

Ανεπιθύμητα δερματικά συμβάματα σε επαγγελματίες υγείας από τη χρήση του προστατευτικού εξοπλισμού εν μέσω της πανδημίας Sars-COVID 19

Μπρίνια Χ. | *Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"*
Γρηγορίου Σ.

Περίληψη

Τα ανεπιθύμητα δερματικά συμβάματα των επαγγελματιών υγείας έχουν παρουσιάσει ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID 19. Οι δερματοπάθειες αυτές περιλαμβάνουν την ερεθιστική και την αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, την ακμή, τον τραυματισμό ή την τριβή του δέρματος από τα εξαρτήματα του εξοπλισμού και την κνίδωση. Ευρέως αποδεκτά μέτρα πρόληψής τους είναι τα συχνά διαλείμματα εργασίας με αφαίρεση του εξοπλισμού και η χρήση ενυδατικών και παραγόντων αποκατάστασης του φραγμού της επιδερμίδας. Τίθεται επίσης η ανάγκη άμεσης παροχής εξειδικευμένης δερματολογικής φροντίδας στο υγειονομικό προσωπικό. Η πρόληψη και η έγκαιρη αντιμετώπιση των επαγγελματικών δερματοπαθειών διασφαλίζει την υγεία και την ποιότητα ζωής των επαγγελματιών υγείας κατά την απαιτητική αυτή περίοδο που διανύουμε. Επίσης συμβάλλει στην αποφυγή διασποράς του ιού από πιθανούς συμβιβασμούς στην ενδεικνυόμενη εφαρμογή των κανόνων χρήσης του προστατευτικού εξοπλισμού. Κατόπιν ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, παραθέτουμε τους προτεινόμενους τρόπους πρόληψης και αντιμετώπισης των συνηθέστερων επαγγελματικών δερματοπαθειών που παρατηρούνται στο υγειονομικό προσωπικό της πρώτης γραμμής κατά την τρέχουσα πανδημία

Adverse Cutaneous Events in Health Care Professionals due to the use of Protective Equipment during the COVID 19 Pandemic

Brinia Ch., Grigoriou S.

Summary

The prevalence of occupational dermatoses amongst healthcare workers during the CO-VID pandemic is rising remarkably. Reported dermatoses are mainly irritant and allergic contact dermatitis, acne, skin injuries or friction lesions from protective equipment accessories and urticaria. Widely recommended prevention measures are frequent breaks from wearing protective equipment and regular application of emollients and skin barrier agents. Prompt specialised dermatologic assessment is a necessity. Prevention and management of occupational dermatoses ensures the personnel's good health and quality of life during the highly demanding current work circumstances. Moreover, proper application of the protective equipment is not compromised and optimal infection prevention is secured.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ακμή, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, κνίδωση

KEY WORDS • Acne, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, urticaria

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη που οφείλεται στον κορωνοϊό 2019, SARS- COVID 2 αναφέρθηκε πρώτη φορά στην επαρ-

χία Ουχάν της Κίνας τον Δεκέμβριο 2019 και αναγνωρίστηκε σαν πανδημία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στις 12 Μαρτίου 2020. Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί πάνω από 96.000.000 κρούσματα

και πάνω από 2.000.000 θάνατοι από το νέο κορωνοϊό παγκοσμίως.

Οι επαγγελματίες υγείας ανά την υφήλιο έχουν κληθεί να ανταποκριθούν ταχέως, σε ραγδαία αυξανόμενες ανάγκες φροντίδας και περίθαλψης ασθενών. Η ανάγκη ελέγχου διασποράς της νόσου επιβάλλει στο προσωπικό, αυστηρούς κανόνες υγιεινής των χεριών και κατάλληλο προστατευτικό εξοπλισμό που γενικά περιλαμβάνει μάσκες, γυαλιά, ασπίδες προσώπου και διπλά γάντια. Στις περιπτώσεις που ο εξοπλισμός είναι διαθέσιμος, το προσωπικό τον εφαρμόζει για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, οι ελλείψεις σε χώρους νοσηλείας έχουν σαν αποτέλεσμα, οι επαγγελματίες υγείας της πρώτης γραμμής να εργάζονται πολύ πέραν του ωραρίου τους σε συνθήκες εργασίας που πολλές φορές δεν είναι οι ενδεδειγμένες. Σε αρκετά σημεία του πλανήτη, το υγειονομικό προσωπικό κατέστη αναγκαίο να εργαστεί σε νέο-διαμορφούμενες εγκαταστάσεις ή ακόμη και σε υπαίθριους χώρους, που δεν πληρούσαν προδιαγραφές νοσοκομείου, προκειμένου να προσφέρουν περίθαλψη στους ασθενείς που προσβάλλονταν με γεωμετρική αύξηση. Το αποτέλεσμα ήταν η έκθεση στο εξωτερικό περιβάλλον με συνθήκες θερμότητας ή υγρασίας που σε συνδυασμό με την ολόσωμη στολή αποφυγής διασποράς λομώξεων, προκάλεσαν σειρά ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το δέρμα.

Οι επαγγελματικές δερματοπάθειες των επαγγελματιών υγείας εξελίχθηκαν και εκείνες ως επιδημία μέσα στην πανδημία καθώς η επίπτωσή τους αυξήθηκε με ανάλογο ρυθμό. Αναφέρεται επίπτωση της τάξης του 97% σε όσους φορούσαν μάσκα N95 και προστατευτικά γυαλιά για περισσότερες από 6 συνεχόμενες ώρες.⁶ Λόγω του φόρτου εργασίας, οι επαγγελματίες υγείας συχνά καθυστερούν να αναζητήσουν δερματολογική εκτίμηση. Σε κάποιες υγειονομικές δομές, η δερματολογική εκτίμηση είναι δυνατόν να μην είναι διαθέσιμη. Η θεραπεία επίσης, πολλές φορές καθίσταται δύσκολη, λόγω έλλειψης χρόνου για την περιποίηση και φροντίδα του δέρματός τους.

Υπάρχουν αναφορές ότι πέραν από την αναμενόμενη επίπτωση στην ποιότητα ζωής, που είναι καλά τεκμηριωμένη και αναμενόμενη, αφού οι δερματοπάθειες συχνά εκδηλώνονται σε ορατά σημεία του σώματος οι επαγγελματίες υγείας εμφανίζουν και άλλες εκδηλώσεις από τον ψυχισμό. Το νητικό τους κατά την εργασία είναι δυνατόν να κάμπτεται, αφού τα προβλήματα σχετίζονται με το επαγγελματικό περιβάλλον. Λόγω των συμπτωμάτων από το δέρμα, ο

προστατευτικός εξοπλισμός δεν είναι ανεκτός, δεν εφαρμόζεται σωστά και η προστασία που προσφέρει μειώνεται. Το ποσοστό προσβολής του υγειονομικού προσωπικού από κορωνοϊό άλλωστε είναι αυξημένο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε κάποιες περιοχές αναφέρεται ότι οι επαγγελματίες υγείας που προσβλήθηκαν φτάνουν στο 11% του συνόλου των κρουσμάτων.⁹

Παρακάτω παρατίθενται οι συχνότερες ανεπιθύμητες δερματοπάθειες και οι προτεινόμενοι τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισής τους.

1. Εντυπώματα και τραυματισμοί του δέρματος σε σημεία πίεσης

Το ερύθημα και τα εντυπώματα εμφανίζονται ακόμη και μετά από 1-2 ώρες χρήσης μασκών, προστατευτικών γυαλιών και γαντιών.⁶ Οι πιο συχνές εντοπίσεις είναι η ράχη της ρινός (83,1%), οι παρειές, το μέτωπο, τα χέρια και το πτερύγιο του ωτός.¹

Συνήθως υποεκτιμώνται και επιδεινώνονται ταχέως με επιπλοκές τις διαβρώσεις, τις πομφόλυγες, τα έλκη και τις δευτεροπαθείς επιμολύνσεις. Στις επιπλοκές συμβάλλουν η υγρασία, η θερμότητα, η διαβροχή και η αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η πρόληψη περιλαμβάνει τη χρήση ήπιων καθαριστικών και το επιμελές στέγνωμα του δέρματος. Προτείνεται η εφαρμογή μη λιπαρών ενυδατικών ή γέλης σιλικόνης εξασφαλίζοντας την καλή απορρόφησή τους. Οι λεπτές κομπρέσες κάτω από τον εξοπλισμό δεν στεγανοποιούν τα σημεία εφαρμογής και η χρήση τους δε συστήνεται. Ιδιαίτερη σημασία δίδεται στην ανάγκη διαλειμμάτων από την εργασία σε μη μολυσματικούς χώρους όπου αφαιρείται ο εξοπλισμός κάθε 2-3 ώρες για 10-15 λεπτά.^{2,4} Τίθεται ακόμη το ερώτημα αν τα γυαλιά μπορούν να αντικατασταθούν από ασπίδες προσώπου.

2. Ερεθιστική εξ επαφής δερματίτιδα

Η ερεθιστική εξ επαφής δερματίτιδα των χεριών αποτελεί την πιο συχνή δερματοπάθεια στους επαγγελματίες υγείας. Αφορά το 76-97% του προσωπικού.³ Παρατηρείται όμως και στις περιοχές του προσώπου που έρχονται σε επαφή με μάσκα και γυαλιά προστασίας.

Προκαλείται κυρίως από τα γάντια και τη συχνή απολύμανση των χεριών. Η έκθεση σε νερό, σε τριβή, σε επιφανειοδραστικούς παράγοντες και λιποδιαλύτες ερεθίζουν το δέρμα, παραβλάπτουν τον επιδερμικό φραγμό, τροποποιούν τη φυσιολογική

μικροβιακή χλωρίδα της επιδερμίδας και προδιαθέτουν σε επιμολύνσεις. Πιθανώς δημιουργούν και μία πύλη εισόδου συστηματικών μολυσματικών παραγόντων. Στην ερεθιστική δερματίτιδα συμβάλλουν οι συνθήκες κλειστής περιόδου, η παρουσία πούδρας, το μη καλό στέγνωμα του δέρματος μετά το πλύσιμο, η παρατεταμένη χρήση των μέσων προστασίας και η διαβροχή.

Τα αλκοολούχα αντισηπτικά τα οποία περιέχουν >60% αιθανόλη ή >70% ισοπροπανόλη παρουσιάζουν ευκολία συμμόρφωσης και φαίνεται ότι είναι λιγότερο ερεθιστικά από το σαπούνι και το νερό. Σημειώνεται όμως πως η ισοπροπανόλη είναι δυνητικά ερεθιστικός και πολύ σπάνια αλλεργικός παράγοντας του δέρματος. Προτείνεται για την πρόληψη, η χρήση γαντιών που δεν περιέχουν latex και δεν επικαλύπτονται με πούδρα, η χρήση βαμβακερών γαντιών κάτω από τα προστατευτικά, το καλό στέγνωμα μετά το πλύσιμο και η χρήση ενυδατικών ή παραγόντων φραγμού πολύ πριν την εφαρμογή του εξοπλισμού. Προσοχή πρέπει να δίνεται στα τοπικά σκευάσματα. Τονίζεται ότι τα δαχτυλίδια μπορεί να συγκεντρώνουν ερεθιστικές ουσίες κάτω από την επιφάνειά τους και δεν προτείνεται η χρήση βαζελινούχων ή ελαιωδών ουσιών στο δέρμα. Στην αντιμετώπιση, κύρια θέση έχουν τα τοπικά κορτικοστεροειδή.

3. Αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα

Τα συνθετικά του καουτσούκ αποτελούν το συχνότερο αλλεργιογόνο που ευθύνεται για τις αλλεργικές επαγγελματικές δερματοπάθειες του υγειονομικού προσωπικού. Πιο συχνή είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας σε επιταχυντές παραγωγής ελαστικών όπως thiuram και carbamix. Απαντάται όμως και η αληθής αλλεργία στο λάτεξ όπου μεσολαβεί αντίδραση υπερευαισθησίας αμέσου τύπου στις φυσικές πρωτεΐνες του λάτεξ. Αναφέρεται έως και 9.6% ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας.¹¹ Για την αναφυλακτική τύπου αντίδραση που έχει καταγραφεί ίσως ευθύνονται οι πρωτεΐνες του λάτεξ που περιέχονται στην πούδρα των γαντιών, οι οποίες εισπνέονται και δρουν σαν αεροαλλεργιογόνα. Άλλα αλλεργιογόνα που ανευρίσκονται σε επιδερμικές δοκιμασίες είναι: thiuram των ιμάντων των γυαλιών, carbamix-acrylates-dibromodicyanobutane των υλικών συγκόλλησης και η φορμαλδεύδη που περιέχεται σε υφάσματα N95 και ολόσωμων στολών. Στη διάγνωση της αλλεργικής δερματίτιδας και στην εξακρίβωση του αλλεργικού παράγοντα, απαραίτητες εί-

ναι οι επιδερμικές δοκιμασίες, αλλά η άμεση διενέργειά τους δεν είναι εύκολη με το επιβαρυνόμενο πρόγραμμα εργασίας του προσωπικού. Σε περίπτωση που οι δοκιμασίες είναι θετικές σε κάποιο από τα συστατικά του εξοπλισμού, θα πρέπει το μέσο που το περιέχει να αντικατασταθεί. Πέρα από την απομάκρυνση του αλλεργιογόνου, η πρόληψη και η αντιμετώπιση της αλλεργικής δερματίτιδας είναι ίδια με αυτή της ερεθιστικής.

4. Ακμή

Στο υγειονομικό προσωπικό που φέρει ολόσωμη στολή, μάσκα και προστατευτικά γυαλιά παρατηρείται εμφάνιση ακμής προσώπου και κορμού ή επιδείνωση της υπάρχουσας. Η νέα εκδήλωση ακμής συνήθως αφορά ακμή από μηχανικό τραυματισμό ή ακμή από υγρό και θερμό μικροκλίμα.⁴ Το μικροκλίμα ευνοεί την υπερανάπτυξη του *P. acnes* ενώ η τριβή προκαλεί τη ρήξη μικροφαγεσώρων. Η αντιμετώπιση επιτυγχάνεται με τα συχνά διαλείμματα κατά την εργασία, με τη χρήση καθαριστικών που περιέχουν σαλικυλικό οξύ ή υπεροξειδίο του βενζοϋλίου πριν ή και μετά την εφαρμογή της μάσκας και με τις συνήθειες αγωγής για την ακμή. Σημειώνεται όμως ότι τα τοπικά ρετινοειδή μπορεί να δρουν σαν ένας επιπλέον ερεθιστικός παράγοντας στο δέρμα.

5. Άλλες δερματοπάθειες

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η εμφάνιση κνίδωσης εξ επαφής ή επιβραδυνόμενης εκπίεσης. Η αντιμετώπιση είναι τα αντιισταμινικά από το στόμα λίγες ώρες πριν φορεθεί ο εξοπλισμός.

Άλλες δερματοπάθειες που έχουν καταγραφεί είναι το έκζεμα χειλέων, η γωνιακή χειλίτιδα, η επιδείνωση σμηγματροϊκής δερματίτιδας, η δερματίτιδα εκ τριβής και η υπέρχρωση δέρματος (μεταφλεγμονώδους αρχής ή μελαγχρωματική εξ επαφής δερματίτιδα). Επίσης αναφέρονται το θερμικό στρες, τα θερμικά εγκαύματα, η επιδείνωση ατοπικής δερματίτιδας (υγρασία - σκόνη - υψηλές θερμοκρασίες - ηλιακή ακτινοβολία), η φλεγμονή, οι δευτεροπαθείς επιμολύνσεις (θυλακίτιδα γενείου - τριχωτού κεφαλής - τριχοφυτίες), η εμφάνιση ή επιδείνωση εκζέματος ή ψωρίασης, ο κνησμός από υψηλές θερμοκρασίες και η επιδείνωση της χολινεργικής κνίδωσης.¹⁻⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανάγκη προστασίας των επαγγελματιών υγείας

από τη διασπορά του κορωνοϊού είναι αδιαμφισβήτητη. Αυτό προϋποθέτει αυστηρά πρωτόκολλα στη χρήση του προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού. Λόγω της ιδιαίτερα αυξημένης επίπτωσης των δερματολογικών συμβαμάτων που προκαλεί ο εξοπλισμός, ανακύπτει η ανάγκη δημιουργίας αλγορίθμου πρόληψης και αντιμετώπισης των συμβαμάτων αυτών.

Οι βάρδιες δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 6 ώρες και κάθε 2-3 ώρες να γίνεται διάλειμμα σε εύκολα προσβάσιμους, καλά αεριζόμενους χώρους, όπου ο εξοπλισμός αφαιρείται. Η σωστή φροντίδα του δέρματος είναι απαραίτητη με τα σωστά καθαριστικά και τους ήπιους ενυδατικούς παράγοντες. Οι δερματολόγοι οφείλουν να είναι ευαισθητοποιημένοι απέναντι στους επαγγελματίες υγείας της «πρώτης γραμμής» και να προσφέρουν άμεσα τη βοήθειά τους. Όπου αυτό δεν είναι εφικτό, η τηλεδερματολογία μπορεί να βοηθήσει σε κάποιο βαθμό, με τους περιορισμούς να περιλαμβάνουν προβλήματα πρόσβασης σε κατάλληλο εξοπλισμό, προβλήματα ευκρίνειας στις διαθέσιμες ψηφιακές συσκευές αλλά και δυσκολίες στη διάγνωση με περιορισμένο ιστορικό και χωρίς τη φυσική εξέταση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lan J, Song Z, Miao X et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1215-6.
2. Yan Y, Chen H, Chen L et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther* 2020. <https://doi.org/10.1111/dth.13310>
3. Ferguson FJ, Street G, Cunningham L et al. Occupational Dermatology in the time of the Covid-19 pandemic: a report of experience from London and Manchester, United Kingdom. *Br J Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1111/bjd.19482>
4. H C Lee, C L Goh 'Occupational dermatoses from Personal Protective Equipment during the COVID-19 pandemic in the tropics - A Review'. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Sep 7. doi: 10.1111/jdv.16925 epub ahead of print
5. Elston DM. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1085-1086.
6. Lin P, Zhu S, Huang Y et al. Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Br J Dermatol* 2020; 183:190-192.
7. Unoki T, Tamoto M, Ouchi A, et al. Personal Protective Equipment Use by Healthcare Workers in Intensive Care Unit During the COVID-19 Pandemic in Japan: Comparative Analysis With the PPE-SAFE Survey. PPE-SAFE in Japan Project, International Exchange Committee, the Japan Society of Intensive Care Medicine. *Acute Med Surg.* 2020; 7(1):e584. doi: 10.1002/ams2.584. PMID: 33042559
8. Tabah A, Ramanan M, Laupland KB, et al; PPE-SAFE contributors. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey *J Crit Care* 2020; 59:70-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.06.005. Epub 2020 Jun 13.
9. Guardian T. Doctors, nurses, porters, volunteers: the UK health workers who have died from Covid-19 2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/16/doctors-nurses-porters-volunteers-the-uk-health-workers-who-have-died-from-covid-19> Available from.
10. M B Y Tang 1, Y H Leow, V Ng, D Koh, C L Goh. Latex sensitisation in healthcare workers in Singapore. 2005; 34 *Ann Acad Med Singap*

Αλληλεπικοινωνία: Σ. Γρηγορίου

Ι. Δραγούμν 5, 16121, Αθήνα

Τηλ.: 210 7265113

Fax: 210 7211122

Email: stamgreg@yahoo.gr

NEW

EVRYÀL®

HYALURONIC DERMAL FILLER



Ever Young with Hyaluronic Acid

Meet Evryal, a new generation of cross-linked hyaluronic acid fillers for the treatment of skin blemishes.



CARER PHARMACEUTICALS PC.
24 Lagoumitzi str. 17671, Athens
Tel.: 211 1097 232, 6943902544, 6944057075
www.carer.gr, www.evryal.com

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

Βηλατιδοεπιδιδώδεις Νόσοι/Οζώδες Ερύθημα/Κοκκιωματώδεις και Νεκρωβιτικές Δερματικές Νόσοι/Κνησμός και Κνήφη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ-ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φλεβικά Έλκη/Αγγειακοί Όγκοι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της Εγκυμοσύνης/Δερματικά Εξανθήματα Παιδικής Ηλικίας/Γηριατρική Δερματολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές Ψευδαισθήσεις/Προκλητές Δερματοπάθειες/Αφροδισιοφοβία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

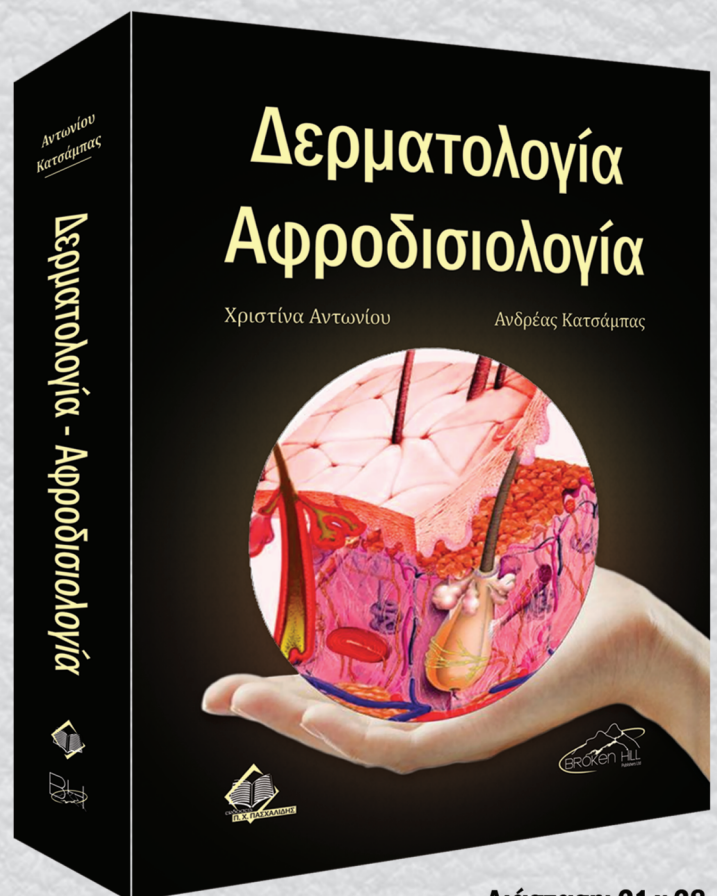
Lasers/Δερματικά Εμφυτεύματα/Βοτουλινική Τοξίνη/Χημική Απολέπιση/Λιποαναρρόφηση/Μεσοθεραπεία

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

BROKEN HILL
Publishers Ltd

ΕΡΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση

Πατσατσι Αικ.

