

ΤΟΜΟΣ 34 • ΤΕΥΧΟΣ 2
VOLUME 34 • No 2

Απρίλιος - Ιούνιος
April - June
2023

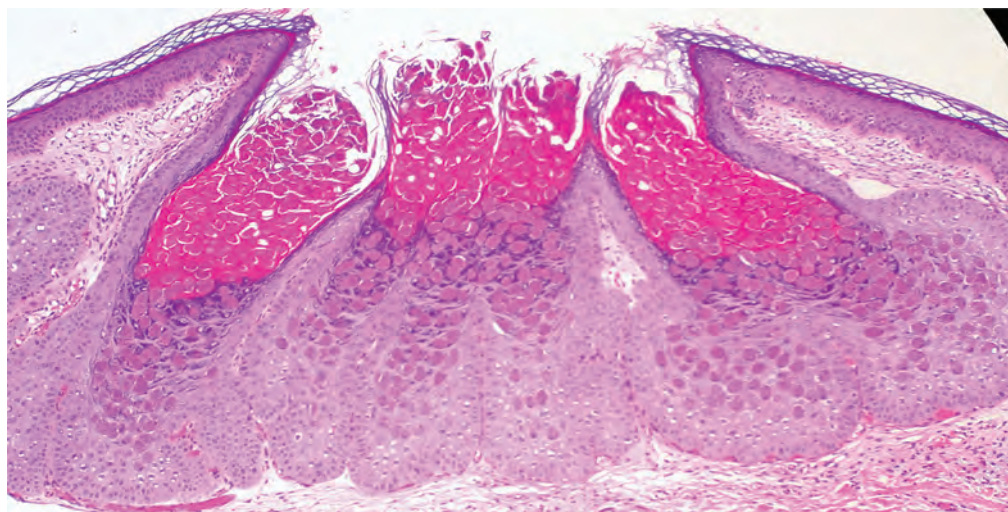
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW



Τριμηνιαία Έκδοση
Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

Quarterly Edition
"A. Syggros" Hospital



Επεξεργασία - Εκτύπωση



C-M-Y-K Graphic Design Studio ΕΠΕ
4-8 Tetrapoleos St, Athens, 11527
TelQ 0030.210-7489411
Fax: 0030.210-7759421

ISSN: 1105-3828

Διεύθυνση
Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή, Αθήνα 161 21
Τηλ: 210-7210839, Fax: 210-7211122

Address
I. Dragoumi 5, Kaisariani, Athens 161 21
Tel: +3210-7210839, Fax: 210-7211122

Copyright

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

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

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

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

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ

Συντάκτης

Στρατηγός Α.

Βοηθοί Συντάκτη

Νικολαΐδου Η.

Γρηγορίου Σ.

Επιμέλεια Παραγωγής

Κόκλα Α.

Επίτιμοι Συντάκτες

Κατσάμπας Α.

Αντωνίου Χ.

Ρηγόπουλος Δ.

Συντακτική Επιτροπή

Απάλα Ζ.

Βακιρλής Ε.

Βλαβένη Τ.

Γαϊτάνης Γ.

Γεωργίου Σ.

Γκάγκαρη Ε.

Δασκαλάκης Ε.

Ευαγγέλου Γ.

Ζαφειρίου Ε.

Ζουριδάκη Ε.

Ιωαννίδης Δ.

Καρπούζης Α.

Κατούλης Α.

Κρασάγκη Kruger Σ.

Λαζαρίδου Ε.

Λάλλας Α.

Μπεφόν Α.

Παναγάκης Π.

Παπαδαυίδ Ε.

Παπακωνσταντής Μ.

Παπουτσάκη Μ.

Πατματζή Ε.

Πατσατσή Κ.

Πολυδώρου Δ.

Ποτουρίδου Ε.

Σωτηρίου Ε.

Τάγκα Α.

Χασάπη Β.

Συντάκτες Ενοτήτων

Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

Νικολαΐδου Η., Παπαρίζος Β.

Βασική και μεταφραστική έρευνα στη Δερματολογία

Κρασάγκης Κ., Παπαδαυίδ Ε.

Δερματοχειρουργική – Επεμβατική

και Αισθητική Δερματολογία

Κατσαντώνης Ι., Μπαγιώργου Φ.

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Στεφανάκη Ε., Σουρά Ε.

Κλινική Δερματολογία

Ζουριδάκη Ε., Παπουτσάκη Μ., Πολίτου Μ.

Δερματολογία Παιδών

Ρεμουντάκη Ε., Στεφανάκη Χ.

Αναφορές κλινικών περιστατικών

Νικολάου Β.

Επιδημιολογία - Κατευθυντήριες οδηγίες

Δεσινιώτη Κ.

Quiz – Εικόνες στη Δερματολογία

Λιοπύρης Κ.

Εκπαιδευτικές εκδηλώσεις – Συνέδρια

Κόκλα Γ.

Ιδιοκτησία

Εφορεία Νοσοκομείου «Α. Συγγρός»

Κληροδότημα Ιφ. Συγγρούς

CONTRIBUTORS

Editor

Stratigos A.

Associate Editors

Nikolaidou H.

Gregoriou S.

Developmental Editor

Kokla A.

Honorary Editors

Katsambas A.

Antoniou Ch.

Rigoropoulos D.

Editorial Board

Apala Z.

Vakirlis E.

Vlaveni T.

Gaitanis G.

Georgiou S.

Gagari E.

Daskalakis E.

Evagellou G.

Zafiriu E.

Zouridaki E.

Ioannidis D.

Karpouzis A.

Katoulis A.

Krasagaki Kruger S.

Lazaridou E.

Lallas A.

Befon A.

Panagakis P.

Papadavid E.

Papakonstantis M.

Papoutsaki M.

Patmatzi E.

Patsatsi K.

Polidorou D.

Potouridou E.

Sotiriou E.

Taga A.

Chasapi V.

Section Editors

Sexually Transmitted Diseases

Nikolaidou H., Paparizos V.

Basic and translational research in Dermatology

Krasagakis K., Papadavid E.

Dermatology - Interventional

and Aesthetic Dermatology

Katsantonis I., Bagiorgou F.

Literature Update

Stefanaki E., Soura E.

Clinical Dermatology

Zouridaki E., Papoutsaki M., Politou M.

Pediatric Dermatology

Remoundaki E., Stefanaki Ch.

Clinical case reports

Nikolaou V.

Epidemiology - Guidelines

Desinioti Ch.

Quiz – Images in Dermatology

Λιοπύρης Κ.

Educational events - Conferences

Kokla G.

Property

Foundation of I.A. Sygros

HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο Σύνταξης89
A. Στρατηγός

» ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΕΙΣ

Νικόλαος Γ. Σταυριανέας91

» ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Η αναμονή στην ειδικότητα και οι επιπτώσεις της93
K. Κρασάγκης

Διαλυτική ιδρωταδενίτιδα: Νέες προοπτικές και νέες θεραπείες95
Θ. Τζέλλος

Πρόταση για τη δημιουργία κοινού πλαισίου για τις εξετάσεις ειδικότητας Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας97
A. Στρατηγός

» ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς με βάση τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες SK2 της EADV103
E. Πάνου, Θ. Δούβαλη, Π. Κοτίτσας, E. Σουρά, E. Γκάγκαρη, B. Χασάπη, A.I. Στρατηγός, M. Γεροχρήστου

» ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Δερματοπάθειες και ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου113
K. Σωτηροπούλου, X. Βαβούλη, M. Κανακάρη, H. Νικολαΐδου, A. Στρατηγός

» ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανοχής δύο προϊόντων με κεραμίδια και κερατολυτική δράση σε ασθενείς με ξηρό ή/και τραχύ δέρμα121
E. Βακίρλης, S. Χαραλαμπίδης, A. Τζούμα, M. Κακέτης, N. Χασαπόπουλος, Aik. Πατσάτσι

CONTENTS

Editorial89
A. Stratigos

» INTERVIEWS

Nikolaos G. Stavrianeas91

» EDITORIALS

The waiting list for speciality training in Dermatology-Venereology and its consequences ...93
K. Krasagakis

Hidradenitis suppurative: New developments and new treatments95
Th. Tzellos

Proposal for board examination in Dermatology-Venereology97
A. Stratigos

» GUIDELINES

Management of bullous pemphigoid based on the updated S2K guidelines of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)103
E. Panou, Th. Douvali, P. Kotitsas, E. Soura, E. Gagari, V. Chasapi, A.I. Stratigos, M. Gerochristou

» REVIEW

Skin manifestations and inflammatory bowel disease113
K. Sotiropoulou, Ch. Vavouli, M. Kanakari, I. Nicolaidou, A. Stratigos

» ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the efficacy and tolerance of two ceramides-based products with keratolytic activity in patients with dry and/or rough skin121
E. Vakirlis, S. Charalampidis, A. Tzouma, M. Kakepis, N. Chassapopoulos, Aik. Patsatsi

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

» ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας φυλλώδους πέμφιγας με Upadacitinib133
E. Αδάμου, Κ. Μαυραγάνη, Θ. Δούβαλη, Ε. Σουρά, Β. Χασάπη, Α. Στρατηγός, Μ. Γεροχρήστου

Στρογγυλοειδίωση σε HIV οροθετική ασθενή.....139
A-D. Πανοπούλου, Κ. Θεοδορίδου, Β. Βασάλου, Β. Παπαρίζος, Σ-Ε. Χρυσού, Ε-Θ. Πιπεράκη

Το σύνδρομο Αδαμαντιαδη-Behcet – η σημασία των δερματικών εκδηλώσεων για τη διάγνωση151
Φ-Σ. Δελλή, Μ. Σμαραγδή, Α-Σ. Μαγρίζου, Ε. Αγγελούδη, Α. Γεωργιάδου, Θ. Δημητρώλας, Κ. Δημητράκοπουλος, Έ. Σωτηρίου, Δ. Ιωαννίδης

» ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ155
E. Στεφανάκη

» ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η χρήση της συνεστιακής μικροσκοπίας στη διαχείριση άτυπων βλαβών προσώπου163
Γ. Θεοχάρης, Α. Χριστοδούλου, Αικ. Νιφόρου, Α. Ζάρρας, Α. Στρατηγός, Κ. Λιοπύρης

» ΠΡΟΣΕΧΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ167

» ΝΕΑ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ “Α. ΣΥΓΓΡΟΣ”169

» ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ171

CONTENTS

» CASE PRESENTATION

Pemphigus foliaceus treated with Janus kinase inhibitor upadacitinib.....133
E. Adamou, K. Mavragani, Th. Douvali, E. Soura, V. Chasapi, A. Stratigos, M. Gerochristou

Strongyloidiasis in an HIV positive patient – A case Report139
A-D. Panopoulou, K. Theodoridou, V. Vasalou, V. Paparizos, S-E. Chrisou, E-Th. Piperaki

Behcet’s disease – a case report with significant skin involvement.....151
F-S. Delli, M. Smaragdi, A-S. Magrizou, E. Aggeloudi, A. Georgiadou, Th. Dimitroulas, K. Dimitrakopoulos, E. Sotiriou, D. Ioannides

» LITERATURE REVIEW155
E. Stefanaki

» SKIN IMAGING

The use of confocal microscopy in the management of atypical lesion of the face163
G. Theoxaris, A. Christodoulou, Aik. Niforou, A. Zarras, A. Stratigos, K. Liopiris

» UPCOMING DERMATOLOGY CONFERENCES167

» NEWS FROM “A. SYGROS” HOSPITAL169

» GUIDELINES FOR AUTHORS171



Προς τους Συναδέλφους και Αναγνώστες



Σας καλωσορίζουμε στο 2ο τεύχος της Επιθεώρησης για το 2023! Συνεχίζοντας την προσπάθεια εμπλουτισμού της ύλης του περιοδικού, φιλοξενούμε τρία άρθρα που ελπίζουμε να βρείτε ενδιαφέροντα: 1) άρθρο γνώμης του καθηγητή του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Κ. Κρασαγάκη για το χρόνο αναμονής της ειδικότητας Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας και τις επιπτώσεις του, 2) άρθρο- πρόταση για τη δημιουργία κοινά αποδεκτού πλαισίου για τις εξετάσεις Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας από το Καθηγητή ΕΚΠΑ κ. Αλέξανδρο Στρατηγό και 3) μια προσέγγιση των εξελίξεων στην διαπυητική ιδρωταδενίτιδα από τον διεθνώς αναγνωρισμένο συνάδελφο και Καθηγητή Θ. Τζέλο.

Ακολουθούν η ελληνική μετάφραση και προσαρμογή των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, μια σειρά από ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά και μια ανασκόπηση των δερματικών εκδηλώσεων των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου. Οι σταθερές μας σελίδες των skin imaging, της βιβλιογραφικής ενημέρωσης και της ανακοίνωσης των προσεχών συνεδριών, αποτελούν χρήσιμους οδηγούς περιήγησης στο δερματολογικό γίνεσθαι.

Σας υπενθυμίζουμε ότι περιμένουμε τις υποβολές σας για να μεταφέρουμε στους συναδέλφους και στην δερματολογική κοινότητα τις απόψεις, τα άρθρα και το επιστημονικό σας έργο.

Καλό καλοκαίρι!

Με εκτίμηση,
Αλέξανδρος Στρατηγός
Διευθυντής Σύνταξης

Στοιχεία επικοινωνίας και υποβολής άρθρων:

κ. Γεωργία Κόκλα, email: grgkokla@yahoo.gr και τηλέφωνο 210.72.10.839

Το επόμενο τεύχος (Ιουλίου-Σεπτεμβρίου 2023) θα κυκλοφορήσει αρχές Οκτωβρίου με καταληκτική ημερομηνία υποβολής άρθρων από τους ενδιαφερόμενους στις 10 Σεπτεμβρίου 2023.

DRY SKIN

ΕΙΔΙΚΗ ΣΕΙΡΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ
ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΛΥ ΞΗΡΟ, ΤΡΑΧΥ,
ΜΕ ΚΝΗΣΜΟ ΚΑΙ ΕΝΤΟΝΗ
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΔΕΡΜΑ

UREA 10% FOOT CREAM

Κρέμα ποδιών που προσφέρει εντατική φροντίδα για το εξαιρετικά ξηρό, τραχύ και σκασμένο δέρμα. Απορροφάται άμεσα και δεν αφήνει ίχνη λιπαρότητας. Συνιστάται και για τη φροντίδα των ποδιών με διαβήτη.

UREA 10% HYDRO REPAIR LOTION

Γαλάκτωμα πολύ γρήγορα απορροφούμενο για εντατική ενυδατική φροντίδα της ξηρής επιδερμίδας. Κατάλληλο και ως συνοδευτική φροντίδα στη θεραπεία ψωρίασης ή γεροντικής ξήρωσης.

0%

Μικροπλαστικά σωματίδια
PEG
Ορυκτέλαια



κρέμα ποδιών
100ml

γαλάκτωμα σώματος
150ml

SCAN ME



Συνέντευξη



Καθηγητής Νικόλαος Γ. Σταυριανέας

Σύντομο Βιογραφικό

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1. Καθηγητής Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).
2. Υφηγητής Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).
3. Assistant étranger Πανεπιστημίου Lariboisière Saint-Louis, Paris, Υπότροφος της Γαλλικής Κυβέρνησης (COOPERATION). TECHNIQUE από το 1974-1976 (ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ SAINT - LOUIS, Παρίσι)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1. Διευθυντής της 2^{ης} Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων νοσημάτων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.) "Αττικό Νοσοκομείο".
2. Διευθυντής του τομέα Παθολογίας Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).
3. Πρόεδρος του Συλλόγου Διδακτικού και Επιστημονικού προσωπικού Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).

ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1. Βραβεία της Γαλλικής Δερματολογικής Εταιρείας για επιστημονικές παρουσιάσεις.
2. Μέλος 15 Διεθνών και Ελληνικών Επιστημονικών Εταιρειών και 3 Διεθνείς Συνεργασίες.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Syphilis incognito: An emerging public health problem. Epidemiologic study of Syphilis in Greece. Arch. Dermatol 2001; 137; 157-160.
2. Classic Kaposi Sarcoma in Greece Intern. J. of Dermatol 1997, 36, 735-740.
3. Non melanoma skin Cancer in Greece Skin Cancer 1996; 11; 9-17.

1. Τι σας προσέλκυσε στη Δερματολογία-Αφροδισιολογία;

- α. Ο αγαπητός μου αδελφός Ιωάννης Ι. Σταυριανέας Δερματολόγος, μου ενέπνευσε την αγάπη για την όμορφη ειδικότητά μας και
- β. Το πάθος μου για τη Ζωγραφική μιας και πάντα όταν εξετάζω το δέρμα νιώθω σαν μπροστά

σε κάποιο ζωγραφικό πίνακα που η φύση μπορεί να εκφράζεται μέσω αυτού ακόμη και για διαταραχές της εσωτερικής μας Υγείας.

2. Ποιοι ήταν οι σημαντικότεροι δάσκαλοι/μέντορες σας;

Ιωάννης Καπετανάκης, Ιωάννης Στρατηγός, Αντώνης Βαριλιτζίδης, Robert Degos, Jean Civatte, S. Belaich, J. Saurat, Jean Hewitt, D. Bonvatet, Louis Bubertret.

3. Ποια θεωρείτε τα σημαντικότερα επιτεύγματά σας;

α. Τη συμβολή μου στην αναγνώριση της Ελληνικής Δερματολογίας στη Γαλλία και τις Γαλλόφωνες χώρες και γενικότερα στο διεθνές Δερματολογικό περιβάλλον με τις εργασίες μας στα διάφορα διεθνή Δερματολογικά συνέδρια.

β. Η καλή γνωριμία μου και αγάπη προς την ιστοπαθολογία του δέρματος δίπλα στον Καθηγητή Jean Civatte στο Παρίσι.

4. Αναφέρατε τρία σημαντικά σας έργα που προσδιορίζουν τη συμβολή σας στην ελληνική δερματολογία-αφροδισιολογία.

α. Η ανάπτυξη της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.) στο "Αττικό Νοσοκομείο". Αρχικώς μου είχε δοθεί 1 δωμάτιο για εξωτερικό ιατρείο. Η οδύσσεια να εξελιχθεί σε Ευρωπαϊκή Δερματολογική Κλινική με 16 κρεβάτια, (6) εξι εξωτερικά Ιατρεία, αλλεργιολογικό τμήμα, Αμφιθέατρο, προσωπικά γραφεία, ένταξη νοσηλευτικού προσωπικού και τόσα άλλα μένουν πάντα χαραγμένα στη μνήμη, αλλά με τους άξιους συνεργάτες μας ευτυχώς τα καταφέραμε ώστε και οι φοιτητές της Ιατρικής, αλλά και οι ειδικευόμενοι στη Δερματολογία - Αφροδισιολογία να απολαμβάνουν την Κλινική μας.

β. Η συγγραφή σημαντικών Βιβλίων σχετικών με την Δερματολογική ογκολογία που είναι άλλωστε και η αδυναμία μου και η επιλογή στελεχών με γλαφυρή αλλά και ορθή επιστημονική συγγραφική ικανότητα.

γ. Η οργάνωση και εκτέλεση πολλών συνεδρίων στο πλαίσιο των "Αττικών Δερματολογικών Ημερών", που συνεχίζεται πλέον από τον νυν πρόεδρο του Κολλεγίου Δερματολογίας καθηγητή Αλέξανδρο Κατούλη.

5. Ποιους θεωρείτε τους σημαντικότερους δερματολόγους-αφροδισιολόγους που άφησαν το αποτύπωμά τους στο χώρο μας διεθνώς;

Ιωάννη Στρατηγό, Κωνσταντίνο Ορφανό, Robert Degos, Jean Civatte, Braun - Falco Christopher Griffiths, Stephen Kartz, Thomas Fitzpatrick, Klaus Wolff.

6. Έχετε ενδιαφέροντα εκτός της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας;

Οικογένεια, Ζωγραφική, Περπάτημα - Βόλτα στο Πασαλιμάνι, Μικρολίμανο, Πειραϊκή, Ταξίδια.

7. Τι θα συμβουλεύατε τους νεότερους Δερματολόγους-Αφροδισιολόγους;

Από τις πολύ υψηλού επιπέδου Πανεπιστημιακές Κλινικές, που διαθέτει πια η χώρα μας, καλό είναι να ενημερώνονται για τις τελευταίες εξελίξεις της ειδικότητάς μας, που είναι πολλές και καινοτόμες, τόσο στην κλινική Δερματολογία, και στην Αισθητική της πλευρά.

8. Τι προσδοκάτε για την ελληνική Δερματολογία-Αφροδισιολογία;

Εύχομαι ολόψυχα Υγεία και Μακροζωία στις Ελληνίδες και Έλληνες Δερματολόγους και ό,τι καλύτερο για τις οικογένειές τους. Επίσης την καλύτερη δυνατή αίσθηση προσφοράς στους ασθενείς και το κοινωνικό μας σύνολο για μία καλύτερη Ελλάδα.

*Καλή Δύναμη
Με ιδιαίτερη Συναδελφική αγάπη και εκτίμηση
Ν.Γ. Σταυριανέας*



Η αναμονή στην ειδικότητα και οι επιπτώσεις της

Κωνσταντίνος Κρασαγάκης

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, ΠΑΓΝΗ, Πανεπιστήμιο Κρήτης

The waiting list for speciality training in Dermatology-Venereology and its consequences

Konstantinos Krasagakis

Department of Dermatology, University of Crete

Το ανθρώπινο δυναμικό είναι η πηγή της δύναμης της ειδικότητας μας. Αναρωτιέμαι γιατί αφήνουμε το νερό να κυλά και να χάνεται. Σκέφτομαι τους νέους γιατρούς μας οι οποίοι αφού έχουν επιτύχει στην Ιατρική Σχολή, καθώς τελειώνουν το Πανεπιστήμιο βρίσκονται στο δίλημμα της επιλογής ειδικότητας. Είναι απόλυτα λογικό στην απόφαση των νέων γιατρών πέραν της κλίσης τους προς μια συγκεκριμένη ειδικότητα να εισέρχεται ως απόλυτα καθοριστικός παράγοντας και η δυνατότητα πρόσβασης σε ένα αντίστοιχο κέντρο εκπαίδευσης. Εδώ στην Ελλάδα, δυστυχώς, ανάμεσα σε ένα νέο γιατρό και στη δυνατότητα εκπαίδευσης στη Δερματολογία-Αφροδισιολογία υψώνεται απροσπέλαστο τείχος. Η χρονική διάρκεια της αναμονής.

Θυμάμαι αρκετούς φοιτητές μας που τους ενδιέφερε η ειδικότητα μας. Θυμάμαι να ερωτούν για την αναμονή που υπάρχει στην Κλινική μας. Η απάντηση πάντα τους απογοήτευε. Τρεις επιλογές έχουν σε αυτή την περίπτωση. Η πρώτη να δεχτούν να μπουν στη λίστα αναμονής και να περιμένουν αρκετά έτη έως να αρχίσουν την εκπαίδευση τους. Σε μεγάλο νοσοκομείο της χώρας μας ο μέσος χρόνος έναρξης ειδικότητας από την απόκτηση του πτυχίου είναι 10-12 έτη. Τι κάνουν αυτά τα χρόνια της αναμονής; Πράγματα λιγότερο σχετικά με αυτό που επιθυμούν. Η αρχή ενός δράματος όχι μόνο προσωπικού, αλλά με πολλαπλές επιπτώσεις.

Στρατιωτική υπηρεσία για τους άνδρες, υπηρεσία και παράταση της υπηρεσίας υπαίθρου, παράταση της προπαιτούμενης εκπαίδευσης στην Γενική παθολογία. Δυστυχώς αυτός ο χρόνος δεν αρκεί για να καλύψει το διάστημα αναμονής. Έτσι επιλέγουν να εργαστούν ως ιατροί άνευ ειδικότητας σε ιδιωτικά κέντρα, να εφημερεύουν σε ιδιωτικές κλινικές, να εργάζονται σε κέντρα αισθητικής...Είναι αυτό κάτι που αρμόζει στους καλύτερους των καλυτέρων; Νέους ανθρώπους που πέρασαν από την σκληρή διαδικασία των πανελλαδικών εξετάσεων, και είναι γνωστό σε όλους, ιατρούς και μη, με τι κόπο επέτυχαν την εισαγωγή τους στην Ιατρική. Απασχόληση κατώτερη των ικανοτήτων τους, σε αυτά τα ευαίσθητα χρόνια που χρειάζονται καθοδήγηση για να βρουν τις προσωπικές τους ισορροπίες στην σχέση τους με την Ιατρική, μια σχέση που καθορίζεται από τη φύση της ίδιας της Ιατρικής, δηλ. ανάμεσα στο δίπολο άνθρωπος και επιστήμη. Αλήθεια είναι βέβαια ότι και στα χρόνια των σπουδών τους στην Ιατρική η καθοδήγηση είναι ελλιπέστατη -και σε αυτό φταίμε πρωτίστως εμείς ως Καθηγητές, η Πολιτεία και οι γνωστές ελλείψεις σε προσωπικό ανά φοιτητή, κλπ. Στο ενδιάμεσο ο χρόνος κυλά, η ζωή προχωρά, με την ανάγκη της προσωπικής και οικογενειακής ολοκλήρωσης να έρχεται στο προσκήνιο. Όταν εν τέλει φτάσει το πλήρωμα του χρόνου για την έναρξης της ειδικότητας, οι πάλοι ποτέ απόφοιτοι της Ιατρικής έχουν ήδη -ως επί το πλείστον- ολοκληρώσει τον προσωπικό τους σχεδιασμό. Οικογένεια με παιδιά, με την ανάγκη του βιοπορισμού να είναι λογικά ο άμεσος στόχος. Έχουμε στοιχεία να υποστηρίξουμε του λόγου το αληθές; Στατιστικά στοιχεία από το προαναφερθέν νοσοκομείο δείχνουν ότι η διάμεση τιμή της ηλικίας πρόσληψης των ειδικευόμενων ιατρών στην έναρξη ειδικότητας να είναι τα 35 έτη! Οι ευθύνες όλων μας είναι τεράστιες! Η αναλογία γυναικών προς ανδρών είναι 10:1, και εκ των ειδικευόμενων γυναικείου φύλου, περισσότερες από τις μισές είναι έγγαμες με παιδιά.

