέχουν μια μη ολοκληρωμένη εικόνα των ισχυόντων *in vivo*. Πάντως με γνώμονα τα παραπάνω ταυτοποιήθηκαν διάφορα κριτικά μονοπάτια στη βιολογία των ινοβλαστών και στη ρύθμιση της παραγωγής κολλαγόνου.<sup>69</sup>

Υπάρχουν διάφοροι ενδιαφέροντες κυτταρικοί πληθυσμοί σχετιζόμενοι με τους ινοβλάστες, που μπορεί να εμπλέκονται στη διαδικασία της ίνωσης στη σκληροδερμία:

1. Ινοκύτταρα: το περιφερικό αίμα περιέχει έναν πληθυσμό CD34+ κολλαγόνο-θετικά κύτταρα, που ίσως έχει λειτουργικό ρόλο στην επούλωση,

αλλά και την ίνωση στο πλαίσιο της σκληροδερμίας.<sup>31</sup> Τα ινοκύτταρα μπορεί να είναι πηγή μυοϊνοβλαστών.

- Μυοϊνοβλάστες: είναι ενδοθηλιακά κύτταρα και εκφράζουν την ακτίνη λείων μυϊκών ινών Thy-1 και την EDTA- φιμπρονεκτίνη.<sup>32</sup> Ο TGF-β επάγει τη διαφοροποίηση των μυοϊνοβλαστών. Αυξημένος αριθμός μυοϊνοβλαστών ανευρίσκονται στα άτομα με σκληροδερμία, αλλά όχι σε υγιείς μάρτυρες.<sup>29,31</sup> Ο TGF-β επίσης αναστέλλει την απόπτωση των ινοβλαστών και των κυττάρων σειράς των μυοϊνοβλαστών, γεγονός που προτείνεται ως μηχανισμός για το μη φυσιολογικό σκληροδερματικό φαινότυπο.<sup>33,34</sup>

Τα Smads είναι ενδοκυτταρικά μόρια που επάγουν σήματα και ενεργοποιούνται της ρυθμιστικής οδού της μεταγραφή του κολλαγόνου των ινοβλαστών.<sup>35</sup> Ο TGF-β αλληλεπιδρά με το διαμεμβρανικό υποδοχέα τύπου 1 ακτιβίνης της κινάσης (ALK5) (οικογένεια υποδοχέα TGFβ). Ο υποδοχέας συνδέεται με τις πρωτεΐνες Smad 2/3 που ενεργοποιούν την οδό. Το Smad 7 αναστέλλει την οδό 3.

- Στους ινοβλάστες της σκληροδερμίας τα επίπεδα πρωτεΐνης και mRNA του Smad 3 είναι αυξημένα αλλά όχι του Smad 4 και 7, γεγονός που υποθέτει ότι τα Smads διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση του φαινοτύπου των ινοβλαστών της σκληροδερμίας.<sup>36</sup>
- Άλλες μελέτες έχουν δείξει έλλειμμα του Smad 7 στους ινοβλάστες.<sup>37</sup>

Η ενδοθηλίνη-1, ένα αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο προερχόμενο από τους ινοβλάστες, είναι επίσης σημαντική στην ομοίωση της εξωκυττάριας ουσίας μέσω υποδοχέων ενδοθηλίνης. Η τελευταία προάγει *in vitro* τη σύνθεση κολλαγόνου των ινοβλαστών, αναστέλλει τη σύνθεση μεταλλοπρωτεΐνάσης, επάγει τη διαφοροποίηση των μυοϊνοβλαστών και επάγει τα ICAM1, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική πρόσφυση των ινοβλαστών.<sup>38-40</sup> Ο TGF-β μπορεί να επάγει τη σύνθεση ενδοθηλίνης από τους ινοβλάστες, μέσω της οδού σήματος JNK/AP-1, παρέχοντας μια «αυτοκρινή αγκύλη» ενδοθηλίνης, οδηγώντας στην ίνωση.<sup>41</sup> Ο συνδυασμός της αυξημένης ενδοθηλίνης στο πλάσμα ατόμων με σκληροδερμία,<sup>42</sup> η ενεργοποίηση της συζευγμένης TGF-β ενδοθηλίνης της κολλαγονοσύνθεσης των ινοβλαστών, η αυξημένη ενδοθηλίνη 1 στους ινοβλάστες της σκληροδερμίας σε σχέση με των φυσιολογικών ινοβλαστών και οι πολυμορφισμοί των υποδοχέων ενδοθη-

λίνης (βλ. παρακάτω), συνηγορούν υπέρ του σημαντικού ρόλου της στην ίνωση.

## Αγγειακή Βλάβη

Η αγγειακή βλάβη είναι σημαντικό χαρακτηριστικό της σκληροδερμίας. Διαπιστώνεται πολλαπλασιασμός του έξω χιτώνα και διαφοροποίηση των λείων μυϊκών ινών, καθώς και πιθανώς των μονοκυττάρων σε μυοϊνοβλάστες, προκαλώντας στένωση του αγγειακού αυλού. Έχουν προταθεί πολλοί πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες της συγκεκριμένης βλάβης συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως ο CMV ή παρβοϊός, που προκαλεί αγγειακή βλάβη.<sup>43,44</sup> Πιθανοί εκλυτικοί ανοσολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν κυτταροκίνες (TGF-β, CTGF) ή αυξητικούς παράγοντες (PDGF, αυξητικού αγγειακού παράγοντα VEGF), που συντελούν σε διαταραγμένη αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε αγγειακή βλάβη ισχαιμίας- επαναιμάτωσης.

## Γενετικοί Παράγοντες

### Σχέσεις HLA

Πρώιμες μελέτες σειράς ασθενών με σκληροδερμία δεν ανέδειξαν σχέσεις με το ανθρώπινο σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA). Μεταγενέστερες όμως μελέτες στις οποίες αναλύθηκαν υποομάδες ασθενών με συγκεκριμένα προφίλ αυτοαντισωμάτων ήταν πιο αποκαλυπτικές.<sup>45,46</sup> Ορισμένα παραδείγματα δίνονται παρακάτω:

- Αντισώματα αντιποϊσομεράσης I σχετίζονται με αλλήλια HLA DRB1\* 1101/1104 και DPB1\*1301.<sup>23,47</sup>
- Τα αυτοαντισώματα RNP1/III (Rna πολυμεράση) σχετίζονται με DRB1\*405, DRB4\*01 και DQB1\*0401 (Ιάπωνες) και DRB3\*02 (Καυκάσιοι)<sup>48</sup>
- Αντικεντρομεριδιακά αντισώματα σχετίζονται με DRB1\*01, DRB1\*04 και DQB1\*05.<sup>23</sup>
- Υπάρχει επίσης δυσανάλογη αύξηση σε συγκεκριμένα HLA αλλήλια στη διάχυτη σκληροδερμία (DRB1\*1104) και στην εντοπισμένη σκληροδερμία (DRB1\*1101). Αμφότερες οι κλινικές μορφές έχουν αυξημένα DRB1\*1 συγκρινόμενα με μάρτυρες.<sup>49</sup>

Σημαντικές είναι οι μελέτες σε διδύμους που δείχνουν χαμηλή συσχέτιση μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων για τη σκληροδερμία (5%), αλλά υψηλή συσχέτιση για HLA απλότυπους, δημιουργώντας την υπόθεση ότι οι γενετικοί παράγοντες δεν εί-

ναι αρκετοί για τη δημιουργία της νόσου.<sup>50,51</sup> Πάντως καταγράφεται σπάνια οικογενής εκδήλωση της σκληροδερμίας (1-1,5%) υποστηρίζοντας πάλι προδιάθεση, αλλά όχι αιτιολογική σχέση των γενετικών παραγόντων.<sup>52</sup>

## Πολυμορφισμοί

Η ευρεία πλειονότητα των γενετικών πολυμορφι-

σμών (Πίνακας 2) ενισχύει την υπόθεση ότι μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές οδοί για την αυτοάνοση ινωτική νόσο. Ένας συγκεκριμένος ανοσολογικός ή εξωκυττάριας ουσίας φαινότυπος μπορεί να επηρεάσει την έκφραση της νόσου σε προδιατεθειμένο ασθενή. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί δε συμβαίνουν μόνο στα μόρια HLA, αλλά επίσης σε κυτταροκίνες και χημοκίνες, όπως και σε μόρια αγγειακής και εξωκυττάριας ουσίας.