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

Acquired Epidermolysis Bullosa

Patsatsi Aik.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση (**E**pi-dermolysis **B**ullosa **A**cquisita – **EBA**) είναι μια σπάνια υποεπιδερμική αυτοάνοση πομφολυγώδης δερματοπάθεια
- 2 κλινικές μορφές
- Τυπικά εμφανίζεται με πομφόλυγες σε σημεία τραυματισμού ή τριβής
- Χαρακτηριστική η εμφάνιση κεγχρίων μετά την αποδρομή των βλαβών
- Υπάρχει κυρίως σχέση με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σε λίγες περιπτώσεις με αιματολογικά κακοήθη νοσήματα ή συμπαγείς όγκους
- Για τη διάγνωση απαιτείται συνδυασμός κλινικών, ιστολογικών και ειδικών ανοσολογικών μεθόδων
- Διαφορική διάγνωση από πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, όψιμη δερματική πορφυρία, συγγενή δυστροφική πομφολυγώδη επιδερμόλυση, πεμφιγοειδές βλεννογόνων
- Σχετικά ανθεκτική στα θεραπευτικά σχήματα
- Προτιμώνται συνδυαστικές αγωγές με συστηματικά στεροειδή και δαψόνη ή κολχικίνη

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση (**E**pi-dermolysis **B**ullosa **A**cquisita – **EBA**) ανήκει στις υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. Είναι αρκετά σπάνια καθώς η επίπτωσή της υπολογίζεται μεταξύ 0,08 και 0,5 νέες περιπτώσεις ανά εκα-

τομμύριο πληθυσμού ανά έτος. Προσβάλλει τα δύο φύλα με την ίδια συχνότητα.^{1,2,3}

Σε περίπου 10% των ασθενών με EBA συνυπάρχει φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος Crohn συχνότερα ή ελκώδης κολίτιδα), άλλο αυτοάνοσο πομφολυγώδες νόσημα, θυρεοειδίτιδα, ψωρίαση και ρευματοειδής αρθρίτιδα.³

Στην περισσότερες περιπτώσεις η EBA εμφανίζεται σε ασθενή με γνωστό ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.⁴

Τέλος, υπάρχουν αναφορές σχετικά με τη συνύπαρξη αιματολογικών κακοθειών, καρκίνου μαστού, πνεύμονα ή θυρεοειδούς σε ασθενείς με EBA.⁵

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η EBA ανήκει στις υποεπιδερμικές αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, στο φάσμα του πεμφιγοειδούς (pemphigoid diseases). Στην EBA αναγνωρίζεται χαρακτηριστικά ως αντιγόνο – στόχος το κολλαγόνο VII, το οποίο αποτελεί βασικό συστατικό των συνδετικών ινιδίων των ημιδεσμοσωμάτων κάτω από το πυκνό πέταλο (lamina densa) της βασικής μεμβράνης του δέρματος και των βλεννογόνων. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 290 kDa. Τα ειδικά αυτοαντισώματα της νόσου στοχεύουν κυρίως τον NC1 επίτοπο του κολλαγόνου VII, είναι κυρίως IgG και λιγότερο IgA, IgM ή IgE. Μετά τη σύνδεση των αυτοαντισωμάτων στο στόχο τους προσελκύονται λευκοκύτταρα και ξεκινά η αντίδραση που οδηγεί στο διαχωρισμό των δύο πετάλων της βασικής

μεμβράνης και στην ιστολογική αποκόλληση επιδερμίδας και υποκείμενου χορίου.^{1,6}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η EBA μπορεί να εμφανισθεί με 2 κλινικές μορφές: τη μη φλεγμονώδη (mechanobullous) και τη φλεγμονώδη μορφή.^{1,6,7}

Η κλασική (πιο συχνή) μορφή EBA είναι η **μη φλεγμονώδης** (mechanobullous) που μπορεί να εμφανισθεί στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων ή σε σημεία τριβής ή τραυματισμού με τεταμένες πομφόλυγες, μετά την ύφεση των οποίων παρατηρείται υπό ή υπερμελάγχρωση, κεγχρία ή και ατροφικές ουλές. Η μορφή αυτή μιμείται κλινικά τη συγγενή δυστροφική πομφολυγώδη επιδερμόλυση ή την όψιμη δερματική πορφυρία. Μπορεί επίσης σε περίπου 20% των περιστατικών να παρατηρηθούν διαβρώσεις στο τριχωτό της κεφαλής, τον αυχένα και την ωμική ζώνη, που να ομοιάζουν κλινικά με Brunsting - Perry πεμφιγοειδές.^{1,6,7}

Η **φλεγμονώδης** μορφή χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες φυσαλίδες και πομφόλυγες σε παρατριμματικές περιοχές που υποχωρούν χωρίς να καταλείπουν ουλή και με ελάχιστα ή καθόλου κεγχρία. Αυτός ο φαινότυπος, και ιδιαίτερα όταν επεκταθεί με διάσπαρτες βλάβες στον κορμό ή και με βλεννογόνιες βλάβες μπορεί να μιμηθεί κλινικά πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ή αντίστοιχα πεμφιγοειδές των βλεννογόνων. Πριν τη χρήση των ειδικών διαγνωστικών τεστ περίπου 15% των περιπτώσεων EBA διαγιγνώσκονταν ως πομφολυγώδες πεμφιγοειδές.⁷

Η ύπαρξη κοινού ή κνιδωτικόμορφου ερυθήματος μεταξύ των βλαβών απαντάται συχνότερα στη φλεγμονώδη μορφή.¹

Για την κλινική διαφορική διάγνωση από το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, η ευθραυστότητα του δέρματος και η παρουσία πομφολύγων σε υγιές δέρμα, τα κεγχρία και η συμμετοχή του προσώπου και των εκτατικών επιφανειών των άκρων μπορούν να αποτελέσουν οδηγιά σημεία για την κλινική υποψία περισσότερο της EBA σε σχέση με το πεμφιγοειδές.⁸

Μπορεί, τέλος, να υπάρχει συνδυασμός βλαβών και των δύο κλινικών μορφών στον ίδιο ασθενή.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης των Αυτοάνοσων Πομφολυγώδων Νοσημάτων για τη διάγνωση της EBA απαιτούνται τα εξής κριτήρια:⁸

1. Κλινική εικόνα συμβατή με EBA
2. Ιστολογικά ευρήματα υποεπιδερμικής αποκόλλησης (προαιρετικό κριτήριο)
3. Θετικός άμεσος ανοσοφθορισμός από περιβλαβικό δέρμα με γραμμική εναπόθεση IgG, C3, IgA και/ή IgM κατά μήκος της βασικής μεμβράνης – εδώ είναι χαρακτηριστικό το μ -serration pattern στη μικροσκοπηση λεπτών τομών. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά η τεχνική διαχωρισμού των δυο πετάλων της βασικής μεμβράνης, τόσο στον άμεσο όσο και στον έμμεσο ανοσοφθορισμό (salt split skin test), η οποία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση, καθώς χαρακτηριστικά φθορίζει το **κάτω** πέταλο, αλλά δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση από το anti laminin 332 πεμφιγοειδές και το p200 πεμφιγοειδές.⁹ Ή και
4. Κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα κατά του κολλαγόνου VII με ELISA (υπάρχουν και οροαρνητικοί ασθενείς)

ΠΟΡΕΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη ύφεσης στην EBA είναι 9 μήνες. Η συνολική πρόγνωση της νόσου είναι καλή και οι περισσότεροι ασθενείς ζουν μια φυσιολογική ζωή με χαμηλή δόση φαρμάκου (συντήρηση).¹⁰

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η EBA είναι μια σπάνια νόσος και οι θεραπευτικές συστάσεις βασίζονται σε γνώμη ειδικών παρά σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες. Για την επιλογή του σχήματος, θα πρέπει να εκτιμάται αρχικά ή βαρύτητα της νόσου. Όλα τα φάρμακα, πλην της δαψόνης, θεωρούνται off label για τη θεραπεία της EBA.

Ήπιας και μέτριας βαρύτητας θεωρείται η νόσος όταν οι βλάβες εντοπίζονται μόνον στα άκρα, ενώ θεωρείται σοβαρή όταν προσβάλλει και βλεννογόνους (οφθαλμούς, λάρυγγα, φάρυγγα, οισοφάγο). Για την ήπια και μέτρια νόσο προτείνεται η χορήγηση συστηματικού στεροειδούς σε δόση 0,5 mg/kg ΒΣ σε συνδυασμό με δαψόνη 100-200 mg/ημερησίως ή κολχικίνη 0,5 – 1 mg/ημερησίως. Στη σοβαρή νόσο, όταν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στο παραπάνω σχήμα, προτείνονται οι ενδοφλεβίως χορηγούμενες ανοσοσφαιρίνες G (IVIG) (2 g/kg/μήνα σε 4–5 διαδοχικές εγχύσεις ή το μονοκλωνικό anti CD20 αντί-

σωμα rituximab (ένας κύκλος - 1 έγχυση του 1g ανά 2 εβδομάδες ή 4 εγχύσεις των 375 mg/m² επιφάνειας σώματος ανά εβδομάδα). Επίσης αναφέρεται η συνδυαστική χρήση και άλλων ανοσοτροποποιητικών/ ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως η αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφamide και μουκοφαινόλη.^{1,11}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(8):786-795.
2. Hübner F, Recke A, Zillikens D, et al. Prevalence and age distribution of pemphigus and Pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol* 2016; 136(12):2495.
3. Iwata H, Vorobyev A, Koga H, et al. Metaanalysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):153.
4. Reddy H, Shipman AR, Wojnarowska F. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(3):225-9.
5. Lombardo GA, Pilla MA, Benucci R, et al. Paraneoplastic Epidermolysis Bullosa Acquisita Associated with Thyroid Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(3):414-5.
6. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K, et al. Epidermolysis Bullosa Acquisita: from pathophysiology to novel therapeutic options. *J Invest Dermatol* 2016; 136(1):24-33.
7. Bađci IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2017; 16(5):445-55.
8. Prost-Squarcioni C, Caux F, Schmidt E, et al. International bullous diseases group: consensus on diagnostic criteria for epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 2018; 179(1):30-41.
9. Goyal N, Rao R, Sheno SD, et al. Epidermolysis bullosa acquisita and anti-p200 pemphigoid as major subepidermal autoimmune bullous diseases diagnosed by floor binding on indirect immunofluorescence microscopy using human salt-split skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83(5):550-5.
10. Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27:1204-13.
11. Prost-Squarcioni C, Caux F. Epidermolysis Bullosa Acquisita. In Murrell DF "Blistering Diseases, Clinical Features, Pathogenesis, Treatment", 2015, Springer Eds; ch 61:p 583-584.

Αθήνηλογραφία: Αικ. Πατσασή
apatsats@auth.gr

ΣΧΕΔΙΑΣΜΕΝΗ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ



ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

3 απαραίτητα κεραμίδια φυτικής
προέλευσης όμοια με αυτά του δέρματος



24 ΩΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

Τεχνολογία MVE για
σταδιακή απελευθέρωση
των συστατικών

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

NEO



Αφρίζον ενυδατικό λάδι καθαρισμού
με σκουαλάνιο και τριγλυκερίδια

ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ
ΤΗΣ ΥΓΡΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ
ΔΕΝ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΙ ΤΟΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ

ΕΠΑΝΟΡΘΩΝΕΙ ΤΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ
ΕΝΙΣΧΥΕΙ ΤΗΝ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ
ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΣΕ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η χρήση των ανθελονοσιακών φαρμάκων στη δερματολογία

Τσιόγκα Αικ.
Κοντοχριστόπουλος Γ.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

Περίληψη

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα βρίσκουν εφαρμογή στην αντιμετώπιση μιας πληθώρας φλεγμονωδών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων και πολλών δερματικών νόσων, εδώ και πάνω από 70 χρόνια. Εκτός από την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους ειδικά στο δερματικό ερυθηματώδη λύκο, που αποτελεί και την μοναδική δερματολογική νόσο, για την οποία τα φάρμακα αυτά έχουν λάβει επίσημη έγκριση, χαρακτηρίζονται και από πολύ ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες μπορούν ως επί το πλείστον να προληφθούν με τη σωστή προσαρμογή της ημερήσιας δόσης τους στο σωματικό βάρος του ασθενούς. Στο παρόν άρθρο γίνεται μία ανασκόπηση των ενδείξεων χορήγησης των ανθελονοσιακών φαρμάκων στη δερματολογία, ενώ παράλληλα συνοψίζονται και τα νεότερα δεδομένα που αφορούν στη σωστή χορήγησή τους αλλιά και στην παρακολούθηση της θεραπείας.

The Use of Antimalarial Drugs in Dermatology

Tsiogka Aik., Kontochristopoulos G.

Summary

Antimalarial drugs have been used for the treatment of a variety of inflammatory diseases, also in the field of dermatology, for over 70 years. In addition to their proven effectiveness especially in lupus erythematosus, the only dermatological disease for which these drugs have gained official approval, they are also characterized by a favorable safety profile, since their adverse events can be largely prevented after adjustment of the daily dose to patient's body weight. This article reviews the indications for the administration of antimalarial drugs in dermatology and summarizes updated screening and monitoring guidelines.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΑΣ • Ανθελονοσιακά φάρμακα, χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, κινίνη, κινακρίνη, συστηματική θεραπεία

KEY WORDS • Antimalarial drugs, chloroquine, hydroxychloroquine, quinine, quinacrine, systemic treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κινίνη αποτελεί ένα φυσικό αλκαλοειδές που απομονώθηκε τον 17^ο αιώνα από το φλοιό των δένδρων του είδους κιγχόνη (*Cinchona succirubra*) στη

Νότια Αμερική και, λόγω των αντιπυρετικών της ιδιοτήτων, αποτέλεσε τον πρώτο φυσικό ανθελονοσιακό παράγοντα. Η παραγωγή συνθετικών ανθελονοσιακών ξεκίνησε το 1930, με την κινακρίνη να αντικαθιστά την κινίνη στην ανθελονοσιακή προφύλαξη των

στρατιωτών κατά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, ενώ το 1934 παρήχθη η χλωροκίνη και το 1950 το υδροξυλιωμένο ανάλογό της, η υδροξυχλωροκίνη.^{1,2} Παρά τις αναφορές σχετικά με την επιτυχή χρήση παλαιότερων ανθελονοσιακών φαρμάκων στο δισκοειδή ερυθρηματώδη λύκο (ΔΕΛ), η χρησιμότητά τους αναγνωρίστηκε ευρέως μετά τη δημοσίευση του Page το 1951 στο περιοδικό Lancet, η οποία παρουσίασε την αποτελεσματικότητα της κινακρίνης στον ΔΕΛ.³ Έκτοτε, τα ανθελονοσιακά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία πολλών μη μολυσματικών, φλεγμονωδών ασθενειών.

Τα τρία κύρια ανθελονοσιακά φάρμακα που έχουν φανερί αποτελεσματικά σε μια πληθώρα δερματικών παθήσεων είναι η κινακρίνη (αλλιώς μεπακρίνη), η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη. Παρόλα αυτά, η χρήση της κινακρίνης έχει απαγορευτεί σε αρκετές χώρες, λόγω αναφορών για αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης απλαστικής αναιμίας. Επομένως η χλωροκίνη και κυρίως η υδροξυχλωροκίνη είναι τα δύο ανθελονοσιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη δερματολογία σήμερα και στα οποία θα εστιάσει το παρόν άρθρο.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα είναι αδύναμες βάσεις που μπορούν με ευκολία να διασχίσουν κυτταρικές μεμβράνες και να συσσωρευτούν σε όξινα κυτταροπλασματικά κυστίδια (λυσοσώματα ή ενδοσώματα) οδηγώντας σε αύξηση του pH τους. Αυτή τους η ιδιότητα, η οποία τα κατατάσσει στην ομάδα των λυσοσωμοτροπικών φαρμάκων, φαίνεται να αποτελεί τον βασικότερο μηχανισμό δράσης τους, παρεμβαίνοντας σε οδούς της φλεγμονής, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην ενζυμική δραστηριότητα.^{1,4} Συνολικά οι πολλές, διαφορετικές δράσεις των ανθελονοσιακών φαρμάκων, οι οποίες είναι παρόμοιες για τη χλωροκίνη και την υδροξυχλωροκίνη, παρουσιάζονται στον πίνακα 1.^{2,5}

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα είναι υδατοδιαλυτά, απορροφώνται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα και επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 8-12 ωρών. Χαρακτηριστικό τους είναι η ευρεία κατανομή τους στους ιστούς, κυρίως στον σπλήνα και ακολούθως σε ήπαρ, νεφρούς, πνεύμο-

νες, καρδιά, μύες και εγκέφαλο, όπου μπορεί να παρουσιάζουν 200-20.000 φορές πιο υψηλές συγκεντρώσεις από τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Υψηλές συγκεντρώσεις τους παρατηρούνται, επίσης, και σε κύτταρα του δέρματος (100-200 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση από το πλάσμα) και του αμφιβληστροειδούς που περιέχουν μελανίνη.⁵⁻⁷ Παράλληλα συσσωρεύονται και σε κύτταρα του αίματος, όπως αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα και ερυθροκύτταρα, σε συγκέντρωση 3-10 φορές μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος, επομένως για τη μέτρηση της συγκέντρωσής τους κατά την παρακολούθηση και εκτίμηση του κλινικού αποτελέσματος θα πρέπει να λαμβάνεται συνολικό αίμα και όχι πλάσμα, όπως περιγράφεται και παρακάτω.²

Και τα δύο φάρμακα μεταβολίζονται σε ενεργούς μεταβολίτες στο ήπαρ μέσω ενζύμων του κυτοχρώματος p450, οδηγώντας στην παραγωγή των ενεργών μεταβολιτών τους. Η απέκκρισή τους γίνεται σε ποσοστό 45-50% από τους νεφρούς, 20% από το γαστρεντερικό σωλήνα και 5% από το δέρμα, ενώ η οξינוποίηση των ούρων μπορεί να αυξήσει τη νεφρική τους αποβολή.⁵ Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους εξαρτάται κυρίως από τον μεγάλο όγκο κατανομής τους στους ιστούς, παρά από τον ρυθμό απέκκρισής τους, επομένως η αποτελεσματικότητά της αιμοδιύλισης σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι αμφιλεγόμενη. Η απέκκριση των φαρμάκων γίνεται αρχικά σε μία οξεία φάση, ακολουθούμενη από μία βραδεία και αντιστοίχως ο χρόνος ημίσειας ζωής τους κυμαίνεται από 3 ημέρες (οξεία φάση) έως 50 ημέρες (βραδεία φάση).⁸ Παρόλα αυτά μπορεί να παραμείνουν αποθηκευμένα στους ιστούς για πολλούς μήνες ή και χρόνια μετά τη διακοπή τους.¹

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, η συνιστώμενη ημερήσια δόση της υδροξυχλωροκίνης δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 6,5mg/kg ιδανικού βάρους σώματος (ΣΒ) [υπολογίζεται για άνδρες ως: (ύψος σε cm - 100) - 10% και για γυναίκες ως: (ύψος σε cm - 100) - 15%] ή τα 400mg ημερησίως.⁹ Ο υπολογισμός της δοσολογίας με βάση το ιδανικό ΣΒ βασίζεται στο ότι τα ανθελονοσιακά φάρμακα δεν συσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό και επομένως η ποσότητα του φαρμάκου υπολογισμένη σύμφωνα με το πραγματικό ΣΒ θα αύξανε πιθανώς την συσσώρευση του φαρμάκου στους υπόλοιπους ιστούς, ιδιαίτερα στον αμφιβληστροειδή.^{6,10} Οι νεότερες οδηγίες, παρόλα

Πίνακας 1	Μηχανισμός δράσης ανθελονοσιακών φαρμάκων		
	Είδος δράσης	Τρόπος δράσης	Αποτέλεσμα
	Ανοσοτροποποιητική	Αναστολή αναγνώρισης αυτοαντιγόνων Σύνδεση με DNA Μείωση ενεργοποίησης αυτοαντιδραστικών CD4 ⁺ T λεμφ. Μείωση παραγωγής κυτταροκινών από T λεμφ. & μακροφάγα Απομόνωση τμημάτων κυτταρικών μεμβρανών	Μείωση αντιγονοπαρουσίασης Αναστολή των anti-DNA αντισωμάτων Μείωση των μεμβρανικών υποδοχέων κατά 50% → μειωμένη αναταπόκριση σε μιτογόνα ερεθίσματα
	Αντιφλεγμονώδης	Αναστολή φωσφολιπάσης A2 και C Μείωση παραγωγής IL1β, IL6, IL8 και TNFα Αναστολή μαστοκυττάρων Αναστολή μονοπατιού TLR-9	Μείωση σύνθεσης PGs Μείωση λευκοτριενίων και ισταμίνης Μείωση ενεργοποίησης συγγενούς και επίκτητης ανοσιακής απάντησης
	Φωτοπροστατευτική	Απορρόφηση UV ακτινοβολίας (?) Μείωση UV-επαγόμενης φλεγμονώδους αντίδρασης	
	Αντιπολλαπλασιαστική	Αλληλεπίδραση με πρωτεϊνοσύνθεση Προαγωγή ευαισθησίας σε χημειοθεραπεία Αναστολή κυτταρικής ανάπτυξης ή/και θανάτου Πρόληψη μεταλλάξεων σε κύτταρα με υψηλή μιτογόνο ικανότητα	Μείωση σύνθεσης DNA/RNA
	Αντιϊική	Διαταραχή πρωτεϊνοσύνθεσης, μεταφοράς και διεξόδου ιών σε ενδοσώματα	Αναστολή HIV, SARS, Coronavirus, Influenza
	Αντιπηκτική	Μείωση συσσώρευσης αιμοπεταλίων Μείωση σχηματισμού συμπλεγμάτων με την β2-γλυκοπρωτεΐνη	
	Μεταβολική	Μείωση επιπέδων CHOL/TGL/LDL Σχηματισμός συμπλόκων με πορφυρίνες Μείωση υδροξυλίωσης Βιταμίνης D	Αύξηση απέκκρισης πορφυρινών Μείωση 1,25-υδροξυ-βιταμίνης D

αυτά, συγκλίνουν στην σύσταση για χορήγηση του φαρμάκου έως τη μέγιστη ημερήσια δόση των 5mg/kg πραγματικού ΣΒ, η οποία φάνηκε να είναι ασφαλής, ιδιαίτερα για αδύνατους ασθενείς με πραγματικό ΣΒ χαμηλότερο του ιδανικού ΣΒ.^{11,12} Αναμένοντας τη συλλογή περισσότερων δεδομένων για τους παχύσαρκους ασθενείς, μπορεί να θεωρηθεί ιδανικός ο υπολογισμός και των δύο δόσεων, 6,5mg/kg ιδανικού ΣΒ και 5mg/kg πραγματικού ΣΒ, και η χορήγηση της μικρότερης από αυτές, με μέγιστη τα 400mg ημερησίως.¹⁰ Όσον αφορά στη χλωροκίνη, η μέγιστη ημερήσια δόση της δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 4mg/kg ιδανικού ΣΒ. Η δοσολογία και των δύο φαρ-

μάκων θα πρέπει να μειώνεται σε σημαντική νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια λόγω του κινδύνου τοξικότητας.