Τι σημαίνει αυτό για μας όμως ως δασκάλους; Θα θέλαμε να έχουμε αυτούς τους ανθρώπους σε νεότερη ηλικία δίπλα μας όταν το όραμα μιας επιστημονικής και ακαδημαϊκής εξέλιξης (όχι μόνο με τη στενή έννοια) να



μην αργοσβήνει συνθλιβόμενο στη μέγγενη της καθημερινότητας. Πρέπει να έχεις μεγάλες αντοχές για να μη συμβεί αυτό. Γνωρίζουμε πόσο περιορισμένη είναι η στήριξη της Πολιτείας με τις αναγκαίες δομές και διατάξεις εκείνες για τις εργαζόμενες μητέρες και πατέρες ιδιαίτερα δε όταν δε το επάγγελμα που ασκούν είναι πολύ απαιτητικό. Στην ηλικία των 35 ετών οι νέοι αυτοί δεν έχουν αρχίσει καν την εκπαίδευση τους στη Δερματολογία-Αφροδισιολογία, χωρίς όμως δική τους υπαιτιότητα. Αλλά επειδή επέλεξαν να ακολουθήσουν ένα δρόμο προς μια ειδικότητα που αγαπούν. Και η πολιτεία; Τι κάνει άραγε για να προστατεύσει αυτό το πολύτιμο ανθρώπινο δυναμικό; Ανθρώπινα οράματα, φιλοδοξίες, δυνατότητες από τις οποίες όλη η κοινωνία θα μπορούσε να επωφεληθεί. Έχει αναμφίβολα και η ίδια η ιατρική κοινότητα μια ευθύνη σε αυτό διαχρονικά μαζί με την Πολιτεία. Θυμάμαι ακόμη τις συζητήσεις για “υποβάθμιση των πτυχίων” στα φοιτητικά μου χρόνια την οποία θα έφερνε η εισαγωγή ενός συστήματος επιλογής στη διαδικασία πρόσβασης για θέση εκπαίδευσης. Ακόμη και σήμερα, το απόλυτα σωστό μέτρο της προκαταρκτικής κλινικής άσκησης σε νοσοκομείο μετά το πέρας των σπουδών φαντάζει προβληματικό σε αρκετούς από τους φοιτητές μας (των νεότερων ετών).

Ο δεύτερος επιλογή, θα το πω ωμά, είναι αυτός του γνωστού «brain drain». Καθώς επέστρεφα από Πανεπιστημιούπολη της Γερμανίας, συνάντησα Έλληνα οδηγό λεωφορείου που εκτελεί διαδρομές από και προς αεροδρόμια της Γερμανίας. Τι είπε; Αυτό που τον στενοχωρεί ιδιαίτερα είναι οι νέοι γιατροί μας (αλλά και οι λοιποί επιστήμονες) που έχουν φύγει από την χώρα μας για να εκπαιδευτούν ή να εργαστούν στη Γερμανία. Για εμάς άραγε δεν είναι στενάχωρο; Πριν αρκετά χρόνια, και εν μέσω της κρίσης, δεν υπήρχε Πανεπιστημιακή Κλινική στη Γερμανία που να μην είχε τουλάχιστον ένα νέο Έλληνα στο δυναμικό της. Και μάλιστα οι καθηγητές τους ήταν απόλυτα ικανοποιημένοι μαζί τους. Μια εκπαίδευση σε καλό κέντρο του εξωτερικού προσφέρει αναμφίβολα εμπειρίες και γνώσεις που δύσκολα απαντώνται στην Ελλάδα. Είναι και σε προσωπικό επίπεδο ένα μεγάλο σχολείο. Όμως αυτό ισχύει για τα καλά κέντρα της Γερμανίας, και σίγουρα είναι επιθυμητό όταν η επιλογή αυτή είναι αποτέλεσμα ελεύθερης βούλησης του ιατρού, και όχι λύσης ανάγκης. Πόσοι άραγε από αυτούς τους γιατρούς θα επιστρέψουν μετά στην πατρίδα;

Η τρίτη επιλογή είναι πιο απλή στην ανάλυση της, όμως και η πιο πικρή για τους φοιτητές μας. Επιλέγουν άλλη ειδικότητα επειδή δεν θέλουν την αναμονή, και δεν επιθυμούν ή δεν τολμούν το βήμα του επιστημονικού ζενιτεμού. Κρίμα...

Τα ανωτέρω έχουν σίγουρα ένα βαθμό συναισθηματισμού και υποκειμενικότητας, αλλά νομίζω ότι η μεγαλύτερη επίπτωση της υπάρχουσας κατάστασης εντοπίζεται πρωτίστως στο προσωπικό επίπεδο. Ιεραρχικά τοποθετώ δευτερευόντως την επιθυμία μου να έχουμε δίπλα μας γιατρούς σε νέα ηλικία, με ακόμη αναπόσπαστη την προσήλωση στην επιστήμη. Ανθρώπους που εφόσον το επιλέξουν να μπορούμε να τους προσφέρουμε επιστημονική ανέλιξη ή ακαδημαϊκή προοπτική. Και αυτή, η ανέλιξη και η διαρκής αναζήτηση της επιστημονικής γνώσης μπορεί να επιτευχθεί κυρίως στα μεγάλα Νοσοκομεία της χώρας μας και στα Πανεπιστημιακά Ιδρύματα. Τι δυνατότητες έχουν οι νέοι γιατροί μας για επιστημονική ανέλιξη; Και εδώ, λόγω της διαχρονικής υποεκτίμησης της ανάγκης επένδυσης από την Πολιτεία σε εκπαίδευση, έρευνα και νέα γνώση στον ύψιστο βαθμό, αλλά και της πολυετούς οικονομικής λιτότητας οι ακαδημαϊκές θέσεις στην Ιατρική θέσεις είναι λιγοστές, με σχεδόν καμία δυνατότητα στους άξιους να βρουν το κατάλληλο περιβάλλον για να εκπτύξουν και να αναπτύξουν περαιτέρω το δυναμικό που κρύβουν μέσα τους. Πως να επιτύχει άραγε το brain gain;

Ολοκληρώνοντας, ως δούμε τι λύσεις μπορεί να υπάρξουν. Στη Γαλλία υπάρχει σύστημα εξετάσεων σε εθνικό επίπεδο στο τελευταίο έτος των σπουδών για την αξιολογική κατάταξη των υποψηφίων στις διαθέσιμες θέσεις. Στη Αγγλία και Γερμανία η επιλογή βασίζεται σε αίτηση στα Εκπαιδευτικά Κέντρα και την αξιολόγηση των υποψηφίων επί τη βάση βιογραφικού και συνέντευξης από το ίδιο το Εκπαιδευτικό Κέντρο. Ο Ν. 4999 / ΦΕΚ-2022Α τεύχος 225 δείχνει ότι ανοίγεται μια προοπτική. Ο νόμος προβλέπει αφενός την τήρηση καταλόγου αναμονής, αφετέρου δε ότι οι ιατροί επιλέγονται για τοποθέτηση σε τμήμα ή μονάδα νοσοκομείου μετά από αίτησή τους προς το νοσοκομείο αναφοράς και κατόπιν αξιολόγησης. Ο τρόπος θα καθοριστεί με υπουργική απόφαση. Είναι επιτακτικό εδώ πρώτον να αποσαφηνιστεί η σημασία του καταλόγου αναμονής σε σχέση με τη διαδικασία επιλογής και δεύτερον να καθοριστούν με μεγάλη προσοχή τα κριτήρια επιλογής για την έναρξη της άσκησης στην ιατρική ειδικότητα ώστε αυτά να μην αποτελούν τροχοπέδη στην εκπαίδευση των ιατρών σε ειδικότητες υψηλής προτίμησης όπως η Δερματολογία-Αφροδισιολογία.

Κων/νος Κρασαγάκης
Καθηγητής Δερματολογίας
Ιατρική Σχολή Παν/μίου Κρήτης



Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα: Νέες προοπτικές και νέες θεραπείες

Θρασύβουλος Τζέλλος

Διευθυντής Δερματολογικής Κλινικής, NLSH Bodø Av. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο UIT Tromsø

Hidradenitis suppurative: New developments and new treatments

Thrasyvoulos Tzellos

Head Physician, Department of Dermatology, NLSH Bodø, Assoc. Professor, University of Tromsø

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια χρόνια δερματική φλεγμονώδης πάθηση με συστηματική φλεγμονή και πολλές σοβαρές συννοσηρότητες, ακριβώς σαν την ψωρίαση.¹ Σε αντίθεση όμως με την ψωρίαση έχει καθυστέρηση στη διάγνωση γύρω στα 7 έτη, αν δεν αντιμετωπιστεί το φλεγμονώδες κομμάτι της θα καταλήξει μοιραία σε ουλή και μέχρι σήμερα έχει μόνο μια εγκεκριμένη θεραπεία, το adalimumab. Αν και η έγκριση της θεραπείας αυτής άλλαξε τελείως το τοπίο της ιδρωταδενίτιδας και τη ζωή των ασθενών, τα δεδομένα που έχουμε δείχνουν ότι υπάρχει ξεκάθαρη ανάγκη για νέες θεραπείες.² Νέες θεραπείες σημαίνει περισσότερες επιλογές για τους ασθενείς μας. Για μια τόσο σοβαρή πάθηση είναι πολύ κρίσιμο να χρησιμοποιούμε τα καλύτερα δεδομένα και να έχουμε μοντέλα που θα μας επιτρέψουν να έχουμε νέες αποτελεσματικές θεραπείες.

Νέες εξελίξεις λοιπόν για το ορισμό του ασθενή που είναι υποψήφιος για βιολογικό παράγοντα. Οι προηγούμενες ευρωπαϊκές οδηγίες χαρακτήριζαν ένα ασθενή ως υποψήφιο μετά από αποτυχία τόσο τετρακυκλίνης όσο και του συνδυασμού κλινδαμυκίνης και ριφαμπικίνης.³ Όμως μια πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη ανάγκασε την ιατρική κοινότητα να αλλάξει πρόσφατα τις οδηγίες.⁴ Στη μελέτη αυτή φάνηκε ξεκάθαρα ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο θεραπευτικών επιλογών, με αποτέλεσμα οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες να χαρακτηρίζουν πλέον έναν ασθενή ως υποψήφιο για βιολογικό παράγοντα μετά την αποτυχία μόνο τετρακυκλίνης.

Για να παράγουμε καινούριες θεραπευτικές επιλογές πρέπει να έχουμε τα κατάλληλα εργαλεία για να τις αναδείξουμε με τις κλινικές μελέτες. Στο ρόλο αυτό το HiSCR, το μέχρι σήμερα πρωταρχικό εργαλείο για τις κλινικές μελέτες, φαίνεται να αποτυγχάνει συστηματικά. Αυτό φάνηκε ξεκάθαρα στη κλινική μελέτη του vilobelimumab στην οποία οι ασθενείς με την ενεργή θεραπεία είχαν σημαντική μείωση τόσο των οζιδίων όσο και τον αποστημάτων και των συριγγίων σε σύγκριση με το placebo. Παρόλα αυτά, δεν κατάφερε να έχει σημαντική διαφορά στο HiSCR, και αυτό γιατί το placebo rate εφτασε το 47%.⁵ Ήδη κάποιες μελέτες είχαν καταδείξει ότι το εκ της Ευρώπης προερχόμενο σκορ, το IHS4, φαίνεται να μην έχει τα ελαττώματα αυτά. Δύο μεγάλες ευρωπαϊκές μελέτες το απέδειξαν και κατέδειξαν την μείωση του IHS4 κατά 55% (IHS4-55) ως το κατάλληλο σκορ για τις μελλοντικές κλινικές δοκιμές.^{6,7} Ήδη οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν το IHS4-55 ως το κατάλληλο πρωταρχικό σκορ.

Τέλος, τους τελευταίους μήνες, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φάσης 3 για δύο πολλά υποσχόμενους βιολογικούς παράγοντες, το bimekizumab και secukinumab. Το secukinumab (αντι/IL17a) ερευνήθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες φάσης 3 με 1084 ασθενείς από 219 κέντρα.^{8,9} Έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην επίτευξη του HiSCR, μείωση των εξάρσεων, μείωση του πόνου και θετική βελτίωση της ποιότητας ζωής. Το bimekizumab (αντι/IL17a και f) πρόσφατα ολοκλήρωσε και αυτό ένα μεγάλο πρόγραμμα 2 φάσης 3 μελετών και έδειξε στατιστικώς



σημαντική διαφορά για την επίτευξη του HiSCR και θετική βελτίωση της ποιότητας ζωής.¹⁰ Όλα τα στοιχεία μέχρι τώρα καθώς και η ήδη δοθείσα θετική εισήγηση από την *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency*¹¹ στις 2.04.2023 για τη χρήση του secukinumab συνηγορούν ότι και τα δύο φάρμακα θα λάβουν έγκριση στο εγγύς μέλλον.

Είναι πολύ σημαντικό, κατά την άποψη μου, να τονιστεί ότι ο ρόλος της Ελλάδας και των ελληνικών δερματολογικών κέντρων στην παραγωγή αυτών των δευτέρων και στις κλινικές μελέτες ήταν κρισιμότητας.

Για την ακρίβεια, η συνεισφορά ελληνικών κέντρων και ελλήνων συναδέλφων ήταν ισχυρά παρούσα στην παραγωγή όλων αυτών των αποτελεσμάτων.

Όταν άρχιζα την ειδικότητά μου, φαινόταν ουτοπικό να έχουμε βιολογικούς παράγοντες σε παθήσεις όπως η ιδρωταδενίτιδα. Λίγα χρόνια μετά, η ουτοπία του χθες είναι η πραγματικότητα του σήμερα. Το μέλλον στην ιδρωταδενίτιδα προβλέπεται να είναι το ίδιο με την ψωρίαση, όσον αφορά της θεραπευτικές εξελίξεις, και αυτό είναι καλά νέα τόσο για τους ασθενείς μας όσο και για την ειδικότητά μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zouboulis CC, et al. *Dermatology* 2015; 231: 184-90
2. Prens et al. *BJD*. 2021;185:177-84
3. Zouboulis et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:19-31
4. Van Straalen KR, et al. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 369-378.
5. van Straalen KR. *Exp Dermatol* 2022 Sep;31 Suppl 1(Suppl 1):33-39.
6. Tzellos T, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):395-401.
7. van Straalen KR, et al. External validation of the IHS4-55 in a European antibiotic-treated HS cohort. *Dermatology*. 2023 Jan 11. doi: 10.1159/000528968
8. Kimball AB, et al. Presented at EADV; 7-10 September 2022; Milan, Italy. LB-3549.
9. Kimball AB, et al. *Lancet*. 2023;401 (10378):747-61.
10. Kimball AB, Zouboulis CC, Sayed C, et al. Bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: 48-week efficacy and safety from BE HEARD I & II, two phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter studies. Late-Breaking Platform Presentation at the 2023 American Academy of Dermatology Annual Meeting
11. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cosentyx-gains-positive-chmp-opinion-hidradenitis-suppurativa>



Πρόταση για τη δημιουργία κοινού πλαισίου για τις εξετάσεις ειδικότητας Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας

Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

Καθηγητής Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας ΕΚΠΑ

Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Α. Συγγρός

Proposal for board examination in Dermatology-Venereology

Alexander I. Stratigos

1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, Andreas Sygros Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το παρόν κείμενο αποτελεί πρόταση για τη διαμόρφωση ενός κοινού πλαισίου εξετάσεων για την ειδικότητα της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας με στόχο τη καλύτερη προετοιμασία των υποψηφίων για τις εξετάσεις. Η πρόταση του συγγραφέα προήλθε από τη συζήτηση με τα μέλη της Επιτροπής Εξετάσεων Ειδικότητας στη Δερματολογία – Αφροδισιολογία (2022-2023) που απαρτίζεται από τους: Βασιλική Χασάπη, Ιωάννη Κασαντώνη, Αλέξανδρο Κατούλη, Μάρκο Παπακωνσταντή, Ευθυμία Γιαλελή. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων συνδυάζονται με άλλους παράγοντες όπως το log book των ειδικευομένων, την επίσημη σύσταση Πανελληνίου Προγράμματος Εκπαίδευσης και την εν γένει επίδοση των υποψηφίων κατά την ειδικότητά τους.

Οι εξετάσεις για την ειδικότητα της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας αποσκοπούν στην συνολική εκτίμηση: **1) της θεωρητικής γνώσης του αντικειμένου της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας και 2) της κλινικής κατάρτισης και 3) των πρακτικών δεξιοτήτων των υποψηφίων στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέλαση των ασθενών με δερματικές και αφροδισίες παθήσεις.**

Οι εξετάσεις αποτελούνται από δύο μέρη:

1. **Γραπτή εξέταση:** περιλαμβάνει 50-100 θέματα πολλαπλής επιλογής (με μία σωστή απάντηση), με ή χωρίς φωτογραφικό υλικό, προερχόμενα από τράπεζα θεμάτων, τα οποία αντιστοιχούν στο σύνολο

του γνωστικού αντικείμενου της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας όπως αυτό ορίζεται από το ΦΕΚ 2272, Β Τεύχος, 11.6.2019 (εκπαίδευση στην ιατρική ειδικότητα της Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας) και το curriculum της UEMS- Dermatology-Venereology. Το φωτογραφικό υλικό περιλαμβάνει κλινικές, ιστολογικές και εργαστηριακές εικόνες με συνάφεια προς τα δερματολογικά και αφροδισια νοσήματα. Η βαθμολόγηση γίνεται με βάση που θεσπίζεται από την Επιτροπή. Οι υποψήφιοι που περνάνε τη βάση περνούν στο στάδιο της προφορικής εξέτασης, ενώ εκείνοι που δεν πετυχαίνουν βαθμό ίσο ή μεγαλύτερο της βάσης δεν περνούν



στη 2^η φάση και έχουν δικαίωμα επανεξέτασης στην επόμενη εξεταστική.

1. **Προφορική εξέταση:** γίνεται από Τριμελή εξεταστική επιτροπή και περιλαμβάνει 5 μέρη (με χρήση προβαλλόμενου φωτογραφικού υλικού).
 - i **Κλινική μορφολογία** - διάγνωση κοινών και λιγότερο συχνών δερματολογικών νοσημάτων με βάση την κλινική τους μορφολογία (αναγνώριση και περιγραφή βλαβών δέρματος και βλεννογόνων, ανάπτυξη διαφοροδιάγνωσης)
 - ii **Εξέταση σε γνώσεις βασικής εκπαίδευσης** (επιδημιολογία, παραγόντων κινδύνου, παθοφυσιολογία, μικροβιολογία, ανοσολογία, και συν-νοσηρότητες δερματικών και αφροδισίων νοσημάτων)
 - iii **Κατάρτιση επιστημονικά τεκμηριωμένης διαγνωστικής προσέγγισης** με βάση ιστορικό, κλινικά ευρήματα και εργαστηριακές, παρακλινικές εξετάσεις – ορθολογική αξιοποίηση εξετάσεων και χρήση εργαλείων αξιολόγησης βαρύτητας και σταδιοποίησης δερματικών νόσων – ερμηνεία και αξιολόγηση ειδικών διαγνωστικών δοκιμασιών και εξετάσεων στη Δερματολογία – Αφροδισιολογία (κλινικών, μικροβιολογικών & ανοσολογικών εξετάσεων, αλλεργιολογικών δοκιμασιών)
 - iv **Κατάρτιση ολοκληρωμένου σχεδίου θεραπευτικής προσέγγισης** σε επιλεγμένα νοσήματα (ερωτήσεις σχετικά με χρήση διαδοχικών θεραπευτικών τοπικών και συστηματικών παραγόντων με βάση ανταπόκριση, μηχανισμό δράσης, φαρμακολογία, ανεπιθύμητες αντιδράσεις και παρακολούθηση ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών) – αντιμετώπιση δερματικών και αφροδισίων νοσημάτων σε ειδικούς πληθυσμούς και ομάδες ασθενών (ανοσοκατεσταλμένους, έγκυες γυναίκες, παιδιά)
 - v **Εφαρμογές ειδικών θεραπευτικών μεθόδων και μεθόδων δερματοχειρουργικής και επεμβατικής δερματολογίας** (ενδείξεις, και διαχείριση επιπλοκών που μπορούν να προκύψουν από τις μεθόδους αυτές.
 - vi **Εκτίμηση δεξιοτήτων:** 1) επικοινωνίας με τους ασθενείς και ενημέρωσης πάνω στη φύση του δερματολογικού προβλήματος, το τρόπο αντιμετώπισης, τη λήψη συγκατάθεσης και την εν γένει συν-απόφαση για την προσέγγιση του προβλήματος με βάση τα standard καλής κλινικής πρακτικής, 2) συνεργασίας και συμμετοχής σε πολυσυλλεκτικές ομάδες ασθενών με συστηματικές

παθήσεις ή σύνδρομα και δερματολογική ή αφροδισιολογική συν-νοσηρότητα, 3) ορθής κλινικής πρακτικής, ιατροδεοντολογικών αρχών και τήρησης απορρήτου

Αναλυτική Ύλη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας με βάση ΦΕΚ 2272, Β Τεύχος, 11.6.2019

Θεωρητική κατάρτιση Μέρος Α΄

Βασικές επιστήμες (μακρο και μικρομορφολογία, εμβρυολογία, φυσιολογία και βιομηχανική-βιοφυσική, χημεία και βιοχημεία, μοριακή βιολογία και γενετική, ανοσολογία και μικροβιολογία) του φυσιολογικού καλυπτηρίου συστήματος και των εξαρτημάτων του, των όμορων ορατών βλεννογόνων, του φυσιολογικού υποδορίου και αντίστοιχων υποβλεννογόνων συμπεριλαμβανομένων του επιπολής αγγειακού πλέγματος, του επιχώριου λεμφικού συστήματος και του επιχώριου περιφερικού νευρικού συστήματος και διαφοροποιήσεις ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την ανθρωπίνη φυλή.

- Βιολογική - φυσιολογική θέση του δέρματος στον οργανισμό, μηχανισμοί προσαρμογής του στην μεταβολή περιβαλλοντικών παραγόντων και ομοιοστατικής διασύνδεσής του με τα υπόλοιπα οργανικά συστήματα του σώματος.
- Βασικές αρχές χειρουργικής δέρματος.
- Φλεγμονή και διαδικασία επούλωσης.
- Το φάσμα των βλαπτικών παραγόντων του δέρματος (αιτιοπαθογένεια) καθώς και παθολογική φυσιολογία της αλληλεπίδρασής τους με τους ιστούς.
- Παθογόνα και λοιμωξιολογία, μικροβιολογία, μυκητολογία, ιολογία και παρασιτολογία του καλυπτηρίου συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των αφροδισίων και λοιπών Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νόσων (ΣΜΝ) και της HIV λοίμωξης.
- Καρκινογόνα και καρκινογένεση του δέρματος σε ιστικό, κυτταρικό και μοριακό-γενετικό επίπεδο.
- Παθοφυσιολογία των βασικών δερματικών αλλοιώσεων (πρωτοπαθών και δευτεροπαθών) και συμπτωμάτων, όπως πόνος και κνησμός, της σταδιοποίησής τους και της αντιμετώπισής τους.
- Ιστοπαθολογία, ανοσοιστοπαθολογία και μοριακή παθοβιολογία των παθήσεων του δέρματος.
- Ανοσολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων της αυτοανοσίας και των αλλεργικών αντιδράσεων.
- Φαρμακολογία και φαρμακοθεραπεία του καλυπτηρίου συστήματος.

- Επίδραση των παθήσεων του δέρματος στο συνολικό επίπεδο υγείας του οργανισμού (συμπεριλαμβανομένης της ψυχικής) και μέτρηση ποιότητας ζωής και επιβάρυνσης νόσου σε ατομικό επίπεδο και σε κοινωνικό σύνολο, επιδημιολογία και στατιστική.
- Αρχές βιοηθικής και δεοντολογίας στην διαχείριση προσωπικών και επιδημιολογικών δεδομένων και στη χρήση αποδεικτικής ιατρικής μεθοδολογίας.
- Ιατρονομικά θέματα και διαδικασίες ορθής κλινικής πρακτικής και κλινικών μελετών.

Θεωρητική κατάρτιση Μέρος Β'

Μοριακή παθολογία, παθοβιοχημεία και γενετική επίκτητων, συγγενών και κληρονομικών παθήσεων.