Πίνακας 2	Γενετικοί πολυμορφισμοί <sup>63,64,65,66</sup>			
	Μόρια	Αλληλία	Ρόλος	Συσχέτιση
	<b>Κυταροτοκίνες και χημοκίνες</b>			
	IL-1a επαγωγέας	-889T	Προφλεγμονώδης	Πνευμονική νόσος/θεραπευτική απάντηση σε κυκλοφοσφamide
	IL-6 επαγωγέας	-597	Προϊνωτικός	Ενεργότητα της νόσου
	IL-10	-3575 -2763	Αντιφλεγμονώδης	
	IL-13	-1055 Rs2243204T	Προϊνωτικός	
	TNF-a επαγωγέας	-863	Προφλεγμονώδης	
	TNF-a υποδοχέας	-238 +489	Ρυθμιστικός	
	MCP-1 επαγωγέας	-2518G	Προφλεγμονώδης	
	MIF-1	-173C	Αντιφλεγμονώδης	Μικρός τίτλος σε εντοπισμένη σκληροδερμία
	<b>Δείκτες Ανοσοκυττάρων</b>			
	CD86(B7.2) επαγωγέας	-3479T	Αντιγονοπαρουσιαστικός-σηματοδότηση T-κυττάρων	
	CTLA-4 επαγωγέας	-1722C	Σηματοδότηση T-κυττάρων	
	CD19 promoter	-499T 3'UTregion (GT)(14)	Ρύθμιση ανοσιακής απάντησης B-κυττάρων	
	<b>Αγγειακά Μόρια/Μόρια Ενδοκυτ.Ουσίας</b>			
	Υποδοχέας Ενδοθηλίνης A, B	Αυξημένα B-1 <sup>a</sup> , B-2 <sup>a</sup> αλληλία, +69 και +105 6 εξόνιο του υποδοχέα A	Αγγειοσύσπαση, επάγει τη διαφοροποίηση των μυοϊνοβλαστών, ρύθμιση ECM	Διάχυτη Σκληροδερμία-RNA πολυμεράση αντισώματα
	NOS	-186C 894T	Ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας	
	ACE	Εισαγωγή-διαγραφή	Ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας	Διάχυτη Σκληροδερμία

Συνέχεια στην επόμενη σελίδα

Πίνακας 2	Γενετικοί πολυμορφισμοί <sup>63,64,65,66</sup> (Συνέχεια)			
	Μόρια	Αλλήλια	Ρόλος	Συσχέτιση
Φιμπριλλίνη	5'UT περιοχή του εξονίου 1	Στοιχείο των μικροϊνιδίων στο ECM	Choctaw Indians Japanese	
Μεταλλοπρωτεΐνάσες AIF-1	Ισομορφή 2	ομοιόσταση ECM, ανοσιακή απάντηση και αγγειοπάθεια	Διάχυτη Σκληροδερμία	
MIF-1: Macrophage inhibitory factor	ECM: extra-cellular matrix	NOS: nitric oxide synthase	ACE: angiotensin-converting enzyme	
UT: untranslated	AIF-1: allograft inflammatory factor-1			

## Μικροχαιρισμός μητρικών και εμβρυϊκών κυττάρων

Κατά την κύηση ο πλακούντας επιτρέπει την ανταλλαγή μητρικών και εμβρυϊκών κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι ο μικροχαιρισμός ο οποίος μπορεί να επιμένει για τα HLA συμβατά αρχέγονα βλαστικά κύτταρα (stem cells) και τα πρόδρομα ανοσολογικά κύτταρα για πολλά χρόνια. Για παράδειγμα CD34+ και CD34+CD68+ εμβρυϊκά κύτταρα παρουσιάζονται στη μητρική κυκλοφορία έως και 27 χρόνια μετά την εγκυμοσύνη.<sup>53</sup> Ο μικροχαιρισμός προτάθηκε υποθετικά στη διαδικασία της δημιουργίας της σκληροδερματικής βλάβης,<sup>54-56</sup> διότι αφενός οι γυναίκες με σκληροδερμία είναι πιο πιθανό να έχουν HLA συμβατό έμβρυο από ότι η ομάδα ελέγχου, ενώ αφετέρου κύτταρα θετικά στο Υ-χρωμόσωμα βρίσκονται στο δέρμα γυναικών με σκληροδερμία πολλά χρόνια μετά τη γέννηση του παιδιού.<sup>57</sup> Αυτή η υπόθεση πάντα αμφισβητείται, γιατί ο μικροχαιρισμός είναι σύννηθες φαινόμενο σε μη πάσχοντα άτομα, καθώς και σε άτομα με αυτοάνοση νόσο. Τα επιμέμοντα εμβρυϊκά αρχέγονα κύτταρα μπορεί να μην λειτουργούν παθογενετικά αλλά ευνοϊκά, παρέχοντας ανανέωση των αρχέγονων κυττάρων, ενώ κυκλοφορώντας σε θέσεις φλεγμονής συντελούν στη διαδικασία της ιστικής διόρθωσης.<sup>58,59</sup>

## Περιβαλλοντικοί εκλυτικοί παράγοντες

Φάρμακα και χημικές ουσίες όπως μπλεομυκίνη, οξειδίο του πυριτίου, βινυλοχλωρίδιο, εποξεικές ρητίνες, νοθευμένα μαγειρικά έλαια, προσμείξεις L-τρουποφάνης και διαλύτες μπορεί να επάγουν αυτοάνοση ινώδη οδό.<sup>60</sup> Υπάρχουν πολλές ενδιαφέρουσες

αναφορές ότι η εμφάνιση της σκληροδερμίας σχετίζεται με συστηματική θεραπεία άλλων παθήσεων, δημιουργώντας την υπόθεση μιας προδιάθεσης για εμφάνιση της νόσου, που μπορεί να πυροδοτηθεί όταν επηρεάζεται το περιβάλλον των κυτταροκινών. Έτσι αναφέρεται ότι δύο ασθενείς που ελάμβαναν IFN-α (ο ένας για χρόνια ενεργό ηπατίτιδα) ανέπτυξαν διάχυτη σκληροδερμία και πνευμονική ίνωση 6 μήνες μετά την έναρξη αγωγής με τον εν λόγω φαρμακευτικό παράγοντα.<sup>61</sup>

Τελικά η σκληροδερμία θεωρείται μια περίπλοκη πολυπαθογενετική, χρόνια και προοδευτικά εξελισσόμενη αυτοάνοση νοσολογική οντότητα. Πιθανώς να είναι αποτέλεσμα πολλών διαφορετικών διεργασιών, που αφορούν το ανοσιακό σύστημα, τα αγγεία και την εξωκυττάρια ουσία σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση. Η πορεία της νόσου εξαρτάται από την κλινική μορφή της, που μπορεί να προσδιοριστεί από τον τύπο των εμπλεκόμενων αυτοαντιγόνων, καθώς και τις κλινικές παραμέτρους. Η συστηματική σκληροδερμία σίγουρα έχει την υψηλότερη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Μοριακές μελέτες όπως η αλληλουχία γονιδίων και πιο ευαίσθητες μέθοδοι και παράγοντες εντοπισμού μορίων και κυττάρων του ανοσιακού συστήματος, των αγγείων και της εξωκυττάριας ουσίας έχουν βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου.