Συνήθως, η θεραπεία έναρξης συνιστάται από 400mg υδροξυχλωροκίνης, ενώ μετά από τον έλεγχο της νόσου μπορεί να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης κατά 25% κάθε 3-6 μήνες μέχρι τα 200mg, ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα υποτροπών.^{6,13} Σε περίπτωση που δοθεί χλωροκίνη, τότε αυτή χορηγείται στα 250-500 mg ημερησίως. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής των φαρμάκων, μπορούν να χορηγηθούν εναλλασσόμενες δόσεις για την επίτευξη της επιθυμητής δοσολογίας (για παράδειγμα

εναλλαγή 400mg και 200mg υδροξυχλωροκίνης για επίτευξη δόσης 300 mg/ημερησίως).¹¹ Σταθερά επίπεδα των φαρμάκων και επομένως μέγιστη κλινική ανταπόκριση παρουσιάζονται 4 εβδομάδες μετά την έναρξη χλωροκίνης και 6 μήνες μετά την έναρξη υδροξυχλωροκίνης.^{6,14,15} Εάν ο ασθενής εμφανίσει μια ήπια ανεπιθύμητη ενέργεια, τότε μπορεί να συσταθεί διακοπή του φαρμάκου για 72 ώρες και στη συνέχεια επανέναρξή του στο 50% της αρχικής δόσολογίας (διαιρεμένο σε δύο ημερήσιες δόσεις). Εφόσον η χαμηλή δόση γίνει ανεκτή, μπορεί να ακολουθήσει εκ νέου αύξησή της μετά από 4 εβδομάδες.⁶

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι κλινικές εφαρμογές των ανθελονοσιακών φαρμάκων στη δερματολογία είναι πολλές και μπορούν να διακριθούν αδρά σε αυτές, όπου τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής και σε αυτές, όπου χορηγούνται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής ή όπου έχουν φανεί αποτελεσματικά σε μεμονωμένα κλινικά περιστατικά σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Πίνακας 2).^{1,2,5,9} Από το σύνολο όλων αυτών των παθήσεων, τα ανθελονοσιακά είναι εντετακμένα μόνο για τις δερματικές εκδηλώσεις του ερυθρηματώδους λύκου, ενώ για τις υπόλοιπες ενδείξεις

οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την off label χορήγησή τους.

Ανθελονοσιακά ως θεραπεία πρώτης γραμμής

Συστηματικός και δερματικός ερυθρηματώδης λύκος

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα παρουσιάζουν 65-70% αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του ΔΕΛ, συμπεριλαμβανομένης της οξείας, υποξείας και χρόνιας μορφής του.^{5,9} Μία μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητάς τους σε διαφορετικές μορφές ΔΕΛ ανέδειξε σημαντικά υψηλότερη ανταπόκριση του οξέος ΔΕΛ σε σχέση με τον υποξύ και τον χρόνια, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσίασε ο χειμετώδης (31%) και τα υψηλότερα ο επηρμένος ΔΕΛ (91%).^{16,17} Επίσης, τα ανθελονοσιακά φάρμακα έχουν φανεί αποτελεσματικά στις δερματικές εκδηλώσεις του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου (ΣΕΛ), όπως δισκοειδείς βλάβες, ερύθημα, φωτοευαισθησία, έλκη βλεννογόνων και αλωπεκία, ενώ παράλληλα έχουν θετική επίδραση και σε συστηματικά συμπτώματα του ΣΕΛ, όπως χρόνια κόπωση, αρθραλγίες, μυαλγίες και ορογονίτιδα.^{18,19} Λόγω της ανυθρομβωτικής τους δράσης θεωρούνται καρδιοπροστατευτικά σε ασθενείς με λύκο και αρτηριοπάθεια λόγω χρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών ή και σε αυτούς που έχουν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Σε ασθενείς με ΔΕΛ η θεραπεία μπορεί να προ-

Πίνακας 2	Δερματολογικές ενδείξεις θεραπείας με ανθελονοσιακά φάρμακα	
	Θεραπεία πρώτης γραμμής	
	Ερυθρηματώδης λύκος	Συστηματικός, δερματικός
	Όψιμη δερματική πορφυρία	
	Χρόνια αφθώδης στοματίτιδα	
	Δικτυωτή ερυθρηματώδης βλεννίνωση (σύνδρομο REM)	
	Άλλες δερματολογικές ενδείξεις	
	Δερματομυοσίτιδα	
	Κοκκιωματώδεις νόσοι	Σαρκοειδωση, γενικευμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα, κοκκιωματώδης χειλίτιδα, λιποειδική νεκροβίωση
	Φωτοδερματίτιδες	Πολύμορφο εκ φωτός εξάνθημα, λεμφοκυτταρική διήθηση Jessner, πλιακή κνίδωση, χρόνια ακτινική δερματίτιδα, ακτινικός ομαλός λειχήνας
	Υποδερματίτιδες	Υποδερματίτιδα λύκου, μορφέα, πωσινοφιλική περιτονίτιδα, οζώδες ερύθημα
	Διάφορα	Ομαλός λειχήνας, θυλακικός λειχήνας, πρόσθια ινωτική αλωπεκία, γυροειδής αλωπεκία, σύνδρομο Sjögren, κνιδωτική αγγειίτιδα

σαρμιοστεί στην βαρύτητα των κλινικών ευρημάτων, με αύξηση της δόσης στους καλοκαιρινούς μήνες, όπου η ηλιοφάνεια μπορεί να οδηγεί σε εξάρσεις της νόσου.⁹ Λόγω της καλύτερης ανεκτικότητας, η υδροξυχλωροκίνη αποτελεί συνήθως φάρμακο πρώτης εκλογής στη θεραπεία του ΔΕΛ, με εξαίρεση τις πολύ βαριές περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία κλινική ανταπόκριση, όπου και προτιμάται η χλωροκίνη (δραστική σε έναν μήνα) ή η χρήση τοπικών ή ενδοβλαβικών κορτικοστεροειδών.⁶

Όψιμη δερματική πορφύρα

Η θεραπεία εκλογής της όψιμης δερματικής πορφύρας είναι η φλεβοτομή για την απομάκρυνση του πλεονάζοντος σιδήρου. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή όπου η φλεβοτομή αντενδείκνυται, μπορούν να δοκιμαστούν τα ανθελονοσιακά φάρμακα. Ο μηχανισμός δράσης τους σε αυτή τη νόσο δεν είναι ακριβώς καθορισμένος, παρόλα αυτά πιθανότερη θεωρείται η αλληλεπίδρασή τους με τις πορφυρίνες που βρίσκονται αποθηκευμένες στα λυσοσώματα του ήπατος, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και απελευθέρωσή τους στο πλάσμα καθώς και αύξηση της απέκκρισης της ουροπορφυρίνης ταυτόχρονα με την απέκκριση του σιδήρου στα ούρα.^{6,20} Βάσει αυτού, μπορεί να εξηγηθεί η παρατήρηση οξείας, παροδικής επιδείνωσης της ηπατικής νόσου (ή πρωτοεμφάνιση μιας υποκλινικής νόσου) καθώς και της φωτοευαισθησίας μετά από έναρξη υψηλών δόσεων ανθελονοσιακών, που ακολουθείται, όμως, από απέκκριση των πορφυρινών και σταθερή ανταπόκριση.

Για την αποφυγή αυτού του είδους πορφυρικής κρίσης η δοσολογία των ανθελονοσιακών στην αντιμετώπιση αυτής της νόσου θα πρέπει να είναι πολύ χαμηλή, με σύσταση για 100mg υδροξυχλωροκίνης ή 125mg χλωροκίνης μόνο δύο φορές εβδομαδιαίως.²¹ Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.² Μάλιστα, σε μία μελέτη έχει φανεί πως η υδροξυχλωροκίνη (100mg δύο φορές εβδομαδιαίως) είναι το ίδιο αποτελεσματική με την φλεβοτομή.²² Σε ασθενείς με υπεργαμμασφαιριναιμία ή αυξημένα επίπεδα σιδήρου πλάσματος μπορεί να συστηθεί συνδυασμός φλεβοτομής (κάθε 4 εβδομάδες) με χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη.²

Χρόνια ελκωτική στοματίτιδα

Πρόκειται για μια σπάνια αυτοάνοση νόσο που εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας και μοιάζει κλινικά και ιστολογικά με τον ελκωτικό

ομαλό λειχήνα. Παθογενετικά, η νόσος οφείλεται στη δράση αντιπυρηνικών αυτοαντισωμάτων έναντι της πυρηνικής πρωτεΐνης ΔΝρ63α (70kDa) των επιθηλιακών κυττάρων της βασικής στιβάδας.²³ Χαρακτηριστικό της είναι ότι δεν ανταποκρίνεται στα τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή αλλά πολύ καλά στα ανθελονοσιακά φάρμακα.^{9,24}

Δικτυωτή ερυθηματώδης βλεννίωση (σύνδρομο REM)

Τα ανθελονοσιακά είναι η θεραπεία επιλογής στο σύνδρομο REM. Η υδροξυχλωροκίνη σε δόση 200–400 mg/ημέρα έδειξε καλά ποσοστά ύφεσης εντός 1-2 μηνών παρότι οι υποτροπές είναι συχνές. Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές με ποικίλα αποτελέσματα περιλαμβάνουν: τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη, αντιισταμινικά, τετρακυκλίνη, τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, UVA-1 και pulsed-dye laser.²⁵

Άλλες δερματολογικές ενδείξεις

Δερματομυοσίτιδα

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της δερματομυοσίτιδας με σημαντική προσβολή του δέρματος που δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή ή σε περιπτώσεις δερματομυοσίτιδας χωρίς μυϊκή προσβολή. Έχει αποδειχθεί ότι η χλωροκίνη ή η υδροξυχλωροκίνη βελτιώνουν τις δερματικές εκδηλώσεις σε ποσοστό 40-75% ενώ, επίσης, βελτιώνουν τη μυϊκή αδυναμία σε συνδυασμό με από του στόματος κορτικοστεροειδή.^{2,26,27} Η συνιστώμενη δοσολογία είναι παρόμοια με αυτή που χορηγείται για τον ΔΕΛ. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι ασθενείς με δερματομυοσίτιδα έχουν υψηλότερο κίνδυνο δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λήψη ανθελονοσιακών φαρμάκων σε σχέση με άλλες νόσους, όπως ο ΔΕΛ.²⁸

Σαρκοείδωση

Περίπου το 35% των ασθενών με σαρκοείδωση έχουν δερματική προσβολή.² Ενώ τα συστηματικά ή/και τοπικά και ενδοβλαβικά κορτικοστεροειδή αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής, τα ανθελονοσιακά φάρμακα έχουν φανεί αποτελεσματικά τόσο για τη δερματική νόσο όσο και για την πνευμονική προσβολή και συγκεκριμένες ακόμα συστηματικές επιπλοκές.^{9,29} Οι ενδείξεις για χορήγηση χλωροκίνης ή υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με σαρκοείδωση είναι: χρόνιες παραμορφωτικές δερματικές αλλοιώσεις, προοδευτικά επιδεινούμενες εξωδερματι-

κές αλλοιώσεις σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ανοσοενσχυτική θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή καθώς και εμμένουσα σαρκοείδωση του νευρικού συστήματος παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.² Ακόμα και η υπερασβεστιαμία στα πλαίσια σαρκοείδωσης (σε αντίθεση με τη συσχετιζόμενη με λέμφωμα Β-κυττάρων) έχει δείξει βελτίωση μετά τη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη.³⁰

Γενικευμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα

Παρότι τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των ανθελονοσιακών στο δακτυλιοειδές κοκκίωμα πηγάζουν από μεμονωμένα κλινικά περιστατικά, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 10 μελετών (συνολικά 49 περιστατικά) ανέδειξε ότι τα ανθελονοσιακά φάρμακα μπορεί να είναι αποτελεσματικά και καλά ανεκτά σε ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή νόσο, σε ενήλικες και παιδιά, παρουσιάζοντας συνολική αποτελεσματικότητα της τάξεως του 79,6%. Ακόμα και περιπτώσεις που παρουσίασαν υποτροπή μετά τη μείωση της δόσης, μπόρεσαν να ανταποκριθούν με τη συνέχιση της δόσης συντήρησης. Μεταξύ των δύο φαρμάκων, η χλωροκίνη φάνηκε να υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με την υδροξυχλωροκίνη (100% και 71,4%, αντίστοιχα).³¹

Φωτοδερματίτιδες

Όπως στη δερματομυοσίτιδα, έτσι και σε άλλες νόσους που επιδεινώνονται από την ηλιακή ακτινοβολία έχουν δοκιμαστεί τα ανθελονοσιακά φάρμακα, λόγω της ηλιοπροστατευτικής τους δράσης.³²

Παρόλο που η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη δεν αποτελούν θεραπεία εκλογής για ασθενείς με πολύμορφο εκ φωτός εξάνθημα, έχει φανεί ότι μπόρεσαν να βελτιώσουν την ανοχή στο ηλιακό φως παρότι δε βελτίωσαν σε μεγάλο βαθμό την κλινική εικόνα.^{9,33,34} Συνεπώς, η θεραπεία για παράδειγμα με 400mg υδροξυχλωροκίνης κάποιες μέρες πριν από σοβαρή έκθεση στον ήλιο ακολουθούμενη από μείωση στα 200mg ημερησίως μπορεί να συσταθεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, αποτυχία τοπικών κορτικοστεροειδών, δυσκολία εφαρμογής της ηλιοπροστασίας ή αδυναμία εφαρμογής φωτοθεραπείας (hardening).²

Λόγω του ότι υπάρχουν μόνο μερικά κλινικά περιστατικά ανταπόκρισης ασθενών με ηλιακή κνίδωση στα ανθελονοσιακά, η θεραπεία αυτή μπορεί να δοκιμαστεί μόνο σε περιπτώσεις που αποτυγχάνουν οι άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως αντιισταμινικά, φωτοθεραπεία, φωτοχημειοθεραπεία και πλασμαφαίρεση.¹

Υποδερματίτιδα – μορφέα – εοσινοφιλική περιτονίτιδα

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη 84 ασθενών με μορφέα ανέδειξε 81% ανταπόκριση στην υδροξυχλωροκίνη (πλήρως ή >50%) η οποία αφορούσε όλους τους τύπους της νόσου, ακόμα και της γενικευμένης, παρότι η κατά πλάκας μορφή παρουσίασε τη μεγαλύτερη βελτίωση. Ο μέσος χρόνος για εμφάνιση βελτίωσης ήταν 4 μήνες και ο μέσος χρόνος για μέγιστη βελτίωση 12 μήνες.³⁵ Όσον αφορά στην εοσινοφιλική περιτονίτιδα, μια αναδρομική μελέτη 16 ασθενών ανέδειξε πιθανό όφελος από την υδροξυχλωροκίνη, παρότι αυτή η θεραπεία δεν υπερτερούσε των κορτικοστεροειδών.³⁶ Η χρήση υδροξυχλωροκίνης έχει αναφερθεί επίσης ότι είναι αποτελεσματική στο χρόνιο οζώδες ερύθημα.³⁷ Επίσης, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τα ανθελονοσιακά είναι αποτελεσματικά στον υποδερματίτιδα του λύκου, αλλά η αποτελεσματικότητά τους σε άλλες μορφές υποδερματίτιδας πρέπει να αξιολογηθεί σε περαιτέρω μελέτες.²

Γυροειδής αλωπεκία

Η υδροξυχλωροκίνη έχει δείξει 55.6% κλινική βελτίωση σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη εννιά παιδιών με γυροειδή αλωπεκία, παρόλο που μια άλλη μελέτη οκτώ παιδιών με εκτεταμένη γυροειδή αλωπεκία δεν είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^{38,39} Παρότι μερικοί ασθενείς φαίνεται ότι μπορεί να ανταποκρίνονται, μεγαλύτερες συγκριτικές μελέτες πρέπει να διενεργηθούν για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των ανθελονοσιακών σε αυτή τη νόσο.

Ομαλός λειχήνας

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα έχουν φανεί αποτελεσματικά σε περιπτώσεις ομαλού λειχήνα της στοματικής κοιλότητας, λόγω των ανοσοτροποποιητικών τους ιδιοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Επομένως μπορούν να συσταθούν σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή.^{1,40,41} Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη ασθενών με ελκωτικό ομαλό λειχήνα στις στοματικής κοιλότητας ανέδειξε 81% ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη 400mg/ημέρα, επιβεβαιώνοντας αποτελέσματα αντίστοιχων προηγούμενων μελετών.⁴² Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης συνέστησαν αλλαγή της θεραπείας εάν δεν παρουσιαστεί κλινική ανταπόκριση σε 2-4 μήνες. Παρόμοια αποτελεσματικότητα έχει φανεί και στον ομαλό λειχήνα γεννητικών οργάνων.⁴³

Πολλά στοιχεία για τη χρησιμότητα της υδροξυκλωροκίνης στο δερματικό ομαλό λειχήνα εκλείπουν. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την υδροξυκλωροκίνη με τη γκριζεοφουλβίνη ανέδειξε 70% αποτελεσματικότητα στους ασθενείς που λάμβαναν υδροξυκλωροκίνη σε σχέση με 42% αποτελεσματικότητα σε αυτούς υπό γκριζεοφουλβίνη.⁴⁴

Θυλακικός λειχήνας – πρόσθια ινωτική αλωπεκία

Μια πρόσφατη μελέτη περιέγραψε μια σειρά 23 ασθενών με θυλακικό λειχήνα, από τους οποίους 14 (61%) εμφάνισαν πλήρη και άλλοι δύο (9%) έδειξαν μερική ανταπόκριση στην υδροξυκλωροκίνη.⁴⁵ Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ποσοστά απόκρισης (μερικής και πλήρους) μεταξύ 41% και 83%, ενώ υπάρχουν και μελέτες που ανέδειξαν ελάχιστη ή καμία ανταπόκριση στα ανθελονοσιακά.^{45,46} Σε μια συγκριτική μελέτη, η μεθοτρεξάτη και η υδροξυκλωροκίνη φάνηκαν εξίσου αποτελεσματικά, ωστόσο, η μεθοτρεξάτη ήταν πιο αποτελεσματική στη βελτίωση του κνησμού, του ερυθήματος και της περιθυλακικής απολέπισης και υπερκεράτωσης.⁴⁷

Η πρόσθια ινωτική αλωπεκία θεωρείται παραλλαγή του θυλακικού λειχήνα. Οι συγγραφείς μιας πρόσφατης βιβλιογραφικής ανασκόπησης πρότειναν τη χορήγηση υδροξυκλωροκίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από φιναστερίδη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άτομα με αξιόποστη ανιούλληψη. Αυτή η σύσταση βασίστηκε σε δεδομένα

προηγούμενων αναφορών που έχουν αναδείξει συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (σταθεροποίηση ή βελτίωση της νόσου) 72% για την υδροξυκλωροκίνη και 70% για τους αναστολείς της 5-άλφα ρεδοουκτάσης.⁴⁸

Κνιδωτική αγγειίτιδα

Η υδροξυκλωροκίνη είναι ένας από τους πολλούς θεραπευτικούς παράγοντες που μπορούν να χορηγηθούν για τη διαχείριση της κνιδωτικής αγγειίτιδας, παρότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι πιθανό να χρειαστούν από του στόματος κορτικοστεροειδή για τον έλεγχο των εξάρσεων της νόσου.⁴⁹

Σύνδρομο Sjögren

Έχει φανεί ότι η θεραπεία με ανθελονοσιακά μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του οφθαλμικού πόνου, της ξηροφθαλμίας, της ακεραιότητα του κερατοειδούς αλλά και της ξηροστομίας σε κάποιους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren. Οι διαφορές στο βαθμό βελτίωσης μεταξύ των ασθενών πιθανώς και να οφείλονται στα διαφορετικά στάδια έναρξης της θεραπείας (καλύτερη ανταπόκριση σε αρχική-φλεγμονώδη νόσο παρά σε εγκατεστημένη).²

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) των ανθελονοσιακών φαρμάκων ενώ παρακάτω αναλύονται οι κυριότερες από αυ-

Πίνακας 3	Ανεπιθύμητες ενέργειες ανθελονοσιακών φαρμάκων	
	Όργανο/Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Γαστρεντερικό σύστημα	Ναυτία, κράμπες, διάρροια, τενεσμός, ανορεξία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τρανσαμινασαιμία
	Οφθαλμοί	Εναποθέσεις κερατοειδούς, αμφιβλυστροειδοπάθεια, οίδημα κερατοειδούς
	ΩΡΛ	Τίγγος, εμβοές, κώφωση
	Δέρμα	Εξάνθημα, αλλεργική αντίδραση (έως σοβαρές αποφολιδωτικές αλλεργικές αντιδράσεις), υπερμελάγχρωση, γκριζάρισμα τριχών, αλωπεκία, κνησμός, φωτοευαισθησία, ψωρίαση
	Νευρομυϊκό σύστημα	Μυοπάθεια, νευρομυοπάθεια, διαταραχές συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου, κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, επιληπτικοί σπασμοί, μείωση αντανάκλαστικών
	Ψυχιατρικές διαταραχές	Αγχώδεις διαταραχές, ψύχωση
	Καρδιαγγειακό σύστημα	Παράταση QT, αρρυθμίες, καρδιομυοπάθεια, υπόταση, συγκοπή
	Αιμοποιητικό σύστημα	Θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, απλασική αναιμία, αιμολυτική αναιμία (σε έλλειψη G6PD)
	Μεταβολισμός	Υπογλυκαιμία, πορφυρική κρίση

τές που σχετίζονται με την καθημερινή κλινική πράξη.^{1,2,5,9,11} Γενικά, αποτελούν αρκετά ανεκτά φάρμακα όταν χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, ενώ, συγκριτικά, η υδροξυκλωροκίνη είναι πολύ λιγότερο τοξική από την κλωροκίνη, γι' αυτό και συνήθως προτιμάται.