- Φαρμακολογία του καλυπτηρίου συστήματος.
- Παιδιατρική και γηριατρική δερματολογία.
- Αυτοάνοσες παθήσεις και αλλεργιολογία δέρματος.
- Νεοπλασματικές παθήσεις.
- Παθήσεις πρωκτογεννητικής περιοχής και επιτολής περιφερικού κυκλοφορικού συστήματος.
- Αντιδράσεις σε φυσικούς παράγοντες, εγκαύματα, έλκη.
- Επαγγελματική και περιβαλλοντική δερματολογία.
- Δερματολογικές εκδηλώσεις σε συστηματικές νόσους, σε κύηση και μετά από μεταμόσχευση οργάνων.
- Επείγουσα ιατρική στη Δερματολογία.
- Αρχές και βασικές επιστήμες των διαγνωστικών *in vivo* δερματικών δοκιμασιών και της φωτοβιολογίας του δέρματος.
- Αρχές και βασικές επιστήμες των 'μη επεμβατικών' θεραπευτικών μεθόδων των παθήσεων της ειδικότητας, συμπεριλαμβανομένων της φαρμακοθεραπείας (τοπικής και συστηματικής) και των επιπλοκών της, των ανοσολογικών μεθόδων και των εμβολιασμών.
- Αρχές και βασικές επιστήμες των θεραπειών φυσικής/φυσικοχημικής αρχής, συμπεριλαμβανομένων των χειρουργικών τεχνικών, κρυσχειρουργικής, διαθερμίας, χημειοαπολέπισης, φωτοθεραπείας, Laser, υπερήχων και πηγών ιονίζουσας ακτινοβολίας, καθώς και στοχευμένων συνδυασμών των ανωτέρω, συμπεριλαμβανομένων της φωτοχημειοθεραπείας, της φωτοδυναμικής θεραπείας και άλλων παθοφυσιολογικά σχεδιασμένων συνδυαστικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών της επανορθωτικής (Αισθητικής και Κοσμητικής) Δερματολογίας.
- Ιδιαιτερότητες ασθενών ακραίου ηλικιακού φάσμα-

τος (νεογνική, παιδική-εφηβική και γεροντική ηλικία) και ομάδων ασθενών σε ευαίσθητες περιόδους της ζωής (κύηση, λοχεία, θηλασμός).

- Ιδιαιτερότητες ασθενών με σημαντικές συννοσηρότητες (όπως συστηματικές παθήσεις, σακχαρώδη διαβήτης, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών, κατακεκλιμένοι ασθενείς) ή/και πολυφαρμακία.
- Ιδιαιτερότητες παθήσεων με εντόπιση από όλο το φάσμα των επιμέρους ανατομικών περιοχών του αντικειμένου της ειδικότητας, όπως τριχωτό, παλάμες-πέλματα, μεσοδακτύλια, πρωκτογεννητική περιοχή, μεγάλες πτυχές του σώματος, όνυχες, αδένες, στοματική κοιλότητα και χείλη.
- Αρχές επαγγελματικής και περιβαλλοντικής δερματολογίας.
- Βασικές αρχές των οικονομικών της υγείας και της ορθολογικής διαχείρισης οικονομικών πόρων κατά την άσκηση των κλινικών καθηκόντων.

Πρακτικές δεξιότητες

- Αναγνώριση και περιγραφή πρωτοπαθών και δευτεροπαθών βλαβών του δέρματος και των βλεννογόνων.
- Ορθολογική ιατρική-επιστημονική τεκμηρίωση κλινικής εικόνας και θεραπευτικής προσέγγισης (με την χρήση και ηλεκτρονικών μέσων) σε επίπεδο ασθενούς (πορεία νόσου και παρακολούθηση/ανταπόκριση στην θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων εκδηλώσεων της θεραπείας) τόσο στο καλυπτήριο όσο και στα λοιπά οργανικά συστήματα.
- Σύνταξη επιστημονικά τεκμηριωμένης ιατρικής έκθεσης με κριτική αξιολόγηση και των εργαστηριακών.
- Χρήση εργαλείων/ερωτηματολογίων σταδιοποίησης και μέτρησης βαρύτητας/επιβάρυνσης νόσου καθώς και στην κωδικοποίηση των νοσημάτων (ICD-10 και παρόμοια).
- Αρχές συνταγογράφησης, συμπεριλαμβανομένης εκείνης γαληνικών σκευασμάτων και οικονομοτεχνικά προβλήματα θεραπευτικών επιλογών.
- Διαχείριση της κλινικής διαδικασίας (με ή χωρίς στοχευμένη συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων) για την διάγνωση και θεραπεία όλων των παθήσεων της ειδικότητας.
- Διαχείριση περιστατικών ασθενών με απειλητικές για την ζωή δερματοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ανεπάρκειας του δέρματος.
- Τεκμηρίωση της ένδειξης και επιλογής εργαστηρια-



κών εξετάσεων, αξιολόγηση εργαστηριακών ευρημάτων και αξιοποίησή τους σε ολοκληρωμένο σχέδιο διαχείρισης του ασθενούς.

- Τεχνικές λήψης και προεργαστηριακής επεξεργασίας βιολογικών δειγμάτων για την διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων της ειδικότητας.
- Εφαρμογή μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης και τεκμηρίωσης των παθήσεων της ειδικότητας (κλινική φωτογραφία, δερματοσκόπηση, υπερηχογραφία, οπτική τομογραφία συνολής και λοιπές τεχνολογικές εξελίξεις).
- Εφαρμογή δοκιμασιών ελέγχου της (παθο)φυσιολογίας και λειτουργικότητας του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων κλινικών δοκιμασιών, όπως έλεγχος δερμογραφισμού και επιπέδου αιμάτωσης του δέρματος και των άκρων, σημεία Darier και Nikolsky, δοκιμασιών παθεργίας και περιχειρίδας, καθώς και αλλεργιολογικών ή άλλων συναφών δοκιμασιών στα πλαίσια της ειδικότητας.
- Τεκμηρίωση της ένδειξης, ορθολογική επιλογή και αξιολόγηση των ευρημάτων απεικονιστικών και παρακλινικών εξετάσεων οργανικών συστημάτων εκτός ειδικότητας στα πλαίσια αντιμετώπισης ασθενών με παθήσεις δέρματος.
- Εφαρμογή των βασικών τεχνικών επεμβατικής δερματολογίας με χειρουργικές και άλλες φυσικοχημικές μεθόδους για την διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων της ειδικότητας.
- Αντιμετώπιση τραυματικών αλλοιώσεων του δέρματος όπως εγκαυμάτων, λοιπών αντιδράσεων σε φυσικούς παράγοντες και θεραπείας ελκών και διαταραχών επούλωσης με συντηρητικές και χειρουργικές μεθόδους.
- Αντιμετώπιση παθήσεων του επιπολής περιφερικού κυκλοφορικού συστήματος με συντηρητικές και χειρουργικές μεθόδους.
- Εφαρμογή θεραπευτικών μεθόδων όπως φωτοθεραπεία, φωτοχημειοθεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία, κρυοχειρουργική, διαθερμία, χημειοαπολέπιση, Laser, ανοσοθεραπεία ή συνδυασμών τους.
- Θεωρητικές και πρακτικές αρχές ψυχοδερματολογίας και κοινωνικών παραμέτρων των παθήσεων της ειδικότητας.
- Εφαρμογή επεμβατικών και μη μεθόδων, που βελτιώνουν ή/και επανορθώνουν την εμφάνιση (χρώμα, υφή) και την δομή του δέρματος και των εξαρτημάτων του και διαχείριση των επιπλοκών που προκύπτουν από τις κοσμητικές και αισθητικές διαδικασίες.
- Διάγνωση και κλινική διαχείριση των αφροδισίων νόσων και των λοιπών ΣΜΝ συμπεριλαμβανομένων

συστηματικών εκδηλώσεων, δερματοπαθειών των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας αυτοτελώς ή στα πλαίσια διεπιστημονικής συνεργασίας για την αντιμετώπιση ΣΜΝ στην εγκυμοσύνη και λοιμώξεων γεννητικών οργάνων στην παιδική ηλικία.

- Διάγνωση και κλινική διαχείριση των τοπικών και συστηματικών επιπλοκών και των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας των αφροδισίων νόσων και των λοιπών ΣΜΝ.
- Διάγνωση και κλινική διαχείριση δερματολογικής ή αφροδισιολογικής συννοσηρότητας σε ασθενείς με παθήσεις άλλων οργανικών νοσημάτων, συνδρόμων και συστηματικών παθήσεων με συμμετοχή σε κατά παραγγελία συμβουλευτική δραστηριότητα σε ασθενείς άλλων ιατρικών ειδικοτήτων.

Δερματοχειρουργική

- Ανατομία του σώματος. Εξειδικευμένες ανατομικές περιοχές (π.χ. στο πρόσωπο παρειά, εμπροσθονωτιαίος, στον οφθαλμό, εσωκανθός, εξωκανθός, στη μύτη ριζορίνιο, ακρορίνιο, πλάγιο ρινός) κ.λπ.
- Προεγχειρητικός έλεγχος. Ιστορικό ασθενούς και απαραίτητες εξετάσεις πριν από κάθε χειρουργείο (για ποιο λόγο επιβάλλονται οι εξετάσεις αυτές).
- Χειρουργικά εργαλεία. Διάκριση αυτών και χρησιμότητά τους.
- Χειρουργικά ράμματα. Διάκριση αυτών ανάλογα με το υλικό και το μέγεθός τους. Χρήση αυτών ανάλογα με την ανατομική περιοχή.
- Χειρουργικές ραφές. Πού χρησιμοποιείται και γιατί η κάθε μία. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αυτών.
- Τοπική νάρκωση χειρουργικών επεμβάσεων. Φαρμακευτικά υλικά και διάρκεια μιας τοπικής αναισθησίας. Βασικές αρχές τοπικής αναισθησίας.
- Είδη τραυμάτων. Διάκριση αυτών - κατά πρώτο και δεύτερο σκοπό - καθώς και τρόποι αντιμετώπισής τους ανάλογα με την περιοχή του σώματος και τον χρόνο που μεσολαβεί από την στιγμή του συμβάντος.
- Εγκαύματα. Σε τι τα διακρίνουμε, τρόποι αντιμετώπισής τους ανάλογα με την εγκαυματική περιοχή.
- Κατακλείσεις. Τρόποι αντιμετώπισής τους (χειρουργικός καθαρισμός και η επιβαλλόμενη περιποίηση).
- Άτονα έλκη. Τρόποι αντιμετώπισής τους

- Περιποίηση χειρουργικών τομών. Χρόνος αφαίρεσης των χειρουργικών ραμμάτων ανάλογα της ανατομικής περιοχής και του είδους της χειρουργικής ραφής (π.χ. άλλος χρόνος για το σώμα, άλλος χρόνος για το πρόσωπο, άλλος χρόνος για ενδοδερμική ραφή και άλλος χρόνος για μεμονωμένα ράμματα.
- Αφαιρέσεις καλοήθων-κακοήθων όγκων.
- Παροχέτευση και αφαίρεση κύστεων.
- Τεχνικές σύγκλησης.
- Χειρουργικές βιοψίες

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός
alstrat2@gmail.com

CeraVe

DEVELOPED WITH DERMATOLOGISTS

ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ
ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ

BLEMISH CONTROL

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ
ΜΕ ΚΕΡΑΜΙΔΙΑ



Blemish Control
Cleanser



Blemish
Control Gel

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΙ ΤΗΝ ΑΚΜΗ
ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΙ
ΤΟΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ



3 ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ
ΚΕΡΑΜΙΔΙΑ

Συμβάλλουν στην επανόρθωση
του επιδερμικού φραγμού



ΧΩΡΙΣ ΑΡΩΜΑ
ΚΑΙ PARABENS



ΜΗ
ΦΑΓΕΣΩΡΟΓΟΝΟ



ΕΛΕΓΜΕΝΑ
ΓΙΑ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ



Κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς με βάση τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές S2K(2022) της EADV

Ευδοξία Πάνου, Θεοδώρα Δούβαλη, Παναγιώτης Κοτίτσας, Ευθυμία Σουρά, Ελένη Γκάγκαρη, Βασιλική Χασάπη, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός, Μαρία Γεροχρήστου

Ανδρέας Συγγρός, Νοσοκομείο Αφροδίσιαων και Δερματικών νόσων, Αθήνα

Management of bullous pemphigoid based on the updated S2K(2022) guidelines of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

Evdoxia Panou, Theodora Douvali, Panagiotis Kotitsas, Efthimia Soura, Eleni Gagari, Vasiliki Chasapi, Alexander I. Stratigos, Maria Gerochristou

Andreas Syngros Hospital of Venereal and Dermatological diseases

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ΠΠ) είναι η πιο συχνή αυτοάνοση πομφολυγώδης νόσος και προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένα άτομα με μέση ηλικία τα 65 έτη. Η αύξηση των ποσοστών επίπτωσης τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποδοθεί στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και συνεπώς της παρατεταμένης γήρανσης του πληθυσμού, στις περιπτώσεις που προκαλούνται από φάρμακα και στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. Το BP θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα και συνδέεται με την παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων εναντίον των αντιγόνων BP230 και BP180, συστατικών των ημιδεσμοσωματίων, που είναι υπεύθυνα για την επιδερμοχοριακή σύνδεση.

Πρόκειται για χρόνια νόσο, με υφέσεις και εξάρσεις και μπορεί να συνδέεται με αυξημένη θνητότητα. Υπάρχουν αναφορές εμφάνισης της νόσου σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις τους δέρματος όπως ο ομαλός λειχήνας και η ψωρίαση. Πρόσφατες μελέτες στην βιβλιογραφία δείχνουν συσχέτιση του ΠΠ με νευρολογικά νοσήματα όπως η άνοια και η νόσος του Πάρκινσον αλλά και ψυχιατρικά νοσήματα όπως η διπολική διαταραχή.

Οι βλάβες του ΠΠ και ιδίως οι επώδυνες διαβρωτικές περιοχές και ο κνησμός έχουν ως αποτέλεσμα την επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Για το σκοπό αυτό, όποτε είναι δυνατό και εφικτό, συνιστάται η χρήση ειδικών ερωτηματολογίων που αξιολογούν τις σωματικές, ψυχικές και κοινωνικές επιπτώσεις της νόσου. Διάφορα πληροφοριακά συστήματα μέτρησης αποτελεσμάτων είναι διαθέσιμα, συμπεριλαμβανομένου του Δείκτη Ποιότητας Ζωής Δερματολογίας (DLQI), το ερωτηματολόγιο αυτοάνοσης πομφολυγώδους ποιότητας ζωής (ABQOL) και το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής με κνησμό. Οι πληροφορίες που συλλέγονται λαμβάνονται υπόψιν για την πιο εξατομικευμένη θεραπευτική ανάλογα με το πρόβλημα. Σε αυτό το άρθρο σας παρουσιάζουμε τις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, διάγνωση, θεραπεία, αντιμετώπιση



ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is the most common autoimmune pemphigoid disease and mainly affects elderly people with an average age of 65 years. The increase in incidence rates in recent decades has been attributed to the increase in life expectancy and thus to the prolonged aging of the population, to drug-induced cases, and to the improvement of diagnostic methods. BP is considered an autoimmune disease and is associated with the presence of circulating autoantibodies against the antigens BP230 and BP180, components of hemidesmosomes, which are responsible for the dermo-epidermal junction.

It is a chronic disease, with remissions and exacerbations, and may be associated with increased mortality. There are reports of the disease occurring in patients with chronic inflammatory skin conditions such as lichen planus and psoriasis. Recent studies in the literature show an association of PP with neurological diseases such as dementia and Parkinson's disease but also psychiatric diseases such as bipolar disorder.

The lesions of the BP and in particular the painful erosive areas and the itching result in an impact on the patients' quality of life. For this purpose, whenever possible and feasible, it is recommended to use special questionnaires that assess the physical, mental and social effects of the disease. Several informative outcome measurement systems are available, including the Dermatology Life Quality Index (DLQI), the Autoimmune Pemphigus Quality of Life Questionnaire (ABQOL), and the Pruritus Quality of Life Questionnaire. The information collected is taken into account for the most personalized treatment depending on the problem. Herein we present the latest guidelines for the management of the disease.

KEYWORDS: Bullous pemphigoid, diagnosis, treatment, management

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βασικοί στόχοι για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΠΠ είναι τόσο η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου και συννοσηροτήτων όσο και ο προσδιορισμός της σοβαρότητας και της έκτασης της νόσου.

Η αξιολόγηση της πρόγνωσης με βάση την ηλικία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς γίνεται μέσω της κλίμακας απόδοσης Karnofsky [Πίνακας 1]. Η εξέταση των θεραπευτικών επιλογών εξατομικεύεται ανάλογα με το ιστορικό και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Φαρμακοεπαγόμενο ΠΠ

Το προκαλούμενο από φάρμακα ΠΠ μπορεί να εμφανιστεί αρκετούς μήνες έως και ένα έτος μετά την έναρξη της αγωγής. Αν και το ΠΠ που προκαλείται από φάρμακα αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό, μια μεγάλη ποικιλία φαρμάκων έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της νόσου.

Συνιστάται η λήψη ενός ακριβούς και λεπτομερούς φαρμακευτικού ιστορικού που καταγράφει την έναρξη καινούργιου φαρμάκου εντός 6 μηνών πριν από την ανάπτυξη συμπτωμάτων. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποδηλώνει ότι η χρήση διουρητικών ειδικότερα

ανταγωνιστών αλδοστερόνης, αναστολέων της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης 4, αντιχολινεργικών και τα ντοπαμινεργικών φαρμάκων επάγει ΠΠ. Άλλα φάρμακα με αβέβαιη παθογενετική εμπλοκή είναι τα ΜΣΑΦ, τα αντιβιοτικά, οι αναστολείς MEA, και οι αναστολείς TNF-άλφα.^{1,4,5,6}

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 ιδιαίτερα η βιλνταγλυπτίνη και η λιναγλυπτίνη όπως και οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος PD-1 συσχετίζονται με επαγωγή του νοσήματος. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης των παραπάνω φαρμάκων και έναρξης συμπτωμάτων ΠΠ μπορεί να είναι ακόμη και περισσότερο από 1 έτος.

Γενικά, λόγω έλλειψης δεδομένων και αντιφατικών αποτελεσμάτων από μελέτες, δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις είτε για διακοπή είτε για συνέχεια χορήγησης του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Ωστόσο, εάν υπάρχει υποψία επαγωγής νόσου, το ενοχοποιούμενο φάρμακο μπορεί να σταματήσει ή να υποκατασταθεί, ανεξάρτητα από το αν είναι δυνατόν ή όχι να ελεγχθούν οι βλάβες του ΠΠ με τις συνήθεις θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής.

Όσον αφορά τις γλυπτίνες, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.⁵

Αν και η επίδραση της διακοπής της θεραπείας με γλυπτίνη στην κλινική έκβαση του ΠΠ παραμένει επί

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Αρχική αξιολόγηση του ασθενούς

Ιστορικό ασθενούς	Φυσική εξέταση	Αξιολόγηση ασθενούς
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ημερομηνία έναρξης ■ Εξέλιξη σημείων και συμπτωμάτων ■ Πρόσφατη πρόσληψη φαρμάκων (άνω των 1 έως 6 μηνών) ■ Επίμονος κνησμός αγνώστου αιτιολογίας σε ηλικιωμένους 	<p>Κλασική μορφή μεπομφόλυγες: συμμετρική κατανομή φυσαλίδων και πομφολύγων πάνω από ερυθρηματώδεις και μη ερυθρηματώδεις δέρμα (καμπτικές επιφάνειες των άκρων, μεσαία επιφάνεια των μηρών, κορμός), σπάνια η συμμετοχή των βλεννογόνων, δεν παρατηρείται σημείο Nikolsky</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Έκταση της νόσου (εκτίμηση μέσω BPDAI ή με καθημερινή καταμέτρηση πομφολύγων) • Γενική φυσική κατάσταση και συννοσηρότητες ασθενούς • Εργαστηριακός έλεγχος με βάση το ιστορικό του ασθενούς και την θεραπεία εκλογής
	<p>Ατυπες μορφές με έλλειψη πομφολύγων: Εκδορές, διαβρώσεις, εκζεματικές βλάβες, κνιδωτικές βλάβες κ.λπ.</p>	

του παρόντος ασαφής, εξετάζεται πάντα το ενδεχόμενο αντικατάστασης με χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Οι συσχετίσεις επαγωγής του νοσήματος από ανοσοθεραπεία (αντι-PD-1 και αντι-PDL-1) όπως νιβολουμάμπη και πεμπρολιζουμάμπη, όπως και ντουβαλουμάμπη και ατζεζουμάμπη αντιστοιχώς, αυξάνονται εντυπωσιακά. Το ΠΠ αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της διάσπασης αυτοανεκτικότητας, μέσω ενεργοποίησης της ανοσοποιητικής απάντησης. Πρακτικά, αξιολογούνται τα οφέλη συνέχισης της θεραπείας ιδιαίτερα όταν υπάρχει καλή ανταπόκριση και οι βλάβες του ΠΠ μπορούν να ελεγχθούν ικανοποιητικά με θεραπευτικά σχήματα, τα οποία δεν αναμένεται να μειώσουν σημαντικά την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα ανοσοθεραπειών.⁴

Επί ανθεκτικότητας του νοσήματος και ανάγκης χορήγησης υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών ή άλλου ανοσοκατασταλτικού παραγοντα, η παροδική διακοπή των ανοσοθεραπειών πρέπει να υποδεικνύεται από τον ογκολόγο.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο θεράπων συσχετίζει κλινικά σημεία και στοιχεία από το ιστορικό που συνάδουν με τη διάγνωση, ενώ αξιολογεί την γενική κατάσταση του ασθενούς:

- **Κλασική μορφή:** Πρόκειται για σοβαρή κνησμώδη πομφολυγώδη δερματοπάθεια με πομφούς που εμφανίζεται συνήθως σε ερυθρηματώδες δέρμα με συμμετρική κατανομή στις καμπτικές επιφάνειες των άκρων, στην εσωτερική επιφάνεια των μηρών

και την κοιλιά και σπανίως εμφανίζει προσβολή του βλεννογόνου και ατροφικές ουλές. (Εικόνες 1,2)

- **Μη κλασικές /μη πομφολυγώδεις μορφές:** περιλαμβάνουν έκζεματοειδείς, κνιδωτικές ή δυσιδρωσιόμορφες βλάβες των άκρων, με διαβρώσεις και εκδορές ή κνησμώδεις οζώδεις βλάβες, που συνήθως δεν προσβάλουν βλεννογόνους όπως αυτόν του στόματος.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΠ

Στις περισσότερες των περιπτώσεων η διάγνωση βασίζεται στα εξής:

- I. Κλινική εικόνα που υποδηλώνει πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και στην οποία είναι παρόντα 3 εκ των 4 σημείων:
 - 1) ηλικία μεγαλύτερη των 70ετών
 - 2) απουσία ατροφικών ουλών
 - 3) απουσία βλεννογονικής προσβολής
 - 4) απουσία βλαβών σε κεφαλή και τραχηλική χώρα
- II. Άμεσος ανοσοφθορισμός θετικός
- III. Καθήλωση των IgG αυτοαντισωμάτων στην επιδερμική πλευρά στο salt split test με την μέθοδο του IF ανοσοφθορισμού ή/και
- IV. Ανάδειξη των BP180 και BP230 αυτοαντισωμάτων μέσω Elisa ή IIF

Σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πομφολυγώδεις βλάβες η διάγνωση είναι αποδεκτή όταν:

- I. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι θετικός και
- II. Καθήλωση των IgG αυτοαντισωμάτων στην επιδερ-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Φαρμακοεπαγόμενο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Τεταμένες πομφόλυγες και διαβρώσεις πάνω σε ερυθηματώδη βάση.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Τεταμένες πομφόλυγες και εφελκιδωποιημένες βλάβες σε κορμό και καμπυλικές επιφάνειες των ακρών.