Συμπερασματικά, οι απόψεις γύρω από την αιτιοπαθογένεια της σκληροδερμίας παραμένουν υποθετικές. Είναι γεγονός, ότι η ερευνητική προσπάθεια που εντατικοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια, βοηθά τη διερεύνηση των πιθανών επαγόμενων βιολογικών διεργασιών. Καλύτερη κατανόηση των προηγούμενων θα μπορούσε να οδηγήσει στο σχεδιασμό-κλινική εφαρμογή νεότερων φαρμακευτικών προσεγγίσεων

γι' αυτή την τόσο προβληματική στη διαχείριση της νοσολογική οντότητα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma, *N Eng J Med* 2009; 360:1989-2003.
- Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol* 2011;6 vol:509-37
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:614-20.
- Christen-Zaeck S, Hakim MD, Afsar FS, Palerr AS. Pediatric morfea (localized scleroderma): Review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:385-96.
- Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley, RL, et al. Distinct autoimmune syndroms in morphea. A review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009; 145:545-50.
- Marzano AV, Menni S, Parodi A, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003; 13:171-6.
- Atamas SP, White B: Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine growth factor Rev* 2003; 14:537-50.
- Atamas SP, White B: The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:772-7.
- Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, et al: Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: Relationships with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:540-6.
- Denton CP, Abraham DJ: Transforming growth factor-β and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:505-11.
- Bhagal RK, Stoica CM, McGaha TL, Bona CA: Molecular aspects of regulation of collagen gene expression in fibrosis. *J Clin Immunol* 2005; 25:592-603.
- Simms RW, Korn JH: Cytokine directed therapy in scleroderma: rationale, current status and the future. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:717-22.
- Yamamoto T, Eckes B, Hartmann k, Krieg T: Expression of monocyte chemoattractant protein-I in the lesional skin of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2001; 26:133-9.
- Hayakawa I, Hasegawa M, Matsushita T, et al: Increased cutaneous T-cell attracting chemokine levels in sera from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:873-8.
- Yamamoto T: Chemokines and chemokine receptors in scleroderma. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140:345-56.
- Tan FK, Zhou X, Mayes MD, et al: Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotrophism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:694-702.
- Tedder TF, Poc JC, Fujimoto M, et al. The CD19-CD21 signal transduction complex of B lymphocytes regulates the balance between health and autoimmune disease: systemic sclerosis as a model system. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:55-90.
- Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S: Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function, is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J Dermatol Sci* 2005; 39:1-7.
- Fujimoto M, Sato S: B lymphocytes and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:746-51.
- Matsuhita T, Hasegawa M, Yanaba K, et al: Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54:192-201.
- Ho KT, Reveille JD: The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:80-93.
- Harris ML, Rosen A: Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:778-84.
- Cepeda EJ, Reveille JD: autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:723-32.
- Senecal JL, Henault J, Raymond Y: The pathogenetic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005; 32:1643-9.
- Chung L, Utz PJ: Antibodies in scleroderma: direct pathogenicity and phenotypic associations. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6:156-63.
- Casciola-Rosen L, Wigley F, Rosen A: Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis. *J Exp Med* 1997; 185:71-79.
- Rosen A, Casciola-Rosen L, Wigley F: Role of metal-catalyzed oxidation reactions in the early pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:538-43
- Strehlow D, Korn JH: Biology of the scleroderma fibroblast. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:572-8.
- Postlethwaite AE, Shigemitsu H, Kanangat S: Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:633-738.
- Trojanowska M: What did we learn by studying scleroderma fibroblasts? *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:S59-S63.
- Quan TE, Cowper S, Wu SP, et al: Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:598-606.
- Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, et al: Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R1113-R1123.
- Kissin E, Korn JH: Apoptosis and myofibroblasts in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4:129-35.
- Jelaska A, Korn JH: Role of apoptosis and transforming growth factor β1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2000; 43:2230-9.

34. Flanders KC: Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol* 2004; 85:47-64.
35. Mori Y, Chen SJ, Varga J: Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1964-78.
36. Dong C, Zhu S, Wang T, et al: Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3908-13.
37. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, et al: Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: the role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001; 116:417-25.
38. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, et al: Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell* 2004; 15:2707-19.
39. Waters CE, Shi-Wen X, Denton CP, et al: Signaling pathways regulating intracellular adhesion molecule I expression by endothelin 1: comparison with interleukin 1 $\beta$  in normal and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2006; 54:649-60.
40. Shi-Wen X, Rodriguez-Pascual F, Lamas S, et al: Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin 1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Mol Cell Biol* 2006; 26:5518-27.
41. Kahaleh MB: Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991; 34:978-83.
42. Hamamdžić D, Kasman LM, LeRoy EC: The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:694-8.
43. Magro CM, Crowson AN, Ferri C: Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body change. *Hum Pathol* 2007; 38:42-9.
44. Arnett FC: HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol* 1995; 12:107-28.
45. Johnson RW, Tew MB, Arnett FC: The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4:99-107.
46. Grutters JC, du Bois RM: Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25:915-27.
47. Kuwana M, Pandey JP, Silver RM, et al: HLA class II alleles in systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase I/III antibody: associations with subunit reactivities. *J Rheumatol* 2003; 30:2392-7.
48. Loubiere LS, Lambert NC, Madeleine MM, et al: HLA allelic variants encoding DR11 in diffuse and limited systemic sclerosis in Caucasian women. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:318-22.
49. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1956-63.
50. Tolusso B, Fabris M, Capolari R, et al: -238 and +489 TNF-RII gene polymorphisms associate with the diffuse phenotype in patients with systemic sclerosis. *Immunol Lett* 2005; 96:103-8.
51. Tan FK, Arnett FC: Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:511-9.
52. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al: Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:705-8.
53. Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, et al: Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1848-54.
54. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al: Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998; 351:559-62.
55. Arlett CM: Microchimerism and scleroderma: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5:154-9.
56. Arlett CM, Cox LA, Jimenez SA: Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1062-7.
57. Jimenez SA, Arlett CM: Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:86-90.
58. Gilliam AC: Microchimerism and skin disease: true-true unrelated? *J Invest Dermatol* 2006; 126:239-41.
59. Magnant J, de Monte M, Guilmot JL, et al: Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32:1713-8.
60. Solans R, Bosch JA, Esteban I, Vilardell M: Systemic sclerosis developing in association with the use of interferon  $\alpha$  therapy for chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:625-8.
61. Chia JJ, Lu TT: Update on macrophages and innate immunity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(6):530-6.
62. Kodera T, Tan FK, Sasaki T, et al: Association of 5'-untranslated region of the fibrillin-1 gene with Japanese scleroderma. *Gene* 2002; 297:61-7.
63. Tan FK, Wang N, Kuwara M, et al: Association of fibrillin-1 single-nucleotide polymorphisms haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum* 2001; 44:893-901.
64. Marasini B, Casari S, Zeni S, et al: Stromelysin promoter polymorphism is associated with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 20:475-6.
65. Del Galdo F, Maul GG, Jimenez SA, Arlett CM: Expression of allograft inflammatory factor 1 in tissues from patients with systemic sclerosis and in vitro differential expression of its isoforms in response to transforming growth factor beta. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2616-25.
66. Del Galdo F, Maul GG, Jimenez SA, Arlett CM: Expression of allograft inflammatory factor 1 in tissues from patients with systemic sclerosis and in vitro differential expression of its isoforms in response to transforming growth factor beta. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2616-25.
67. Dowson Ch., Simpson N., Duffy L., O'Reilly S: Innate Immunity in Systemic sclerosis. *Current Rheumatology Reports* 2017;19:2.
68. Song JI, Volz S, Liodaki ME, et al: Stem cells therapy: the future in the management of systemic sclerosis? A case report. *Hell J Nucl Med* 2017; 20 Suppl:164.

69. Garret SM, Frost DB, Feghali-Bostwick C. The mighty fibroblast and its utility in scleroderma research. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2(2):69-134.
70. Bahali AG, Su O, Emiroglu N, et al. Evaluation of mean platelet volume in localized scleroderma. *An Bras Dermatol* 2017; 92(5):635-7.
71. Ciechomska M, Cant R, Finnigan J, van Laar JM, O' Reilly S. Role of toll-like receptors in systemic sclerosis. *Expert Rev Mol Med* 2013; 15:e9
72. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1):62-73.
73. Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol Ther* 2012; 25(2):135-47.
74. Artlett CM. The IL-1 family of cytokines. Do they have a role in scleroderma fibrosis? *Immunol Lett* 2018; 1950:30-7.