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι οφθαλμικές ΑΕ των ανθελονοσιακών φαρμάκων είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας εκτός από την αμφιβλοπυροειδοπάθεια.

Το 90% των ασθενών που λαμβάνουν κλωροκίνη μπορεί να αναπτύξουν εναποθέσεις του φαρμάκου στον κερατοειδή, οι οποίες στην πλειοψηφία τους είναι ασυμπτωματικές, ενώ σε μερικούς ασθενείς μπορεί να εκδηλωθούν ως φωτοφοβία ή εμφάνιση άλγους από φώτα. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ χαμηλότερο (0-10%) σε ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυκλωροκίνη, και μόνο όταν οι δόσεις αυτής υπερβαίνουν τη συνιστώμενη ημερήσια δόση.⁶ Δεδομένου ότι η οπτική οξύτητα παραμένει ανέπαφη, οι εναποθέσεις αυτές είναι εντελώς αναστρέψιμες 1,5-2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και δε σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση αμφιβλοπυροειδοπάθειας, δεν υπάρχει επείγων λόγος για την πρόωπη διακοπή της θεραπείας αλλά συνιστάται πιο τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος.

Η πιο σημαντική οφθαλμική ΑΕ των ανθελονοσιακών είναι η αμφιβλοπυροειδοπάθεια, η οποία αποτελεί απόλυτη αντένδειξη συνέχισης θεραπείας. Ο μηχανισμός πρόκλησής της δεν είναι ακριβώς καθορισμένος, αλλά θεωρείται ότι το φάρμακο που συσσωρεύεται στη μελανίνη είτε δρα απευθείας τοξικά ή μπορεί να μειώνει την αντιοξειδωτική ικανότητα της συνδεδεμένης μελανίνης.¹¹ Στα αρχικά της στάδια χαρακτηρίζεται από αλλαγές στο οπτικό πεδίο ή

τη βυθοσκόπηση χωρίς απώλεια όρασης, γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα διενέργειας τακτικού οφθαλμολογικού ελέγχου καθώς σε αυτό το στάδιο οι βλάβες είναι αναστρέψιμες. Στη συνέχεια αναπτύσσεται κεντρική ανώμαλη μελάγχρωση με πτώση της οπτικής οξύτητας, ενώ σε κάποιο στάδιο η περικεντρική υπομελαγχρωματική ζώνη δίνει στην ωχρά εικόνα οφθαλμού ταύρου ("bull's eye"). Σε πολύ προχωρημένα στάδια οι αλλοιώσεις είναι διάχυτες. Οι ασθενείς διαπιστώνουν περικεντρικά σκοτώματα, δυσχρωματοψία και δυσκολία στην κοντινή όραση.¹¹

Έχει φανεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αμφιβλοπυροειδοπάθειας κατά τα πρώτα πέντε χρόνια χορήγησης σχετίζεται με την ημερήσια δόση τους και η συχνότητά του προσεγγίζει το 7%. Μετά τα πέντε χρόνια ακόμα και η συνολική αθροιστική δόση των φαρμάκων πρέπει να αξιολογείται καθώς, έχει φανεί ότι αθροιστικές δόσεις υδροξυκλωροκίνης >1000 g και κλωροκίνης >460g θεωρούνται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο αμφιβλοπυροειδοπάθειας, η επίπτωση της οποίας μπορεί να φτάσει το 20% μετά από 20 χρόνια συνεχόμενης θεραπείας.^{9,11,12,50,51} Παρότι ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τη κλωροκίνη, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον οφθαλμολογικό έλεγχο είναι ίδιες για τη κλωροκίνη και την υδροξυκλωροκίνη και παρουσιάζονται παρακάτω. Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αμφιβλοπυροειδοπάθειας συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα προκαλούν μία πληθώρα δερματικών ΑΕ. Μια πρόσφατη επιδημιολογική ανασκόπηση 94 άρθρων (689 περιστατικά) ανέδειξε τρεις κύριες κατηγορίες φαρμακευτικών εξανθημάτων μετά από λήψη υδροξυκλωροκίνης, τα κι-

Πίνακας 4	Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αμφιβλοπυροειδοπάθειας από ανθελονοσιακά φάρμακα	
	Ημερήσια δόση	Υδροξυκλωροκίνη >5mg/kg πραγματικού ΣΒ ή >400 mg ημερησίως Χλωροκίνη >250mg ημερησίως
	Αθροιστική δόση	Υδροξυκλωροκίνη >1000 g Χλωροκίνη >460 g
Συνεχόμενη χορήγηση για >5 έτη		
Ιστορικό αμφιβλοπυροειδοπάθειας/ωχροπάθειας		
Νεφρική ανεπάρκεια (50% μείωση της νεφρικής λειτουργίας αυξάνει τον κίνδυνο τοξικότητας στο διπλάσιο)		
Ταυτόχρονη χορήγηση ταμοξιφαίνης (αύξηση κινδύνου τοξικότητας x 5 φορές)		

λποδβλατιδώδη, τα ερυθριματώδη και τα κνησιμώδη. Επιπλέον, η μορφή των δερματικών ΑΕ φάνηκε να εξαρτάται και από τη συνολική αθροιστική δόση της υδροξυχλωροκίνης. Αυτές που τείνουν να εμφανίζονται μετά από λήψη 100g υδροξυχλωροκίνης είναι: σύνδρομο stevens-johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνησμός, υπερμελάγχρωση, μελανονυχία, φωτοευαισθησία, στοματίτιδα και αλωπεκία. Αυτές που τείνουν να εμφανίζονται μετά από λήψη κάτω από 100g υδροξυχλωροκίνης είναι: κνίδωση, ψωρίαση (εμφάνιση ή επιδείνωση), σύνδρομο DRESS, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP), ερυθροδερμία, πολύμορφο ερύθημα, πορφυρία, πομφολυγώδη εξανθήματα και υπέρχρωση τριχών.⁵²

Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, η πλειοψηφία των δερματικών ΑΕ φάνηκε να εμφανίζεται όταν ή υδροξυχλωροκίνη δόθηκε για αντιμετώπιση κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος (72% λύκος, 14% ρευματοειδής αρθρίτιδα). Γενικά έχει φανεί πως, όσον αφορά τα υποκείμενα αυτοάνοσα νοσήματα, μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης δερματικών ΑΕ μετά από λήψη ανθελονοσιακών φαρμάκων παρουσιάζουν οι ασθενείς με δερματομυοσίτιδα σε σχέση με αυτούς με λύκο (31% vs 3%).^{11,28} Όσον αφορά στην αντιμετώπιση, οι περισσότερες δερματικές ΑΕ μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή, διακοπή της υδροξυχλωροκίνης και επαναχορήγηση σε μικρότερη δόση ή χορήγηση άλλου ανθελονοσιακού φαρμάκου (σε ήπιες ΑΕ), τα οποία φαίνεται να μην προκαλούν εκ νέου υποτροπή της δερματικής ΑΕ σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη έντεκα ασθενών.⁵³

Η συσχέτιση των ανθελονοσιακών φαρμάκων με την ψωρίαση είναι αμφιλεγόμενη. Πιθανότερη θεωρείται η επιδείνωση προϋπάρχουσας ψωρίασης, παρά η εμφάνιση ψωρίασης de novo, γεγονός που έχει αποδοθεί στην πιθανή απορρόφηση της υπερϊώδους ακτινοβολίας ή και στη διαταραχή του επιδερμικού φραγμού μέσω αναστολής της τρανσγλουταμίνωσης. Παρόλα αυτά, η ψωρίαση δεν θα πρέπει να αποτελεί αντένδειξη για έναρξη θεραπείας με ανθελονοσιακά φάρμακα, καθώς μια σαφής συσχέτιση δεν είναι αποδεδειγμένη.^{1,5,54}

Τέλος, αξίζει να γίνει μια σύντομη αναφορά στις διαταραχές μελάγχρωσης από τα ανθελονοσιακά, καθώς αυτές μπορεί να εμφανίζονται στο 10-30% των ασθενών.¹ Η παθογένεια της υπερμελάγχρωσης είναι άγνωστη, αλλά έχει φανεί ότι η εμφάνιση εκχύμωσης (αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου και μελανίνης) και η λήψη αντιαίμοπεταλιακών ή ανιπη-

κτικών φαρμάκων αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της.⁵⁵ Κλινικά το δέρμα κυρίως των πρόσθιων επιφανειών των κνημών και ίσως του προσώπου, της πλάτης και των αντιβραχίων παρουσιάζει μια καφεοειδή-γκρι ή μαύρη χροιά, ενώ, επίσης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερμελάγχρωση του βλεννογόνου του στόματος (μαλακή υπερώα και ούλα) και μελανονυχία.^{52,55} Η υπερμελάγχρωση εμφανίζεται συνήθως μετά από μήνες ή και χρόνια από τη λήψη του φαρμάκου και υποχωρεί σε αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή τους. Αναστρέψιμη υπομελάγχρωση και γκριζάρισμα των τριχών έχει επίσης περιγραφεί κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν χλωροκίνη.⁵⁶

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι γαστρεντερικές ΑΕ αποτελούν τις πιο συνηθισμένες ΑΕ των ανθελονοσιακών αλλά συνήθως είναι ήπιες και μπορούν να αντιμετωπιστούν με μείωση της δόσης του φαρμάκου. Εμφανίζονται σε ποσοστό 20% αυτών που λαμβάνουν χλωροκίνη και στο 10% αυτών που λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη.⁹ Για την αποφυγή έντονων συμπτωμάτων, τα ανθελονοσιακά φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγούνται προ του ύπνου.

Οι αιματολογικές ΑΕ είναι σπάνιες, ιδιαίτερα με τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης, και είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή θεραπείας. Οι νευρομυικές ΑΕ περιλαμβάνουν κυρίως εφιάλτες και πονοκεφάλους, ενώ λιγότερα εμφανίζονται ευερεθιστότητα, νευρικότητα, ψύχωση, σπασμοί και μυοπάθεια με την έναρξη της θεραπείας. Τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν με τη διακοπή της θεραπείας.¹

Οι κυριότερες καρδιολογικές ΑΕ είναι η παράταση του QT καθώς και οι αρρυθμίες. Επομένως, τα ανθελονοσιακά φάρμακα δεν θα πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το QT καθώς και με άλλα αρρυθμογόνα φάρμακα όπως παρουσιάζεται και παρακάτω. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται επίσης και σε άτομα που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, καθώς τα ανθελονοσιακά φάρμακα αυξάνουν τη δράση της.⁵ Πρέπει να σημειωθεί, πως τα παιδιά είναι ιδιαίτερος ευαίσθητα σε εμφάνιση καρδιολογικών ΑΕ, ιδιαίτερα μετά από υπερδοσολογία των φαρμάκων αυτών. Έχει φανεί ότι σε παιδιά 1-4 ετών, μία εφάπαξ δόση 750mg χλωροκίνης (3 χάπια) είναι ικανή να προκαλέσει θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες. Επομένως, είναι σημαντικό να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη δοσολογία των φαρμάκων όταν χορηγούνται σε παιδιά, άλλα και να συ-

σπίνεται στους ενήλικες ασθενείς να φυλάσσουν τα φάρμακα αυτά μακριά από παιδιά.²

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ – ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα και ανήκουν στην κατηγορία C σύμφωνα με την Αμερικανική Υπηρεσία τροφίμων και Φαρμάκων (US FDA). Η θεραπεία με υδροξυκλωροκίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς με ερυθρηματώδη λύκο. Παρότι το φάρμακο διέρχεται τον πλακούντα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οδηγεί σε γενετικές ανωμαλίες, εμβρυικό θάνατο, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης ή αμφιβληστροειδοπάθεια.^{57,58} Αντιθέτως, η θεραπεία με κλωροκίνη, έχει συνδεθεί με εμφάνιση γενεικών ανωμαλιών (σπάνια), επομένως δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.⁵⁹

Μια μετα-ανάλυση παρουσίασε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης υδροξυκλωροκίνης και κινδύνου αυτόματης αποβολής σε ασθενείς με λύκο, αλλά οι συγγραφείς δεν μπόρεσαν να αποκλείσουν ότι το γεγονός αυτό οφείλεται στην ενεργότητα του λύκου.⁶⁰ Παρότι αυτός ο κίνδυνος αυτόματης αποβολής πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, οι συστάσεις των ειδικών είναι ότι η υδροξυκλωροκίνη μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας για την πρόληψη εξάρσεων του ΣΕΛ ή του υποκείμενου αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό, που μπορεί να είναι ακόμη πιο επιβλαβείς για το έμβρυο (πρόωρος τοκετός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός).^{6,10,11} Παρότι δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά στη χρήση υδροξυκλωροκίνης κατά τη γαλουχία, η ποσότητα του φαρμάκου που ανιχνεύεται στο γάλα είναι ελάχιστη και δεν έχει φανεί να έχει νευρολογικές ή οφθαλμολογικές επιπτώσεις στο νεογνό.¹

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η επίδραση του καπνίσματος στη δράση των ανθελονοσιακών φαρμάκων είναι αμφιλεγόμενη. Μία μετα-ανάλυση 10 μελετών παρατήρησης (συνολικά 1398 ασθενείς) ανέδειξε ότι το κάπνισμα συνδέεται με μείωση κατά το ήμισυ στην αναλογία των ασθενών με ΔΕΛ που επιτυγχάνουν βελτίωση των δερμα-

τικών βλαβών με τα ανθελονοσιακά φάρμακα.⁶¹ Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που δεν βρήκαν διαφορά στην ανταπόκριση στην υδροξυκλωροκίνη μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών.^{11,62} Μία προοπτική μελέτη 223 ασθενών υπό υδροξυκλωροκίνη δεν ανέδειξε διαφορές στη συγκέντρωση του φαρμάκου ή του βασικού μεταβολίτη δεσεθυλκλωροκίνη στο αίμα μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Επομένως, η πιθανή επίδραση του καπνίσματος στο θεραπευτικό αποτέλεσμα δε φάνηκε να οφείλεται στη άμεση επίδρασή του στο μεταβολισμό της υδροξυκλωροκίνης αλλά ενδεχομένως να βασίζεται στην αλληλεπίδρασή της με τα όργανα στόχους.⁶³ Σύμφωνα με μία υπόθεση, η νικοτίνη αυξάνει την ανταπόκριση του toll-like-receptor 9 στους αγωνιστές, μειώνοντας έτσι την αναστολή του από την υδροξυκλωροκίνη, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή κυταροκινών.⁶⁴ Ανεξαρτήτως των παραπάνω πιθανών μηχανισμών αλληλεπίδρασης, το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα έκλυσης και επιδείνωσης του ΔΕΛ, οπότε και η διακοπή του θα πρέπει να συνιστάται, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα ανθελονοσιακά φάρμακα.¹⁰

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι αλληλεπιδράσεις των ανθελονοσιακών φαρμάκων με άλλα φάρμακα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.^{5,9}

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος που συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει γενική αίματος καθώς και έλεγχο ηλεκτρολυτών και νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Οι μετέπειτα εργαστηριακοί έλεγχοι θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τα τυχόν συμπτώματα, το υποκείμενο νόσημα και τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή.

Νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ανθελονοσιακά φάρμακα στη συνιστώμενη δοσολογία. Επομένως, ο έλεγχος για έλλειψη του ενζύμου αυτού δε θεωρείται πλέον απαραίτητος πριν την έναρξη της θεραπείας.⁶⁵ Παρόλα αυτά, προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς

Πίνακας 5	Αλληλεπιδράσεις ανθελονοσιακών φαρμάκων με άλλα φάρμακα		
	Μορφή αλληλεπίδρασης	Φάρμακα	
	Φάρμακα που μειώνουν τη δράση των ανθελονοσιακών	Αντιόξινα, μαγνήσιο, χολεστυραμίνη	
	Φάρμακα που αυξάνουν τη δράση των ανθελονοσιακών	Κυκλοσπορίνη, διγοξίνη, σιμετιδίνη, κλοπιδογρέλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, αζόλες, μακρολίδες, κινολόνες	
	Φάρμακα, τα επίπεδα των οποίων αυξάνονται από τα ανθελονοσιακά	Κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, διγοξίνη, β-αναστολείς, D-πενικιλλαμίνη	
	Φάρμακα, που εμφανίζουν αυξημένη τοξικότητα συνδυαστικά με τα ανθελονοσιακά	Μεθαδόνη, αμιοδαρόνη, κινολόνες, κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, μοξιφλοξασίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιεμετικά (προμεθαζίνη, ονδανσειρόνη)	Παράταση QT, αρρυθμίες
		Αμινογλυκοσίδες, κορτικοστεροειδή	Μυοπάθεια
		Τραμαδόλη, βουπροπρόνη	Σπασμοί
		Βενζοκαΐνη, πριλοκαΐνη	Μεθαιμοσφαιριναιμία

στους οποίους συγχορηγούνται φάρμακα που αυξάνουν την πιθανότητα αιμολυτικής αναιμίας.⁶⁶

Οφθαλμολογικός έλεγχος

Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διενέργεια οφθαλμολογικού ελέγχου έχουν δημοσιευθεί από την αμερικανική εταιρεία οφθαλμολογίας το 2016. Ο στόχος του ελέγχου είναι η αναγνώριση βλαβών σε πρώιμο στάδιο, όταν ακόμα είναι αναστρέψιμες. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος αναφοράς με βυθοσκοπηση θα πρέπει να διενεργείται κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας (όχι απαραίτητα πριν την έναρξη της θεραπείας). Ετήσιοι οφθαλμολογικοί έλεγχοι συνιστώνται μετά τα πέντε χρόνια χορήγησης των φαρμάκων, εκτός εάν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου (Πίνακας 4) ή παρουσιάζει συμπτώματα, οπότε και θα πρέπει να διενεργούνται νωρίτερα. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει έλεγχο οπικών πεδίων καθώς και οπτική τομογραφία συνοχής [Spectral-Domain Ocular Coherence Tomography (SD-OCT)].^{11,50,51}

Συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα

Έχει φανεί ότι μέχρι και 30% των ασθενών με ΔΕΛ δεν ανταποκρίνονται στην υδροξυχλωροκίνη.⁶⁷ Η μέτρηση της συγκέντρωσης της υδροξυχλωροκίνης στο