μιδική πλευρά στο salt split test με την μέθοδο του IF ανοσοφθορισμού ή/και

III. Ανάδειξη των BP180 και/ή BP230 αυτοαντισωμάτων μέσω Elisa ή IIF

Όταν οι εξετάσεις του ανοσοφθορισμού είναι αρνητικές συστήνεται να λαμβάνεται καινούργια βιοψία και να ελέγχονται συσχετιζόμενα τεχνικά προβλήματα. Στους λιγοστούς ασθενείς που θα παρουσιάσουν τέτοιο πρόβλημα με αρνητικό άμεσο ανοσοφθορισμό η τεκμηρίωση διάγνωσης είναι δυνατή όταν τηρούνται τα εξής:

- I. Κλινική εικόνα που συσχετίζεται έντονα με το νόσημα όπως τεταμένες πομφόλυγες
- II. Ιστοπαθολογική εικόνα με κύριο εύρημα την υποεπιδερμική πομφόλυγα
- III. Καθήλωση των IgG αυτοαντισωμάτων στην επιδερμική πλευρά στο salt split test με την μέθοδο του IF ανοσοφθορισμού ή/και
- IV. Ανάδειξη των BP180 και BP230 αυτοαντισωμάτων μέσω elisa ή IIF

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Ιστοπαθολογία (πρόσφατης άθικτης πομφόλυγας)
- Άμεσος ανοσοφθορισμός (περιφέρεια της βλάβης)
- Έμμεσος ανοσοφθορισμός
- ELISA (για αντισώματα εναντίον BP180/BPAG2 και, εάν είναι αρνητικό, για BP230/BPAG1)

Άλλες ανοσοϊστολογικές εξετάσεις:

- Immunoblotting

- Biochip
- Fluorescence overlay antigen mapping
- Immunohistochemistry

Διερεύνηση πριν την έναρξη κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

- Ακτινογραφία θωρακος
- Γενική αίματος, ΤΚΕ και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- Κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες αίματος και γλυκόζη νηστείας
- Τρανσαμινάσες, γ-GT, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη • Λευκωματίνη
- Ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β, C και HIV, εάν έχει προγραμματιστεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Εάν η ασθενής είναι σε αναπαραγωγική ηλικία (πολύ σπάνια), διενέργεια τεστ εγκυμοσύνης πριν από τη θεραπεία
- Ο έλεγχος της μεθυλτρανσφοράσης της θειοπουρίνης (TPMT) είναι προαιρετικός σε περίπτωση θεραπείας με αζαθειοπρίνη
- Έλεγχος του G6PDH, εάν εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με δαψόνη
- Η ανεπάρκεια IgA ορού θα πρέπει να αποκλειστεί εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης ανοσοσφαιρινών
- Λεπτομερής νευρολογική εξέταση και σύντομη γνωστική αξιολόγηση της ψυχικής κατάστασης (π.χ. εξέταση Mini-Mental State Examination)
- Ελέγχος για υποκείμενο νεόπλασμα σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς, την κλινική εικόνα και το ιστορικό

- Διενέργεια Quantiferon για αποκλεισμό φυματίωσης
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας εάν έχει προγραμματιστεί μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- Σύσταση για οφθαλμολογική εξέταση εάν σχεδιάζεται μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- Τοπική βακτηριολογική δειγματοληψία εάν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για λοίμωξη του δέρματος
- Σύσταση για υπερηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή, δαψόνη ή ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες
- Λοίμωξη και εμβολιασμός SARS-CoV2 σε ασθενείς με ΠΠ: ακολουθήστε προσεκτικά τις ενημερωμένες κυβερνητικές συστάσεις και τις εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές συμπεριλαμβανομένου του International League of Dermatological Societies (ILDS, βλ. <https://ilds.org/covid-19/ilds-statement/>)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Τα ανοσοκατασταλτικά και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι βάσεις της θεραπείας του ΠΠ. Οι ασθενείς ενδέχεται να είναι υπό θεραπεία για αρκετά χρόνια. (Πίνακας 2). Αξίζει να σημειωθεί ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα του ΠΠ προέρχονται κυρίως από τον συνδυασμό των συννοσηροτήτων του ασθενούς και τις παρενέργειες των φαρμάκων και όχι από την άμεση επίδραση της νόσου. Συνεπώς η θεραπεία θα πρέπει να είναι συντηρητική, παρέχοντας την ελάχιστη δόση φαρμάκου που απαιτείται για να επιτευχθεί ύφεση της νόσου και αποφυγή της τοξικότητας των φαρμάκων.

Η αρχική θεραπεία του ΠΠ τυπικά συμπεριλαμβάνει:

1. Ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή
2. Συστηματικά κορτικοστεροειδή
3. Δοξυκυκλίνη + - νικοτιναμίδιο

Όλες οι παραπάνω θεραπείες είναι κατάλληλες, με επαρκή δεδομένα να υποστηρίζουν επιτυχή έλεγχο της νόσου στην πλειοψηφία των ασθενών

Κύριοι θεραπευτικοί στόχοι

- Μείωση εμφάνισης νέων πομφολύγων και μείωση κνησμού
- Επούλωση των πομφολύγων και των διαβρώσεων
- Μείωση πιθανότητας επανεμφάνισης
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

Οι στόχοι μπορεί να επιτευχθούν με την επιλογή μιας θεραπευτικής αγωγή που θα εξασθενίσει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και την φλεγμονή που παράγεται από τα αντισώματα και που συγχρόνως θα μειώσει την πιθανότητα σοβαρών φαρμακευτικών παρενεργειών. Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητη η προσεκτική φροντίδα του δέρματος και η παραπομπή σε εξειδικευμένο προσωπικό όταν συνυπάρχει νόσος των βλεννογόνων.

ΓΕΝΙΚΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

- Καθαρισμός των πομφολύγων με οινόπνευμα πριν την διάρρηξη με αποστειρωμένη βελόνα η νυστέρι
- Η διαρρηγμένη μεμβράνη δεν αφαιρείται διότι δρα ως "φυσικός επίδεσμος" και ενισχύει την επούλωση
- Κάλυψη των διαβρώσεων με αντικολλητικό επίδεσμο

Εκτεταμένο ΠΠ

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει γενική συναίνεση σχετικά με τον ορισμό των εκτεταμένων ΠΠ. Ορισμένοι ειδικοί έχουν ορίσει την εκτεταμένη νόσο ως εμφάνιση περισσότερων από 10 νέων πομφολύγων την ημέρα.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ασθενείς με χαμηλότερο νέο αριθμό πομφολύγων των οποίων οι φλεγμονώδεις βλάβες καλύπτουν μια μεγάλη επιφάνεια του σώματος ή περιοχές του σώματος.

Ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή

Προπιονική κλομπεταζόλη 0,05% κρέμα (ή αλοιφή), 30-40 g ημερησίως, χορηγείται αρχικά σε δύο εφαρμογές, σε ολόκληρο το σώμα, (συμπεριλαμβανομένου και του φυσιολογικού δέρματος) σε πομφόλυγες και διαβρώσεις, αλλά παραλείποντας το πρόσωπο. Σύμφωνα τη βιβλιογραφία, η αρχική θεραπεία θα πρέπει να μειωθεί 15 ημέρες μετά τον έλεγχο της νόσου

Ως έλεγχος της νόσου ορίζεται το χρονικό σημείο στο οποίο νέες βλάβες παύουν να σχηματίζονται ή ο κνησμός σταματά και οι εγκατεστημένες βλάβες αρχίζουν να επουλώνονται.

Ένα πρόγραμμα προσαρμογής της δόσης όταν η νόσος ελέγχεται έχει ως εξής:

- i) ημερήσια θεραπεία τον πρώτο μήνα
- ii) θεραπεία κάθε 2 ημέρες κατά τον δεύτερο μήνα
- iii) θεραπεία δύο φορές την εβδομάδα τον τρίτο μήνα· και



ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Σύνοψη θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΠΠ

Θεραπεία ήπιου και μέτριου ΠΠ (BPDAI score <20 και BPDAI score >20 <57 αντίστοιχα)

Πρώτης γραμμής

- Σε εντοπισμένη μορφή ΠΠ:

- Επάλειψη των βλαβών μόνο με ισχυρά ή υπερ-ισχυρά κορτικοστεροειδή -Σε εκτεταμένη μορφή ήπιο - μέτριο ΠΠ
- Επάλειψη ισχυρών ή υπερ-ισχυρών κορτικοστεροειδών σε όλο το σώμα εκτός από το πρόσωπο
- Συστηματικά κορτικοστεροειδή σε αρχική δόση 0,5mg/kg/μέρα (Πρεδνιζολόνη)

Δεύτερης γραμμής

- Δοξυκυκλίνη
- Δαψόνη

Θεραπεία σοβαρής μορφής ΠΠ (BPDAI score >57)

Πρώτης γραμμής: Δυο θεραπευτικές επιλογές προτείνονται

Υπερ-ισχυρά κορτικοστεροειδή σε όλο το σώμα εκτός από το πρόσωπο μία με δύο φορές την ημέρα ή

Συστηματικά κορτικοστεροειδή σε αρχική δόση 0,5mg/kg/μέρα

Υποσημείωση: Σε ασθενείς που δεν έχει επιτευχθεί έλεγχος της νόσου μέσα σε 1-3 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, συνίσταται:

- αύξηση της δόσης των συστηματικών κορτικοστεροειδών σε 0,75mg/kg/μέρα
- προσθήκη υπερισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών

ΠΠ εξαρτώμενο από κορτικοστεροειδή ή υποτροπιάζον ΠΠ

Μπορούν να εξεταστούν πολλές εναλλακτικές επιλογές ως συμπληρωματική θεραπεία

Συνδυασμός με/ή εισαγωγή ενός συμβατικού ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου

- Μεθοτρεξάτη
- Αζαθειοπρίνη
- Μυκοφαιναλάτη

Σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση και σε εκείνους με αντένδειξη για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορούν να εξεταστούν οι ακόλουθες επιλογές:

- Δοξυκυκλίνη
- Δαψόνη
- Ομελιζουμάμπη

Ανθεκτικό στην θεραπεία BP

Συνδυασμός με/ή και εισαγωγή συμβατικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Μεθοτρεξάτη

Αζαθειοπρίνη

Μυκοφαιναλάτη

Άλλες θεραπευτικές επιλογές που όμως δεν έχουν επικυρωθεί μπορούν να ληφθούν υπόψη

Συνδυασμός ή μονοθεραπεία με:

Anti-CD20 ή anti-IgE μονοκλωνικά αντισώματα (Ριτουξιμάμπη)

Ομελιζουμάμπη

Ντουπιλουμάμπη

Ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες

Immunoadsorption

iv) θεραπεία μία φορά την εβδομάδα τον τέταρτο μήνα

Σε ασθενείς που δεν έχει επιτευχθεί έλεγχος της νόσου μέσα σε 1-3 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, συνίσταται αύξηση της δόσης των τοπικών κορτικοστεροειδών (έως 40γρ/μέρα).

Για συντήρηση, δύο επιλογές είναι διαθέσιμες μετά από 4 μήνες θεραπείας

1. Συνέχιση θεραπείας συντήρησης για 8 μήνες (συνολικά η διάρκεια της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας οξείας φάσης και της θεραπείας συντήρησης είναι 12 μήνες) και στη συνέχεια να σταματήσει.
Η δόση των τοπικών κορτικοστεροειδών που προτείνεται για συντήρηση είναι 10 g μία φορά την εβδομάδα. Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εφαρμόζονται κατά προτίμηση στις περιοχές που προϋπήρχαν βλάβες όπως και στις γύρω περιοχές.
2. Διακοπή της θεραπείας (ελαφρώς υψηλότερος κίνδυνος υποτροπής, αλλά πιο ασφαλές όταν η θεραπεία διακόπτεται εντός 4 μηνών)

Σε περίπτωση υποτροπής, αύξηση της δόσης στα αρχικά επίπεδα.

Ως υποτροπή της νόσου ορίζεται η ύπαρξη πομφολίγων, εκζεματικών βλαβών και κνιδωτικών πλακών ή τουλάχιστον μία κνιδωτική πλάκα ή μια εκζεματική βλάβη (διαμέτρου 10 εκ) που δεν υποχωρεί μέσα σε μία εβδομάδα ή επέκταση των εγκατεστημένων βλαβών ή καθημερινός κνησμός σε ασθενή που έχει επιτευχθεί έλεγχος της νόσου κατά τη διάρκεια της περιόδου μείωσης της δόσης. (Murrell et al.)

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή μετά την απόσυρση της θεραπείας υποβάλλονται σε θεραπεία χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες δόσεις προπιονικής κλομπεταζόλης:

- (i) 0,05% κρέμα ή αλοιφή 10 g ημερησίως για ασθενείς με εντοπισμένη υποτροπή (να εφαρμόζεται κατά προτίμηση στις περιοχές που έχουν επηρεαστεί προηγουμένως όπως επίσης και στις γύρω περιοχές).
- (ii) 20 g ημερησίως για ασθενείς με ήπια νόσο ή
- (iii) 30 g ημερησίως για ασθενείς με εκτεταμένη υποτροπή.

Πρόσθετα μέτρα για τον έλεγχο της ή για τη συντήρη-

ση μπορούν να ληφθούν υπόψη και παρατίθενται παρακάτω:

Συστηματική θεραπεία με στεροειδή

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υψηλή δόση συστηματικής θεραπείας με στεροειδή, όπως πρεδνιζόνη 1 mg /kg ανά ημέρα, είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Ωστόσο, αυτή η θεραπεία έχει συσχετιστεί με υψηλότερη θνησιμότητα και αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την ολόσωμη χρήση της προπιονικής κλομπεταζόλης.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα τις τελευταίες μελέτες, δε συνίσταται η χρήση αυτής της δοσολογίας στην έναρξη της θεραπείας.

Προτείνονται δόσεις πρεδνιζολόνης 0.5-0.75 mg/kg ημερησίως. Η δόση πρεδνιζόνης <0.5 mg/kg φαίνεται να είναι αναποτελεσματική και δεν συνίσταται. Η συστηματική θεραπεία μπορεί να συνοδεύεται από τοπική θεραπεία.

Ένα προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα μείωσης της δόσης της κορτιζόνης είναι το εξής:

– **Η αρχική δόση θα πρέπει να μειωθεί 15 ημέρες αφότου επιτευχθεί έλεγχος της νόσου. Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνεται έλεγχος της νόσου εντός 1 - 3 εβδομάδες με πρεδνιζόνη 0.5 mg/kg, προτείνεται αύξηση της δόσης πρεδνιζόνης στα 0.75 mg/kg ανά ημέρα, παρά την απουσία αποδεικτικών στοιχείων στη βιβλιογραφία.**

– **Η μείωση συνεχίζεται υπό την προϋπόθεση ότι το 80% των βλαβών έχουν επουλωθεί, υπάρχουν λιγότερες από τρεις βλάβες που θεραπεύονται αυθόρμητα μέσα σε μία εβδομάδα και δεν υπάρχει κνησμός.**

Για τη θεραπεία συντήρησης, οι συστηματικές δόσεις στεροειδών θα πρέπει να μειώνονται σταδιακά με στόχο την επίτευξη ελάχιστης δόσης που είναι πρεδνιζόνη 0.1 mg kg⁻¹ ημερησίως, εντός 4-6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν ο ασθενής βρίσκεται σε πλήρη ύφεση υπό ελάχιστη θεραπεία για 3-6 μήνες, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί. Ως εκ τούτου, το σύνολο της διάρκειας της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας φάσης και την θεραπεία συντήρησης, είναι συνήθως 9-12 μήνες.

Σε περίπτωση υποτροπής κατά τη διάρκεια της περιόδου μείωσης της δόσης, η δόση αυξάνεται στο προηγούμενο επίπεδο.

Η επιλογή επικουρικής ή εναλλακτικής θεραπείας εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα, το κόστος και τις πι-



θανές αντενδείξεις. Η χρήση ανοσοκατασταλτικής/ανοσοτροποποιητικής θεραπείας αντί των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να εξετάζεται παρουσία συννοσηρότητων όπως ο διαβήτης η σοβαρή οστεοπόρωση, και τα καρδιαγγειακά προβλήματα

Οι προτεινόμενες επικουρικές θεραπείες είναι οι εξής:

- (i) Τετρακυκλίνες, οξυτετρακυκλίνη 2 g ημερησίως, ή δοξυκυκλίνη 200 mg ημερησίως pos μόνο ή σε συνδυασμό με νικοτιναμίδη έως 2 g ημερησίως συστηματικά
- (ii) Αζαθειοπρίνη 1-3 mg/kg ημερησίως κατόπιν εξέτασης της μεθυλτρανσφεράσης της θειοπουρίνης
- (iii) Μυκοφαινολική μοφετίλη 2 g ημερησίως ή μυκοφαινολικό οξύ 1440 g την ημέρα pos
- (iv) Μεθοτρεξάτη έως 15 mg μία φορά την εβδομάδα συστηματικά, υποδόρια ή ενδομυϊκά
- (v) Δαψόνη έως 15 mg/kg ανά ημέρα pos
- (vi) Χλωραμβουκίλη (2-4 mg ανά ημέρα) και
- (**vii) Κυκλοσπορίνη (3-5 mg/kg ανά ημέρα) Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητά της και το δυνητικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας, της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της νευροτοξικότητας, η χρήση της κυκλοσπορίνης δεν συνιστάται

ΠΠ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στις περιπτώσεις αυτών των λίγων ασθενών με γενικευμένη νόσο που δεν ανταποκρίνεται παρά τις αρκετές εβδομάδες εντατικής θεραπείας με συνδυασμό τοπικών και συστηματικών στεροειδών, οι ακόλουθες θεραπευτικές επιλογές μπορεί να ληφθεί υπόψη:

Πρώτον, ανοσοκατασταλτικά (βλ. παραπάνω, συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, της αζαθειοπρίνης και της μυκοφαινολάτης)

Δεύτερον, πρόσθετες θεραπείες:

- Anti-CD20 ή anti-IgE μονοκλωνικά αντισώματα (Ρι-τουξιμάμπη)
- Ομελιζουμάμπη
- Ντουπιλουμάμπη
- Ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες
- Immunoadsorption

ΆΛΛΑ ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ, ΟΤΑΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ Ή ΥΠΟΔΕΙΚΝΥΟΝΤΑΙ

- 1) Συμπληρώματα διατροφής σε υποσιτισμένους ασθενείς.

- 2) Εμβολιασμός. Ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή όπως πρεδνιζόνη σε δόσεις > 20 mg ημερησίως για >2 εβδομάδες ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να εμβολιάζεται κατά εποχικής γρίπης, H1N1 και πνευμονιόκοκκου και COVID-19. Τα εξασθενημένα εμβόλια αντενδείκνυται.

- 3) Βασικός έλεγχος και προφύλαξη της οστεοπόρωσης εάν η αναμενόμενη διάρκεια των συστηματικών κορτικοστεροειδών είναι >3 μήνες. Η βιταμίνη D και το συμπλήρωμα ασβεστίου συνιστώνται κατά την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

Η θεραπεία με διφωσφονικά όπως η αλενδρονάτη και η ριζεδρονάτη συνιστάται σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Υψηλού κινδύνου κατηγορίες είναι οι μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες, και οι άνδρες ηλικίας >50 ετών που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή >3 μήνες.

- 4) Προφύλαξη/θεραπεία από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης όταν ανευρίσκεται θετικότητα σε αυτό.

- 5) Πνευμονοκύστης *jirovecii* προφύλαξη προαιρετικά

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ/FOLLOW UP

Η συχνότητα των follow ups και των εργαστηριακών εξετάσεων εξαρτάται από τα εξής:

- κλινική κατάσταση του ασθενούς
- την σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου.
- τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται και
- τα τοπικά πρωτόκολλα του συστήματος υγείας

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας παρακολουθείται και αξιολογείται με την κλινική εξέταση. Στο σενάριο γενικευμένης νόσου, προτείνεται η ακόλουθη συχνότητα επισκέψεων:

FOLLOW UP

Εβδομαδιαίως έως δύο φορές την εβδομάδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος της νόσου, έπειτα μηνιαίως για τους επόμενους 3 μήνες και στη συνέχεια κάθε 2 μήνες έως τρεις φορές το χρόνο μέχρι να σταματήσει η θεραπεία.

Η συχνότητα παρακολούθησης πρέπει να προσαρμόζεται στην πορεία της νόσου.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η κλινική παρακολούθηση είναι πανομοιότυπη με εκείνης της αρχικής αξιολόγησης και συνίσταται, *πρώτον*, σε εξέταση για δραστηριότητα δερματικών βλαβών (έλεγχος για πομφόλιγες, εκζεματικές/κνιδωτικές βλάβες, κνησμό κ.λπ.)· και *δεύτερον*, ο έλεγχος για πιθανές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες και συννοσηρότητες.

Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:

- Τον βαθμό ατροφίας του δέρματος, του εξανθήματος και πιθανής λοίμωξης του δέρματος
- Αρτηριακή πίεση, καρδιαγγειακή ανεπάρκεια (κορτικοστεροειδή), αναπνευστικές διαταραχές και λοιμώξεις (κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά)
- Έλεγχος λευκών αιμοσφαιρίων, ηπατική και νεφρική λειτουργία (ανοσοκατασταλτικά) και γλυκαιμικού δείκτη (κορτικοστεροειδή)
- Ανοσολογικός έλεγχος. Ο προσδιορισμός του antiBP180 IgG από την ELISA τις ημέρες 0, 60 και 150 είναι χρήσιμος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επειδή οι διακυμάνσεις του αυτοαντισωμάτων IgG στα συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μπορεί να

προβλέψει την πορεία της νόσου. *Μια μικρή μείωση – όχι περισσότερο από περίπου 20% – στα επίπεδα του ορού κατά του BP180 IgG μεταξύ ημερών 0 και 60 είναι μία ένδειξη που σχετίζεται με υποτροπή της νόσου κατά το πρώτο έτος της θεραπείας. Επιπλέον, ένα χαμηλό ή αρνητικό επίπεδο αντι-BP180 IgG στην ELISA (<23 U mL⁻¹) την ημέρα 150 έχει σημαντική προγνωστική αξία, στην προκειμένη περίπτωση η πιθανότητα διαρκούς ύφεσης είναι περίπου 90%.*

ΔΙΑΚΟΠΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας δεν έχει καθοριστεί.

Με βάση την κλινική εμπειρία, συνίσταται μέση διάρκεια θεραπείας 4-12 μήνες ανάλογα με την ήπια ή γενικευμένη νόσο.

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιχειρηθεί μόλις οι ασθενείς παραμείνουν σε πλήρη ύφεση που ορίζεται ως απουσία νέων ή καθιερωμένων βλαβών ή κνησμού και ταυτόχρονα σε ελάχιστη θεραπεία, για τουλάχιστον δύο μήνες. Παραδείγματα δόσεων που θεωρούνται ως ελάχιστη θεραπεία περιλαμβάνουν:

- Προπιονική κλομπεταζόλη: ≤20 g ανά εβδομάδα
- Πρεδνιζόνη pos: ≤0,1 mg/kg ημερησίως

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Αξιολόγηση Karnofski

Value	Level of functional capacity	Definition
100	Normal, no complaints, no evidence of disease	Able to carry on normal activity and to work; no special care needed
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease	
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease	
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active work	Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; various degrees of assistance needed
60	Requires occasional assistance but is able to care for most needs	
50	Requires considerable assistance and frequent medical care	
40	Disabled, requires special care and assistance	
30	Severely disabled, hospitalization is indicated although death is not imminent	Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly
20	Hospitalization is necessary, very sick, active supportive treatment necessary	
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly	
0	Dead	



- Αζαθειοπρίνη: $\leq 0,7$ mg/kg ημερησίως (σε ασθενείς με φυσιολογικό επίπεδο θειοπουρίνης S-μεθυλτρανοφεράσης [TPMT])
- Μυκοφαινολάτη μοφετιλ: ≤ 500 mg την ημέρα
- Μυκοφαινολικό οξύ: ≤ 360 mg την ημέρα
- Μεθοτρεξάτη: ≤ 5 mg την εβδομάδα
- Δαψόνη: ≤ 50 mg την ημέρα
- Δοξυκυκλίνη: 100 mg δύο φορές την ημέρα

Πριν από τη διακοπή της θεραπείας, μελέτες άμεσου ανοσοφθορισμού (DIF) ή/και ELISA για BP180 θα πρέπει να εκτελούνται. Σε περίπτωση θετικού DIF ή BP180 ELISA (εάν > 27 U mL¹), υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής.

Συνιστάται έλεγχος για πιθανή επινεφριδιακή ανεπάρκεια που προκαλείται ακόμη και μετά από τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Συνιστάται επίσκεψη παρακολούθησης τον τρίτο μήνα μετά την διακοπή της θεραπείας, καθώς η περίοδος

αυτή είναι επαρκής για να ανιχνευτούν οι περισσότερες υποτροπές της ΒΡ. Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται ότι όταν επανεμφανίζεται κνησμός ή/και καινούριες φλεγμονώδεις δερματικές βλάβες, θα πρέπει να γίνει ιατρική αξιολόγηση για τον αποκλεισμό της υποτροπής.

ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η διαχείριση του ΠΠ γίνεται από τους δερματολόγους σε συνεργασία με τον οικογενειακό γιατρό του ασθενούς. Παρ' όλα αυτά, όταν συνυπάρχει συμμετοχή των βλεννογόνων τότε είναι απαραίτητη η παραπομπή και εκτίμηση από οφθαλμίατρο, γαστρεντερολόγο, και ΩΡΛ.