---

**Αλληλογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος**

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδίσιων Νόσων  
Νοσοκομείο «Α. Συγγρός», Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή  
Τηλ 2107293395, 6978601134, Fax 2107211122  
Email: pgstavr@med.uoa.gr

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

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

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

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

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φωτοδερματοπάθειες/Μεταβολικές Νόσοι/Φαρμακευτικές Αντιδράσεις/Διαταραχές Μελάγχρωσης

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ - ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αλλεργικές Νόσοι/Δερματίτιδα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Βησιδοθηπιδώδεις Νόσοι/Οζώδεις Ερύθημα/Κοκκιωματώδεις και Νεκροβιωτικές Δερματικές Νόσοι/Κνησμός και Κνήφη

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

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

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ-ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

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

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φλεβικά Έλκη/Αγγειακοί Όγκοι

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ

Μελανοκυτταρικοί Όγκοι/Επιδερμικοί Όγκοι/Μαστοκυττωρώσεις/Διαταραχές Ιστιοκυττάρων και Μακροφάγων/Δερματικά Λεμφώματα και Λευχαιμία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νευροϊνωμάτωση/Οζώδης Σκλήρυνση/Ιχθυάσεις/Μελαγχρωματική Ξηροδερμία/Πομφολυγώδης Επιδερμίδωση/Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα/Νόσος Darier/Πέμφιγα Hailey-Hailey

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Λευκοπλάκιά/Νοσήματα Γλώσσας/Αφθώδης Στοματίτις/Κακώθη Νεοπλάσματα Στόματος/Εκδηλώσεις Συστηματικών Νόσων στο Στόμα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της Εγκυμοσύνης/Δερματικά Εξανθήματα Παιδικής Ηλικίας/Γηριατρική Δερματολογία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές Ψευδαισθήσεις/Προκλητές Δερματοπάθειες/Αφροδισιοφοβία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δερματοσκόπηση/Βιοψία/Τοπική και Στελεχειαία Αναισθησία/Ηλεκτροχειρουργική/Κρυοχειρουργική/Φωτοθεραπεία/-Μικρογραφική Χειρουργική Mohs/Έκδοχα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

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

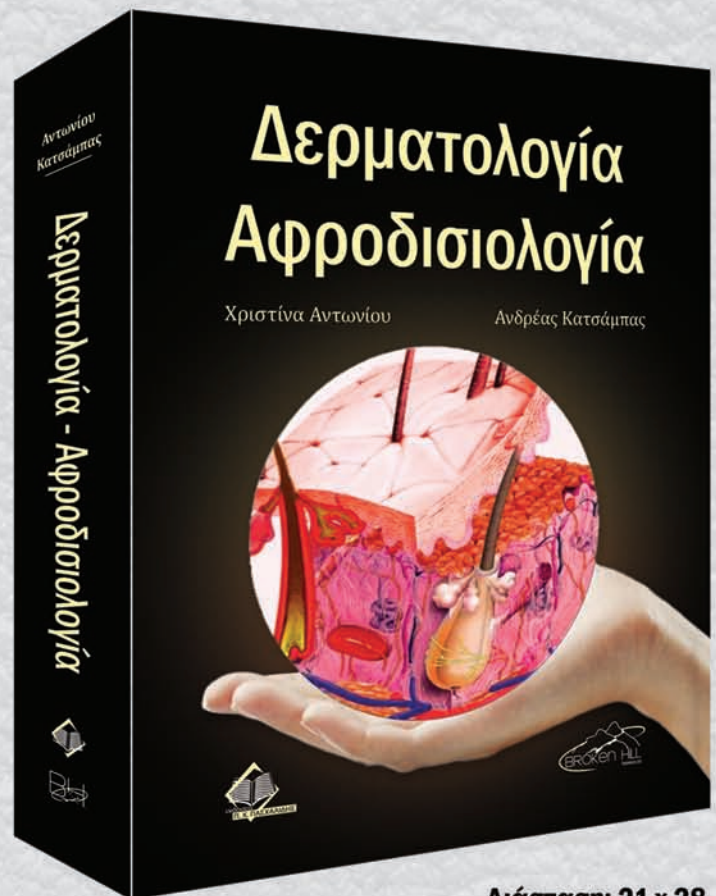
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16: ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοπική Θεραπεία/Συστηματική Θεραπεία

# Δερματολογία Αφροδισιολογία

Χριστίνα Αντωνίου

Ανδρέας Κατσάμπας



Διάσταση: 21 x 28

Σελίδες: 1032

ISBN: 978-9963-716-48-7

Τιμή: €250

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, τ.κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012

Fax.: 210 7759 141

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



ΕΡΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

## Ποιά είναι η διάγνωσή σας

<b>Μαντέκου-Λεφάκη Ι.</b>	Δερματολογικό ιατρείο Γενική Κλινική –Euromedica
<b>Δελλή Φ-Σ.</b>	Δερματολογική Κρατική Κλινική, ΝΔΑΝΘ-Γ.Ν. Ιπποκράτειο
<b>Μηλιαράς Δ.</b>	Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Ιστότυπος
<b>Κολοκοτρώνης Α.</b>	Οδοντιατρική Σχολή ΑΠΘ

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα ηλικίας 25 ετών προσήλθε στο ξωτερικό ιατρείο της Κλινικής για την διαγνωστική εκτίμηση και θεραπευτική αντιμετώπιση ασυμπτωματικών λευκωπών πλακών στον βλεννογόνο του στόματος οι οποίες εμφανίστηκαν προ τετραμήνου. Η ασθενής πάσχει από νευρική ανορεξία και βρίσκεται σε θεραπεία, υπό στενή ψυχιατρική παρακολούθηση

Κατά την κλινική εξέταση παρατηρούνται στο άνω και κάτω χείλος ελαφρώς επιρμημένες πλάκες με σαφή όρια και μυρμηκιδώδη επιφάνεια με λευκωπή χροιά, παρόμοιες με λευκοπλακία, οι οποίες στην περιφέρεια παρουσίαζαν ερυθρηματώδη ελαφρώς διηθημένη άλω (Εικόνες 1, 2).

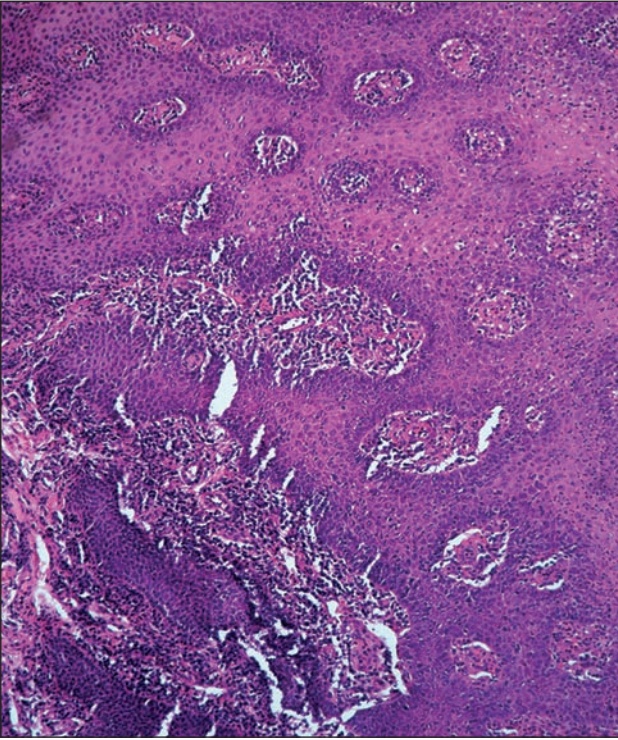
Η ιστοπαθολογική εξέταση βιοψίας από την βλάβη στο άνω χείλος παρουσιάζει παρακερατωσική ακάνθωση του επιθηλίου δίνοντας την εικόνα ψευδο-επιθηλιωματώδους υπερπλασίας ενώ στο χόριο πα-