αίμα των ασθενών βρίσκει όλο και ευρύτερη εφαρμογή, καθώς ασθενείς με καλά ελεγχόμενη υποκείμενη νόσο έχει φανεί ότι παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα (>750ng/dl).^{10,62,67} Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να αξιολογηθεί και η συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία και, παρότι δεν είναι γνωστή η απόλυτη αποτελεσματική τιμή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα, τιμές πάνω από 500ng/dl θεωρείται ότι υποδηλώνουν συμμόρφωση στη θεραπεία. Συνολικά, σε ασθενείς με ΔΕΛ που δεν ανταποκρίνονται στην υδροξυχλωροκίνη, η μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε συνδυασμό με τη μεγιστοποίηση των προφυλακτικών μέτρων (αποφυγή ήλιου, χρήση αντιηλιακού) θα πρέπει να λαμβάνουν χώρα πριν αποφασιστεί αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Τέλος, έχει φανεί πως ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε έναν ανθελονοσιακό παράγοντα μπορεί να ανταποκριθούν σε άλλον, οπότε μπορεί να προταθεί η αλλαγή από υδροξυχλωροκίνη σε χλωροκίνη και αντίστροφα σε περίπτωση ανθεκτικής νόσου. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου κινδύνου αμφιβληστροειδοπάθειας.^{5,68}

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα ανθελονοσιακά φάρμακα βρίσκουν εφαρμογή

σε όλο και περισσότερες δερματολογικές νόσους λόγω του πολύπλοκου μηχανισμού δράσης τους αλλά και του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειάς τους. Αυτά τα χαρακτηριστικά, τα καθιστούν ιδανικά για χορήγηση ως μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία με άλλα ανοσοτροποποιητικά ή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Στην κλινική πράξη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η πιθανή καθυστέρηση εμφάνισης θεραπευτικού αποτελέσματος μετά την έναρξη της θεραπείας αλλά και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες ή το κάπνισμα. Η χορήγησή τους στη σωστή δοσολογία καθώς και η προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας αποτελούν παράγοντες κλειδιά, ώστε να μπορεί να επιτευχθεί το μέγιστο κλινικό αποτέλεσμα με όσο το δυνατόν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα αμφιβλυστροειδοπάθειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20:160-174.
- Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8:829-844.
- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet* 1951; 2:755-758.
- Kaufmann AM, Krise JP. Lysosomal sequestration of amine-containing drugs: analysis and therapeutic implications. *J Pharm Sci* 2007; 96:729-746.
- Sardana K, Sinha S, Sachdeva S. Hydroxychloroquine in Dermatology and Beyond: Recent Update. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11:453-464.
- Trehan M. The use of antimalarials in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2000; 11:185-194.
- Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:263-299.
- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23(2 Suppl 1):82-91.
- Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in Dermatology: Mechanism of Action, Indications, and Side Effects. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:243-252.
- Fernandez AP. Updated recommendations on the use of hydroxychloroquine in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:1176-1182.
- Chew CY, Mar A, Nikpour M et al. Hydroxychloroquine in dermatology: New perspectives on an old drug. *Australas J Dermatol* 2020; 61:e150-e157.
- Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1453-1460.
- Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:243-263.
- Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996; 5:S11-15.
- Tett SE, Cutler DJ, Day RO et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:771-779.
- Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2017; 177:188-196.
- Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C et al. Lupus erythematosus tumidus: response to anti-malarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol* 2009; 145:244-248.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20-28.
- Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324:150-154.
- Malkinson FD, Levitt L. Hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1980; 116:1147-1150.
- Ashton RE, Hawk JL, Magnus IA. Low-dose oral chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 1984; 111:609-613.
- Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C et al. Low-Dose Hydroxychloroquine is as Effective as Phlebotomy in Treatment of Patients with Porphyria Cutanea Tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1402-1409.
- Solomon LW, Neiders ME, Zwick MG et al. Autoimmunity to deltaNp63alpha in chronic ulcerative stomatitis. *J Dent Res* 2007; 86:826-831.
- Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Antimalarials: Unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18:17-35.
- Dick J, Kroehl V, Enk AH et al. Reticular erythematous mucinosis in a young woman: Complete remission following oral hydroxychloroquine. *Australas J Dermatol* 2019; 60:e343-e345.
- Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:341-551.
- Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol* 1995; 131:1381-1385.
- Pelle M, Callen JP. Adverse Cutaneous Reactions to Hydroxychloroquine Are More Common in Patients With Dermatomyositis Than in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 2002; 138:1231-1233.
- Brodthagen H. Chloroquine in pulmonary sarcoidosis. *Lancet* 1968; 1:1157.
- Barré PE, Gascon-Barré M, Meakins JL et al. Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1987; 82:1259-1262.

31. Mostafa N, Phan K, Smith SD. Antimalarial therapy for granuloma annulare: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2020; 6;1-2. doi: 10.1080/09546634.2020.1801973. Online ahead of print.
32. Lester RS, Burnham TK, Fine G et al. Immunologic concepts of light reactions in lupus erythematosus and polymorphous light eruptions. I. The mechanism of action of hydroxychloroquine. *Arch Dermatol* 1967; 96:1-10.
33. Christiansen JV, Brodthagen H. The treatment of polymorphic light eruptions with chloroquine. *Br J Dermatol* 1956; 68:204-208.
34. Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987; 116:379-386.
35. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA et al. Treatment of Morphoea With Hydroxychloroquine: A Retrospective Review of 84 Patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:1658-1663.
36. Fett N, Arthur M. Eosinophilic fasciitis: current concepts. *Clin Dermatol* 2018; 36:487-497.
37. Alloway J, Franks L. Hydroxychloroquine in the treatment of chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol* 1995; 132:661-662.
38. Yun D, Silverberg NB, Stein SL. Alopecia areata treated with hydroxychloroquine: A retrospective study of nine pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 2018; 35:361-365.
39. Nissen C, Wulf H. Hydroxychloroquine is ineffective in treatment of alopecia totalis and extensive alopecia areata: a case series of 8 patients. *JAAD Case Rep* 2016; 2:117-118.
40. Yeshurun A, Bergman R, Bathish N et al. Hydroxychloroquine sulphate therapy of erosive oral lichen planus. *Austral J Dermatol* 2019; 60:e109-e112.
41. Rivas-Tolosa N, Requena C, Llombart B et al. Antimalarial drugs for the treatment of oral erosive lichen planus. *Dermatology* 2015; 232:86-90.
42. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:609-612.
43. Simpson RC, Murphy R, Bratton DJ et al. Systemic therapy for vulval Erosive Lichen Planus (the 'hELP' trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17:2.
44. Bhuiyan I, Wahab M, Ali A et al. Comparative efficacy of hydroxychloroquine and griseofulvin in the treatment of lichen planus. *J Pak Assoc Dermatol* 2010; 20:79-83.
45. Nic Dhonncha EN, Foley CC, Markham T. The role of hydroxychloroquine in the treatment of lichen planopilaris: A retrospective case series and review. *Dermatol Ther* 2017; 30. doi: 10.1111/dth.12463. Epub 2017 Feb 6.
46. Chiang C, Sah D, Cho BK et al. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: Efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:387-392.
47. Saber M, Naeini F, Asilian A et al. Clinical efficacy and safety of methotrexate versus hydroxychloroquine in preventing lichen planopilaris progress: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med* 2017; 8:37.
48. Dina Y, Aguh C. An algorithmic approach to the treatment of frontal fibrosing alopecia-a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018; S0190-9622(18)32813-5. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.043. Online ahead of print.
49. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H et al. Treatment of urticarial vasculitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:458-466.
50. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118:415-422.
51. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016; 123:1386-1394.
52. Sharma AN, Mesinkovska, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:563-578.
53. Riley K, Schwager Z, Stern M et al. Assessment of Antimalarial Therapy in Patients Who Are Hypersensitive to Hydroxychloroquine. *JAMA Dermatology* 2019; 155:491-493.
54. Wolf R, Lo Schiavo A. Is transglutaminase the mediator between antimalarial drugs and psoriasis? *Int J Dermatol* 1997; 36:10-13.
55. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases. *Lupus* 2017; 26:1304-1308.
56. Di Giacomo TB, Valente NYS, Nico MMS. Chloroquine-Induced Hair Depigmentation. *Lupus* 2009; 18:264-266.
57. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:705-714.
58. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmunity Rev* 2005; 4:111-115.
59. Levy M, Buskila D, Gladman DD et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991; 8:174-178.
60. Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C et al. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81:835-848.
61. Chasset F, Frances C, Barete S et al. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:634-639.
62. Frances C, Cosnes A, Duhaut P et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2012; 148:479-484.
63. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS et al. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1547-1548.

64. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37:327-334.
65. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM et al. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70:481-185.
66. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: An evidence-based review. *Drug Saf* 2010; 33:713-726.
67. Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N et al. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:693-699.
68. Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. The association of the two antimalarials chloroquine and quinacrine for treatment-resistant chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol* 1994; 189:425-427.

Αλληλεπικοινωνία: Γ. Κοντοχριστόπουλος

Email: g.kontochris@gmail.com

FREZYDERM

Sensitive Red Skin

Η ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
ΤΟΥ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

75%

μείωση πρόδρομων
μορίων φλεγμονής

x3

αύξηση ενυδάτωσης

58%

ενίσχυση δερματικού φραγμού

Sensitive Red Skin TINTED SPF 30 CREAM

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

καταπράυνση
αντηλιακή προστασία
κάλυψη



Sensitive Red Skin FACIAL CREAM

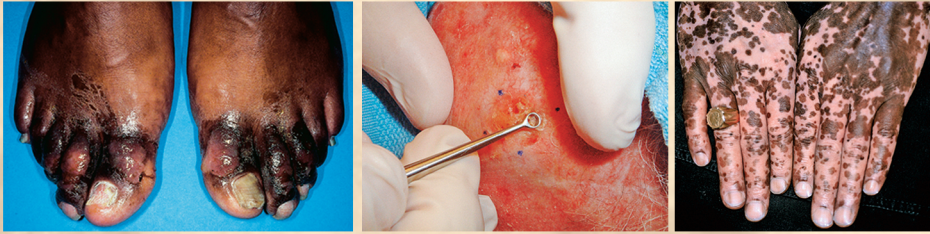
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

αιφνίδια έξαψη
ερεθισμός, κνησμός, απολέπιση
αφυδάτωση

ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ -
ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

CE

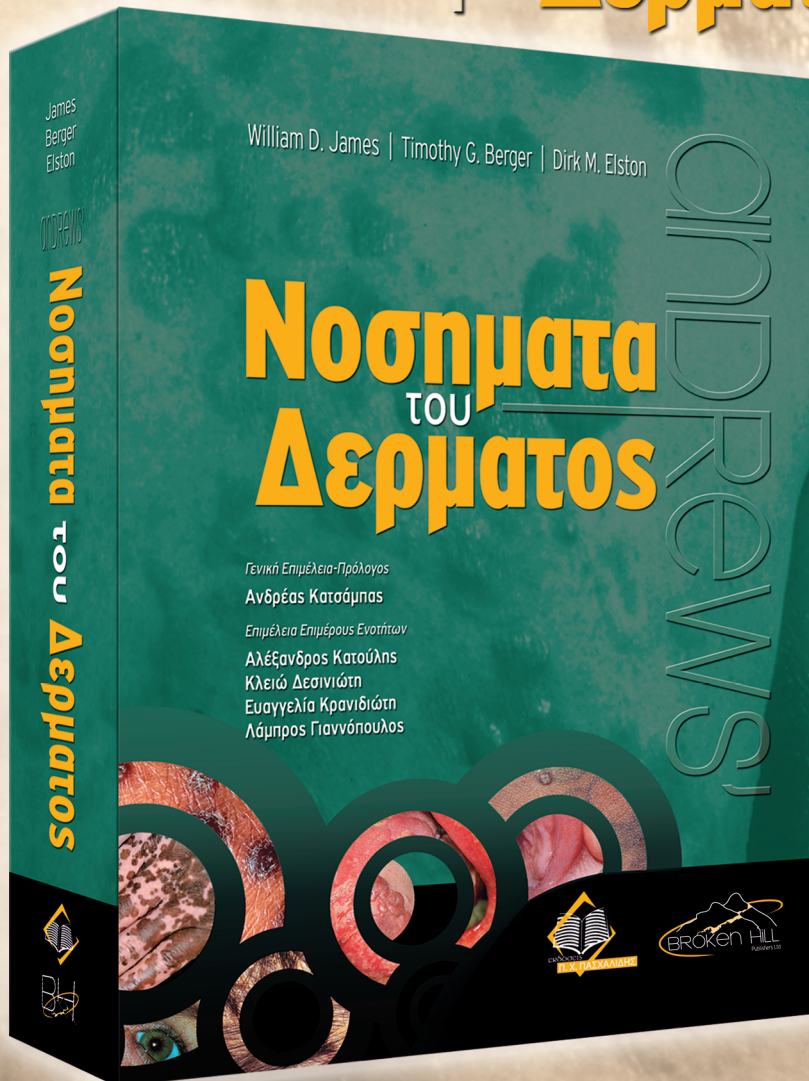




William D. James | Timothy G. Berger | Dirk M. Elston

ANDREWS'

Νοσηματα του Δερματος



Διάσταση: 21x28

Σελίδες: 1121

Isbn: 978-960-489-158-0

Τιμή: 150 €

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

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



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, ΤΚ. 115 27
Τηλ.: 210 7789125, 210 7793012, Fax.: 210 7759141
www.bokenhill.com.cy



Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ατοπική δερματίτιδα

**Παππά Β-Ε.
Σωτηρίου Ε.
Αραμπατζής Μ.
Λάλλας Αιμ.
Ζαραφονίτης Γ.
Μαυρουδή Α.
Θεοδοσίου Γ.
Βακιρλής Ε.**

Α' Δερματολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η **ατοπική δερματίτιδα** (ΑΔ) είναι χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος και της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού. Προσβάλλει περίπου το 20-25% των παιδιών και το 3-10% των ενηλίκων παγκοσμίως. Στην αιτιοπαθογένεια της νόσου συμμετέχουν επιπλέον τα αντιμικροβιακά πεπτιδία, λοιμώξεις (σταφυλόκοκκος, μύκητες), το μικροβίωμα καθώς και άηθοι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Η **βιταμίνη D** παίζει σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις παθήσεις, χάρη στις ανοσορρυθμιστικές της ιδιότητες. Από τη μία συμβάλλει στη σύνθεση της φιλαγγρίνης και στη δομική ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού και από την άλλη στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση κερατινοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και στην παραγωγή κυτταροκινών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων.

Τα επίπεδα της βιταμίνης D στην ΑΔ είναι συνήθως μειωμένα. Η αύξησή τους μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και στη μείωση της βαρύτητας της κλινικής εικόνας της ΑΔ. Παρόλο που τα αποτελέσματα ερευνών σχετικά με τη βιταμίνη D και την ΑΔ παρουσιάζουν συχνά παρεκκλίσεις και πολλές φορές είναι διφορούμενα ή και αντικρουόμενα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ηλιακή ακτινοβολία και η συστηματική χορήγηση βιταμίνης D έχουν προστατευτικό χαρακτήρα για την εμφάνιση της ΑΔ και για τη βαρύτητά της.

The Role of Vitamin D in Atopic Dermatitis

*Pappa V-E., Sotiriou E., Arabatzis M., Lallas A., Zarafonitis G.,
Mavroudi A., Theodosiou G., Vakirlis E.*

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin condition, characterised by immune system dysregulation and skin barrier dysfunction. It affects around 20-25% of children and 3-10% of adults worldwide. The skin microbiome, the antimicrobial peptide production, infections (staphylococcal, fungal) and environmental factors are implicated in the pathogenesis of AD.

Vitamin D plays an important role in inflammatory diseases, as it has immuno-regulatory function. On one hand, it participates in filaggrin production and in structural integrity of the skin barrier. On the other hand, it affects proliferation and differentiation of keratinocytes, lymphocytes and antigen-presenting cells and the production of cytokines and antimicrobial peptides.

Vitamin D levels in AD are usually reduced. Their increase may contribute to prevention of the disease and improvement of the symptoms and skin infections. Although several studies present different and often contradictory results regarding the effects of vitamin D on AD, there are indications that ultraviolet (UV) radiation and dietary intake of vitamin D may reduce the prevalence and severity of AD.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ • Ατοπική δερματίτιδα, ατοπικό έκζεμα, βιταμίνη D, καλσιδιόλη, καλσιτριόλη

KEY WORDS • Atopic dermatitis, atopic eczema, vitamin D, calcidiol, calcitriol

1. ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και διαταραχή του επιδερμικού φραγμού.¹ Προσβάλλει περίπου το 20-25% των παιδιών και το 3-10% των ενήλικων παγκοσμίως, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής τους.²⁻⁵ Παρουσιάζεται με ξηρότητα δέρματος, ερύθημα, οίδημα, έντονο κνησμό και κλινική εικόνα που ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία.⁶⁻⁸

Η νόσος αυτή περιγράφεται με τον όρο «ατοπική» γιατί προσδιορίζει τη γενετική προδιάθεση στην υπερευαισθησία, την αυξημένη σε πολλούς ασθενείς παραγωγή ανοσοσφαιρίνης IgE και την ανάπτυξη αλλεργικών παθήσεων.⁸⁻¹⁰

Η αιτιοπαθογένεια της ΑΔ δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της νόσου.¹¹ Το γονίδιο της φιλαγγρίνης είναι το πιο συχνά συσχετιζόμενο με την πάθηση,¹² ενώ περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το μεγάλο υψόμετρο, οι χαμηλές θερμοκρασίες, η μειωμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, η ζωή στις πόλεις, η ατμοσφαιρική ρύπανση και η παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ.^{2,13,14} Η πάθηση μπορεί να επηρεάζεται και από κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες.¹⁵

Υπάρχουν δύο επικρατούσες θεωρίες σχετικά με την παθογένεση της ΑΔ. Η πρώτη είναι η ανοσολογική θεωρία (inside – outside hypothesis). Οι υποστηρικτές της ανοσολογικής διαταραχής θεωρούν ότι η καταστροφή του επιδερμικού φραγμού είναι δευτεροπαθής βλάβη και αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού σε ερεθιστικές ουσίες, αλλεργιογόνα και IgE ευαισθητοποίηση. Επικρατεί η διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος και κυρίως των Τ-βοηθητικών (Th₁, Th₂, Th₁₇, Th₂₂) και των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων.^{16,17} Η αυξημένη παραγωγή Th₂ κυττάρων και Th₂ ιντερλευκινών (IL-4, IL-5 και IL-13) στην οξεία φάση της ΑΔ ευνοεί την αύξηση της IgE, τη χυμική ανοσία και τη διαφοροποίηση των ηωσινόφιλων κυττάρων,¹⁸⁻²⁰ ενώ αναστέλλει την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κερατινοκύτταρα και την παραγωγή φιλαγγρίνης.²¹⁻²⁵ Στη δεύτερη θεωρία, της διαταραχής του επιδερμικού φραγμού

(outside – inside hypothesis), υποστηρίζεται ότι η ξηρότητα του δέρματος και η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού επιτρέπουν στα αλλεργιογόνα να διαπεράσουν το δέρμα και να πυροδοτήσουν φλεγμονώδεις ανοσολογικές αντιδράσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΑΔ. Στη θεωρία αυτή, η ανοσολογική διαταραχή είναι επιφανόμενο.²⁶

Το μικροβίωμα αποτελεί ακόμη έναν παράγοντα που παίζει σημαντικό ρόλο στην πορεία της ΑΔ. Ο *επιδερμικός σταφυλόκοκκος* (*S. epidermidis*) είναι το πιο συχνό βακτήριο της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας του δέρματος και των βλεννογόνων^{27,28} και προστατεύει από τον αποικισμό του *χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου* (*S. aureus*) και άλλων παθογόνων βακτηρίων, μέσω της παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων.^{27,29-36} Ο αποικισμός από *επιδερμικό σταφυλόκοκκο* και από άλλα βακτήρια της φυσιολογικής χλωρίδας είναι μειωμένος στις εξάρσεις της ΑΔ.³⁷⁻³⁹ Ο *χρυσίζων σταφυλόκοκκος* συναντάται σπάνια στο υγιές δέρμα (5%), ενώ μεγαλύτερα ποσοστά του εντοπίζονται φυσιολογικά στους ρώθωνες (20-30% του πληθυσμού), στις μασχάλες και στις μπρογεννητικές πτυχές.⁴⁰⁻⁴³ Εντούτοις, είναι το συχνότερο παθογόνο βακτήριο στην ΑΔ (>91% των ασθενών)⁴⁴ και επηρεάζει τη βαρύτητα της νόσου,^{45,46} εκκρίνοντας τοξίνες και υπεραντιγόνα και επιδεινώνοντας τη φλεγμονή.⁴⁷⁻⁵¹ Η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και της ανοσορρύθμισης στη ΑΔ ευνοεί την αποίκιση από *χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο*.^{52,53} Στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών σταφυλοκόκκου και στη διαταραχή της ισορροπίας του μικροβιώματος συμβάλλει και η κατάχρηση αντιβιοτικών ενάντια στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις στην ΑΔ.^{29,54-56} Η διατήρηση της ισορροπίας της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας είναι σημαντική για να μειωθεί ο αριθμός των εξάρσεων της νόσου.

Στόχος της θεραπευτικής αγωγής στην ΑΔ είναι η μείωση της βαρύτητας και της συχνότητας των εξάρσεων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η αντιμετώπιση της ΑΔ περιλαμβάνει τοπική εφαρμογή μαλακτικών σκευασμάτων, κορτικοστεροειδών και αναστολέων καλσινευρίνης. Στην επίμονη υποτροπιάζουσα ΑΔ, ανθεκτική στα τοπικά σκευάσματα, χορηγούνται συστηματικές θεραπείες, κυρίως κυκλοσπορίνη. Σύντομα θα προστεθούν στο οπλοστάσιό μας

και νεότερα βιολογικά σκευάσματα. Σημαντικό όφελος σε ορισμένους ασθενείς έχει και η φωτοθεραπεία, κυρίως με υπεριώδη UVB ακτινοβολία στενού φάσματος (narrow band NB-UVB, 311 nm).