Οφθαλμίατρο Άμεση παραπομπή χρήζουν οι ασθενείς με οφθαλμικά ευρήματα και συγκεκριμένα κνησμό, αίσθημα καύσου και διαταραχή της όρασης

Γαστρεντερολόγο όταν συνυπάρχει δυσφαγία

ΩΡΛ όταν συνυπάρχει συμμετοχή του φάρυγγα π.χ βραχνάδα και δυσκολία στην ομιλία. Η δυσφαγία επίσης μπορεί να υποδηλώνει φαρυγγική συμμετοχή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology, C. Feliciani, P. Joly, M.F. Jonkman, G. Zambruno, D. Zillikens, D. Ioannides, C. Kowalewski, H. Jedlickova, S. Karpati, B. Marinovic, D. Mimouni S. Uzun, S. Yayli, M. Hert and L. Borradori, Br J Dermatol. 2015 Apr;172(4):867-77. doi: 10.1111/bjd.13717.
2. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial, Hywel C Williams 1, Fenella Wojnarowska 2, Gudula Kirtschig 3, James Mason 4, Thomas R Godec 5, Enno Schmidt 6, Joanne R Chalmers 7, Margaret Childs 8, Shernaz Walton 9, Karen Harman 10, Anna Chapman 11, Diane Whitham 8, Andrew J Nunn 5, UK Dermatology Clinical Trials Network BLISTER Study Group, DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30560-3
3. A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial, Joanne R Chalmers 1, Fenella Wojnarowska 2, Gudula Kirtschig 1, James Mason 3, Margaret Childs 4, Diane Whitham 4, Karen Harman 5, Anna Chapman 6, Shernaz Walton 7, Enno Schmidt 8, Thomas R Godec 9, Andrew J Nunn 9, Hywel C Williams 1, DOI: 10.3310/hta21100
4. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid, Matthew J Verheyden 1, Asli Bilgic, Dédée F Murrell, Affiliations, PMID: 3217 6310 PMID: PMC9207627 DOI: 10.2340/00015555-3457
5. Bullous pemphigoid in diabetic patients treated by gliptins: the other side of the coin Karim Chouchane, Giovanni Di Zenzo, Dario Pitocco, Laura Calabrese, Clara De Simone. PMID: 34930319 PMID: PMC8691092 DOI: 10.1186/s12967-021-03192-8
6. Uptodate, Management and prognosis of bullous pemphigoid

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ε. Πάνου

Ειδ. Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Α. Συγγρός

email: ev.panou@yahoo.gr



Δερματοπάθειες και ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

Καλλιόπη Σωτηροπούλου¹, Χαριτωμένη Βαβούλη², Μαρία Κανακάρη³, Ηλέκτρα Νικολαΐδου⁴, Αλέξανδρος Στρατηγός⁵

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

Skin manifestations and inflammatory bowel disease

Kalliopi Sotiropoulou¹, Charitomeni Vavouli², Maria Kanakari³, Ilectra Nicolaidou⁴, Alexandros Stratigos⁵

1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "A. Syggros" Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσουμε τα πιο κοινά δερματολογικά προβλήματα που συνδέονται με τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) και συγκεκριμένα με την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, ώστε αυτά να μπορούν να αναγνωριστούν έγκαιρα από τους δερματολόγους. Οι πιο συχνές δερματοπάθειες που παρατηρούνται είναι το οζώδες ερύθημα, το γαγγραινώδες πυόδερμα, η ψωρίαση και η διαπητική ιδρωταδενίτιδα.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Δερματοπάθειες, φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου

ABSTRACT

The purpose of this article is to present the most common dermatological problems associated with inflammatory bowel diseases (IBD) and specifically with ulcerative colitis and Crohn's disease, so that they can be recognized early by the dermatologists. The most common dermatoses are erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, psoriasis and hidradenitis suppurativa.

KEYWORDS: Skin manifestations, inflammatory bowel disease

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένας μεγάλος αριθμός δερματολογικών εκδηλώσεων συνδέεται με νοσήματα του πεπτικού συστήματος. Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) με τις οποίες θα ασχοληθούμε είναι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος

του Crohn. Οι μισοί από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν ελλιπή πληροφόρηση για τις δερματολογικές εκδηλώσεις της νόσου. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσουμε τα πιο κοινά δερματολογικά προβλήματα που συνδέονται με τις ΙΦΝΕ ώστε αυτά να μπορούν να αναγνωριστούν εγκαίρως από τους ειδικούς.

Όπως θα αναλύσουμε και παρακάτω, υπάρχουν εκδηλώσεις που σχετίζονται άμεσα με την ενεργότητα της νόσου, άλλες είναι παθολογικές της ΙΦΝΕ, ορισμένες είτε συνυπάρχουν με το νόσημα, είτε αποτελούν επιπλοκή αυτού, και άλλες παρατηρούνται ως ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της φαρμακευτικής αγωγής.

1. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΙΦΝΕ

1.1 Οζώδες ερύθημα

Αποτελεί την πιο συχνή δερματολογική εκδήλωση (έως 10% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και μέχρι 15% σε v.Crohn).^[1,3] Η εμφάνισή του συνήθως σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και θεραπεύοντας την υποκείμενη ΙΦΝΕ οι βλάβες κατά κανόνα υποχωρούν.^[1,4] Μπορεί να προηγείται της ΙΦΝΕ σε ποσοστό λιγότερο από το 15%.^[1] Κλινικά εκδηλώνεται με την εμφάνιση συμμετρικών, επώδυνων, ερυθροϊωδών, υποδόριων οζιδίων, διαμέτρου 1-5 εκατοστών με κύρια εντόπιση τις επιφάνειες των κνημών. Σπανιότερα προσβάλλει τα άνω άκρα, τον κορμό ή το πρόσωπο.

Η νόσος συνήθως αυτοιάται, οπότε και η θεραπεία μπορεί να περιοριστεί σε τοπικά μέτρα π.χ. υγρά επιθέματα, ελαστικές κάλτσες συμπίεσης, τοποθέτηση των άκρων σε ανάρροπη θέση και ανάπαυση.^[1] Σε εμμένουσες ή πιο σοβαρές περιπτώσεις χορηγείται αντιφλεγμονώδης αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή και συστηματικά κορτικοστεροειδή με γρήγορη ανταπόκριση. Επίσης, θέση στη θεραπεία έχει και η χρήση διαλύματος ιωδιούχου καλίου. Τελευταία, στις πολύ σοβαρές μορφές οζώδους ερυθήματος χρησιμοποιούνται και οι βιολογικοί παράγοντες με πολύ καλά αποτελέσματα.^[1]

1.2 Γαγγραινώδες πυόδερμα (ΓΠ)

Αποτελεί την δεύτερη συχνότερη δερματολογική εκδήλωση (1-3% των ασθενών με ΙΦΝΕ).^[2]

Απαντάται συχνότερα στην ελκώδη κολίτιδα και σε γυναίκες ηλικίας 20-50 ετών.^[1,2] Άτομα της Αφρικανικής φυλής και με θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφανίζουν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΓΠ.^[1] Περίπου το 50% των ασθενών παρουσιάζει και άλλες παθήσεις εκτός από ΙΦΝΕ, π.χ. αρθρίτιδα, αιματολογικές κακοήθειες.^[5] Κλινικά εκδηλώνεται με την εμφά-

νιση επώδυνων μονήρων ή πολλαπλών ερυθρηματώδων βλατίδων ή φλυκταινιδίων που εξελίσσονται, λόγω νέκρωσης, ταχέως σε επώδυνο έλκος με υπεσκαμμένα ιώδη χείλη και ρυπαρό άσηπτο πυθμένα. Επιπλέον, παρατηρείται και το φαινόμενο παθέργιας σε ποσοστό 50%, δηλαδή η ανάπτυξη βλάβης στο δέρμα σε θέση τραυματισμού. Οι βλάβες του πυοδέρματος απαντώνται κυρίως στα κάτω άκρα και γύρω από στομίες αλλά μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο δέρμα.^[2] Υπάρχουν τέσσερις κλινικοί τύποι, ο κλασικός ελκωτικός που περιγράψαμε παραπάνω, ο φλυκταινώδης με διακριτές φλύκταινες που όμως δεν εξελίσσονται σε έλκη, ο πομφολυγώδης, στον οποίο εμφανίζονται πομφόλυγες που εξελκώνονται και τέλος ο βλαστικός που χαρακτηρίζεται από υπερτροφική ιστική αντίδραση στην περιοχή επιφανειακών ελκώσεων που στην πορεία γίνονται εξωφυτικές βλάβες με διαβρωμένη επιφάνεια.^[3] Ο κλασικός και φλυκταινώδης τύπος σχετίζονται κυρίως με ΙΦΝΕ, ενώ ο πομφολυγώδης με αιματολογικές νεοπλασίες.

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τοπικά και συστηματικά μέτρα. Τοπικά, συνιστάται καθημερινός, μη τραυματικός καθαρισμός του έλκους, εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών και χρήση τοπικών ανοσοτροποποιητικών (τακρόλιμους, πιμεκρόλιμους).^[1,7] Συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελούν τα κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις.^[7] Η θεραπεία με σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη και δαψόνη είναι αρκετά αποτελεσματικές τόσο για την ΙΦΝΕ όσο και για το πυόδερμα. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιούνται κυκλοσπορίνη, κλοφαζιμίνη, θαλιδομίδη, κολχικίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλη, κυκλοφωσφαμίδη και βιολογικοί παράγοντες (τα τελευταία χρόνια με πολύ καλή ανταπόκριση).^[4,7] Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει μια ιδιαίτερη μορφή ΓΠ, το περιστοματικό δηλαδή αυτό που εμφανίζεται γύρω από στομίες π.χ. κολεοστομία (μετά από κολεκτομή), το οποίο απαντάται σχεδόν αποκλειστικά σε v. Crohn και για το οποίο η θεραπεία είναι δύσκολη. Φαίνεται ότι ο συνεχής ερεθισμός του δέρματος διαδραματίζει ρόλο στη συντήρηση της φλεγμονής στο σημείο της στομίας και επομένως στην ανθεκτικότητα της βλάβης στη θεραπεία. Η αφαίρεση της στομίας είναι η πλέον αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας.^[6]

1.3 Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερματοπάθεια - Σύνδρομο Sweet (SS)

Αποτελεί σπάνια δερματολογική εκδήλωση ΙΦΝΕ.^[1] Παρουσιάζει τρεις κλινικές μορφές:^[8]

α) Κλασικό SS

- β) Σχετιζόμενο με κακοήθεια SS και
- γ) Φαρμακοεπαγόμενο SS

Κλινικά και στις τρεις μορφές εμφανίζεται ξαφνική εισβολή πυρετικής κίνησης και έκθυση επώδυνων ερυθρών ή ερυθροϊωδών βλατίδων, οζιδίων ή πλακών, με ασύμμετρη κατανομή και με εντόπιση συνήθως σε άνω άκρα, πρόσωπο, λαιμό. Οι βλάβες είναι τόσο οιδηματώδεις που δίνουν την εντύπωση ότι είναι φυσαλιδώδεις. Επίσης, μπορεί να συρρέουν σε μεγάλες ακανόνιστου σχήματος βλάβες. Είναι δυνατόν να υπάρχουν συστηματικές εκδηλώσεις όπως αρθρίτιδα, πυρετός και οφθαλμικές βλάβες (π.χ. επιπεφυκίτιδα).^[1] Επιπρόσθετα διαγνωστικά ευρήματα είναι τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια στη γενική αίματος και η χαρακτηριστική ιστολογική εξέταση. Μπορεί να εμφανιστεί πριν, παράλληλα ή συνηθέστερα (στο 52%) μετά τη διάγνωση ΙΦΝΕ.^[1] Η κλασική μορφή απαντάται συχνότερα σε γυναίκες. Έχει περιγραφεί σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.

Θεραπεία εκλογής είναι τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, μετά την χορήγηση των οποίων παρατηρείται γρήγορη υποστροφή των βλαβών.^[1,4] Εναλλακτικά, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ιωδιούχο κάλιο, κολχικίνη, κυκλοσπορίνη, δαψόνη, ινδομεθακίνη και κλοφαζιμίνη. Επειδή το SS σχετίζεται με την ενεργότητα της εντερικής νόσου, κλειδί στη θεραπεία του αποτελεί η θεραπεία της υποκείμενης ΙΦΝΕ.

1.4 Υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα

Οι στοματικές βλάβες συνοδεύουν συχνά τις δερματικές και σχετίζονται με έξαρση ή υποτροπή της ΙΦΝΕ. Παρατηρούνται στο 4-5% των ασθενών, και συχνότερα σε ασθενείς με ν. Crohn. Σε ποσοστό 25% εκδηλώνονται πριν τη διάγνωση της εντερικής νόσου.^[1] Εμφανίζονται αιφνίδια ως αφθώδη έλκη δηλαδή κυκλικά-ωοειδή επώδυνα έλκη της στοματικής κοιλότητας καλυμμένα με κιτρινωπή ψευδομεμβράνη και ερυθματώδη όρια.^[1,3] Μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο βλεννογόνο του στόματος και στα χείλη.^[3] Υπάρχουν τρεις κλινικές μορφές υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας, η ελάσσονα (διάμετρος αφθών <1 εκατοστού), η μείζονα (διάμετρος >1 εκατοστού) και η μορφή που εκδηλώνεται με πολλαπλά συρρέοντα μικρά έλκη που μοιάζουν με ερπητόμορφες βλάβες.^[9]

Η θεραπεία της υποκείμενης ΙΦΝΕ και ιδιαίτερα η χρήση βιολογικών παραγόντων οδηγεί σε ύφεση και των στοματικών βλαβών.^[1] Συμπληρωματικά

μπορεί να χορηγηθούν διαλύματα με τοπικά αναισθητικά και αντισηπτικά, καθώς και κορτικοστεροειδή.^[1,3]

2. ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΜΕ ΙΦΝΕ

2.1. Διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα

Αποτελεί νόσημα που απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (2,5% σε ν. Crohn και 0,8% σε ελκώδη κολίτιδα).^[11] Πρόκειται για χρόνια φλεγμονώδη νόσο της τριχοσμηγματογόνου μονάδας κατά την οποία προκαλείται απόφραξη των τριχοθυλακίων. Απαντάται στο 1-4% του πληθυσμού με συνήθη ηλικία εμφάνισης 20-30 έτη. Είναι τρεις φορές πιο συχνή στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες αλλά οι άνδρες έχουν την τάση να νοσούν πιο βαριά. Υπάρχουν τρία σημεία κλειδιά στη διάγνωση της:

- α) Εμφάνιση τυπικών βλαβών (αμφοτερόπλευρα, φλεγμονώδη, επώδυνα, ερυθματώδη οζίδια και βλατίδες, συρίγγια, αποστήματα, διπλοί ψευδοφαγέσωρες και ουλές)
- β) Εμφάνιση τυπικών βλαβών (αμφοτερόπλευρα, φλεγμονώδη, επώδυνα, ερυθματώδη οζίδια και βλατίδες, συρίγγια, αποστήματα, διπλοί ψευδοφαγέσωρες και ουλές)
- γ) Εντόπιση σε τυπικές θέσεις (μασχάλες, μηροβουβωνικές πτυχές, μεσογλουτιαία πτυχή, πρωκτογεννητική περιοχή, υπομαζικές πτυχές)
- γ) Υποτροπές και χρονιότητα

Σε αυτό το σημείο να τονίσουμε ότι οι βλάβες της διαπηνητικής ιδρωταδενίτιδας που εντοπίζονται περιπρωκτικά ομοιάζουν πολύ με αυτές της περιπρωκτικής ν. Crohn από την οποία και θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί διενεργώντας MRI περινέου στην οποία επί ν. Crohn θα απεικονιστούν τα παθολογικά για τη νόσο συρίγγια που έχουν σχηματιστεί κατά συνέχεια ιστών μεταξύ εντέρου και δέρματος.

Η θεραπεία της ιδρωταδενίτιδας περιλαμβάνει τοπική και συστηματική αγωγή. Η τοπική αγωγή δίδεται σε αρχικά στάδια ή συμπληρωματικά σε συστηματική ή χειρουργική θεραπεία προχωρημένων σταδίων και περιλαμβάνει τοπικά αντιβιοτικά, ρετινοειδή και ενδοβλαβικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών. Συστηματικά μπορούν να χορηγηθούν αντιβιοτικά, αντιανδρογόνα, ρετινοειδή. Σε ανθεκτικές στη θεραπεία καθώς και σοβαρές μορφές δίνεται βιολογικός παράγοντας. (Εικόνες 1, 2)

2.2 Ψωρίαση

Απαντάται συχνότερα σε σχέση με την διαπυητική ιδρωταδενίτιδα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (11,2% σε ν. Crohn και 5,7% σε ελκώδη κολίτιδα).^[3,10] Πρόκειται για μια χρόνια φλεγμονώδη πάθηση του δέρματος που χαρακτηρίζεται από μια μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Πιο συχνή είναι η ψωρίαση κατά πλάκας στην οποία εμφανίζονται σαφώς αφοριζόμενες ερυθματολεπιδώδεις πλάκες στο σώμα (κυρίως σε αγκώνες, γόνατα, οσφυϊκή χώρα) που καλύπτονται από παχιά αργυρόχρωμα λέπια.^[13] Μπορεί να υπάρχουν και άλλες θέσεις εντόπισης όπως το τριχωτό κεφαλή, τα νύχια. Επίσης, μπορεί να προσβληθούν και οι αρθρώσεις σε ποσοστό περίπου 30%. Η ηλικία έναρξης της ψωρίασης παρουσιάζει δύο αιχμές: η πρώτη τη 2η-3η δεκαετία και η δεύτερη μετά την 5η δεκαετία της ζωής. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί γενετική συσχέτιση μεταξύ ψωρίασης και ΙΦΝΕ.^[12] Δεν έχει παρατηρηθεί όμως

συσχέτιση της σοβαρότητας της ψωρίασης με την ενεργότητα της ΙΦΝΕ.^[2,3]

Όσον αφορά τη θεραπεία της ψωρίασης σήμερα είναι διαθέσιμοι πλήθος τοπικών και συστηματικών παραγόντων. Η θεραπεία εξατομικεύεται και η επιλογή της εξαρτάται από παράγοντες που αφορούν τόσο την ίδια την ψωριασική νόσο (ψωρίαση και συννοσηρότητες) όσο και τον ασθενή. Στην διαθεσή μας έχουμε τοπικά κορτικοστεροειδή, ανάλογα βιταμίνης D και τοπικά ανοσοτροποποιητικά για τις ήπιες και εντοπισμένες μορφές ψωρίασης, ενώ για τη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση χρησιμοποιούνται φωτοθεραπεία, συστηματική αγωγή με κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, συστηματικά ρετινοειδή, φουμαρικό διμεθυλεστέρα, απρεμιλάστη και πλήθος βιολογικών παραγόντων (αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και αναστολείς ιντερλευκινών).



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Α, Β: Γυναίκα 18 ετών με νόσο του Crohn από το 2019 υπό adalimumab 40 mg κάθε δύο εβδομάδες, ψωρίαση κατά πλάκας & ανάστροφη ψωρίαση από το 2020, ήπια καταθλιπτική συνδρομή και διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σταδίου Hurler Stage III.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Α, Β, Γ: Βελτίωση διαπηχτικής ιδρωταδενίτιδας περίπου 60% στο 1ο δίμηνο μετά την αύξηση της δόσης της adalimumab σε 40 mg ανά εβδομάδα. Ειδικά η νόσος Crohn είναι από τις συχνές σχετιζόμενες νόσους σε ασθενείς με διαπηχτική ιδρωταδενίτιδα.

3. ΠΑΘΟΓΝΩΜΟΝΙΚΕΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ-ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΦΝΕ

3.1. Παθογνωμονικές εκδηλώσεις ελκώδους κολίτιδας

3.1.1 Φλυκταινώδης δερματοπάθεια, πυοδερματίτιδα, άσηπτα αποστήματα

Σπάνια είναι δυνατόν να εμφανιστούν ήπιες φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες ή υποδόρια αποστήματα.^[3,14,15] Συνήθως δεν οδηγούν σε ελκώσεις και προσβάλλουν συνήθως το τριχωτό κεφαλής, το πρόσωπο και τις πτυχές του σώματος.^[3] Οι βλάβες συνήθως προηγούνται της εκδήλωσης ελκώδους κολίτιδας ενώ η κλινική πορεία τους σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου.^[16]

3.1.2 Βλαστική πυοστοματίτιδα

Αυτή η κλινική εικόνα, που παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά στην ελκώδη κολίτιδα, εκδηλώνεται με πολυάριθμα συρρέοντα φλυκταινίδια στο στοματικό βλεννογόνο, τα οποία διαρρηγνύονται και εγκαταλείπουν αιμορραγικές ελκώσεις.^[1,2,3,17] Η μορφή των βλαβών εξελίσσεται με τέτοιο τρόπο που μοιάζουν με εικόνα «snail-track».^[2,3,17] Εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (Α:Γ αναλογία 3:1).^[2,3] Η βλαστική πυοστοματίτιδα είναι αρκετά ανθεκτική στην τοπική θεραπεία. Καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσμα-

τα επιτυγχάνονται με χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών, αν και ύφεση προκαλείται συνήθως με τον έλεγχο της ενεργότητας της ελκώδους κολίτιδας.^[16,17] Στο πλαίσιο αυτό έχουν παρατηρηθεί καλά αποτελέσματα με τη χρήση βιολογικών παραγόντων.

3.2. Παθογνωμονικές εκδηλώσεις νόσου Crohn

3.2.1 Ανώδυνες ραγάδες, αποστήματα, συρίγγια περιπρωκτικής περιοχής^[3,18]

Οι βλάβες αυτές είναι συχνές στη v.Crohn έως και 50% ή μπορεί και να αποτελούν πρώτη εκδήλωση της νόσου για μήνες ή χρόνια πριν από τη διάγνωση της εντερικής προσβολής.^[3,18]

3.2.2 «Μεταστατική» νόσος Crohn

Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν τον όρο “μη συνεχόμενη δερματική v. Crohn” ως πιο κατάλληλο.^[3] Ωστόσο πρόκειται για την εμφάνιση συγκεκριμένων κοκκιωματωδών δερματικών βλαβών σε απομακρυσμένες περιοχές από το γαστρεντερικό σωλήνα, που δεν οφείλονται σε βλάβη κατά συνέχεια ιστών από τον εντερικό σωλήνα αλλά διαχωρίζονται σαφώς με την παρεμβολή υγιών ιστών.^[2,3] Είναι «αυτόνομες» βλάβες που μπορεί να προηγούνται έτη πριν την εκδήλωση της εντερικής προσβολής. Οι βλάβες είναι ιδιαίτερα

πολύμορφες όπως έλκη, οζίδια και ερυθηματώδεις πλάκες.^[3] Αν και κάθε περιοχή του σώματος μπορεί να προσβληθεί, οι πιο συχνά εμπλεκόμενες περιοχές είναι τα κάτω άκρα και οι παρατριμματικές περιοχές.^[2,20] Στα παιδιά προεξάρχουν οιδηματώδεις βλάβες κυρίως στη γεννητική περιοχή, ενώ ελκωτικές απαντώνται συχνότερα σε ενήλικες.^[21] Οι παραπάνω αναφερόμενες δερματικές εκδηλώσεις της ν. Crohn παρουσιάζουν ομοιότητα με κοινές δερματικές παθήσεις (λοιμώξεις-ερυσίπελας-κυτταρίτιδα, σαρκοείδωση, ν. Behcet, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα κ.ά.) επομένως δυσχεραίνεται η διάγνωση.^[3] Χρειάζεται προσοχή ώστε να αποφευχθεί η λανθασμένη διάγνωση σε ασθενείς παιδικής ηλικίας με οίδημα στα γεννητικά όργανα, σε ενήλικες με ερυθηματώδη οζίδια ή πλάκες με ή χωρίς εξέγκωση στα άκρα ή με έλκη γεννητικών οργάνων. Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση της “μεταστατικής” νόσου με την σοβαρότητα της υποκείμενης ν. Crohn.^[3,20]

Η θεραπεία αυτών των εκδηλώσεων περιλαμβάνει τη χρήση μετρονιδαζόλης, κορτικοστεροειδών και σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγούνται βιολογικοί παράγοντες με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ενήλικες και παιδιά. Επίσης αποτελεσματική είναι και η συμπληρωματική τοπική θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά.