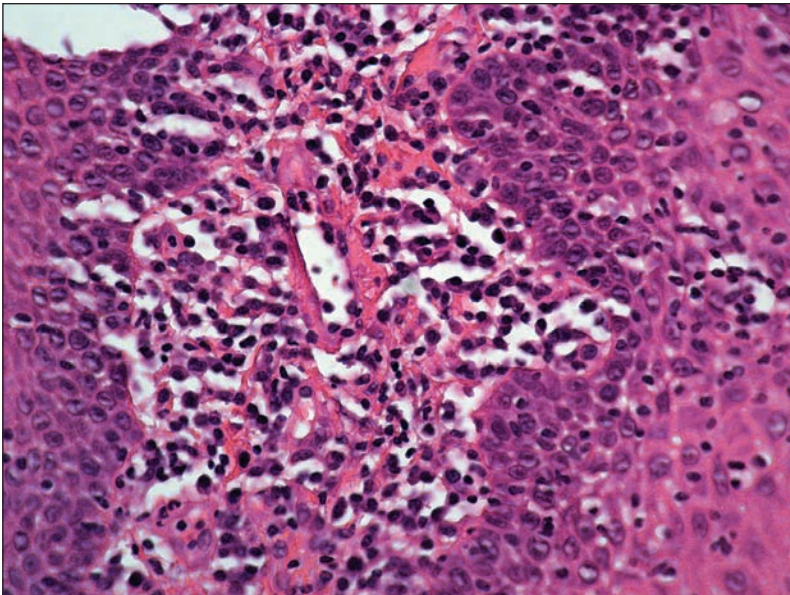
Εικόνες 1, 2 – Πλάκες ομοιάζουσες με λευκοπλακία.

ρατηρείται σημαντική φλεγμονώδης διήθηση αποτελούμενη από λεμφοκύτταρα και άφθονα πλασματο-

κύτταρα τα οποία συρρέουν περιαγγειακά (Εικόνες 3, 4).



**Εικόνα 3** – Ακάνθωση τύπου ψευδοεπιθηλωματώδους υπερπλασίας και πυκνή φλεγμονώδης διήθηση στο χόριο.



**Εικόνα 4** – Περιαγγειακή διήθηση από πλασματοκύτταρα.

*Ποια είναι η διάγνυσή σας;*

**Έγκαιρη συνταγογράφηση  
βιολογικού παράγοντα  
για την ψωρίαση;**



**αισθάνομαι**  
σιγουριά

**απολαμβάνω**  
μακροχρόνια εμπιστοσύνη

Σε περισσότερους από 300.000 ασθενείς διεθνώς\*, με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, έχουν χορηγηθεί βιολογικοί παράγοντες<sup>1</sup>.  
**Κάνε μία ξεκάθαρη επιλογή...**

1. Τα δεδομένα προέρχονται από τη διεθνή έρευνα αγοράς: DRG Psoriasis Disease Landscape & Forecast (Decision Resource Group).  
Τελευταία αναθεώρηση: Νοέμβριος 2017.

\* Τα δεδομένα αφορούν τις G7 χώρες (Γερμανία, Αγγλία, Ιαπωνία, Γαλλία, Ιταλία, Αμερική και Ιαπωνία)

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
12<sup>ο</sup> χλμ. Εθνικής Οδού  
Αθηνών - Λαμίας,  
144 51 Μεταμόρφωση,  
Τηλ.: +30 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:  
12<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης -  
Ν. Μουδανιών, 570 01 Θέρμη,  
Τηλ.: +30 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή  
και Αναφέρετε

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

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

IHD\_ADV\_125\_October\_2018\_GR1811914646

## Στοματικές πλάκες δίκην Λευκοπλακίας σε Δευτερογόνο Σύφιλη

Οι ορολογικές εξετάσεις RPR(+) και VDRL (1:32) έθεσαν την οριστική διάγνωση,. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις δευτερογενούς συφιλιδικής λοίμωξης δεν παρατηρήθηκαν. Χορηγήθηκαν τρεις ενδομυϊκές δόσεις των 2.400.000 μονάδων βενζαθιδικής πενικιλίνης σε διαστήματα μιας εβδομάδας η μια από την άλλη. Οι βλάβες του στοματικού βλεννογόνου υποχώρησαν 1 μήνα μετά την αγωγή (Εικόνες 5, 6). Ο τίτλος VDRL μειώθηκε σημαντικά μετά από 4 μήνες (1:4) και παρέμεινε 1:2 μετά από τον 6ο μήνα. Τα επανειλημμένα ορολογικά τεστ για HIV και ηπατίτιδες Β και C ήταν αρνητικά καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση της σύφιλης αυξάνεται συνεχώς και τα περιστατικά με βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο που αναγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία αυξάνονται συνεχώς.<sup>1,2,3</sup> Ενάνθημα στο στοματικό βλεννογόνο παρουσιάζεται σε όλα τα στάδιά της με εξαίρεση την λανθάνουσα. Περιγράφονται διάφορες κλινικές μορφές ενανθήματος στο στοματικό βλεννογόνο κατά τη δευτερογενή σύφιλη, μεταξύ των οποίων η πιο κοινή είναι αυτή που ονομάζουμε βλεννογονίες πλάκες. Αυτές εμφανίζονται με τρεις υποτύπους

υποτύπους: πλάκες ελαφρώς επηρμένες και, περιστασιακά, εξελκωμένες, οι οποίες είναι συνήθως οβάλ και καλύπτονται με γκρι ή λευκή ψευδομεμβράνη, ή πολλαπλές πλάκες που μπορεί να συγχωνευθούν σε έρπουσες βλάβες, που περιγράφονται ως σκωληκόβρωτα έλκη ή μία άλλη συχνή μορφή που είναι λευκές πλάκες με μυρμηκιάδη επιφάνεια, οι αποκαλούμενες "δίκην λευκοπλακίας". Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν άτυπα, και η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει ή και να μην γίνει καθόλου. Διαφορική διάγνωση θα γίνει από το πρωτοπαθές έλκος (πρόωρο σε σχέση με τις πλάκες, σκληρό – διθημένο), μυκητίαση, HPV ή HSV μόλυνση, πομφολυγώδες νόσημα, χρόνιας τραυματισμός, λευκοπλακία.<sup>4,5,6</sup>

Στην περίπτωση που σας παρουσιάζουμε, η διαφορική διαγνωστική διαδικασία ήταν ακόμα πιο δύσκολη λόγω της απολύτου άρνησης σεξουαλικής επαφής και του ατομικού ιστορικού με το συγκεκριμένο ψυχιατρικό προφίλ της ασθενούς. Η πρώτη διάγνωση θα μπορούσε να ήταν χρόνιας τραυματισμός λόγω συνεχούς καπνίσματος ή παθολογία. Ωστόσο το ασυμβίβαστο του νεαρού της ηλικίας και το ερύθημα γύρω από τις βλάβες παρέπεμπαν σε μία λοιμώδη αιτιολογία (HPV, HSV) ή ένα αυτοάνοσο νόσημα (λύκος, λειχήνας) και έτσι μας ώθησαν στην ιστολογική διερεύνηση και την διάγνωση.

Συμπερασματικά ο ορολογικός έλεγχος για σύφιλη επιβάλλεται σε όλες τις περιπτώσεις των πλακών του στόματος που χρονίζουν.



Εικόνες 5, 6 – Οι βλάβες υποχώρησαν 1 μήνα μετά την θεραπεία.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. G. Ficarra, R. Carlos. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol* 2009; 195-206.
2. N. Kelner, G.D. Rabelo, D.E. da Cruz Perez, et al. Analysis of nonspecific oral mucosal and dermal lesions suggestive of syphilis: a report of 6 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117:1-7.
3. DST no Brasil. Brazil Ministry of Health. Department of STD, AIDS, and Viral Hepatitis. Available at: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>. Accessed June 16, 2016.
4. L.R. Strieder, J.E. Leon, Y.R. Carvalho, E Kaminagakura. Oral syphilis: report of three cases and characterization of the inflammatory cells *Annals of Diagnostic Pathology* Volume 19, Issue 2, April 2015, Pages 76-80
5. Shin-Yu Lu, DDS; Hock- Liew Eng1. Secondary Syphilis-Related Oral Ulcers: Report of Four Cases. *Chang Gung Med J* Vol. 25 No. 10 October 2002.
6. Luiz Fernando Barbosade Paulo et al. Oral Manifestations of Secondary Syphilis. *International Journal of Infectious Diseases*. Volume 35, June 2015, Pages 40-42.

**Αλληλογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη**

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης  
 Δελφών 124  
 54643 Θεσσαλονίκη  
 E-mail: [ioannalefaki@yahoo.gr](mailto:ioannalefaki@yahoo.gr)

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: 1128

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 80 €

[www.brokenhill.com.cy](http://www.brokenhill.com.cy)



**BROKEN HILL PUBLISHERS LTD**

16 Zenas Kanther Princess De Tyras Str.

Karantokis Building, 6th floor, apt. 20, 1065 Nicosia, Cyprus

PO Box 27439, Lycavitos Post Office BO6, 1645 Nicosia

Tel: +35722665057-60, +302103006650, Fax: +35722665056

Email: [info@brokenhill.com.cy](mailto:info@brokenhill.com.cy)

## Βιβλιογραφική Ενημέρωση

**Ιωαννίδης Δ.  
Βακιολής Ε.**

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

### 1. Το Έκζεμα σοβαρής μορφής ανταποκρίνεται σε αναστολείς JAK κινάσης

**Οι μισοί ασθενείς πέτυχαν EASI 90 (Eczema Area and Severity Index, ένας από τους δείκτες βαρύτητας της ατοπικής δερματίτιδας) στις 16 εβδομάδες**

Αυτή η μελέτη δημοσιεύτηκε ως περίληψη και παρουσιάστηκε στο τελευταίο συνέδριο της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας. Τα δεδομένα και τα συμπεράσματα πρέπει να θεωρηθούν ως προκαταρκτικά μέχρι να δημοσιευθούν τα πλήρη αποτελέσματά.

Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) παρουσίασαν έως και 74% βελτίωση στην κλινική εικόνα της νόσου σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με τον αναστολέα της κινάσης του Ιανού (Janus kinase, JAK) upadacitinib. Μετά από 16 εβδομάδες, οι ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις δόσεις του upadacitinib εμφάνισαν μια μέση βελτίωση του δείκτη βαρύτητας EASI που κυμαίνονταν από 39,4% έως 74,4%, σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που παρουσίασαν βελτίωση μόνο 23%. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας οι μισοί ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση κατά 90% στον δείκτη EASI. Τα ίδια αποτελέσματα περιγράφηκαν και από τη συνολική αξιολόγηση των ερευνητών (IGA 0/1).

Σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν, η upadacitinib είχε ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, όπως δήλωσε η Emma Guttman-Yassky, γιατρός του Mount

Sinai στη Νέα Υόρκη. Η upadacitinib πέτυχε σε όλα τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα σημεία-στόχους, σημαντική δοσοεξαρτώμενη βελτίωση, αποτέλεσμα που επιτεύχθηκε γρήγορα και διατηρήθηκε, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, ερπητικές λοιμώξεις, κακοήθειες, θανάτους ή περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής ή εντω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλες τις ομάδες (συμπεριλαμβανόντας και το εικονικό φάρμακο) ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η επιδείνωση της ΑΔ και η ακμή.

Τα αποτελέσματα μιας δεύτερης μελέτης, που επίσης παρουσιάστηκε από την Guttman-Yassky, έδειξαν ότι το 50-60% των ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΑΔ πέτυχε 50% κάθαρση (EASI 50) των βλαβών, την 16η εβδομάδα με έναν άλλο αναστολέα JAK, την baricitinib, όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή. Η βελτίωση ήταν παρόμοια τόσο στους ασθενείς με μέτρια, όσο και στους ασθενείς με σοβαρή ΑΔ κατά την έναρξη της μελέτης.

Οι ερευνητές στην τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης II συνέκριναν τρεις διαφορετικές δόσεις του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου. Συνολικά 167 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ έλαβαν ή εικονικό φάρμακο, ή upadacitinib σε δόση 7,5mg, 15mg ή 30mg την ημέρα. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία τα 40 έτη, βαθμολογία του δείκτη EASI στην έναρξη της μελέτης 28-32,6 και μέση προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος 42-51%. Το 25-50% των ασθενών σε κάθε ομάδα είχε σοβαρή ΑΔ. Η μελέτη είχε ως πρωταρχικό τελικό σημείο τη βελ-

τίωση του δείκτη EASI μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Μέχρι τις 4 εβδομάδες και οι τρεις ομάδες του upadacitinib είχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση και τα αποτελέσματα στις 16 εβδομάδες, εμφάνισαν μια μέση βελτίωση 39,4%, 61,7% και 74,4% αντίστοιχα από τις χαμηλότερες - στις υψηλότερες δόσεις του upadacitinib. Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισε μέση βελτίωση 23%. Η μέγιστη βελτίωση του δείκτη και στις τρεις ομάδες του upadacitinib εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 8 έως 12, με υψηλότερο ποσοστό το 82,8% στις 8 εβδομάδες στην ομάδα των 30 mg.

Οι δευτερεύοντες τελικοί στόχοι έδειξαν ότι το 83,3% των ασθενών στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν 30 mg upadacitinib, παρουσίασαν βελτίωση του δείκτη EASI 50 την εβδομάδα 16. Το 69,0% πέτυχε EASI 75 και το 50% πέτυχε EASI 90. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 22,0%, 9,8% και 2,4%.

Σημαντική ήταν και η βελτίωση του κνησμού στις 16 εβδομάδες (40-69%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (10%,  $P < 0,05$  έως  $P < 0,001$ ).

Η δεύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 124 ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΑΔ, στους οποίους χορηγήθηκε baricitinib, με μέση βαθμολογία EASI περίπου 20, μέση βαθμολογία SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) περίπου 55 και μέση βαθμολογία POEM (Patient Oriented Eczema Measure) 17-20. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 4: 3 σε εικονικό φάρμακο ή σε baricitinib σε δόση 2 ή 4 mg/ημέρα. Όλοι οι ασθενείς άρχισαν τη θεραπεία με 4 εβδομάδες τοπικής εφαρμογής τριαμσινολόνης και οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν το τοπικό στεροειδές και κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης θεραπείας, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Όπως ανακοινώθηκε, το 57% και το 61% των ασθενών που έλαβαν baricitinib πέτυχαν EASI 50 την 16η εβδομάδα. Η μείωση της βαθμολογίας EASI από την αρχική τιμή σε 16 εβδομάδες ήταν 40% με το εικονικό φάρμακο και το τοπικό στεροειδές και περίπου 65% με το baricitinib ( $P < 0,001$ ). Η βελτίωση του δείκτη SCORAD ήταν κατά μέσο όρο 39% και 47% με το baricitinib έναντι 16% με το εικονικό φάρμακο. Στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρή ΑΔ (EASI >21), η βελτίωση με το baricitinib ήταν κατά μέσο όρο περίπου 45% και 12% με εικονικό φάρμακο.

Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία του δείκτη POEM επιτεύχθηκε στις 16 εβδομάδες και στις δύο ομάδες που έλαβαν baricitinib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ ).

1. Guttman-Yassky E, et al "Primary results from a phase IIb, randomized, placebo controlled trial of upadacitinib for patients with atopic dermatitis" AAD 2018; Abstract 6533.
2. Silverberg J, et al "Patient-reported outcomes from a phase II double-blinded, randomized, multicenter, placebo-controlled study of baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis" AAD 2018; Abstract 6684.

## 2. Είναι το νέο εμβόλιο για τον ζωστήρα καλύτερο από το παλαιό;

**Μια μετα-ανάλυση υποδεικνύει σοβαρότερη τοξικότητα αλλά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το ανασυνδυασμένο νεότερο εμβόλιο**

Το νέο εμβόλιο δύο δόσεων για τον ζωστήρα (RZV, Shingrix) έχει γίνει αποδεκτό με ενθουσιασμό λόγω των εντυπωσιακών ποσοστών αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών αλλά και της ασφάλειας σε ανοσοκατεσταλμένους. Ωστόσο, οι ερευνητές δεν έχουν ακόμη αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του RZV στην κλινική πράξη. Επίσης δεν έχουν συγκρίνει απευθείας τη δραστηριότητά του με εκείνη του παλαιότερου ζωντανού εξασθενημένου εμβολίου (LAV, Zostrix).