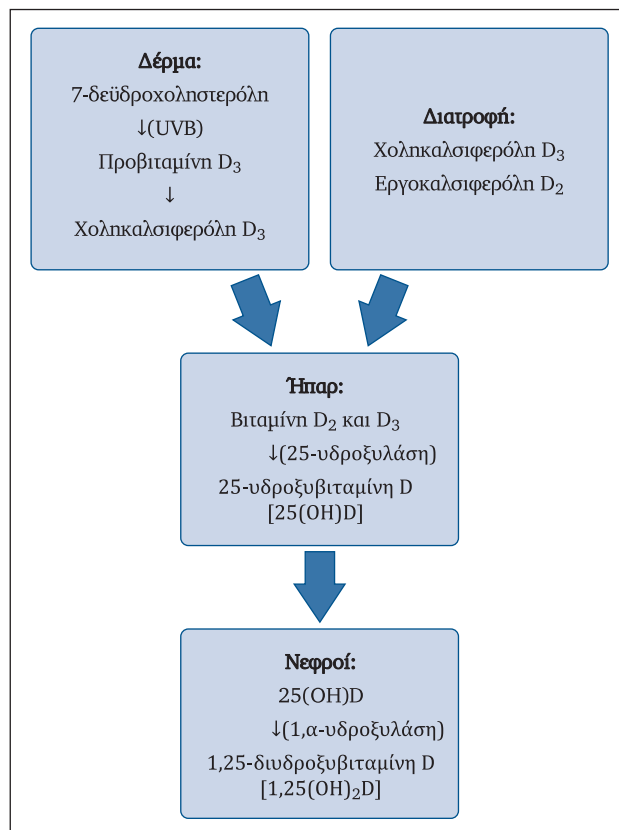
2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

2.1. Μεταβολισμός της βιταμίνης D

Η λιποδιαλυτή βιταμίνη D, που αναφέρεται και ως βιταμίνη του ήλιου, είναι μια στεκοστεροειδής ορμόνη.⁵⁷⁻⁵⁹ Το 90% της βιταμίνης D παράγεται στο δέρμα ως βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) υπό την επίδραση της UVB ακτινοβολίας, ενώ το υπόλοιπο 10% λαμβάνεται με τη διατροφή, με τη μορφή βιταμίνης D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και D₃.^{60,61} Στην πρώτη περίπτωση, η βιταμίνη D παράγεται στο δέρμα με τη φωτόλυση της 7-δεϋδροχοληστερόλης (7-DHC) από τη UVB ακτινοβολία και στη συνέχεια υφίσταται διαδοχική υδροξυλίωση σε καλσιδιόλη [25-(OH)D₃] στο ήπαρ και στην ενεργό μορφή της την καλσιτριόλη [1,25-(OH)₂D₃] στους νεφρούς^{62,63} (Εικόνα 1). Η βιταμίνη D₂ υφίσταται ανάλογη υδροξυλίωση σε 25-(OH)D₂ και 1,25-(OH)₂D₂. Εκτός από τον κλασικό μεταβολισμό που απαιτεί συμμετοχή του ήπατος και των νεφρών, τα κερατινοκύτταρα είναι ικανά να παράγουν καλσιτριόλη.⁶⁴ Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν επίσης να παράγουν καλσιτριόλη⁶⁵ όπως και τα κερατινοκύτταρα, με την ίδια διαδικασία (φωτόλυση της 7-DHC από τη UVB ακτινοβολία και υδροξυλίωση σε καλσιδιόλη και καλσιτριόλη), καθώς περιέχουν όλα τα απαραίτητα ένζυμα.⁶⁶⁻⁶⁹ Η καλσιδιόλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ημέρες και αποτελεί τη μορφή που ανιχνεύεται για τον προσδιορισμό των επιπέδων της βιταμίνης D.^{70,71} Η καλσιτριόλη είναι η ενεργή μορφή της βιταμίνης D και έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ώρες.⁷²

2.2. Βιταμίνη D και ανοσοποιητικό σύστημα

Η ρύθμιση που ασκεί η βιταμίνη D στη φυσική και επίκτητη ανοσία επιτυγχάνεται μέσω ειδικών υποδοχέων που φέρουν τα κύτταρα αυτά για τη βιταμίνη D (Vitamin-D receptors – VDRs). Τέτοιοι υποδοχείς έχουν εντοπιστεί σχεδόν σε όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των Β-λεμφοκυττάρων, Τ-λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων.^{73,74} Η σύνδεση της καλσιτριόλης [1,25(OH)₂D]



Εικόνα 1 – Η παραγωγή της βιταμίνης D. Η ενεργή μορφή βιταμίνης D₃ [1,25(OH)₂D₃] παράγεται τοπικά στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη (7-DHC) υπό την επίδραση της UV ακτινοβολίας (Προσαρμογή εικόνας από Allergy, 2012. 67(3): 296-301).

στον υποδοχέα VDR οδηγεί στη δημιουργία συμπλέγματος με τον υποδοχέα X ρετινοειδών (RXR). Το σύμπλεγμα 1,25(OH)₂D-RXR-VDR συνδέεται με τα στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D (vitamin D response elements – VDRE)^{73,75} και επιδρά στην επίκτητη ανοσία καθώς συνδέεται με γονίδια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, επηρεάζοντας την έκφρασή τους.⁷⁶ Η ενεργοποίηση του υποδοχέα VDR στα δενδριτικά κύτταρα ευνοεί τον Th₂ άξονα έναντι του Th₁, προάγοντας την παραγωγή IL-4, IL-5 και IL-13 και αναστέλλοντας την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ).^{77,78} Επίσης, η βιταμίνη D αναστέλλει την ωρίμανση και μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων και την παραγωγή των IL-12 και IL-23,^{73,74,79} ενώ επάγει την παραγωγή Τ-ρυθμιστικών κυττάρων και IL-10 μέσω διαφορετικών οδών και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από μαστοκύτταρα, ουδετερόφιλα και άλλα κύτταρα, ενισχύοντας τη δράση των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων.^{64,80-82}

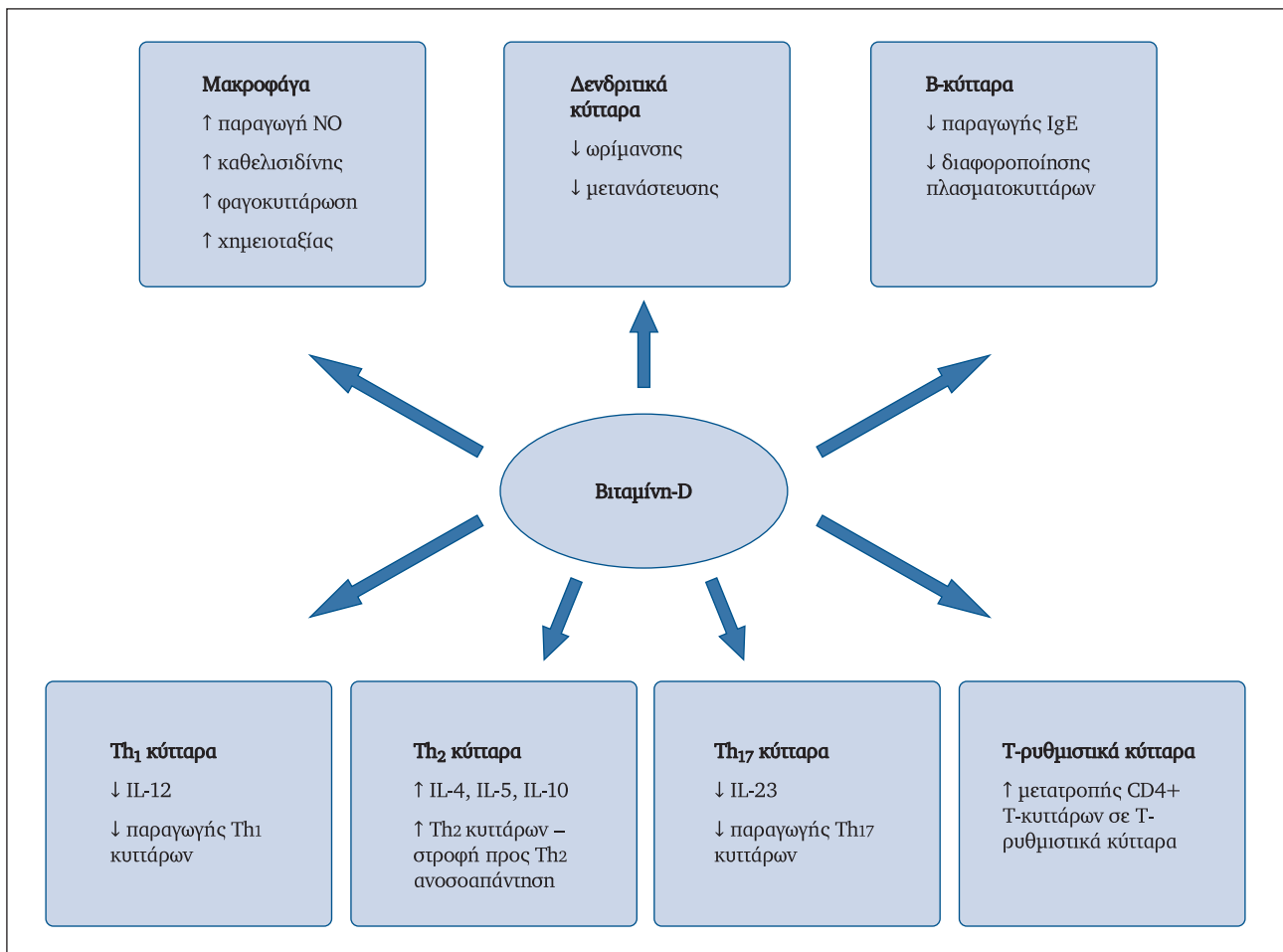
Αναπτύσσονται πάλι δύο θεωρίες. Η πρώτη υπο-

στηρίζει ότι η αναστολή της IL-12 από τη βιταμίνη D οδηγεί στη στροφή του άξονα από τα Th₁ κύτταρα στα Th₂ κύτταρα και στην παραγωγή των IL-4, IL-5 και IL-13,^{83,84} ενώ η δεύτερη θεωρεί ότι η βιταμίνη D συμβάλλει στη μετατροπή των CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων σε T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα και κατ' επέκταση στην καταστολή των προφλεγμονωδών μηχανισμών.⁸⁵ Η βιταμίνη D επηρεάζει επίσης και τον επιδερμικό φραγμό μέσω της σύνθεσης της φιλαγγρίνης και της ρύθμισης του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων.^{57,86}

Επιπλέον, η βιταμίνη D συμμετέχει στην ομοιοστάση ασβεστίου και φωσφόρου και εμπλέκεται σε καρδιαγγειακές, νεοπλασματικές, αυτοάνοσες και αλλεργικές παθήσεις και σε μικροβιακές λοιμώξεις.^{57,87,88} Η επαγόμενη από την υπεριώδη ακτινοβολία μετατροπή της βιταμίνης D₃ σε 1,25(OH)₂D₃

αποτελεί φωτοπροστατευτικό μηχανισμό, καθώς ενισχύει την παραγωγή της πρωτεΐνης p53, που συμβάλλει στην επιδιόρθωση του DNA^{82,89} (Εικόνα 2).

Τελικά η βιταμίνη D₃ αναστέλλει την παραγωγή B-κυττάρων, IL-12 και IFN-γ, καθώς επίσης και την ανοσιακή απάντηση τύπου Th₁, μεταβάλλοντας την πολικότητα από τον Th₁/Th₁₇ άξονα στον Th₂.^{73,90-93} Υπάρχουν όμως διαφοροποιήσεις σχετικά με τον ακριβή τρόπο δράσης της βιταμίνης D₃, ο οποίος δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί.^{94,95} Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η NB-UVB ακτινοβολία αναστέλλει την ανοσιακή απάντηση μέσω της βιταμίνης D₃ αυξάνοντας τον αριθμό των κυκλοφορούντων T-ρυθμιστικών κυττάρων,⁹⁶ ενώ άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη βιταμίνης D ενισχύει την ανοσιακή απάντηση και την ατοπία, επάγοντας την παραγωγή IL-4, IL-13 και IgE (Th₂ άξονας).^{95,97,98}



Εικόνα 2 – Ο ρόλος της βιταμίνης D. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα (προσαρμογή εικόνας από Allergy, 2012. 67(3): 296-301). (NO: Μονοξείδιο του αζώτου, IgE: Ανοσοσφαιρίνη E, Th κύτταρα: T-βοηθητικά κύτταρα, CD4⁺ κύτταρα: κύτταρα που φέρουν τη γλυκοπρωτεΐνη CD4 στην επιφάνειά τους, IL: Ιντερλευκίνη)

2.3. Συνιστώμενα επίπεδα και ημερήσιες δόσεις βιταμίνης D

Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις της βιταμίνης D και τα επίπεδά της στο αίμα δεν είναι πλήρως προσδιορισμένα. Η σχετική έλλειψη βιταμίνης D αντιστοιχεί σε επίπεδα καλσιδιόλης στην κυκλοφορία του αίματος της τάξης των 20-30 ng/mL, ενώ συγκέντρωση μικρότερη των 20 ng/mL υποδεικνύει απόλυτη έλλειψη βιταμίνης D.^{99,100} Μια Επιτροπή Ενδοκρινολόγων (Endocrine Society Committee, 2011) συνιστά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα άνω των 30 ng/mL.⁹⁹ Επίπεδα μεγαλύτερα των 50 ng/mL μπορεί να σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες.¹⁰⁰

Σύμφωνα με τις συστάσεις του Ινστιτούτου Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών (Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, 2011), οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις της βιταμίνης D για άτομα χωρίς ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι 600 IU για τις ηλικίες από 1-70 έτη και 800 IU για άτομα άνω των 70 ετών. Για τις έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες η συνιστώμενη ημερήσια δόση παραμένει η αντιστοιχία της ηλικίας τους (600 IU). Για τα βρέφη κάτω του ενός έτους η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 400 IU.¹⁰⁰ Σύμφωνα με την αντιστοιχία Επιτροπή των Ενδοκρινολόγων, οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις είναι 400 600 IU (<1 έτος), 600-1000 (1-18 έτη) και 1500-2000 IU (≥19 έτη).⁹⁹

3. ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

3.1. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ΑΔ – παθοφυσιολογία

Η βιταμίνη D εμπλέκεται στην ΑΔ, κυρίως χάρη στις ανοσορρυθμιστικές της ιδιότητες.⁵⁷ Από τη μια συμμετέχει στο σχηματισμό του επιδερμικού φραγμού μέσω του ρόλου της στη σύνθεση της φιλαγγρίνης και άλλων πρωτεϊνών και στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων⁵⁷ των λεμφοκυττάρων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων⁷⁴ και από την άλλη επάγει και ρυθμίζει την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων και κυρίως της καθελιδίνης μέσω των υποδοχέων διαύλου 2 και 4 (Toll-like receptors 2, 4).^{73,75,101-104} Έρευνες έδειξαν ότι η χορήγηση καλσιτριόλης σε κερατινοκύτταρα *in vitro* αυξάνει την έκφραση της καθελιδίνης στα κύτταρα αυτά, καθώς επίσης και την αντιμικροβιακή της δράση.^{101,103,105,106} Επομένως, η έλλειψη βιτα-

μίνης D ενδέχεται να αυξάνει την προδιάθεση ασθενών με ΑΔ σε βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος.¹⁰⁷

3.2. Η βιταμίνη D ως μέτρο πρόληψης και θεραπείας στην ΑΔ

Πολλές έρευνες έχουν μελετήσει την επίδραση της βιταμίνης D στην ΑΔ, αλλά τα αποτελέσματα είναι ακόμη ασαφή και συχνά αντικρουόμενα.⁵⁷

A. Μελέτες που παρατήρησαν όφελος από τη χορήγηση βιταμίνης D στην ΑΔ

Η πλειοψηφία των ερευνών που μελέτησαν τη συσχέτιση της βιταμίνης D με την ΑΔ διαπίστωσε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι αντιστρόφως ανάλογα από τη βαρύτητα της ΑΔ.^{94,108-120} Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2016 από τους Bae και Kim διαπίστωσε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν γενικά χαμηλότερα στους ασθενείς με ΑΔ και σχετίζονταν με τη βαρύτητα της νόσου και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D και η πρόληψη ανάλογων σκευασμάτων θα μπορούσε να βελτιώσει την ΑΔ.¹²¹ Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν μια δεύτερη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε μελέτες παρατήρησης και τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μέχρι το Μάιο του 2015,¹²² μια συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2018¹²³ καθώς και μεταγενέστερες μελέτες.^{124,125} Επίσης, υποστηρίζεται πως η βιταμίνη D βελτιώνει την ΑΔ, πιθανότερα μέσω της μείωσης των κυκλοφορούντων δενδριτικών κυττάρων.¹²⁵

Στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D ωφελεί τους ατοπικούς ασθενείς¹²⁶ κατέληξαν και άλλες μελέτες, όπως στη Βοστώνη και στη Μασαχουσέτη που χορήγησαν 1000 IU βιταμίνης D ημερησίως για ένα μήνα,^{127,128} στο Μεξικό που χορήγησαν 5000 IU βιταμίνης D₃ ημερησίως για 3 μήνες,¹²⁹ στο Ιράν (δύο μελέτες) που χορήγησαν 1600 IU βιταμίνης D ημερησίως για 60 ημέρες,^{130,131} στην Πολωνία που χορήγησαν 2000 IU βιταμίνης D ημερησίως για τρεις μήνες¹³² και τέλος στην Ταϊλάνδη που χορήγησαν 2000 IU βιταμίνης D ημερησίως για ένα μήνα¹³³ (Πίνακας 1). Τη χορήγηση βιταμίνης D στην κλινική πράξη σε ασθενείς με ΑΔ, συνιστούν επίσης και οι Σταυρόπουλος και συνεργάτες του, μετά από προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 50 παιδιά με ΑΔ. Η μελέτη αυτή διαπίστωσε μάλιστα μεγαλύτερη ύφεση των συμπτωμάτων της ΑΔ μετά τη χορήγηση υψηλότερης δόσης βιταμίνης D στην ομάδα παιδιών με βαρύτερη μορφή ΑΔ (δείκτης SCORAD >40).¹³⁴ Τέλος, συστηματική ανασκό-

Πίνακας 1	Μελέτες που παρατήρησαν όφελος από τη χορήγηση βιταμίνης D στην ΑΔ				
	Τόπος	Δείγμα	Ημερήσια δοσολογία βιταμίνης D	Διάρκεια θεραπείας	Βιβλιογραφία
	Βοστώνη	11 παιδιά με ΑΔ 2-13 ετών	1000 IU ή placebo	1 μήνας	[127]
	Μασαχουσέτη	107 παιδιά με ΑΔ μέσης ηλικίας 9 ετών	1000 IU ή placebo	1 μήνας	[128]
	Μεξικό	65 άτομα με ΑΔ 1-24 ετών	5000 IU ή placebo	3 μήνες	[129]
	Ιράν	45 άτομα με ΑΔ 13-45 ετών	1600 IU ή placebo	2 μήνες	[130]
	Ιράν	60 άτομα με ΑΔ άνω των 14 ετών	1600 IU ή placebo	2 μήνες	[131]
	Πολωνία	20 άτομα με ΑΔ 18-50 ετών	2000 IU	3 μήνες	[132]
	Ταϊλάνδη	24 άτομα με ΑΔ 1-18 ετών	2000 IU ή placebo	1 μήνας	[133]

πση και μετα-ανάλυση σε ενήλικες και παιδιά στη Μεγάλη Βρετανία διαπίστωσε πως οι ασθενείς με ΑΔ και ιδίως τα παιδιά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D ορού αίματος, ενώ η καθημερινή πρόσληψη 1600 IU συμπληρώματος βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική μείωση της βαρύτητας της ΑΔ.¹³⁵

Επιπρόσθετα, αρκετές έρευνες έδειξαν ότι η αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας μπορεί να βελτιώσει την ΑΔ. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν μελέτες στη Μεγάλη Βρετανία για 3 χρόνια¹³⁶ και στη Φινλανδία για δύο εβδομάδες.¹³⁷ Άλλες μελέτες διαπίστωσαν θετική επίδραση της θεραπείας με NB-UVB ακτινοβολία στην ΑΔ, όπως μία φινλανδική μελέτη που περιλάμβανε 15 συνεδρίες (3/εβδομάδα) για τους ατοπικούς ασθενείς¹³⁸ και έρευνα στην Ελβετία που παρακολουθούσε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 3 θεραπείες/εβδομάδα για 50-90 ημέρες.¹³⁹ Στο συμπέρασμα ότι η ηλιακή ακτινοβολία και η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D φαίνεται να ασκεί προστατευτικό ρόλο στην ΑΔ, κατέληξε επίσης και βιβλιογραφική ανασκόπηση από τον Mesquita και τους συνεργάτες του (2013).¹⁴⁰

Τέλος, μελέτη σε 231 βρέφη και τις μητέρες τους στην Αυστραλία συμπέρανε ότι τα βρέφη με τα χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν αυτά που ανέπτυξαν ΑΔ κατά το πρώτο έτος της ζωής τους, ενώ κάθε αύξηση της βιταμίνης D κατά 4 ng/mL συνεπαγόταν 13,3% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΔ.¹⁴¹ Επίσης, διαπίστωσε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D των βρεφών συσχετίζονται με αυτά των μητέρων τους και κατέληξε στην υπόθεση ότι η βελτίωση των επιπέδων της βιταμίνης D στις εγκύους μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ΑΔ στα βρέφη.¹⁴¹ Παρόμοια αποτελέσματα σχετι-