3.2.3 Στοματο-προσωπική νόσος Crohn και κοκκιωματώδης χειλίτιδα

Αποτελούν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της ν. Crohn και διακρίνονται δύο μορφές, μία με σχηματισμό ελκώσεων-αφθών στοματικής κοιλότητας με συνοδό οίδημα παρειών, ρινός, βλεφάρων, μετώπου (στοματοπροσωπική) και μία που χαρακτηρίζεται από ασυμπτωματικό μόνιμο οίδημα άνω ή κάτω χείλους (κοκκιωματώδης χειλίτιδα).^[22,23]

Όσον αφορά την αντιμετώπιση έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι θεραπευτικοί παράγοντες με τα ενδοβλαβικά κορτικοστεροειδή να αποτελούν 1ης γραμμής θεραπεία λόγω των ικανοποιητικών αποτελεσμάτων τους.^[22]

4. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΘΡΕΨΗΣ, ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μπορούν να προκληθούν δερματικές βλάβες από διαταραχές θρέψης, μεταβολισμού και δυσαπορρόφησης σε ποσοστό μέχρι και 85%, είτε ο ασθενής βρίσκεται σε στάδιο ενεργότητας, είτε ύφεσης της νόσου.^[21] Εκδηλώνονται συχνότερα σε ν. Crohn και αφορούν, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα (από έλλειψη βιταμίνης Β12 και σιδήρου),

πελλάγρα (λόγω ανεπάρκειας νιασίνης), εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα (από ένδεια ψευδαργύρου), σκορβούτο (λόγω έλλειψης βιταμίνης C) και πορφύρα (από ανεπάρκεια βιταμινών C και K). Σπάνια, έχουν επίσης αναφερθεί φρυνοδερμία, μια μορφή θυλακικής υπερκεράτωσης, (από θρεπτική ανεπάρκεια βιταμίνης A), δερματίτιδα σμηγματοροϊκού τύπου (από ένδεια βιταμίνης E) και άλλες διαταραχές των εξαρτημάτων του δέρματος.^[2,3]

5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών και λιγότερο συχνά αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, στα πλαίσια της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής του οργανισμού που οδηγεί σε αθηροσκλήρωση.^[25] Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές περιστατικών με θρόμβωση ή/και απόφραξη κυρίως σπλαγχνικών αγγείων (νεφροί, εγκέφαλος, καρδιά) αλλά και περιφερικών αγγείων άνω και κάτω άκρων.^[4,25] Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επεισοδίων σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου.^[25]

6. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Στις μέρες μας οι φαρμακοεπαγόμενες δερματικές εκδηλώσεις από τη χρήση βιολογικών παραγόντων, λόγω της ευρείας και αυξανόμενης χρήσης αυτών, γίνονται ολοένα και συχνότερες.^[3] Οι βλάβες που προκαλούνται δεν φαίνεται να σχετίζονται ούτε με την ηλικία των ασθενών, ούτε με τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής.^[1] Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η εκδήλωση παράδοξων βλαβών δεν αφορά μόνο στο δέρμα αλλά και σε άλλα συστήματα π.χ. αρθρώσεις, ήπαρ.^[1] Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι ποσοστό 5-10% των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό αγωγή με anti-TNF^[5] θα αναπτύξουν παράδοξες δερματικές εκδηλώσεις. Δύο κυρίως τύποι τέτοιων παράδοξων εκδηλώσεων έχουν περιγραφεί:^[1,2]

- α) Εκζεματοειδείς
- β) Ψωριασιόμορφες

Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτών αποτελούν το γυναικείο φύλο και το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ψωρίαση ή ατοπία.^[3] Έχουν καταγραφεί δερματικές βλάβες από τη χρήση όλων των anti-TNF (infliximab 71,6%, adalimumab 26,5%, certolizumab 1,9%).^[27] Ο μέσος χρόνος εμφάνισης αυτών των βλαβών κυμαίνεται στους 17 μήνες για τα ψωριασιόμορφα εξανθήματα και 11 μήνες για τις εκζεματικές εκδηλώσεις σε ασθενείς που έλαβαν infliximab.^[1,26] Οι

εκζεματοειδείς εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται από απολέπιση, ξηρότητα και κνησμώδεις ερυθματοφυσαλιδώδεις εξάνθημα. Τα ψωριασιόμορφα εξανθήματα εμφανίζονται με απολεπιστικές ερυθματώδεις πλάκες ή φλύκταινες και με αντίστοιχες της ψωρίασης βλάβες στα νύχια. Η εντόπιση των ψωριασιόμορφων εκδηλώσεων είναι κυρίως στο τριχωτό της κεφαλής, στη γεννητική περιοχή, στις πτυχώσεις του σώματος και όχι στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων (αγκώνες, γόνατα) όπως παρατηρείται στην ψωρίαση.^[1,27] Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυτών των φαρμακοεπαγόμενων δερματικών εκδηλώσεων και της ενεργότητας της εντερικής νόσου.

Επίσης στις δερματικές αντιδράσεις από την χρήση anti-TNF παραγόντων περιλαμβάνονται συχνότερα ευκαιριακές λοιμώξεις, αλλεργικές αντιδράσεις αλλά και σπανιότερα διάφορες κακοήθειες.^[3]

Η αντιμετώπιση των παράδοξων δερματικών εκδη-

λώσεων περιλαμβάνει τοπική θεραπεία με μαλακτικά, κορτικοστεροειδή, κερατολυτικά, ανάλογα βιταμίνης D και φωτοθεραπεία με ικανοποιητικά αποτελέσματα ανταπόκρισης των ασθενών (περίπου 40%).^[1,26,27] Δεν γίνεται, ούτε συστήνεται αλλαγή της anti-TNF αγωγής εκτός από ένα μικρό ποσοστό ασθενών (10%) με επίμονο εξάνθημα και βαριά δερματική βλάβη.^[1,27]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι δερματικές εκδηλώσεις είναι συχνές και μπορεί να είναι από ήπιες και εύκολες στη θεραπεία, όπως το οζώδες ερύθημα, μέχρι σοβαρότερες και πιο απαιτητικές στην αντιμετώπισή τους όπως το γαγγραινώδες πυόδερμα. Η παρουσία αυτών των εκδηλώσεων πρέπει να ευαισθητοποιήσει τόσο τον ασθενή όσο και τον θεράποντα ιατρό ώστε να αναγνωριστούν έγκαιρα και να ελεγχθούν άμεσα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:413-427. [PubMed: 28643285]
- Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med*. 2018 May; 25(139):225-233. [PubMed: 29906405]
- Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, Genovese G, Marzano AV, Maconi G. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):364. [PubMed: 33477990]
- Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2023 Mar 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [PubMed: 33760556]
- Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Aug; 19(4):479-487. [PubMed: 29721816]
- Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, Braswell SF, Ortega-Loayza AG, Shinkai K. Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1195-1204.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.049. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288099.
- Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Sep;23(5):615-634. [PubMed: 35606650].
- Sleiman J, Hitwala AA, Cohen B, Falloon K, Simonson M, Click B, Khanna U, Fernandez AP, Rieder F. Systematic Review: Sweet Syndrome Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 8;15(11):1864-1876. [PubMed: 33891004]
- Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration—etiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov 15;18(10):949-62. [PubMed: 14616160].
- Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S, Şaşmaz N. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Apr;15(4):546-50. [PubMed: 19023896].
- Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horváth B, Boer J, van der Zee HH, Prens EP. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan; 76(1): 49-53. [PubMed: 27793450].
- Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May;23(5):561-5. [PubMed: 19207663].
- Pescitelli L, Gianotta M, Ricceri F, Lazzeri L, Milla M, Prignano F. Clinical characteristics of psoriasis in inflammatory bowel disease patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Sep;31(9):e414-e416. [PubMed: 28319289].
- Hara H, Wakui F, Fujitsuka A, Ochiai T, Morishima T. Subcutaneous abscesses in a patient with ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Feb;42(2 Pt 2):363-5. [PubMed:10640934].
- Kinjo F, Miyazato S, Hokama A, Kugai Y, Saito A. Aseptic subcutaneous abscess associated with ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003 Oct;18(10):1214-1215. [PubMed: 12974915].
- Dodd EM, Howard JR, Dulaney ED, Rosenthal SI, Wanna MR, Farah RS. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans asso-



- ciated with asymptomatic inflammatory bowel disease. *Int J Dermatol.* 2017 Dec;56(12):1457-1459. [PubMed: 28474357].
17. Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol.* 2004 Jan;29(1):1-7. [PubMed: 14723710]
 18. Ruocco E, Cuomo A, Salerno R, Ruocco V, Romano M, Baroni A. Crohn's disease and its mucocutaneous involvement. *Skinmed.* 2007 Jul-Aug;6(4):179-85. [PubMed: 17618178]
 19. Amarpurkar DN, Sonavane A, Amarpurkar AD. Metastatic Crohn's Disease. *J Assoc Physicians India* 2017;65:86-88.
 20. Aberumand B, Howard J, Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int* 2017;2017:8192150. [PubMed: 28127561].
 21. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, Thomson P, Mann S, Robles W, Stevens HP. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Sep;22(9):1033-43. [PubMed: 18573158].
 22. van de Scheur MR, van der Waal RI, Völker-Dieben HJ, Klinkenberg-Knol EC, Starink TM, van der Waal I. Orofacial granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Nov;49(5):952-4. [PubMed: 14576691].
 23. Rangdhol RV, Madhulika N, Dany A, Jeevani S, Asokan GS. Idiopathic orofacial granulomatosis - a diagnostic and treatment challenge. *J Clin Diagn Res.* 2014 Nov;8(11):ZD07-10. [PubMed: 25584331]
 24. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015 Nov;18(6):576-81. [PubMed: 26418823]
 25. Gala D, Newsome T, Roberson N, Lee SM, Thekkanal M, Shah M, Kumar V, Bandaru P, Gayam V. Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Overview. *Dis-eases.* 2022 Sep 30;10(4): 73. [PubMed: 36278572]
 26. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, Papay P, Allez M, Cosnes J, Cortot A, Laharie D, Reimund JM, Lémann M, Delaporte E, Colombel JF; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1048-55. [PubMed: 20728573]
 27. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vandecandelaere P, Vande Casteele N, Breynaert C, Ballet V, Ferrante M, Norman M, Assche GV, Rutgeerts P, van den Oord JJ, Gils A, Segaert S, Vermeire S. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016 Jan 5;164(1):10-22. [PubMed: 26641955]

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Καλλιόπη Σωτηροπούλου

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης
1η Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός
Ι. Δραγούμη 5, 16 121, Καισαριανή, Αθήνα, Ελλάδα
kds171179@yahoo.gr



Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανοχής δύο προϊόντων με κεραμίδια και κερατολυτική δράση σε ασθενείς με ξηρό ή/και τραχύ δέρμα

Ευστράτιος Βακιρλής¹, Στυλιανός Χαραλαμπίδης², Αναστασία Τζούμα³, Μιχάλης Κακέπης⁴, Νικόλαος Χασαπόπουλος³, Αικατερίνη Πατσατσή⁵

¹Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών & Αφροδίσιας Νόσων ΑΠΘ, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

²Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών & Αφροδίσιας Νόσων Α.Π.Θ, Γ.Π.Ν Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

³Ιδιωτικό ιατρείο, Αθήνα

⁴Γ.Ν. Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

⁵Β' Κλινική Δερματικών & Αφροδίσιας Νόσων Α.Π.Θ, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Evaluation of the efficacy and tolerance of two ceramides-based products with keratolytic activity in patients with dry and/or rough skin

Efsttratos Vakirlis¹, Stylianos Charalampidis², Anastasia Tzouma³, Michalis Kakepis⁴, Nikolaos Chassapopoulos³, Aikaterini Patsatsi⁵

¹First Department of Dermatology and Venereology, Hospital of Venereal and Skin Diseases of Thessaloniki, Greece

²Academic Scholar, Second Dermatology Department, Faculty of Medicine, Aristotle University, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece.

³Physician, Private Practice, Athens, Greece

⁴Physician, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece

⁵Second Dermatology Department, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανοχής ενός συνδυασμού δύο προϊόντων με κεραμίδια και κερατολυτική δράση (SA Smoothing Cleanser και SA Smoothing Cream, CeraVe, L'Oréal), στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της ξηρότητας και τραχύτητας του δέρματος.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα έρευνα εντάχθηκαν άτομα με διάφορες δερματικές παθήσεις συνοδευόμενες από ξηρότητα, τραχύτητα ή/και απολέπιση, υπό δερματολογική παρακολούθηση. Στην αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε κλινική αξιολόγηση του ασθενούς ως προς συγκεκριμένα δερματικά συμπτώματα, μαζί με καταγραφή της αναφερόμενης από τον ασθενή ποιότητας ύπνου και ζωής. Βάσει ευρημάτων, έγινε σύσταση για χρήση των δύο προϊόντων για 1 μήνα περίπου, ως μονοθεραπεία ή επιπρόσθετη θεραπεία. Στην επίσκεψη αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε επανεκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς ως προς τις ίδιες παραμέτρους, και προσδιορίστηκε η ανοχή στο προϊόν και η συνολική ικανοποίηση από αυτό.

Αποτελέσματα: 308 άτομα ακολούθησαν αγωγή μέσης διάρκειας 34 ημερών, με το 96% των ασθενών να συμμορφώνονται πλήρως με τη συνιστώμενη θεραπεία. Καταγράφηκε σημαντική βελτίωση $\geq 94\%$ σε όλα τα κλινικά δερματικά συμπτώματα (ξηρότητα, τραχύτητα, ερύθημα και απολέπιση), αλλά και στο αναφερόμενο από τον ασθενή αίσθημα κνησμού (p -value $<0,001$), συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη. Επίσης, καταγράφηκε βελτίωση



στην επίδραση στην ποιότητα ζωής και στην ποιότητα του ύπνου κατά 86% και 75% αντίστοιχα. Εκφράστηκε υψηλός βαθμός ικανοποίησης με τα προϊόντα, τόσο από ιατρούς όσο και από ασθενείς, ενώ οι περισσότεροι ιατροί θα συνιστούσαν εκ νέου τη θεραπεία μελλοντικά, και οι περισσότεροι ασθενείς θα τη συνέχιζαν και μετά το πέρας της έρευνας.

Συμπέρασμα: Μετά την εφαρμογή των προϊόντων ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με φαρμακευτική αγωγή βελτιώθηκαν τα βασικά κλινικά γνωρίσματα διαφόρων δερματοπαθειών (ξηρότητα, τραχύτητα, ερύθημα και απολέπιση), αλλά και το αναφερόμενο από τον ασθενή αίσθημα κνησμού, και καταγράφηκε υψηλός βαθμός ανοχής.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ξηρότητα, τραχύτητα, κνησμός, κεραμίδια, ποιότητα ζωής

ABSTRACT

Objective: The purpose of the study was to evaluate the efficacy and tolerance of a system consisting of two products with ceramides and keratolytic activity (SA Smoothing Cleanser and SA Smoothing Cleanser Cream, CeraVe, L'Oreal), used to treat skin dryness and/or roughness.

Methods: Patients with various skin conditions accompanied by dryness, roughness and/or exfoliation, participated in this investigation, under a Physician's supervision. During the initial visit, a clinical examination was performed to evaluate specific characteristics, along with the patient-reported quality of sleep and life. Depending on the findings, a 1 month-monotherapy or adjunctive therapy use of the two products, was recommended. During the evaluation visit, all the symptom-related parameters were re-assessed, along with the tolerance rate and the overall satisfaction for the products.

Results: 308 subjects used the products for an average period of 34 days, with 96% of patients fully complying with the recommended treatment. A significant improvement was observed in all clinical skin parameters (dryness, roughness, erythema and exfoliation), as well as in the patient-reported itching (p -value <0.001), compared to the initial visit, in $\geq 94\%$ of the patients. Similar improvement was observed in the effect on quality of life and sleep, by 86% and 75% respectively. A high degree of satisfaction was expressed by both physicians and patients, with most of the physicians reporting that they will recommend the same treatment in the future, and most of the patients willing to continue the treatment.

Discussion: The products improved the symptoms of dry/rough skin-related conditions, alone or in combination with pharmaceutical therapy, demonstrating, at the same time, a high degree of tolerance.

KEYWORDS: Dryness, roughness, itching, ceramides, quality of life

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δερματικές παθήσεις είναι πολύ συχνό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Επηρεάζουν το 47% έως 70% των ανθρώπων παγκοσμίως, αποτελούν τη συχνότερη αιτία επίσκεψης σε γενικό ιατρείο και έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο άτομο, την οικογένεια και την κοινωνική ζωή των ασθενών, ενώ επιφέρουν και μεγάλη οικονομική επιβάρυνση (Richard et al., 2022). Επιπλέον, η ξηροδερμία έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Montero et al., 2021), καθώς και στην ποιότητα του ύπνου (Kaaz et al., 2019).

Η μείωση των επιπέδων των κεραμιδίων στη κερά-

τινη στιβάδα, ειδικά των κεραμιδίων 1, 3 και 6-II, θεωρείται ένας από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες της ξηρότητας και της διαταραχής του επιδερμικού φραγμού, φαινόμενα τα οποία παρατηρούνται σε πολλές δερματικές παθήσεις (Li et al., 2020, Del Rosso et al., 2014). Η μη φυσιολογική λειτουργία του επιδερμικού φραγμού έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (Trans Epidermal Water Loss, TEWL), που οδηγεί σε ξηρότητα, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος σε αλλεργιογόνα συστατικά και ουσίες που προκαλούν ερεθισμό και διευκολύνει την είσοδο μικροβίων (Sprada et al., 2021). Παράλληλα η αύξηση της TEWL συνδέεται με απορρόθ-

μιση του πολλαπλασιασμού των επιδερμικών κυττάρων και διατάραξη της ικανότητας απολέπισης του δέρματος, φαινόμενα που οδηγούν σε υπερκεράτωση και αίσθημα κνησμού (Piquero-Casals et al., 2021).

Τα ενυδατικά σκευάσματα που περιέχουν κεραμίδια είναι κλινικά αποδεδειγμένο πως είναι ικανά να υποστηρίξουν τη διαχείριση δερματικών παθήσεων, μειώνοντας τη βαρύτητα της νόσου και το ενδεχόμενο υποτροπής και ενισχύοντας τη δράση των συγχորγούμενων φαρμακευτικών θεραπειών, ενώ βελτιώνουν παράλληλα την αντίληψη των ασθενών για τη συνολική ποιότητα και υγεία του δέρματος (Del Rosso 2019). Τα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση σκευασμάτων με κεραμίδια ενισχύονται περαιτέρω με την προσθήκη επιπλέον συστατικών, που συμβάλλουν στην περαιτέρω εξισορρόπηση του επιδερμικού φραγμού (Sprada et al., 2021).

Ο στόχος της παρούσας έρευνας ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ανοχή ενός συνδυασμού δύο προϊόντων (SA Smoothing Cream και SA Smoothing Cleanser, CeraVe), τα οποία περιέχουν τρία βασικά κεραμίδια, τα 1, 3 και 6-II, καθώς και ουρία 10%, σαλικυλικό οξύ 0,5%, λιπούδροξυ οξύ (LHA) 0,5%, υαλουρονικό οξύ και νιασιναμίδη, μετά την εφαρμογή τους σε ασθενείς με ξηρό ή/και τραχύ δέρμα λόγω διαφόρων δερματικών παθήσεων, υπό την επίβλεψη Δερματολόγων-Αφροδισιολόγων στην Ελλάδα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η έρευνα συμπεριέλαβε άτομα που έπασχαν από διάφορες δερματοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της ατοπικής δερματίτιδας, της θυλακικής υπερκεράτωσης, της ψωρίασης, της ιχθύωσης και της γεροντικής ξηροδερμίας, όλες σχετιζόμενες με συμπτώματα ξηρότητας, τραχύτητας ή/και απολέπισης του δέρματος. Οι συμμετέχοντες βρίσκονταν υπό τοπική ή συστηματική φαρμακευτική αγωγή ή δεν είχαν λάβει ποτέ κάποια αγωγή για την πάθησή τους. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αλλεργικές αντιδράσεις έναντι των συστατικών των μελετώμενων προϊόντων, με δερματικές παθήσεις πολύ βαριάς μορφής ή εντοπισμένες στο πρόσωπο ή συνοδευόμενες από βλάβες με ορορροή, διαδοχικές μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις, και ασθενείς που είχαν εμφανίσει δερματική αντίδραση κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Η μελέτη διεξήχθη στο ιατρείο του Δερματολόγου, κατά τη διάρκεια μίας αρχικής επίσκεψης και μίας επίσκεψης αξιολόγησης, με μεσοδιάστημα ενός μήνα περίπου.

Κατά την αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε διά-

γνωση της δερματικής πάθησης κάθε υποψήφιου συμμετέχοντα και καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό του. Πραγματοποιήθηκε η αρχική κλινική εξέταση του δέρματος, ώστε ο θεράπων ιατρός να εκτιμήσει την κατάσταση των συμπτωμάτων του ασθενούς και συγκεκριμένα τη βαρύτητα της ξηρότητας, του ερυθήματος, της τραχύτητας και της απολέπισης. Παράλληλα, κάθε ασθενής αξιολόγησε και ο ίδιος την κατάστασή του, αξιολογώντας το αίσθημα κνησμού που του επέφερε η δερματική του πάθηση και την επίδραση των συμπτωμάτων της στην ποιότητα του ύπνου και την ποιότητα ζωής του. Παράλληλα, έγινε καταγραφή τυχόν τοπικής ή συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής που λάμβανε κάθε ασθενής έως την έναρξη της συμμετοχής του στην έρευνα.

Στη συνέχεια, κάθε ασθενής κατηγοριοποιήθηκε από τον θεράποντα ιατρό, ανάλογα με τα ευρήματα και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων του, προκειμένου να καθοριστεί η συχνότητα χορήγησης των προϊόντων και η ανάγκη λήψης τοπικής ή συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής συνδυαστικά. Στους ασθενείς συστήθηκε λήψη των προϊόντων CeraVe SA Smoothing Cleanser και CeraVe SA Smoothing Cream ως μονοθεραπεία ή επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με τοπική/συστηματική φαρμακευτική αγωγή, για χρονικό διάστημα 1 μήνα περίπου, με συχνότητα εφαρμογής μία ή δύο φορές την ημέρα.

Κατά την επίσκεψη αξιολόγησης, εκτιμήθηκαν εκ νέου οι παράμετροι οι οποίες είχαν αξιολογηθεί αρχικά. Επιπλέον, οι ιατροί εκτίμησαν τον βαθμό συμμόρφωσης των ασθενών με τη λήψη της αγωγής που τους συστήθηκε και εξέφρασαν τη συνολική τους ικανοποίηση από την αποτελεσματικότητα των προϊόντων, καθώς και την προθυμία τους να ξανασυστήσουν εφαρμογή των προϊόντων σε άλλους ασθενείς μελλοντικά. Τέλος, και οι ασθενείς αξιολόγησαν την ανοχή τους στα προϊόντα και την ικανοποίησή τους με ορισμένες επιμέρους παραμέτρους τους, ενώ κλήθηκαν να απαντήσουν στο αν θα συνέχιζαν να τα χρησιμοποιούν και μετά το πέρας της συμμετοχής στην παρούσα έρευνα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συμμετείχαν 308 άτομα (62% γυναίκες) μέσης ηλικίας 43 ετών (εύρος 29-60), εκ των οποίων το 67% των ασθενών είχαν ήδη διαγνωστεί για τη δερματοπάθειά τους πριν από την αρχική επίσκεψη. Για τους ήδη διαγνωσμένους ασθενείς, ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την πρώτη δερματολογική εκτίμηση ήταν τα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Χαρακτηριστικά ασθενών (N=308)	
Φύλο	
Άντρες (%)	38
Γυναίκες (%)	62
Ηλικία	
Μέση ηλικία (έτη)	43
Ηλικιακό εύρος (έτη)	29-60
Παράμετροι σχετικές με τη διάγνωση	
Νέα διάγνωση (%)	33
Διάγνωση πριν από την αρχική επίσκεψη (%)	67
Μέσος χρόνος από διάγνωση (έτη)	6,9
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία (%)	72
Υπό θεραπεία (%)	28
Τοπική (%)	84
Συστηματική (%)	16
Κορτικοστεροειδή (%)	35
Δερματικές ενυδατικές κρέμες (%)	26
Άλλο (<i>Augmentin, Elocon, Dovobet, Atoprel, Acrius, Otezla, Protopic, Mofur</i> κτλ.)	49
Κατηγορίες διάγνωσης:	
Ξηροδερμία (%)	23
Θυλακική υπερκεράτωση (%)	18
Ατοπική δερματίτιδα (%)	18
Γεροντική ξηροδερμία (%)	16
Ψωρίαση (%)	14
Ιχθύαση (%)	3
Άλλο (%)	9

6,9 έτη. Το 28% των ασθενών βρίσκονταν ήδη υπό θεραπεία, εκ των οποίων το 84% λάμβαναν τοπική θεραπεία και το 16% συστηματική. Οι κύριες θεραπείες ήταν τα κορτικοστεροειδή (35%) και οι δερματικές ενυδατικές κρέμες (π.χ. Lipikar, Beranthol κτλ.) (26%). Η πιο συχνή διάγνωση των ασθενών ήταν η ξηροδερμία (23%), με τη θυλακική υπερκεράτωση (18%) και την ατοπική δερματίτιδα (18%) να ακολουθούν.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται στοιχεία ως προς το σχέδιο θεραπείας και τη συμμόρφωση των ασθενών. Η συνήθης σύσταση του θεράποντος ιατρού για το προϊόν CeraVe SA Smoothing Cleanser ήταν χρήση μία φορά την ημέρα (74%) και για το προϊόν CeraVe SA Smoothing Cream δύο φορές την ημέρα (78%). Το 33% των ασθενών χρησιμοποίησαν τα προϊόντα ως μονοθεραπεία και το 67% ως επιπρόσθετη αγωγή. Από τους ασθενείς στους οποίους έγινε σύσταση για λήψη/συνέχιση άλλης φαρμακευτικής αγωγής ως κύριας, το

64% βρίσκονταν ήδη υπό τοπική θεραπεία και το 36% υπό συστηματική. Ως κύριες θεραπείες χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή στο 55% και αντιισταμινικά στο 18% των ασθενών. Το 96% των ασθενών συμμορφώθηκε πλήρως με τη συνιστώμενη θεραπεία. Δύο ασθενείς (1%) διέκοψαν τη θεραπεία, ο ένας λόγω μη συμμόρφωσης και ο άλλος λόγω βελτίωσης των συμπτωμάτων. Τέλος, η μέση περίοδος από την αρχική επίσκεψη έως την επίσκεψη αξιολόγησης ήταν περίπου 34 ημέρες.

Όλες οι παράμετροι αξιολόγησης των δερματικών συμπτωμάτων βελτιώθηκαν σημαντικά από την αρχική επίσκεψη έως τη δεύτερη επίσκεψη αξιολόγησης (p -value <0,001).