Για να συγκριθούν τα δύο εμβόλια έμμεσα, οι ερευνητές διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων μελετών και μελετών παρατήρησης, στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 2 εκατομμύρια ασθενείς ηλικίας >50 ετών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα, η αποτελεσματικότητα του RZV φαίνεται να είναι στατιστικά ανώτερη από εκείνη του LAV. Για την πρόληψη του οφθαλμικού ζωστήρα, η απόδοση του RZV φαίνεται επίσης να είναι στατιστικά ανώτερη από εκείνη του LAV (αν και οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα δεδομένα δεν ήταν αρκετά για να εξάγουν ένα σταθερό συμπέρασμα). Ο κίνδυνος εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας ήταν ελαφρώς χαμηλότερος με το RZV σε σύγκριση με το LAV.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα, τόσο τοπικά όσο και συστηματικά, ήταν πιο πιθανό να συμβούν με το εμβόλιο RZV από το LAV, αλλά κανένα εμβόλιο δεν επηρέασε τη θνησιμότητα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς δεν ήταν δυνατόν να συγκριθεί λόγω των ανεπαρκών δεδομένων για το εμβόλιο LAV.

## Σχόλιο Abigail Zuger, MD

Το RZV σίγουρα φαίνεται καλύτερο σε πρώτη φάση και θεωρητικά έχει ένα σημαντικό όφελος για τους ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, που δεν μπορούν να λάβουν εμβόλια με ζωντανά εξασθενημένα στελέχη. Από την άλλη πλευρά, η τοξικότητα του RZV μαζί με την απαραίτητη δεύτερη δόση, είναι πιθανό να περιορίσει την πραγματική του απόδοση. Μια μελέτη που συγκρίνει μεταξύ τους το RZV με το LAV είναι σε εξέλιξη και θα παρέχει ενδιαφέροντα δεδομένα.

Tricco AC et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018; 363: k4029.

### 3. Ψώρα - παράγοντες κινδύνου για αποτυχία της θεραπείας

*Αυτή η πολυκεντρική μελέτη κοόρτης στόχευε στον εντοπισμό παραγόντων που προδιαθέτουν για αποτυχία της θεραπείας της ψώρας. Οι αναποτελεσματικές θεραπείες για τη ψώρα επηρεάζουν περίπου το ένα τρίτο των ασθενών και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνες για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτής της δερματοπάθειας στις ανεπτυγμένες χώρες*

Αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι θεραπείες που χορηγήθηκαν σε 210 εξωτερικούς ασθενείς που διαγνώστηκαν με ψώρα. Η Ομάδα Α (n = 98) συμπεριέλαβε τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή αγωγή και η Ομάδα Β (n = 112) τους ασθενείς που δεν θεραπεύθηκαν μετά από 3 μήνες θεραπείας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κύριοι παράγοντες που είναι ενδεικτικοί της αποτυχίας της αγωγής είναι:

- Α. Η χρήση μόνο μίας θεραπείας (βενζοϊκό βενζυλίλιο ή ιβερμεκτίνη, έναντι του συνδυασμού των δύο θεραπειών - OR=2,15, 95% CI=1,22-3,77),
- Β. Η λήψη ιβερμεκτίνης σε μία μόνο δόση, έναντι της χορήγησης σε δύο δόσεις (OR=10,20, 95% CI=4,49-23,17),
- Γ. Η πρόσληψη ιβερμεκτίνης με γεύμα, έναντι της χορήγησης πριν το φαγητό (με άδειο στομάχι) (OR=4,31, 95% CI=1,89-9,84).
- Δ. Η αδυναμία απολύμανσης των επίπλων με ακαρε-

οκτόνο σκεύασμα (OR=8,72, 95% CI=3,50-2,75), ειδικά των καναπέδων, των μαξιλαριών, των στρωμάτων και των καθισμάτων αυτοκινήτων.

Ε. Η έλλειψη γραπτών οδηγιών, στις οποίες θα αναγράφονταν λεπτομερώς και οι διαθέσιμες θεραπείας, αλλά και ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους (OR=5.2, 95% CI=2.6-10.4).

Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αποτυχία αντιμετώπισης της ψώρας με τις διαθέσιμες για την χώρα τους θεραπείες, σχετίζεται κυρίως με τη χορήγηση της ιβερμεκτίνης σε μία μόνο δόση, αντί να διαιρεθεί σε δύο δόσεις και την τοπική χρήση του βενζοϊκού βενζυλίου ως μοναδική θεραπεία.

Aussy A, Houivet E, Hibert V, Colas-Cailleux H, Laaengh N, Richard C, Ouvry M, Boulard C, Liger S, Litrowski N, Benichou J, Joly P; investigators from the Normandy association of medical education in dermatology. Risk factors for treatment failure in scabies: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2018 Oct 30. doi: 10.1111/bjd.17348. [Epub ahead of print]

### 4. Τοπικό σκεύασμα τριφαροτένης (trifarotene): Ένα νέο ρετινοειδές

*Το ενδιαφέρον της δερματολογίας για τη βιταμίνη Α (ρετινόλη) και τα παράγωγά της (ρετινοειδή) είναι γνωστό εδώ και χρόνια*

Το 1925 οι Wolbach και Howe ήταν από τους πρώτους που ανέφεραν ότι η έλλειψη βιταμίνης Α επάγει μη φυσιολογική επιθηλιακή κερατινοποίηση σε αρουραίους. Λίγο αργότερα, το 1933, η ανεπάρκεια βιταμίνης Α στον άνθρωπο συνδέθηκε με την ανάπτυξη του «φρυνοδέρματος» με θυλακική υπερκεράτωση, υπέρχρωση και ξηροδερμία. Αυτές οι παρατηρήσεις τροφοδότησαν το κλινικό ενδιαφέρον για τη βιταμίνη Α και τα ρετινοειδή, ως πιθανή θεραπεία για δερματικές παθήσεις με διαταραχή στην κερατινοποίηση. Δύο από τα πρώτα συνθετικά ρετινοειδή που αναπτύχθηκαν ήταν η τρετινοΐνη (ATRA, all-trans-retinoic acid) και το 13-cis-ρετινοϊκό οξύ (γνωστότερο ως ισοτρετινοΐνη) το 1946 και το 1955 αντίστοιχα. Η επόμενη επανάσταση ήρθε το 1982 όταν η χορήγηση από του στόματος ισοτρετινοΐνης έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ για σοβαρή ακμή.

Από τότε, τα ρετινοειδή, τόσο σε τοπική χρήση, όσο και σε από του στόματος χορήγηση, έχουν χρησιμοποιηθεί σε ευρύ φάσμα δερματικών παθήσεων,

όπως ακμή, ψωρίαση, δερματικό λέμφωμα, ιχθύαση και φωτογήρανση. Η έρευνα έδειξε ότι η πλειοτροπική δράση των ρετινοειδών στο δέρμα διαμεσολαβείτε από δύο τύπους πυρηνικών υποδοχέων: τον υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος (RAR) και τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR). Και οι δύο υποδοχείς υπάρχουν σε τρεις ισομορφές (α, β και γ).

Παρόλο που έχουν αναπτυχθεί περισσότερες από 2000 ενώσεις ρετινοειδών, ένας περιορισμένος αριθμός βρίσκεται σε κλινική χρήση. Διακρίνονται τρεις γενεές ρετινοειδών: 1) τα μη αρωματικά ρετινοειδή (τρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, αλιτρετινοΐνη), 2) τα μονο-αρωματικά ρετινοειδή (ασιτρετίνη, ετρετινάτη) και 3) τα πολυαρωματικά ρετινοειδή (μπεξαροτένη, ταζαροτένη, ανταπαλένη).