κά με το όφελος της λήψης βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης βρεφικής ΑΔ, απέδωσαν και άλλες έρευνες.^{142,143} Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι εντοπίστηκε θετική συσχέτιση των χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης D στο μητρικό γάλα με την εμφάνιση ΑΔ στη βρεφική ηλικία.¹⁴⁴

Β. Μελέτες που δεν έδειξαν όφελος από τη χορήγηση βιταμίνης D στην ΑΔ

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα αποτελέσματα, άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι αυξημένα επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονται με αυξημένη βαρύτητα της ΑΔ, όπως μια μελέτη στη Σουηδία που συμπέρανε ότι η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D κατά το πρώτο έτος της ζωής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ.⁹⁵ Δύο έρευνες στη Γερμανία (σε 2815 παιδιά 10 ετών και σε 9838 παιδιά 1-17 ετών αντίστοιχα) έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΔ ήταν μειωμένος στα παιδιά με τα κατώτερα επίπεδα βιταμίνης D.^{145,146} Ωστόσο, η πρώτη έρευνα τονίζει ότι η αξιολόγηση της βαρύτητας της ΑΔ έγινε με προσωπική εκτίμηση των ιατρών, γεγονός που μειώνει την αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων και δηλώνει την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση.¹⁴⁶

Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η τοπική εφαρμογή κρεμών με ανάλογα της βιταμίνης D δεν συνοδεύεται από βελτίωση της κλινικής εικόνας της ΑΔ, αλλά αντίθετα, διαπίστωσαν επιδείνωση της νόσου μέσω της δράσης της βιταμίνης D στους υποδοχείς VDR και TSLP στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα.^{57,147,148}

Γ. Μελέτες που υποστηρίζουν ουδέτερο ρόλο της βιταμίνης D στην ΑΔ

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα, άλλες μελέτες

Πίνακας 2	Μελέτες που υποστηρίζουν ουδέτερο ρόλο της βιταμίνης D στην ΑΔ				
	Τόπος	Δείγμα	Ημερήσια δοσολογία βιταμίνης D	Διάρκεια θεραπείας	Βιβλιογραφία
	Γουισκόνσιν	94 άτομα 1-18 ετών	–	Μέτρηση βιταμίνης D ορού	[149]
	Σαν Ντιέγκο	30 άτομα με ΑΔ και 30 υγιή άτομα ηλικίας έως 18 ετών	4000 IU ή placebo	21 ημέρες	[150]
	Δανία	257 παιδιά έως 7 ετών	–	Μέτρηση βιταμίνης D στον ορό αίματος του ομφάλιου λώρου	[151]
	Δανία	3471 άτομα μέσης ηλικίας 49,4 ετών	–	Μέτρηση βιταμίνης D ορού	[152]
	Δανία	4999 άτομα 30-60 ετών	–	Μέτρηση βιταμίνης D ορού	[153]
	Νορβηγία	644 βρέφη (έως 12 μηνών)	–	Μέτρηση βιταμίνης D ορού	[154]
	Νέα Ζηλανδία	1329 παιδιά 2-5 ετών	–	Μέτρηση βιταμίνης D ορού	[155]
	Βραζιλία	105 παιδιά με ΑΔ έως 14 ετών	–	Μέτρηση βιταμίνης D ορού	[156]
	Τορόντο	77 άτομα με ΑΔ έως 18 ετών	2000 IU ή placebo	2 μήνες	[157]

δεν εντόπισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη βιταμίνη D και την ΑΔ, όπως μελέτες στο Γουισκόνσιν¹⁴⁹ και στο Σαν Ντιέγκο,¹⁵⁰ ενώ κλινική μελέτη στη Δανία δεν εντόπισε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό αίματος του ομφάλιου λώρου και του κινδύνου εμφάνισης ΑΔ.¹⁵¹ Ομοίως, δύο ακόμα μελέτες στη Δανία,^{152,153} καθώς επίσης και μελέτες στη Νορβηγία,¹⁵⁴ στη Νέα Ζηλανδία,¹⁵⁵ στη Βραζιλία¹⁵⁶ και στο Τορόντο¹⁵⁷ δεν εντόπισαν συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με την ΑΔ¹⁵²⁻¹⁵⁷ (Πίνακας 2).

Δ. Μελέτες που συσχετίζουν τη βιταμίνη D με την ΑΔ υπό προϋποθέσεις

Τελειώνοντας με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, υπήρξαν μελέτες που διαπίστωσαν συσχέτιση της βιταμίνης D με την ΑΔ μόνο υπό προϋποθέσεις, όπως συνύπαρξη ευαισθητοποίησης στις τροφές (μελέτη στην Κορέα),¹⁵⁸ συνύπαρξη IgE-διαμεσολαβούμενης αλλεργικής ευαισθητοποίησης (μελέτη στην Τουρκία),¹⁵⁹ ή αρνητική συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και ΑΔ μόνο στα παιδιά και όχι στους ενήλικες¹⁶⁰ (Πίνακας 3).

Πίνακας 3	Μελέτες που συσχετίζουν τη βιταμίνη D με την ΑΔ υπό προϋποθέσεις			
	Τόπος	Δείγμα	Συσχέτιση βιταμίνης D με ΑΔ	Βιβλιογραφία
	Κορέα	157 άτομα με ΑΔ 4 μηνών - 56 ετών	Με συνύπαρξη Ευαισθητοποίησης στις τροφές	[158]
	Τουρκία	73 παιδιά με ΑΔ μέσης ηλικίας 33 μηνών	Με συνύπαρξη IgE-διαμεσολαβούμενης αλλεργικής ευαισθητοποίησης	[159]
	Κορέα	39 ενήλικες (18-51 ετών) και 33 παιδιά (1-16 ετών) με ΑΔ	Αρνητική συσχέτιση μόνο στα παιδιά και όχι στους ενήλικες	[160]

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΑΔ αποτελεί μια πολύ συχνή φλεγμονώδη δερματοπάθεια και η έρευνα για την παθογένεσή της παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Ίσως η βιταμίνη D να συσχετίζεται με την εμφάνιση και την πορεία της ΑΔ υπό προϋποθέσεις και μπορεί αυτές να συμβάλλουν στο γεγονός των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων των ερευνών. Είναι πιθανόν, παράγοντες όπως η ηλικία και η IgE-διαμεσολαβούμενη αλλεργική ευαισθητοποίηση να επηρεάζουν την επίδραση των επιπέδων βιταμίνης D στην ΑΔ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ και οι ατοπικοί ασθενείς με IgE υπερευαισθησία να αναπτύσσουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς από τους ατοπικούς ασθενείς χωρίς IgE υπερευαισθησία.^{159,161-163}

Είναι σήμερα αποδεκτό ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση της ατοπίας (οικογενειακό ιστορικό, γενετικοί, περιβαλλοντικοί, διατροφικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες).¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Το γεγονός ότι κάθε έρευνα μελετά διαφορετικές σε μέγεθος και χαρακτηριστικά (π.χ. φύλο, ηλικία) πληθυσμιακές ομάδες λαμβάνοντας υπόψη διαφορετικές μεταβλητές, περιπλέκει ακόμη περισσότερο την κατάσταση. Παρόλο που ένας μεγάλος αριθμός μελετών, συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τη χορήγηση βιταμίνης D στην ΑΔ, τονίζεται η ανάγκη για περαιτέρω και βαθύτερη διερεύνηση του ρόλου της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα γενικότερα και ειδικότερα στην ΑΔ και σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, με εκτεταμένες μελέτες και καθολικά κριτήρια.^{121-125,140}

Μέχρι την καθιέρωση κοινώς αποδεκτής κατευθυντήριας οδηγίας σχετικά με τη δυνατότητα της βιταμίνης D να συμβάλλει θετικά στην πορεία της ΑΔ, θα μπορούσαν να γίνουν συστάσεις για την εξωγενή χορήγηση μικρών δόσεων βιταμίνης D σε ασθενείς με σοβαρή μορφή ΑΔ. Με βάση την προηγούμενη βιβλιογραφία και τις γνώσεις που έχουν αποκτηθεί ως τώρα σχετικά με την παθοφυσιολογία της βιταμίνης D και τους μηχανισμούς της ΑΔ, προτείνεται η χορήγηση βιταμίνης D στις περιπτώσεις έξαρσης της ΑΔ, καθώς, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί να συμβάλλει στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. μέσω της αύξησης των επιπέδων των καθελιδίνων).^{101,103,105,106} Εξάλλου, η εξωγενής χορήγηση βιταμίνης D υπό την προϋπόθεση ότι τα επίπεδά της στον ορό αίματος παραμένουν στα φυσιολογικά όρια, σπάνια θα έχει αρνητικές επιπτώσεις,

σύμφωνα και με την ιπποκρατική θεωρία «ωφελείν ή μη βλάπτειν».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lebowitz, M.G., et al., *Pathways to Managing Atopic Dermatitis: Consensus From the Experts*. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2013. **6**(7 Suppl): S2-S18.
2. Nutten, S., *Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2015. **66**(Suppl. 1): p. 8-16.
3. Silverberg, J. and J. Hanifin, *Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study*. J. Allergy Clin. Immunol., 2013. **132**(5): p. 1132-1138.
4. Flohr, C. and J. Mann, *New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis*. Allergy, 2014. **69**(1): p. 3-16.
5. Deckers, I.A.G., et al., *Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990-2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies*. PLoS ONE, 2012. **7**(7): p. 1-28.
6. Leung, D.Y.M. and T. Bieber, *Atopic dermatitis*. The Lancet, 2003. **361**(9352): p. 151-160.
7. Schneider, L., et al., *Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **131**(2): p. 295-e27.
8. Lyons, J.J., J.D. Milner, and K.D. Stone, *Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment*. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2015. **35**(1): p. 161-183.
9. Flohr, C., et al., *How atopic is atopic dermatitis?* Journal of Allergy and Clinical Immunology. **114**(1): p. 150-158.
10. Leung, D.Y.M., *Why is eczema herpeticum unexpectedly rare?* Antiviral research, 2013. **98**(2): p. 153-157.
11. Langan, S.M. and A.D. Irvine, *Childhood Eczema and the Importance of the Physical Environment*. J Invest Dermatol, 2013. **133**(7): p. 1706-1709.
12. Barnes, K.C., *An Update on the Genetics of Atopic Dermatitis: Scratching the Surface in 2009*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(1): p. 16-31.
13. Schram, M.E., et al., *Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review*. British Journal of Dermatology, 2010. **162**(5): p. 964-973.
14. Rönmark, E.P., et al., *Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden*. British Journal of Dermatology, 2012. **166**(6): p. 1301-1308.
15. Shaw, T.E., et al., *Eczema prevalence in the United States: Data from the 2003 National Survey of Children's Health*. The Journal of investigative dermatology, 2011. **131**(1): p. 67-73.
16. Eyerich, K. and N. Novak, *Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm*. Allergy, 2013. **68**(8): p. 974-982.
17. Brandt, E.B. and U. Sivaprasad, *Th2 Cytokines and Atopic*

- Dermatitis*. Journal of clinical & cellular immunology, 2011. **2**(3): p. 110.
18. Grewe, M., et al., *A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis*. Immunology Today, 1998. **19**(8): p. 359-361.
 19. Maggi, E., et al., *Profiles of lymphokine activities and helper function for IgE in human T cell clones*. European Journal of Immunology, 1988. **18**(7): p. 1045-1050.
 20. Wardlaw, A.J., R. Moqbel, and A.B. Kay, *Eosinophils: biology and role in disease*. Adv Immunol, 1995. **60**: p. 151-266.
 21. Bernard, F.X., et al., *Keratinocytes under Fire of Proinflammatory Cytokines: Bona Fide Innate Immune Cells Involved in the Physiopathology of Chronic Atopic Dermatitis and Psoriasis*. Journal of Allergy, 2012. **2012**: p. 718-725.
 22. Di, Z.-H., et al., *T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes*. Chinese Medical Journal, 2016. **129**(3): p. 295-303.
 23. Howell, M.D., et al., *Interleukin-10 Downregulates Anti-Microbial Peptide Expression in Atopic Dermatitis*. Journal of Investigative Dermatology, 2005. **125**(4): p. 738-745.
 24. Howell, M.D., et al., *Cytokine Milieu of Atopic Dermatitis Skin Subverts the Innate Immune Response to Vaccinia Virus*. Immunity, 2006. **24**(3): p. 341-348.
 25. Wollenberg, A. and E. Klein, *Current aspects of innate and adaptive immunity in atopic dermatitis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2007. **33**(1-2): p. 35-44.
 26. Irvine, A.D., et al., *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nature Genetics, 2006. **38**(4): p. 441-446.
 27. Otto, M., *Staphylococcus epidermidis – the “accidental” pathogen*. Nature reviews. Microbiology, 2009. **7**(8): p. 555-567.
 28. Otto, M., *Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections*. Seminars in Immunopathology, 2012. **34**(2): p. 201-214.
 29. Cogen, A.L., V. Nizet, and R.L. Gallo, *Skin microbiota: a source of disease or defence?* The British journal of dermatology, 2008. **158**(3): p. 442-455.
 30. Iwase, T., et al., *Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization*. Nature, 2010. **465**(7296): p. 346-349.
 31. Peschel, A. and F. Götz, *Analysis of the Staphylococcus epidermidis genes epIF, -E, and -G involved in epidermin immunity*. Journal of Bacteriology, 1996. **178**(2): p. 531-536.
 32. Bierbaum, G., et al., *The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, gallidermin, Pep5 and epilancin K7*. Antonie van Leeuwenhoek, 1996. **69**(2): p. 119-127.
 33. Lai, Y., et al., *Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(9): p. 2211-21.
 34. Schommer, N.N. and R.L. Gallo, *Structure and function of the human skin microbiome*. Trends in Microbiology. **21**(12): p. 660-668.
 35. Lo, C.-W., et al., *Staphylococcus aureus Hijacks a Skin Commensal to Intensify Its Virulence: Immunization Targeting β -Hemolysin and CAMP Factor*. The Journal of investigative dermatology, 2011. **131**(2): p. 401-409.
 36. Cogen, A.L., et al., *Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from Staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin*. The Journal of investigative dermatology, 2010. **130**(1): p. 192-200.
 37. Abeck, D. and M. Mempel, *Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications*. British Journal of Dermatology, 1998. **139**: p. 13-16.
 38. Aly, R., H.I. Maibach, and H.R. Shinefield, *Microbial flora of atopic dermatitis*. Archives of Dermatology, 1977. **113**(6): p. 780-782.
 39. Higaki, S., et al., *Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects*. International Journal of Dermatology, 1999. **38**(4): p. 265-269.
 40. Williams, R.E.A., et al., *Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis*. British Journal of Dermatology, 1990. **123**(4): p. 493-501.
 41. Fritz, S.A., et al., *Staphylococcus aureus Colonization in Children with Community-Associated Staphylococcus aureus Skin Infections and Their Household Contacts*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2012. **166**(6): p. 551-557.
 42. Sollid, J.U.E., et al., *Staphylococcus aureus: Determinants of human carriage*. Infection, Genetics and Evolution, 2014. **21**: p. 531-541.
 43. Rapini MD, R.P., Jorizzo MD, Joseph L., Bologna MD, Jean L., *Dermatology E-Dition*. 2003: Mosby.
 44. Chiu, L.S., et al., *Prevalence and molecular characteristics of Staphylococcus aureus isolates colonizing patients with atopic dermatitis and their close contacts in Singapore*. British Journal of Dermatology, 2009. **160**(5): p. 965-971.
 45. Proft, T. and J.D. Fraser, *Bacterial superantigens*. Clinical and Experimental Immunology, 2003. **133**(3): p. 299-306.
 46. Tauber, M., et al., *Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016. **137**(4): p. 1272-1274.e3.
 47. Boguniewicz, M. and D.Y.M. Leung, *Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation*. Immunological reviews, 2011. **242**(1): p. 233-246.
 48. Petry, V., et al., *Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2012. **87**: p. 729-734.
 49. Iwatsuki, K., et al., *Staphylococcal cutaneous infections: Invasion, evasion and aggression*. Journal of Dermatological Science, 2006. **42**(3): p. 203-214.
 50. Foster, T.J., *Immune evasion by staphylococci*. Nat Rev Micro, 2005. **3**(12): p. 948-958.

51. Lyon, G.J. and R.P. Novick, *Peptide signaling in Staphylococcus aureus and other Gram-positive bacteria*. Peptides, 2004. **25**(9): p. 1389-1403.
52. Rieg, S., et al., *Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo*. J Immunol, 2005. **174**(12): p. 8003-10.
53. Harder, J., et al., *Enhanced Expression and Secretion of Antimicrobial Peptides in Atopic Dermatitis and after Superficial Skin Injury*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(5): p. 1355-1364.
54. Rayner, C. and W.J. Munckhof, *Antibiotics currently used in the treatment of infections caused by Staphylococcus aureus*. Internal Medicine Journal, 2005. **35**: p. S3-S16.
55. Chambers, H.F. and F.R. Deleo, *Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era*. Nat Rev Microbiol, 2009. **7**(9): p. 629-41.
56. Dethlefsen, L., et al., *The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing*. PLoS Biology, 2008. **6**(11): p. e280.
57. Vestita, M., et al., *Vitamin D and Atopic Dermatitis in Childhood*. Journal of Immunology Research, 2015. **2015**: p. 7.
58. Robien, K., G.J. Cutler, and D. Lazovich, *Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study*. Cancer Causes & Control, 2007. **18**(7): p. 775-782.
59. Stokes, C.S. and F. Lammert, *Vitamin D supplementation: less controversy, more guidance needed*. F1000Research, 2016. **5**: p. F1000 Faculty Rev-2017.
60. Misra, M., et al., *Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations*. Pediatrics, 2008. **122**(2): p. 398.
61. Norris, J.M., *Can the sunshine vitamin shed light on type 1 diabetes?* The Lancet, 2001. **358**(9292): p. 1476-1478.
62. Bouillon, R., et al., *Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice*. Endocrine Reviews, 2008. **29**(6): p. 726-776.
63. Hart, P.H. and S. Gorman, *Exposure to UV Wavelengths in Sunlight Suppresses Immunity. To What Extent is UV-induced Vitamin D3 the Mediator Responsible?* The Clinical Biochemist. Reviews/Australian Association Of Clinical Biochemists, 2013. **34**(1): p. 3-13.
64. Lehmann, B., et al., *Demonstration of UVB-induced synthesis of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-3 (calcitriol) in human skin by microdialysis*. Archives of Dermatological Research, 2003. **295**(1): p. 24-28.
65. Lee, C.-H., et al., *Molecular Mechanisms of UV-Induced Apoptosis and Its Effects on Skin Residential Cells: The Implication in UV-Based Phototherapy*. International Journal of Molecular Sciences, 2013. **14**(3): p. 6414-6435.
66. Lehmann, B., et al., *Demonstration of UVB-induced synthesis of 1a,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in human skin by microdialysis*. Archives of Dermatological Research, 2003. **295**(1): p. 24-28.
67. Lehmann, B., et al., *UVB-Induced Conversion of 7-Dehydrocholesterol to 1a,25-Dihydroxyvitamin D3 in an In Vitro Human Skin Equivalent Model*. Journal of Investigative Dermatology, 2001. **117**(5): p. 1179-1185.
68. Lehmann, B., P. Knuschke, and M. Meurer, *UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in the human keratinocyte line HaCaT*. Photochemistry and photobiology, 2000. **72**(6): p. 803-9.
69. Bikle, D.D., et al., *25 Hydroxyvitamin D 1 a-Hydroxylase Is Required for Optimal Epidermal Differentiation and Permeability Barrier Homeostasis*. Journal of Investigative Dermatology, 2004. **122**(4): p. 984-992.
70. Deluca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1689S.
71. Holick, M., *Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis*. American Journal Of Clinical Nutrition, 2004. **79**(3): p. 362-371.
72. Gross, C., et al., *Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25- dihydroxyvitamin D3 (calcitriol)*. Journal Of Urology, 1998. **159**(6): p. 2035-2039.
73. Baeke, F., et al., *Vitamin D: modulator of the immune system*. Current Opinion In Pharmacology, 2010. **10**(4): p. 482-496.
74. Benson, A.A., et al., *The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases*. Allergy, 2012. **67**(3): p. 296-301.
75. Baeke, F., et al., *Vitamin D insufficiency: implications for the immune system*. Pediatric Nephrology, 2010. **25**(9): p. 1597-1606.
76. Nagpal, S., S. Na, and R. Rathnachalam, *Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands*. Endocrine Reviews, 2005. **26**(5): p. 662-687.
77. Adorini, L., et al., *Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases*. Journal of Cellular Biochemistry, 2003. **88**(2): p. 227-233.
78. Boonstra, A., et al., *1a,25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4 T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells*. The Journal of Immunology, 2001. **167**(9): p. 4974-4980.
79. Bikle, D.D., *Vitamin D and immune function: understanding common pathways*. Curr Osteoporos Rep, 2009. **7**(2): p. 58-63.
80. Barrat, F.J., et al., *In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines*. The Journal of Experimental Medicine, 2002. **195**(5): p. 603-616.
81. Gorman, S., et al., *Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D-3 enhances the suppressive activity of CD4(+) CD25(+) cells in the draining lymph nodes*. Journal of Immunology, 2007. **179**(9): p. 6273-6283.
82. Gupta, R., et al., *Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products*. The Journal of investigative dermatology, 2007. **127**(3): p. 707-715.
83. Adorini, L., *Tolerogenic Dendritic Cells Induced by Vitamin D Receptor Ligands Enhance Regulatory T Cells Inhi-*