Η κατάσταση των ασθενών ως προς το αίσθημα κνησμού και η επίδραση των συμπτωμάτων κάθε δερματικής πάθησης στην ποιότητα του ύπνου και στην ποιότητα της ζωής των ασθενών, έτσι όπως αξιο-

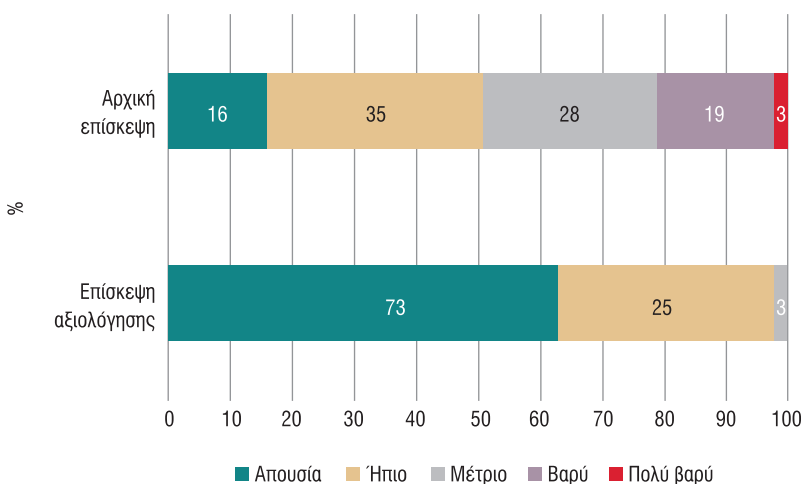
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Σχέδιο χορήγησης θεραπείας και συμμόρφωση ασθενών με τη συνιστώμενη θεραπεία.

Χορήγηση προϊόντων CeraVe SA Smoothing (N=308)

Συχνότητα	
Cleanser:	
1 φορά/ημέρα (%)	74
2 φορές/ημέρα (%)	26
Cream:	
1 φορά/ημέρα (%)	22
2 φορές/ημέρα (%)	78
Σχήμα Θεραπείας	
Μονοθεραπεία (%)	33
Επιπρόσθετη θεραπεία, σε συνδυασμό με κύρια	67
Είδος κύριας θεραπείας:	
<i>Τοπική θεραπεία (%)</i>	64
<i>Συστηματική θεραπεία (%)</i>	36
Υποείδος κύριας θεραπείας:	
<i>Κορτικοστεροειδή (%)</i>	55
<i>Αντιισταμινικά (%)</i>	18
<i>Άλλο (%)</i>	28
Συμμόρφωση	
Πλήρης (%)	96
Μερική (%)	3
Διακοπή θεραπείας (%)	1

λογήθηκαν από τους ίδιους τους ασθενείς στην πρώτη και στην δεύτερη επίσκεψη αξιολόγησης, παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Στην αρχική επίσκεψη, σύμφωνα με την αξιολόγηση των ασθενών, φάνηκε ότι το 50% των ασθενών είχαν αίσθημα κνησμού τουλάχιστον σε μέτριο βαθμό. Μετά από τη χρήση των

προϊόντων, καταγράφηκε βελτίωση της βαρύτητας του κνησμού κατά 94% (3% των ασθενών με μέτριο έως πολύ βαρύ αίσθημα κνησμού στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 50% αρχικά), ενώ το 73% των ασθενών ανέφεραν πλήρη απουσία αισθήματος κνησμού μετά τη θεραπεία.



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Αξιολόγηση κατάστασης ως προς το αίσθημα κνησμού σε αρχική επίσκεψη και επίσκεψη αξιολόγησης, από τον ασθενή.



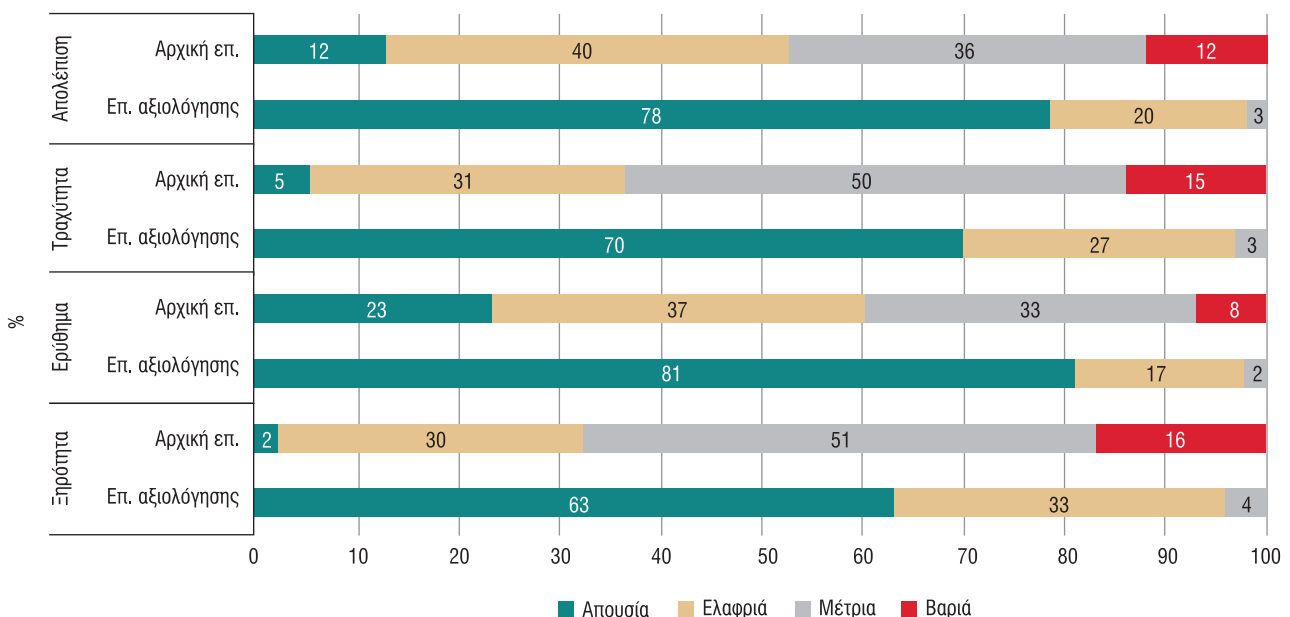
Η κατάσταση των ασθενών ως προς την ξηρότητα, το ερύθημα, την τραχύτητα και την απολέπιση, έτσι όπως αξιολογήθηκε αρχικά και στην επίσκεψη αξιολόγησης, από τον ιατρό, παρουσιάζεται στην Εικόνα 2. Στην αρχική επίσκεψη η αξιολόγηση των θεραπόντων ιατρών έδειξε ότι το 67% των ασθενών υπέφεραν από μέτρια έως βαριά ξηρότητα, το 65% εξ αυτών από τραχύτητα, το 48% εξ αυτών από απολέπιση και το 41% εξ αυτών από ερύθημα. Μετά από τη χρήση των προϊόντων, καταγράφηκε βελτίωση της ξηρότητας κατά 94% (4% των ασθενών με μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς την ξηρότητα στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 67% αρχικά), ενώ το 63% των ασθενών δεν παρουσίαζαν καθόλου ξηρότητα μετά τη θεραπεία. Παράλληλα, καταγράφηκε βελτίωση του ερυθήματος κατά 95% (2% των ασθενών με μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς το ερύθημα στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 41% αρχικά), ενώ το 81% των ασθενών δεν παρουσίαζαν κανένα σύμπτωμα ερυθήματος μετά τη θεραπεία. Βελτίωση καταγράφηκε και ως προς την τραχύτητα, κατά 95% (3% των ασθενών με μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς την τραχύτητα στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 65% αρχικά), ενώ το 70% των ασθενών δεν παρουσίαζαν τραχύτητα μετά τη θεραπεία. Τέλος, καταγράφηκε βελτίωση ως προς την απολέπιση κατά 94% (3% των ασθενών με μέτρια έως βαριά κατάσταση ως προς την ξηρότητα στην επίσκεψη αξιολόγησης, έναντι 48% αρχικά), ενώ το 78% των ασθενών δεν παρουσίαζαν απολέπιση μετά τη θεραπεία.

Η επίδραση των κλινικών εκδηλώσεων κάθε δερματικής πάθησης στην ποιότητα ύπνου και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, έτσι όπως αξιολογήθηκε από τους ασθενείς στην αρχική επίσκεψη παρουσιάζεται στην Εικόνα 3A ενώ η βελτίωση της ποιότητας ύπνου και ζωής μετά από τη χρήση των προϊόντων, έτσι όπως αναφέρθηκε από τους ασθενείς, παρουσιάζεται στην Εικόνα 3B. Στην αρχική επίσκεψη φάνηκε ότι για το 58% των ασθενών υπήρχε επίδραση στην ποιότητα του ύπνου ενώ για το 81% εξ αυτών στην ποιότητα ζωής (Εικόνα 3A). Μετά τη θεραπεία με τα προϊόντα οι ασθενείς ανέφεραν 75% βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου και 86% βελτίωση στην ποιότητα ζωής τους (Εικόνα 3B).

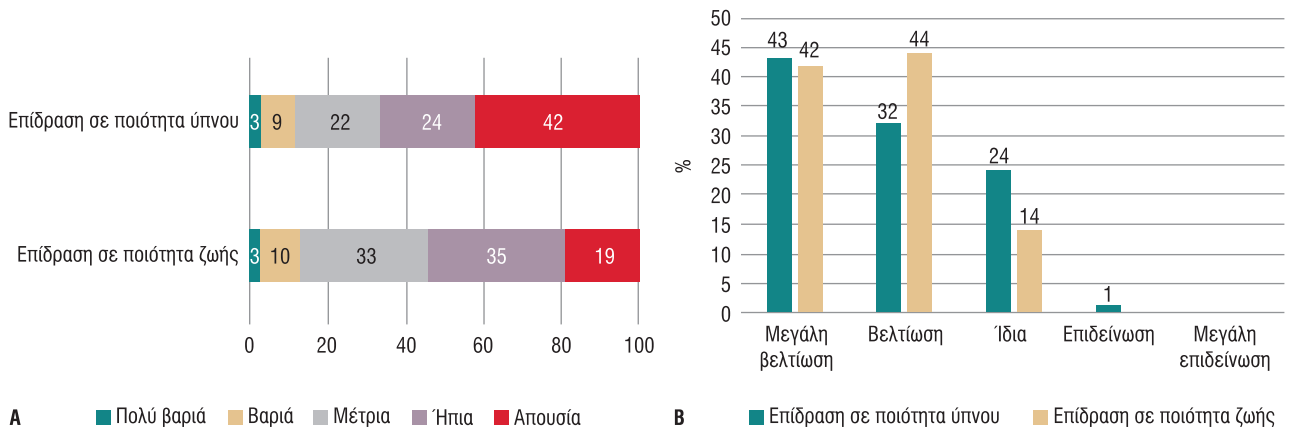
Όσον αφορά στην ανοχή στα προϊόντα CeraVe SA Smoothing Cleanser και CeraVe SA Smoothing Cream, σε ποσοστό 80% των ασθενών καταγράφηκε άριστη ανοχή, κατόπιν αξιολόγησης από τους ίδιους τους ασθενείς (Εικόνα 4). Δύο ασθενείς (~1%) αξιολόγησαν την ανοχή στο CeraVe SA Smoothing Cream ως μέτρια, ο ένας λόγω της περιορισμένης χρονικής διάρκειας της θεραπείας και ο άλλος λόγω της οσμής και της υφής του προϊόντος. Κανένας ασθενής δεν ανέφερε χαμηλή ανοχή στα προϊόντα.

Παράλληλα, το 97% των θεραπόντων ιατρών δήλωσαν ικανοποιημένοι/πλήρως ικανοποιημένοι με τα προϊόντα (Εικόνα 5).

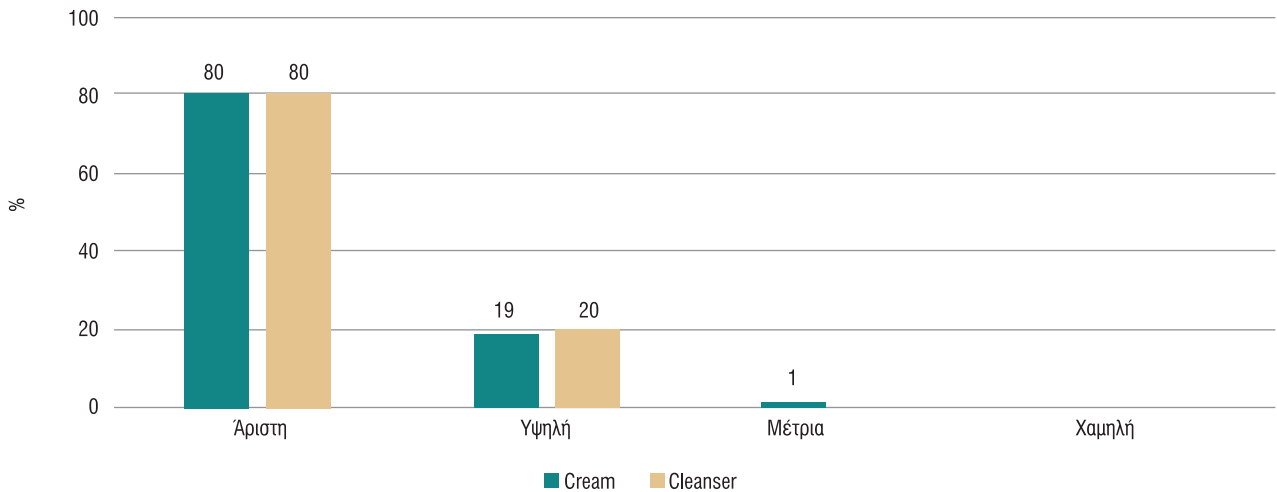
Επίσης, το 99,7% των θεραπόντων ιατρών δήλωσαν πρόθυμοι να συστήσουν στους ασθενείς τους τα προϊόντα CeraVe SA Smoothing Cleanser και CeraVe



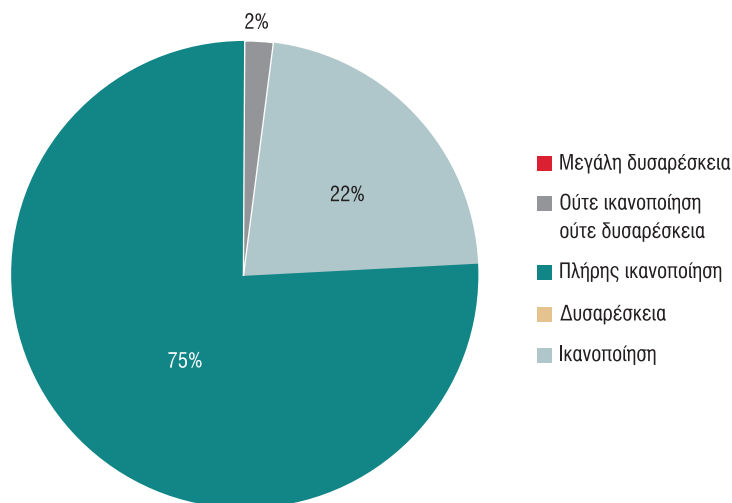
ΕΙΚΟΝΑ 2 | Αξιολόγηση δερματικών συμπτωμάτων σε αρχική επίσκεψη και επίσκεψη αξιολόγησης, από τον θεράποντα ιατρό.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Αξιολόγηση της ποιότητας ύπνου και της ποιότητας ζωής, από τους ασθενείς: **(Α)** Επίδραση των συμπτωμάτων σε ποιότητα ύπνου και ποιότητα ζωής (ποσοστό ασθενών ανά κατηγορία, όπως αναφέρθηκε στην αρχική επίσκεψη, και **(Β)** Βελτίωση της ποιότητας ύπνου και ποιότητας ζωής μετά από τη θεραπεία (ποσοστό ασθενών ανά κατηγορία).



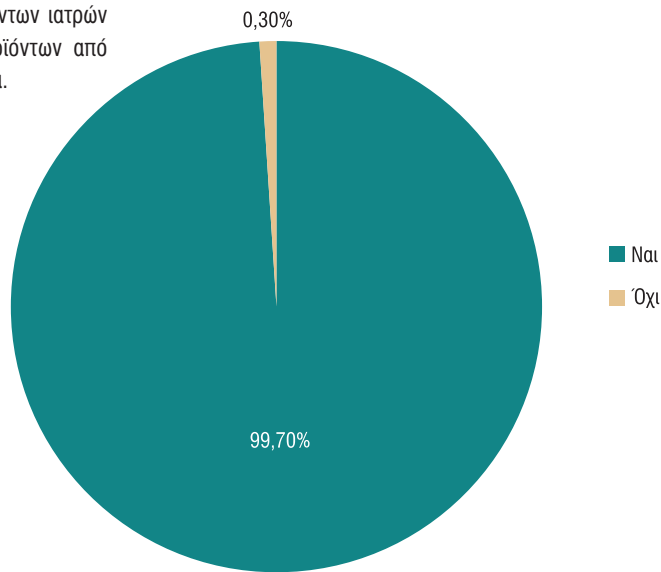
ΕΙΚΟΝΑ 4 | Αξιολόγηση της ανοχής στα προϊόντα, από τους ασθενείς.



ΕΙΚΟΝΑ 5 | Συνολική ικανοποίηση των θεραπόντων ιατρών από τα προϊόντα.



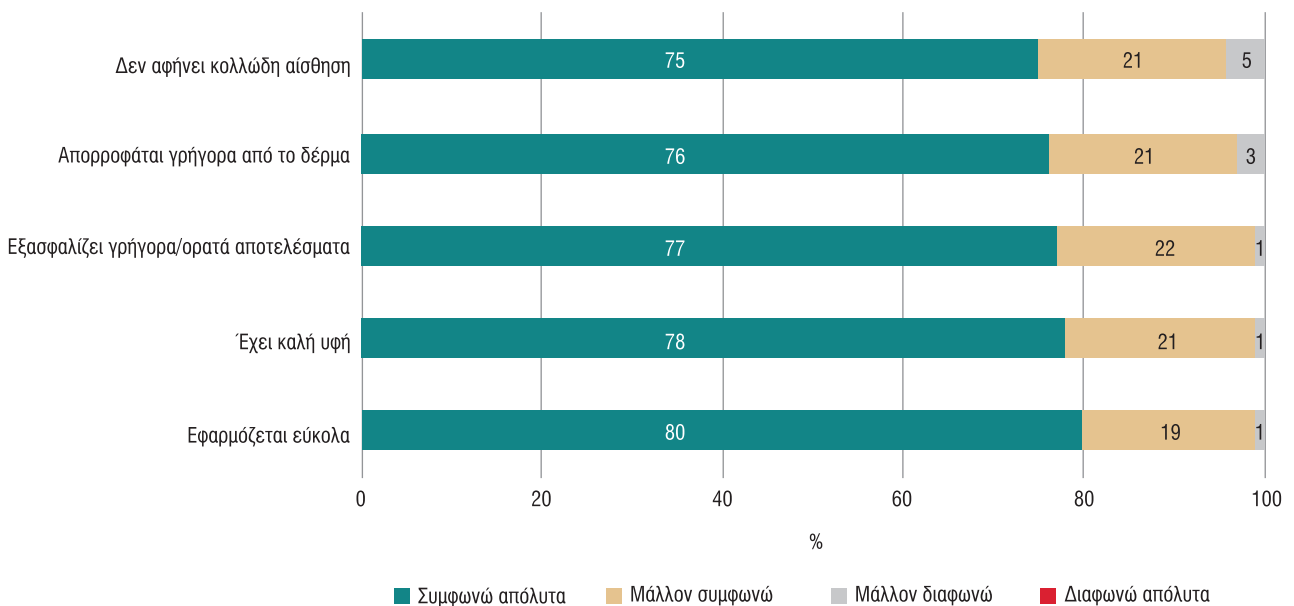
ΕΙΚΟΝΑ 6 | Πρόθεση θεραπόντων ιατρών για σύσταση χρήσης των προϊόντων από τους ασθενείς τους, μελλοντικά.



SA Smoothing Cream για μελλοντική θεραπεία (Εικόνα 6).

Τέλος, η ικανοποίηση των ασθενών περιγράφεται στην Εικόνα 7. Καταγράφονται υψηλά ποσοστά ικανοποίησης σχετικά με διάφορες επιμέρους παραμέ-

τρους και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των προϊόντων. Το 98,7% των ασθενών δήλωσαν πρόθυμοι να συνεχίσουν τη θεραπεία με τα προϊόντα CeraVe SA Smoothing Cleanser και CeraVe SA Smoothing Cream στο μέλλον.



ΕΙΚΟΝΑ 7 | Ικανοποίηση των ασθενών με επιμέρους παραμέτρους των προϊόντων CeraVe SA Smoothing.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα έρευνα, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των προϊόντων CeraVe SA Smoothing Cleanser και Cream, η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής και την ποιότητα ύπνου, αλλά και η ανοχή των ασθενών σε αυτά, μετά από χρήση ως μονοθεραπεία ή επιπρόσθετη αγωγή σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές αγωγές, επί των συμπτωμάτων διαφόρων δερματικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται κυρίως από ξηρότητα και τραχύτητα.

Τα συστατικά των προϊόντων SA Smoothing (τρία βασικά κεραμίδια, τα 1, 3 και 6-II, καθώς και ουρία 10%, σαλικυλικό οξύ 0,5%, λιποϋδροξυ οξύ (LHA) 0,5%, υαλουρονικό οξύ και νιασιναμίδη) έχουν συσχετισθεί με υψηλή κερατολυτική δράση και αποτελεσματικότητα, ως προς την ενυδάτωση του δέρματος, ενώ αποτελούν σημαντικά όπλα κατά τη διαχείριση ποικίλων δερματικών παθήσεων. Πράγματι, στοιχεία από μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν αναδείξει τη θετική επίδραση των κεραμιδίων I, III και 6-II στην ενίσχυση του επιδερμικού φραγμού και στην ανακούφιση ποικίλων φλεγμονωδών και ανοσολογικών δερματικών παθήσεων, στις οποίες η σύνθεσή τους είναι ελαττωμένη (Li et al., 2020, Del Rosso, 2014, Lynde et al., 2014, Sahle et al., 2015). Τα ενυδατικά σκευάσματα που περιέχουν κεραμίδια προσφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού, στη μείωση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (TEWL) και στη διατήρηση της ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας (Haftak et al., 2021). Σε αυξημένες συγκεντρώσεις, οι κερατολυτικές ουσίες, όπως το σαλικυλικό οξύ και η ουρία, μπορούν να συμβάλουν στη μείωση της απολέπισης και της υπερκεράτωσης και θεωρείται ότι αποτελούν πολύτιμα συστατικά κατά την αντιμετώπιση της ξηρότητας του δέρματος (Piquero-Casals et al., 2021). Το σαλικυλικό οξύ λόγω της κερατολυτικής του δράσης και των φαγεσworολυτικών ιδιοτήτων του, έχει επιδείξει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων που συνοδεύονται από τραχύτητα και παρουσία ερυθήματος (Arif, 2015). Το ίδιο ισχύει και για το LHA, που αποτελεί παράγωγο του σαλικυλικού οξέος (Zeichner, 2016). Επίσης, η ουρία έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών με ποικίλες δερματικές παθήσεις, επιδεικνύοντας υψηλή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Οι ενυδατικές και κερατολυτικές της ιδιότητες την καθιστούν χρήσιμη σε παθήσεις με ξηρό και τραχύ δέρμα, όπως η ιχθύωση, η ξηροδερμία και η ψωρίαση. Η ουρία αυξάνει τη διαπερατότητα του δέρματος, ενισχύοντας το κλινικό όφελος άλλων φαρμάκων,

όπως τα κορτικοστεροειδή και τα αντιμυκητιασικά, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά (Pan et al., 2013). Εκτός των προαναφερθέντων συστατικών, τα προϊόντα SA Smoothing περιέχουν υαλουρονικό οξύ και νιασιναμίδη. Το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται ευρέως στη δερματολογία λόγω της ικανότητάς του να δεσμεύει μεγάλο αριθμό μορίων νερού, συμβάλλοντας, έτσι, στην ενυδάτωση των ιστών και την αντοχή τους σε μηχανικές βλάβες (Salwowska et al., 2016). Τέλος, η νιασιναμίδη είναι ένας ενυδατικός παράγοντας που αυξάνει την περιεκτικότητα των κεραμιδίων στην επιδερμίδα και παράλληλα ενισχύει τον επιδερμικό φραγμό, αυξάνοντας την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας και συμβάλλοντας στη μείωση της φλεγμονής του δέρματος (Shalita et al., 1995).

Η θεραπευτική αγωγή με τα CeraVe SA Smoothing Cleanser και CeraVe SA Smoothing Cream βελτίωσε σημαντικά όλες τις αξιολογούμενες παραμέτρους σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό μονοθεραπεία ή υπό συνδυαστική θεραπεία με τοπική/συστηματική θεραπεία, μετά από 1 μήνα περίπου.