Σε αυτό το τεύχος του *BJD*, ο Aubert και οι συνάδελφοί του περιγράφουν προκλινικές φαρμακολογικές εκτιμήσεις της τριφαροτένης (trifarotene), ενός νέου τοπικού ρετινοειδούς τέταρτης γενιάς. Με τη χρήση πολλαπλών *in vitro* και *in vivo* μελετών, οι συγγραφείς αποδεικνύουν ισχυρές και ευνοϊκές μεταβολικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τριφαροτένης. Επιπλέον, σε πολλαπλά μοντέλα ποντικών η τριφαροτένη εμφάνισε ανώτερη φαγεσωρολυτική, αντιφλεγμονώδη και λευκαντική δράση σε σύγκριση με άλλα τοπικά ρετινοειδή. Η μελέτη της γονιδιακής έκφρασης σε δείγματα δέρματος ασθενών με ακμή που

έλαβαν θεραπεία με κρέμα τριφαροτένης 0,005% ήταν χρήσιμη για να αποδείξει το κλινικό όφελος. Σε αντίθεση με άλλους τοπικούς ρετινοειδείς παράγοντες, η τριφαροτένη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αγωνιστής RAR-γ και για αυτό μπορεί να αποφύγει τον ερεθισμό του δέρματος που προκαλείται από τον RAR-β. Ελπίζουμε ότι αυτό μπορεί να μεταφραστεί σε μεγαλύτερη ανοχή και συμμόρφωση των ασθενών, καθώς η «δερματίτιδα από ρετινοειδή» είναι μια γνωστή και πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια.

Συμπερασματικά, πάνω από 50 χρόνια από την εισαγωγή του πρώτου τοπικού ρετινοειδούς, η κατηγορία των ρετινοειδών επεκτείνεται τώρα με μία τοπική ένωση τέταρτης γενιάς. Η τριφαροτένη παρουσιάζει ευνοϊκό προφίλ φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής, γεγονός που υποστηρίζει την συνέχιση στην ανάπτυξη του μορίου.

1. Balak DMW. Topical trifarotene: a new retinoid. *Br J Dermatol.* 2018; 179(2):231-2.
2. Aubert J, Piwnica D, Bertino B, Blanchet-Rithori S, Car-lavan I, Dret S, Dreno B, Gamboa B, Jomard A, Luzy AP, Mauvais P, Mounier C, Pascau J, Pelisson I, Portal T, Rivier M, Rossio P, Thoreau E, Vial E, Voegel JJ. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018; 179(2):442-56.

#### Αλληλογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Παν/κή Δερματολογική Κλινική,

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Δεληφών 124, 54643 Θεσσαλονίκη

E-mail: dem@auth.gr

# Οδηγίες για τους Συγγραφείς

---

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

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

## Υποβολή άρθρων

Η υποβολή των άρθρων γίνεται: • Ηλεκτρονικά: Γεωργία Κόκλα, e-mail: [grgkokla@yahoo.gr](mailto:grgkokla@yahoo.gr) • Ταχυδρομικά, στη διεύθυνση:

Για το περιοδικό

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ  
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Υπόψη κας Γεωργίας Κόκλα

Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”, Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Αθήνα

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

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ

### 1. Άρθρα σύνταξης

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

### 2. Ανασκοπήσεις

Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες από-

ψεις, περίπου 3000-5000 λέξεων. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις γραμμένες από έναν ή το πολύ δύο συγγραφείς.

### 3. Ερευνητικές εργασίες

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

### 4. Θεραπευτικές εργασίες

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

### 5. Κλινικοεργαστηριακές μελέτες

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

### 6. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

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

### 7. Ιατρική επικαιρότητα και ειδικά άρθρα

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

### 8. Γενικά θέματα

Θέματα που σχετίζονται με τις επιστήμες της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του

περιοδικού. Ιατροκοινωνικά θέματα και οικονομικές αναλύσεις που αφορούν στη Δημόσια Υγεία.

## 9. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

## 10. Γράμματα προς τη Σύναξη

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

## 11. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

## 12. Αυτο-αξιολόγηση γνώσεων

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

## 13. Επιλεγμένη βιβλιογραφική ενημέρωση

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

## 14. Βιβλιοκριτική

## 15. Διατριβές

## 16. Διεθνής ενημέρωση

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

## ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γράφονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφη-

μένα από τη μία πλευρά των σελίδων, με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί. Περιλαμβάνουν τίτλο, περίληψη ελληνική και αγγλική, λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά, δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων, κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες. Το ονοματεπώνυμο του/των συγγραφέα/ων να γράφεται ολόκληρο στην ονομαστική. Ακολουθεί η κλινική, το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, και η διεύθυνση, το τηλέφωνο, και η ηλεκτρονική διεύθυνση του/της συγγραφέα που είναι υπεύθυνος/η για την επικοινωνία. Οι οδηγίες προς τους συγγραφείς αναθεωρούνται συνεχώς και δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος κάθε χρόνου.

## Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

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

## Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση

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

## Περίληψη

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

## Λέξεις – κλειδιά

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

## Βιβλιογραφία

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο να αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά

που εμφανίζονται. Στο βιβλιογραφικό κατάλογο αναγράφονται μόνο αυτές που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εξής: **α. Περιοδικά.** Γράφονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων, εφόσον είναι μέχρι τρεις (για πάνω από τρεις να αναγράφεται η ένδειξη και συν ή et al). Ακολουθεί ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό στην καθιερωμένη του συντομογραφία, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του άρθρου, π.χ. Scarborough D, Bisaccia E, Schven W et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. *Int J Dermatol* 1989; 28:629-637. Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έπος, π.χ. 1989; 28 (Suppl 1): 629-630. **β. Βιβλία.** Γράφεται το επώνυμο και το αρχικό του ονόματος του συγγραφέα/ων, ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδότης, το έτος· π.χ., Rook A, Wilkinson DS, Edling FJC et al. *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986. Όταν αναφέρεται ένα κεφάλαιο από ένα βιβλίο, γράφεται ως εξής: Επώνυμο, αρχικά ονόματος συγγραφέα, τίτλος κεφαλαίου. Στο /In: Συγγραφείς βιβλίου, τίτλος βιβλίου, τόπος έκδοσης, εκδότης, έτος, σελίδες· π.χ., Goltz R. Paget's disease, mammary and extra mammary. In: Chun AC,

Edelson RL (eds) *Malignant tumors of the skin*. London: Arnold, 1999: p 294-300.

### Φωτογραφίες

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

### Συνοδευτική επιστολή παραχώρησης copyright

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

# TrichoTest™

ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΤΕΣΤ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΛΩΠΕΚΙΑ



## Εξατομικευμένη θεραπεία αλωπεκίας, βασισμένη στο DNA του ασθενούς και σε κλινικά δεδομένα

Το SNP (Single Nucleotide Polymorphism) «snip» αποτελεί μια μεταβολή ενός νουκλεοτιδίου σε μια συγκεκριμένη θέση στο DNA και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης αλωπεκίας. Το TrichoTest™ είναι ένα γενετικό τεστ τελευταίας τεχνολογίας μικροσυστοιχιών DNA που περισσότερες από 50 δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν την επιστημονική βάση του. Χαρακτηρίζεται από αναπαραγωγικότητα και αποτελεσματικότητα της τάξεως του 99,9% κατά τον γενετικό προσδιορισμό. Αναλύει 48 γενετικές μεταβολές σε 13 γονίδια

που σχετίζονται με την αλωπεκία. Χάρη σε ένα δοκιμασμένο αλγόριθμο, για τον οποίο εκκρεμεί ευρεσιτεχνία, επιτυγχάνεται μια εξατομικευμένη θεραπεία μεταξύ ενός συνόλου >175 εκατομμυρίων εναλλακτικών θεραπευτικών αγωγών.

### Πλεονεκτήματα του TrichoTest™

- Επιτρέπει την επιλογή των κατάλληλων δραστικών ουσιών για τη θεραπεία της αλωπεκίας, αποφεύγοντας εκείνες που συμμετέχουν στη μεταβολική οδό που βρίσκεται σε αναστολή στον εκάστοτε ασθενή

- Προσαρμόζει τη δοσολογία των δραστικών ουσιών αναλόγως του μεταβολισμού του εκάστοτε ασθενή
- Βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έως και 70%
- Αποτρέπει την αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών ουσιών

Για περισσότερες πληροφορίες και για να προμηθευτείτε το προϊόν παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Fagron Hellas.