- biting Autoimmune Diabetes. Annals Of The New York Academy Of Sciences, 2003. **987**(1): p. 258-261.
84. Wintergerst, E.S., S. Maggini, and D.H. Hornig, *Contribution of Selected Vitamins and Trace Elements to Immune Function*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2007. **51**(4): p. 301-323.
 85. Vassallo, M.F. and C.A. Camargo Jr, *Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **126**(2): p. 217-222.
 86. Matsumoto, K., et al., *Involvement of endogenously produced 1,25-dihydroxyvitamin D-3 in the growth and differentiation of human keratinocytes*. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research, 1997. **1092**(3): p. 311.
 87. Cantorna, M.T. and B.D. Mahon, *Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence*. Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.), 2004. **229**(11): p. 1136-42.
 88. Annesi-Maesano, I., *Perinatal events, vitamin D, and the development of allergy*. Pediatr Res, 2002. **52**(1): p. 3-5.
 89. Dixon, K.M., et al., *Skin cancer prevention: a possible role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs*. The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology, 2005. **97**(1-2): p. 137-143.
 90. Hart, P.H., S. Gorman, and J.J. Finlay-Jones, *Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D?* Nature Reviews. Immunology, 2011. **11**(9): p. 584-596.
 91. van der Aar, A.M.G., et al., *Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011. **127**(6): p. 1532-40.e7.
 92. Lagishetty, V., N.Q. Liu, and M. Hewison, *Vitamin D metabolism and innate immunity*. Molecular And Cellular Endocrinology, 2011. **347**(1-2): p. 97-105.
 93. Cantorna, M.T., S. Yu, and D. Bruce, *The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity*. Molecular Aspects of Medicine, 2008. **29**(6): p. 369-375.
 94. Peroni, D.G., et al., *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children*. British Journal of Dermatology, 2011. **164**(5): p. 1078-1082.
 95. Back, O., et al., *Does Vitamin D Intake During Infancy Promote the Development of Atopic Allergy?* Acta Dermatovenereologica, 2009. **89**(1): p. 28-32.
 96. Milliken, S.V.I., et al., *Effects of ultraviolet light on human serum 25-hydroxyvitamin D and systemic immune function*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012. **129**(6): p. 1554-1561.
 97. Matheu, V., et al., *Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003. **112**(3): p. 585-592.
 98. Wjst, M., *The vitamin D slant on allergy*. Pediatric Allergy And Immunology: Official Publication Of The European Society Of Pediatric Allergy And Immunology, 2006. **17**(7): p. 477-483.
 99. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
 100. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, D. and Calcium, *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health*, in *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, A.C. Ross, et al., Editors. 2011, National Academies Press (US), National Academy of Sciences: Washington (DC).
 101. Schaubert, J. and R.L. Gallo, *The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response?* Exp. Dermatol., 2008. **17**(8): p. 633.
 102. Liu, P.T., et al., *Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against Mycobacterium tuberculosis Is Dependent on the Induction of Cathelicidin*. The Journal of Immunology, 2007. **179**(4): p. 2060-2063.
 103. Gombart, A.F., N. Borregaard, and H.P. Koeffler, *Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3*. FASEB Journal: Official Publication Of The Federation Of American Societies For Experimental Biology, 2005. **19**(9): p. 1067-1077.
 104. Umar, M., et al., *Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases*. Skin Pharmacology and Physiology, 2018. **31**(2): p. 74-86.
 105. Wang, T.T., et al., *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol, 2004. **173**(5): p. 2909-12.
 106. Weber, G., et al., *Vitamin D Induces the Antimicrobial Protein hCAP18 in Human Skin*. Journal of Investigative Dermatology, 2005. **124**(5): p. 1080-1082.
 107. Schaubert, J., et al., *Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism*. Journal of Clinical Investigation, 2007. **117**(3): p. 803-811.
 108. Wang, S.S., et al., *Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis*. Pediatr. Allergy Immunol., 2014. **25**(1): p. 30-35.
 109. Kim, S. and S.M. Sung, *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in pediatrics*. Allergy, 2013. **68**: p. 439-439.
 110. Dogru, M., *Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis?* Allergol Immunopathol (Madr), 2018. **46**(6): p. 546-551.
 111. Su, O., et al., *The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis*. Postepy dermatologii i alergologii, 2017. **34**(3): p. 224-227.
 112. Baek, J.H., et al., *The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy*. J Pediatr, 2014. **165**(4): p. 849-54.e1.
 113. Gilaberte, Y., et al., *Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus*

- aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis*. *Pediatr Dermatol*, 2015. **32**(4): p. 506-13.
114. El Taieb, M.A., et al., *Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index*. *Dermatitis*, 2013. **24**(6): p. 296-301.
 115. Amon, U., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis*. *Dermato-endocrinology*, 2018. **10**(1): p. e1442159-e1442159.
 116. Ehlayel, M.S., A. Bener, and A. Sabbah, *Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks?* *European annals of allergy and clinical immunology*, 2011. **43**(3): p. 81-8.
 117. Cheng, H.M., et al., *Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. **133**(4): p. 1048-1055.
 118. Ahmed Mohamed, A., et al., *Dose-response association between vitamin D deficiency and atopic dermatitis in children, and effect modification by gender: a case-control study*. *J Dermatolog Treat*, 2019: p. 1-6.
 119. Osborne, N.J., et al., *Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012. **129**(3): p. 865-867.
 120. Oren, E., A. Banerji, and C.A. Camargo Jr, *Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008. **121**(2): p. 533-534.
 121. Kim, G. and J.-H. Bae, *Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis*. *Nutrition*, 2016. **32**(9): p. 913-920.
 122. Kim, M., et al., *Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Nutrients*, 2016. **8**(12): p. 789.
 123. Huang, C.M., I. Lara-Corrales, and E. Pope, *Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review*. *Pediatr Dermatol*, 2018. **35**(6): p. 754-760.
 124. Xiang, J., H. Wang, and T. Li, *Comorbidity of Vitamin A and Vitamin D Deficiency Exacerbates the Severity of Atopic Dermatitis in Children*. *Dermatology*, 2019. **235**(3): p. 196-204.
 125. Cristi, F., et al., *Vitamin D modulates the allergic phenotype of dendritic cells in children with atopic dermatitis*. *Exp Dermatol*, 2019. **28**(3): p. 308-311.
 126. Vaughn, A.R., et al., *Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review*. *J Altern Complement Med*, 2019. **25**(6): p. 567-577.
 127. Sidbury, R., et al., *Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study*. *British Journal of Dermatology*, 2008. **159**(1): p. 245-247.
 128. Camargo, C.A., Jr., et al., *Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. **134**(4): p. 831-835.e1.
 129. Sanchez-Armendariz, K., et al., *Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial*. *Int J Dermatol*, 2018. **57**(12): p. 1516-1520.
 130. Javanbakht, M.H., et al., *Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis*. *Journal of Dermatological Treatment*, 2011. **22**(3): p. 144-150.
 131. Amestajani, M., et al., *Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study*. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2012. **11**(3): p. 327-30.
 132. Zbigniew Samochocki, M., PhD, Jaroslaw Bogaczewicz, MD, PhD, Renata Jeziorkowska, MD,, M. Anna Sysa-Jedrzejowska, PhD, Olga Glinska, MD, PhD, Elizabeth Karczmarewicz, MD, PhD,, and M. Daniel P. McCauliffe, and Anna Wozniacka, MD, PhD, *Vitamin D effects in atopic dermatitis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, May 2013. **69**(2): p. 238-244.
 133. Udompataikul, M., et al., *The Effects of Oral Vitamin D Supplement on Atopic Dermatitis: A Clinical Trial with Staphylococcus aureus Colonization Determination*. *Journal of the Medical Association of Thailand - Chotmaihet thangphaet*, 2015. **98**(Suppl 9): p. S23-30.
 134. Tsotra, K., et al., *The impact of vitamin D supplementation on serum cathelicidin levels and the clinical course of atopic dermatitis in children, in Minerva Pediatr*. 2017: Italy.
 135. Hattangdi-Haridas, S.R., et al., *Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children*. *Nutrients*, 2019. **11**(8).
 136. Turner, M.A., J. Devlin, and T. David, *Holiday and atopic eczema*. *Archives Of Disease In Childhood*, 1991. **66**(2): p. 212-215.
 137. Vähävihi, K., et al., *Heliotherapy improves vitamin D balance and atopic dermatitis*. *British Journal of Dermatology*, 2008. **158**(6): p. 1323-1328.
 138. Vähävihi, K., et al., *Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis*. *British Journal of Dermatology*, 2010. **163**(2): p. 321-328.
 139. Feldmeyer, L., et al., *Phototherapy with UVB narrowband, UVA/UVBnb, and UVA1 differentially impacts serum 25-hydroxyvitamin-D3*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **69**(4): p. 530-536.
 140. Mesquita, K.d.C., A.C.d.S.M. Igreja, and I.M.C. Costa, *Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2013. **88**: p. 945-953.
 141. Jones, A.P., et al., *Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D and Allergic Disease During Infancy*. *Pediatrics*, 2012. **130**(5): p. e1128-e1135.
 142. Baoz, N., et al., *Cord serum 25-hydroxyvitamin D and*

- risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. **133**(1): p. 147-153.
143. Miyake, Y., et al., *Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants*. *The European respiratory journal*, 2010. **35**(6): p. 1228-34.
 144. Wang, L.C., et al., *Lower vitamin D levels in the breast milk is associated with atopic dermatitis in early infancy*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019.
 145. Heimbeck, I., M. Wjst, and C.J. Apfelbacher, *Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany*. *Allergy*, 2013. **68**(7): p. 906-910.
 146. Wawro, N., et al., *Serum 25(OH)D concentrations and atopic diseases at age 10: results from the GINIplus and LISAPlus birth cohort studies*. *BMC Pediatr*, 2014. **14**: p. 286.
 147. Turner, M.J., et al., *Topical Application of a Vitamin D Analogue Exacerbates Atopic Dermatitis and Induces the Atopic Dermatitis-like Phenotype in Stat6VT mice*. *Pediatric Dermatology*, 2013. **30**(5): p. 574-578.
 148. Li, M., et al., *Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006. **103**(31): p. 11736-11741.
 149. Chiu, Y.E., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **69**(1): p. 40-46.
 150. Hata, T.R., et al., *A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. **28**(6): p. 781-9.
 151. Chawes, B.L., et al., *Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study*. *PLoS One*, 2014. **9**(6): p. e99856.
 152. Thuesen, B.H., et al., *No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults*. *Allergy*, 2015. **70**(11): p. 1501-1504.
 153. Thuesen, B.H., et al., *The association of serum 25-OH vitamin D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015. **45**(1): p. 265-272.
 154. Berents, T.L., et al., *Vitamin D levels and atopic eczema in infancy and early childhood in Norway: a cohort study*. *Br J Dermatol*, 2016. **175**(1): p. 95-101.
 155. Cairncross, C., et al., *The Relationship between Vitamin D Status and Allergic Diseases in New Zealand Preschool Children*. *Nutrients*, 2016. **8**(6): p. 326.
 156. Robl, R., et al., *Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity*. *Pediatric Dermatology*, 2016. **33**(3): p. 283-288.
 157. Lara-Corrales, I., et al., *Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial*. *J Cutan Med Surg*, 2019. **23**(1): p. 44-49.
 158. pLee, S.A., et al., *Correlation Between Serum Vitamin D Level and the Severity of Atopic Dermatitis Associated With Food Sensitization*. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2013. **5**(4): p. 207-210.
 159. Akan, A., et al., *Vitamin D Level in Children Is Correlated with Severity of Atopic Dermatitis but Only in Patients with Allergic Sensitizations*. *Pediatric Dermatology*, 2013. **30**(3): p. 359-363.
 160. Han, T.Y., et al., *Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis*. *Annals of Dermatology*, 2015. **27**(1): p. 10-14.
 161. Pugliarello, S., et al., *Phenotypes of atopic dermatitis*. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2011. **9**(1): p. 12-20.
 162. Park, J.H., et al., *Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables*. *British Journal of Dermatology*, 2006. **155**(4): p. 778-783.
 163. Schmid, P., et al., *Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis)*. *Allergy*, 2001. **56**(9): p. 841-849.
 164. Arruda, L.K., et al., *Risk factors for asthma and atopy*. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2005. **5**(2): p. 153-159.
 165. Torfi, Y., N. Bitarafan, and M. Rajabi, *Impact of socioeconomic and environmental factors on atopic eczema and allergic rhinitis: a cross sectional study*. *EXCLI journal*, 2015. **14**: p. 1040-1048.
 166. Bonamonte, D., et al., *The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis*. *BioMed research international*, 2019. **2019**: p. 2450605-2450605.

Αλληλογραφία: Ε. Βακρλής

Α' Δερματολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δελφών 124, 54643, Θεσσαλονίκη

EFFACLAR SERUM

ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΤΥΠΟ ΑΚΜΗΣ
ΑΚΜΗ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

Ορός με υψηλή συγκέντρωση
4 κερατολυτικών οξέων
για συνεργική δράση ενάντια
στις βλάβες και τα σημάδια της ακμής

ΛΙΠΟ-ΥΔΡΟΞΥ ΟΞΥ (LHA)

ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

ΓΛΥΚΟΛΙΚΟ ΟΞΥ

ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ

> ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ
ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ

> ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ
ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



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 • 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 συνοψίζονται 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.

Καρδιά και Δέρμα

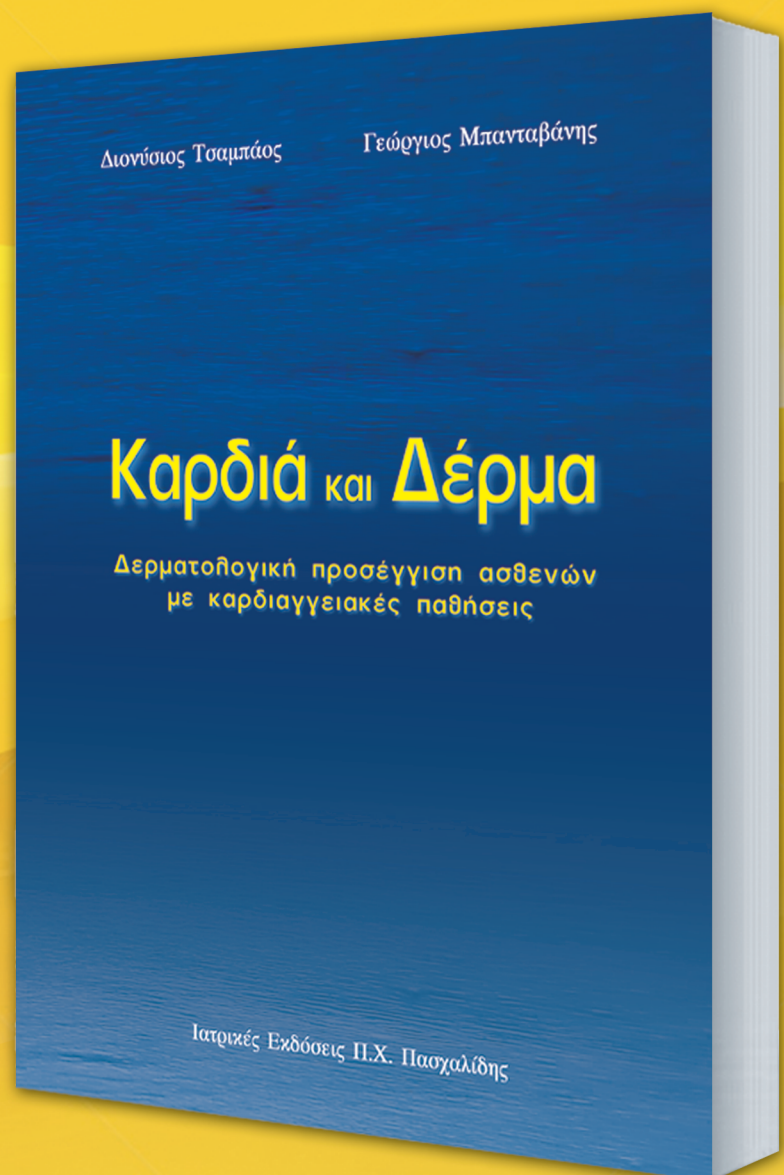
Δερματολογική Προσέγγιση Ασθενών με Καρδιακές Παθήσεις

Χαρτόδετο • 583 σελίδες • ISBN: 978-960-399-667-5

Τιμή: €45

*Διονύσιος Τσαμπάος
Γεώργιος Μπανταβάνης*

Η καρδιολογία και η Δερματολογία, δύο εκ πρώτης όψεως άσχετες μεταξύ τους ειδικότητες, στην πραγματικότητα έχουν πολλαπλά σημεία επαφής κυρίως σε κλινικό επίπεδο.



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες
Βιβλιοπωλείο Εκδόσεων 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

βιβλιοπωλείο
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ


BROKEN HILL
Publishers Ltd

ΛΙΡΙΚΑΡ ΒΑΥΜΕ AP+M

ΤΟ 1^ο ΜΑΛΑΚΤΙΚΟ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΒΙΟΦΙΛΜ ΤΟΥ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΥ* ΓΙΑ ΝΑ ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΗΣΕΙ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



- > ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΝΗΣΜΟΥ
- > ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΟΝ ΠΟΝΟ
- > ΑΠΟΤΡΕΠΕΙ ΤΙΣ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ



ΝΕΟΓΝΑ & ΒΡΕΦΗ



ΠΑΙΔΙΑ



ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΝΕΑ ΟΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

-45% ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΠΛΑΣΤΙΚΟ**

ECO CONSCIOUS TUBE

MÊME FORMULE NOUVEAU TUBE
SAME FORMULA NEW TUBE

* In vitro αξιολόγηση της απόκρισης του *S.aureus* σε ανασυσταμένο δέρμα ύστερα από εφαρμογή Microresyl.

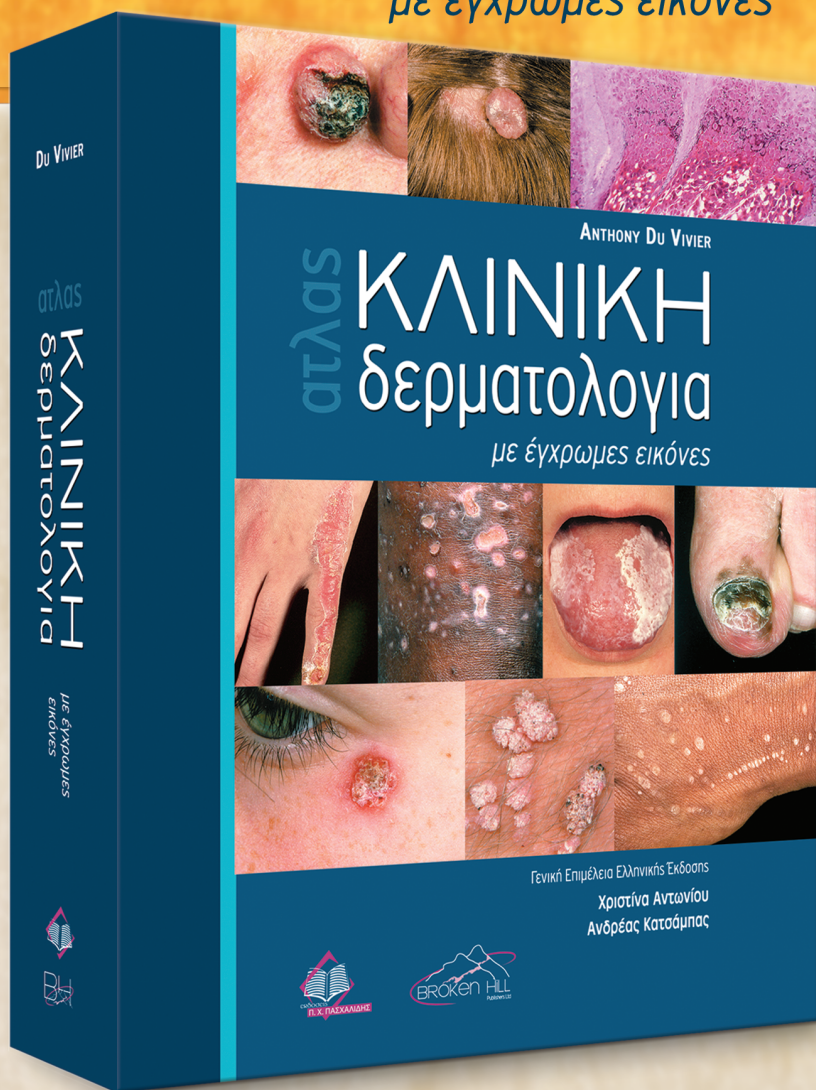
** Συγκριτικά με την προηγούμενη συσκευασία Lipikar Baume AP+M 200ml

Η ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΜΕ ΣΕΒΑΣΜΟ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

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 Επιτολής μυκητιάσεις του δέρματος
- κεφ. 16 Παρασιτώσεις του δέρματος
- κεφ. 17 Τροπικά νοσήματα (λοιμώξεις) του δέρματος
- κεφ. 18 Παθήσεις του δέρματος από υπερευαισθησία
- κεφ. 19 Πομφολυγώδη νοσήματα
- κεφ. 20 Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχές ανάπτυξης του δέρματος
- κεφ. 21 Νοσήματα του συνδετικού - αγγειακού ιστού
- κεφ. 22 Συστηματικά νοσήματα και δέρμα
- κεφ. 23 Δερματικές εκδηλώσεις κυκλοφορικών διαταραχών
- κεφ. 24 Παθήσεις των Σμηγματογόνων, Ίδρωτοποιών
- κεφ. 25 Παθήσεις των ονύχων
- κεφ. 26 Παθήσεις του 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 γυναίκες παθήσεις
- κεφ. 31 Διαφορική διάγνωση
- κεφ. 32 Γλυκοκορτικοστεροειδή

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

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

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

Υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στους σπύλους, 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).

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ

BROKEN HILL
PUBLISHING

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