Στην παρούσα μελέτη, μετά από 1 μήνα χρήσης των προϊόντων βελτιώθηκε σημαντικά το αίσθημα κνησμού σε όλους τους ασθενείς, καθώς η έντασή του μειώθηκε κατά 94%. Σημαντική βελτίωση σημειώθηκε και στον βαθμό ξηρότητας και τραχύτητας του δέρματος των ασθενών, όπου η βαρύτητα της κατάστασης μειώθηκε κατά 94% και 95% αντίστοιχα. Παράλληλα, βελτιώθηκε και η κατάσταση των ασθενών ως προς το ερύθημα και τον βαθμό απολέπισης, με τη βαρύτητα των δύο αυτών συμπτωμάτων να μειώνεται κατά 95%. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από τη χρήση των προϊόντων, σε ένα υψηλό ποσοστό των ασθενών απουσίαζαν πλήρως τα προαναφερθέντα συμπτώματα, με πιο ικανοποιητικά τα αποτελέσματα της καταγραφής του κνησμού και του ερυθήματος, όπου στο 73% και 81% των ασθενών, αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκαν καθόλου συμπτώματα.

Υψηλό ποσοστό βελτίωσης παρατηρήθηκε και στην ποιότητα ζωής και την ποιότητα ύπνου των ασθενών, ενώ ο βαθμός ανοχής τους στα προϊόντα ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικός. Τέλος, καταγράφηκε ένα υψηλό ποσοστό ικανοποίησης από τα προϊόντα, τόσο από τους θεράποντες ιατρούς όσο και από τους ασθενείς, ενώ αμφότεροι δήλωσαν πρόθυμοι, οι μεν να συστήσουν ξανά τη χρήση των προϊόντων στο μέλλον, και οι δε να συνεχίσουν τη χρήση τους.

Ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο αυτής της εργασίας είναι η αντικειμενική (από τον θεράποντα ιατρό) και η υποκειμενική (από τον ασθενή) αξιολόγηση ποικίλων παραμέτρων σχετιζόμενων με τις δερματικές παθή-



σεις. Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνονται ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων, οι διαφορετικές παθήσεις και η χρονική της διάρκεια, καθώς ο ένας μήνας αποτελεί σχετικά σύντομη περίοδο για να αποδειχθεί ότι ένα προϊόν μπορεί να αποτρέψει τις υποτροπές των νοσημάτων που είχαν οι ασθενείς. Ένας άλλος περιορισμός αφορά στην έλλειψη ομάδας ελέγχου, αλλά αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από τη δυσκολία σχεδιασμού και ανάπτυξης εικονικών φαρμάκων στη δερματολογία. Επιπλέον, κατά τη συνδυαστική θεραπεία με την τοπική/συστηματική θεραπεία δε φαίνεται ξεκάθαρα σε τι ποσοστό συνεισφέρει η κάθε αγωγή στο συνολικό αποτέλεσμα. Τέλος, μία μελλοντική σύγκριση με άλλους παρεμφερείς συνδυασμούς συστατικών θα παρείχε επιπλέον κλινικά δεδομένα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σε συμφωνία με εκείνα προηγούμενων μελετών, τα οποία υποδεικνύουν ότι η εφαρμογή προϊόντων με κεραμίδια και κερατολυτική δράση σε ασθενείς με ψωρίαση οδηγεί σε βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων, συνοδευόμενη από υψηλή ανοχή στα προϊόντα (Del Rosso, 2019).

Η χρήση των προϊόντων CeraVe SA Smoothing, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με τοπική/συστηματική φαρμακευτική αγωγή, προσδίδει επιπρόσθετο όφελος κατά τη διαχείριση των κλινικών συμπτωμάτων διαφόρων δερματικών παθήσεων, οι οποίες χαρακτηρίζονται κυρίως από ξηρότητα και τραχύτητα, και της επίδρασής τους στην ποιότητα ζωής και ύπνου των ασθενών. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των προϊόντων και η ανοχή σε αυτά υπογραμμίζουν τον ευεργετικό ρόλο των κεραμιδίων, της ουρίας, του σαλικυλικού οξέος, του λιποϋδροξυ οξέος (LHA), καθώς και του υαλουρονικού οξέος και της νιασιναμίδης, και τα καθιστά σημαντική προσθήκη στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ξηρό και τραχύ δέρμα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκτιμούμε ιδιαίτερα την τεχνογνωσία και την υποστήριξη της Creative Pharma & HR Services, για τη βοήθεια που μας παρείχε κατά την επεξεργασία, τη συγγραφή και την ανασκόπηση του χειρόγραφου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arif, Tasleem. 2015. "Salicylic Acid as a Peeling Agent: A Comprehensive Review." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S84765>.
2. Del Rosso JQ. "Incorporation of a barrier protection cream in the management of chronic hand dermatitis: focus on data supporting an established hand protection formulation and modifications designed to assist in barrier repair". *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Feb;7(2):40-8. PMID: 24578780; PMID: PMC3935650.
3. Del Rosso, James Q. "Ceramide-and keratolytic-containing body cleanser and cream application in patients with psoriasis: outcomes from a consumer usage study." *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 12, no. 7 (2019): 18.
4. Haftek M, Roy DC, Liao IC. ARTICLE: Evolution of Skin Barrier Science for Healthy and Compromised Skin. *J Drugs Dermatol*. 2021 Apr 1;20(4):s3-s9. doi: 10.36849/JDD.2021.589a. PMID: 33852 254.
5. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. "Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis." *Acta Derm Venereol*. 2019 Feb 1;99(2):175-180. doi: 10.2340/00015555-3065. PMID: 30307027.
6. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. "The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases." *J Dermatol Sci*. 2020 Jan;97(1):2-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.002. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31866207.
7. Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, Gannes GD, Gulliver W, Haber R, McCuaig C, Rajan P, Skotnicki SP, Thomas R, Toole J, Vender R. "Moisturizers and Ceramide-containing Moisturizers May Offer Comitant Therapy with Benefits". *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Mar;7(3):18-26. PMID: 24688622; PMID: PMC3970828.
8. Montero-Vilchez T, Sánchez-Díaz M, Martínez-López A, Arias-Santiago S. "Quality of Life in Patients with Skin Disease and Their Cohabitants. Health-Related Quality of Life - Measurement Tools, Predictors and Modifiers." *IntechOpen*. 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97450>
9. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. "Urea: a comprehensive review of the clinical literature." *Dermatol Online J*. 2013 Nov 15;19(11):20392. PMID: 24314769.
10. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. "Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties." *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec;11(6):1905-1915. doi: 10.1007/s13555-021-00611-y. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34596890; PMID: PMC8611129.
11. Richard MA, Paul C, Nijsten T, Gisondi P, Salavastru C, Taieb C, Trakatelli M, Puig L, Stratigos A; EADV burden of skin diseases project team. "Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study". *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36(7):1088-1096. doi: 10.1111/jdv.18050. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35274366; PMID: PMC9415115.
12. Sahle FF, Gebre-Mariam T, Dobner B, Wohlrab J, Neubert RH. "Skin diseases associated with the depletion of stratum corneum lipids and stratum corneum lipid substitution therapy." *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(1):42-55. doi: 10.1159/000360009. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25196193.
13. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. "Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris." *Int J Dermatol*. 1995 Jun; 34(6):434-7. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb04449.x. PMID: 7657446.

14. Spada F, Harrison IP, Barnes TM, Greive KA, Daniels D, Townley JP, Mostafa N, Fong AT, Tong PL, Shumack S. "A daily regimen of a ceramide-dominant moisturizing cream and cleanser restores the skin permeability barrier in adults with moderate eczema: A randomized trial." *Dermatol Ther.* 2021 Jul;34(4):e14970. doi: 10.1111/dth.14970. Epub 2021 May 24. PMID: 33984185; PMCID: PMC8459234.
15. Salwowska, N.M., Bebenek, K.A., Żądło, D.A. and Wcisło-Dziadecka, D.L.. "Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review". *J Cosmet Dermatol.* 2016;15: 520-526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>.
16. Zeichner JA. "The Use of Lipo-hydroxy Acid in Skin Care and Acne Treatment." *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016 Nov;9(11): 40-43. Epub 2016 Nov 1. PMID: 28210389; PMCID: PMC5300717.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ε. Βακιρλής

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική

Δερματικών & Αφροδίσιων Νόσων ΑΠΘ,

Νοσοκομείο Αφροδίσιων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης

mail: svakirlis@hotmail.com



FREZYDERM Sun Screen

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΕΣ
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΗΛΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΑΠΑΙΤΗΣΗ

| ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΥΦΕΣ |

| ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ^{1,2} |

1. Προσδιορισμός αντιηλιακών φίλτρων στο θαλασσινό νερό (Sunscreen Velvet)
2. EcoSunPass® Technology (Active Sunscreen)

ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΤΥΠΟ ΔΕΡΜΑΤΟΣ,
ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΑΝΑΓΚΗ ΥΠΑΡΧΕΙ
Η ΙΔΑΝΙΚΗ ΛΥΣΗ

Sun Screen Velvet

- Αντιοξειδωτική προστασία
- Απάλυνση ρυτίδων
- Ματ αποτέλεσμα
- Μη φαγεσωρογόνα

Βελούδινη υφή



Sun Screen On The Move

- Ενυδάτωση
- Ενίσχυση δερματικού φραγμού
- Και πάνω από το μακιγιάζ
- Κάλυψη ρυτίδων
- Ματ αποτέλεσμα

Spray ταχύτατης εφαρμογής:
πρόσωπο και μαλλιά



Sun Screen Cream-To-Powder

- Ενίσχυση επιδερμικού φραγμού
- Μείωση διαδερμικής απώλειας υγρασίας
- Βελτίωση μηχανισμών ενυδάτωσης

Υφή πούδρας



Active Sun Screen

- Ενυδάτωση
- Αντιγήρανση:
- Έναντι στη φωτο και χρονο- γήρανση
- Προστασία από ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία

Μαύρη χρώση για ορθή
εφαρμογή (εκτός των tinted)





Αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας φυλλώδους πέμφιγας με Upadacitinib

Ερασμία Αδάμου, Κλειώ Μαυραγάνη, Θεοδώρα Δούβαλη, Ευθυμία Σουρά, Βασιλική Χασάπη, Αλέξανδρος Στρατηγός, Μαρία Γεροχρήστου

Κοινό Δερματολογικό Ρευματολογικό Ιατρείο Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός

Pemphigus Foliaceus treated with Janus kinase inhibitor upadacitinib

Erasmia Adamou, Kleio Mavragani, Theodora Douvali, Euthymia Soura, Vasiliki Chasapi, Alexandros Stratigos, Maria Gerochristou

Joint Dermatology Rheumatology Clinic of Andreas Syggros Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτή την παρουσίαση περιστατικού, παρουσιάζουμε την κλινική πορεία μιας γυναίκας 47 ετών που διαγνώστηκε με φυλλώδη πέμφιγα (PF). Η ασθενής είχε προηγουμένως υποβληθεί σε κλασικές θεραπείες, βάσει διεθνών επικαιροποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών. Η θεραπεία αυτή συμπεριέλαβε χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις, όπως και χρήση πολλαπλών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Το αποτέλεσμα ήταν μερική απόκριση της νόσου στη θεραπεία και περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε βάθος χρόνου. Αυτό οδήγησε σε μη σταθεροποίηση και εξάρσεις της νόσου. Ταυτόχρονα η ασθενής υπέστη και σημαντικές παρενέργειες, οι οποίες λόγω της επίδρασης στην υγεία και την ποιότητα ζωής της, επέβαλλαν την ανάγκη για διακοπή της θεραπείας. Λόγω της ανθεκτικής φύσης της νόσου της και των έντονων εξάρσεων που παρουσίαζε, η upadacitinib χρησιμοποιήθηκε ως εναλλακτική επιλογή θεραπείας.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: pemphigus foliaceus, upadacitinib, αναστολέας κινάσης Janus, συννοσηρότητες, δεσμογλεΐνη 1, αυτοάνοσες πομφολυγώδεις διαταραχές

ABSTRACT

In this case study, we present the clinical course of a 47-year-old woman diagnosed with pemphigus foliaceus (PF). The patient had previously been treated with standard treatment for PF, including high-dose corticosteroids and multiple immunosuppressive agents, resulting in partial response, limited long-term efficiency and intolerable side effects. Due to the refractory nature of her disease, upadacitinib was initiated as an alternative treatment option.

KEYWORDS: Pemphigus foliaceus, upadacitinib, Janus kinase inhibitor, comorbidities, desmoglein 1, autoimmune blistering disorders



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυλλώδης πέμφιγα (PF) είναι μια σπάνια χρόνια αυτοάνοση πομφολυγώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των δεσμοσωματίων¹. Πιο συγκεκριμένα, τα αυτοαντισώματα στοχεύουν κυρίως τη δεσμογλεΐνη 1 (DSG1), μία καντ-χερίνη, η οποία συμβάλει στη σύνδεση των κυττάρων του δέρματος και πιο συγκεκριμένα στην κοκκώδη στοιβάδα της επιδερμίδας². Ως αποτέλεσμα, οι μεσοκυττάρια συνδέσεις μεταξύ των κερατινοκυττάρων χάνονται (ακανθόλυση) και σχηματίζονται υποκεράτιες φυσαλίδες-πομφόλυγες³. Η φυλλώδης πέμφιγα συνήθως εμφανίζεται με διάσπαρτες, λεπιδώδεις ή εφελκιδωποιημένες διαβρώσεις σε ερυθματώδη βάση. Φυσαλίδες που είναι επιφανειακές και εύθραυστες μπορεί να περιβάλλουν τις διαβρώσεις⁴. Οι διαβρώσεις είναι επώδυνες με χαρακτηριστική οσμή. Πομφόλυγες συνήθως δεν παρατηρούνται, λόγω του διαχωρισμού της επιδερμίδας στην κοκκώδη στοιβάδα, η οποία είναι επιφανειακή. Η νόσος δεν παρουσιάζει συμμετοχή από τους βλεννογόνους⁵. Η φυλλώδης πέμφιγα συνήθως εμφανίζεται σε περιοχές του σώματος, με σημηματορροϊκή κατανομή, με συνηθέστερη εντόπιση το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, το στέρνο, τον θώρακα και την ανώτερη περιοχή της ράχης⁶.

Η κύρια θεραπεία για τη φυλλώδη πέμφιγα περιλαμβάνει συστηματικά κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες⁷. Αμφότερες οι επιλογές μπορεί να σχετίζονται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η παρουσίαση του συγκεκριμένου περιστατικού περιγράφει την επιτυχή αντιμετώπιση μιας

47χρονης γυναίκας με ανθεκτική φυλλώδη πέμφιγα. Η ασθενής παρουσίαζε πολλαπλές συννοσηρότητες, συγκεκριμένα αλλεργικό άσθμα, ψωριασική αρθρίτιδα, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, αγχώδη διαταραχή και νεφρική ανεπάρκεια σταδίου II. Ο εργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς επέδειξε θετική τιμή για αντισώματα anti-DSG1.

Ο στόχος αυτής της παρουσίασης περιστατικού είναι να τονίσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του upadacitinib, ενός αναστολέα της κινάσης Janus (JAK), ως θεραπευτικής επιλογής στη διαχείριση της φυλλώδους πέμφιγας σε ασθενή με αρκετές συννοσηρότητες.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας ασθενούς, 47 ετών, η οποία νοσηλεύτηκε στο Νοσοκομείο Α. Συγγρός μετά από επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία. Η ασθενής παρουσιάστηκε με εξαετές ιστορικό διαγνωσμένης υποτροπιάζουσας φυλλώδους πέμφιγας με έντονες εξάρσεις. Συγκεκριμένα, κατά την επίσκεψη της παρουσίαζε ενεργή πέμφιγα με βλάβες με σημηματορροϊκή κατανομή σε κορμό, άνω άκρα και κεφαλή. Οι βλάβες είχαν τη μορφή μορφής λεπιδωδών και εφελκιδωποιημένων διαβρώσεων. Το εξάνθημα αρχικά αναπτύχθηκε στον κορμό με τη μορφή κνιδωτικών πλακών και αργότερα εξαπλώθηκε στο πρόσωπο και στα άκρα. Το σημείο Nikolsky I ήταν θετικό, ενώ δεν παρατηρήθηκαν πομφόλυγες στην επισκόπηση του δέρματος. Οι βλάβες ήταν μεμονωμένες, διά-



ΕΙΚΟΝΕΣ 1-2 | Βλάβες με σημηματορροϊκή κατανομή σε κεφαλή και πρόσωπο



ΕΙΚΟΝΕΣ 3-4 | Λεπιδώδεις και εφελκιδωποιημένες διαβρώσεις σε κορμό.

σπαρτες αλλά κατά μεγάλους αριθμούς. Το εξάνθημα ήταν έντονα κνησμώνες και η ασθενής ανέφερε αίσθημα καύσου και ήπιο πόνο. Δεν παρατηρήθηκαν βλάβες στους βλενογόνους. Η ασθενής είχε πολύπλοκο ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου του αλλεργικού άσθματος, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, της αγχώδους διαταραχής και της νεφρικής ανεπάρκειας σταδίου II. Λάμβανε θεραπεία με νατριούχο λεβοθυροξίνη, ανταλιμουμάμπη, αλπραζολάμη και εσιταλοπράμη τη στιγμή της έξαρσης της νόσου. Οι ανωτέρω αναφερόμενες φαρμακευτικές ουσίες αποτελούσαν όλες μακροχρόνια αγωγή και χορηγούνταν για καιρό στην ασθενή πριν την εμφάνιση των βλαβών.

Πραγματοποιήθηκε βιοψία δέρματος, η οποία επιβεβαίωσε τη διάγνωση της φυλλώδους πέμφιγας. Τα ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης έδειξαν ακανθόλυση των επιφανειακών στρωμάτων της επιδερμίδας στην κοκκιώδη στοιβάδα. Παρατηρήθηκε σχηματισμός υποκερατίου φυσαλίδας, καθώς και σπογγίωση και φλεγμονώδης διήθηση της επιδερμίδας. Ευρέθη επίσης μετρίου βαθμού φλεγμονώδης διήθηση άνω χορίου από λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα-ηωσινοφιλα με διάχυτη και περιαγγειακή κατανομή.

Ο συσχετιζόμενος εργαστηρικός έλεγχος για ταυτοποίηση της νόσου, συγκεκριμένα η enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), με ημιποσοτική μέθοδο ELISA αλλά και ο ποσοτικός προσδιορισμός με ELISA ήταν θετικές και αποκάλυψαν την παρουσία αντισω-

μάτων κατά της δεσμογλεΐνης 1 (αντισώματα κατά DSG1). Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός χρησιμοποιώντας οισοφάγο πιθήκου ως υπόστρωμα παρουσίασε ένταση φθορισμού και θετικότητα 1/80.

Η ασθενής εισήχθη δύο φορές στο Νοσοκομείο Α. Συγγρός, λόγω της έξαρσης της νόσου. Ανέφερε ότι ο κνησμός και το αίσθημα καύσου στο δέρμα ήταν οι λόγοι που την οδήγησαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Έλαβε πολλές θεραπείες κατά τη διάρκεια της βετίας που έπασχε από την ασθένεια. Έλαβε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών με σταδιακή μείωση/ tapering. Λόγω κακής συμμόρφωσης με τη θεραπεία, η ασθενής σταμάτησε να λαμβάνει διφωσφονικά ίδια βούληση και παρά τις ιατρικές οδηγίες. Αυτό οδήγησε σε οστεοπόρωση και δύο σημαντικά κατάγματα¹⁵. Έλαβε επίσης ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, όπως μεθοτρεξάτη και αζαθειοπρίνη, που οδήγησαν σε αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Με τις παραπάνω θεραπείες δεν επιτεύχθηκε ποτέ πλήρης ύφεση της νόσου, ενώ οι παρενέργειες τους ήταν σημαντικές και επηρέασαν την ποιότητα ζωής της ασθενούς, οδηγώντας σε κορτικο-επαγώμενο διαβήτη, υπερτρίχωση, πανσεληνοειδές ειδές προσωπείο, κύφωση και οστεοπόρωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Συμπερασματικά, προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που περιλάμβαναν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες πα-



ρείχαν μόνο μερικό έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου και συσχετίστηκαν με σημαντικές παρενέργειες.

Έγινε συνεννόηση με τον ψυχίατρο της ασθενούς, ο οποίος λόγω της αγχώδους διαταραχής συνέστησε την αποφυγή θεραπειάς με rituximab. Λόγω της ανθεκτικής φύσης της φυλλώδους πέμφιγας της ασθενούς και της ανάγκης διαχείρισης των συννοσηροτήτων της, ελήφθη τελικά απόφαση να ξεκινήσει η upadacitinib σε δόση 15 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα και η δοσολογία των συστηματικών κορτικοστεροειδών μειώθηκε σταδιακά. Ταυτόχρονα, εφαρμόστηκε μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιελάμβανε όχι μόνο δερματολόγους αλλά και ρευματολόγους για τη βελτιστοποίηση της συνολικής φροντίδας του ασθενούς και την αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Από την έναρξη του upadacitinib, η συχνότητα και η σοβαρότητα του σχηματισμού φυσαλίδων και διαβρώσεων μειώθηκαν σημαντικά, ενώ οι υπάρχουσες βλάβες άρχισαν να επουλώνονται. Μετά τις τέσσερις εβδομάδες, ήδη σταμάτησε η έκθυση νέων βλαβών. Η ενεργή ακανθόλυση υποχώρησε και επισκοπικά υπήρχαν μόνο κηλιδώδεις υπερμελαγχρωματικές πλάκες. Επιπλέον, η ασθενής ανέφερε πλήρη απουσία κνησμού και αισθήματος καύσου, γεγονός που βελτίωσε τη συνολική ποιότητα ζωής της. Η ψωριασική αρθρίτιδα ήταν επίσης υπό έλεγχο, χωρίς να εμφανιστούν ξανά συμπτώματα. Οι εργαστηριακές παράμετροι παρέμειναν σταθερές, χωρίς ενδείξεις αλλαγών στη λειτουργία του θυρεοειδούς, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Εντός οκτώ εβδομάδων από την έναρξη του upadacitinib, η ασθενής είχε ήδη σταματήσει τα συστηματικά κορτικοστεροειδή για τέσσερις εβδομάδες και παρουσίασε βελτίωση των βλαβών σε ποσοστό 80%. Δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη θεραπεία με upadacitinib.

Στους έξι μήνες, η ασθενής διατήρησε την ύφεση της νόσου φυλλώδους πέμφιγας με παρατεταμένη κλινική βελτίωση και χωρίς νέες βλάβες. Οι συννοσηρότητες της παρέμειναν σταθερές.

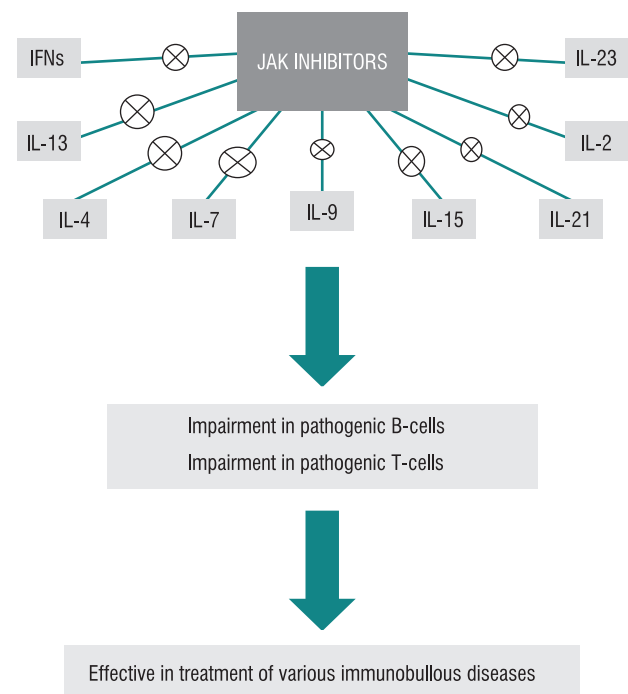
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι κινάσες Janus (JAKs) είναι μια ομάδα ενδοκυτταροπλασματικών πρωτεϊνών τυροσινικής κινάσης που συνδέονται με το κυτταροπλασματικό τμήμα των διαμεμβρανικών υποδοχών κυτοκίνης προκειμένου να ρυθμίσουν τη σηματοδότηση. Συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης JAK-STAT, το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποι-

ητικού και στη διαδικασία της φλεγμονής⁸. Όταν οι κυτοκίνες συνδέονται με τους υποδοχείς τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, σηματοδοτείται η ενεργοποίηση των JAKs, οδηγώντας στη φωσφορυλίωση των μετατροπέων σήματος και των ενεργοποιητών των πρωτεϊνών μεταγραφής (STAT). Οι JAK φωσφορυλιώνουν τα STAT, επιτρέποντας έτσι τον διμερισμό και τη μετατόπισή τους στον πυρήνα. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες STAT ενεργοποιούν έπειτα την έκφραση διαφόρων γονιδίων-στόχων που εμπλέκονται στην ανοσολογική απόκριση⁹. Επιπλέον, η οδός JAK-STAT είναι απαραίτητη για τη μετάδοση σημάτων από υποδοχείς κυτοκίνης στον πυρήνα, όπως ιντερφερόνες (IFNs), ιντερλευκίνη (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IL-13, IL-23¹⁰. Τέλος, η οδός JAK-STAT παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των κυττάρων T-βοηθός 2 (Th2).

Η σηματοδότηση της διαδικασίας της φλεγμονής που εμπλέκεται στην παθογένεση της φυλλώδους πέμφιγας δεν είναι πλήρως κατανοητή και δεν έχει διερευνηθεί ακόμη, ωστόσο οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες φαίνεται να παίζουν ρόλο¹². Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα ο Th17 να εμπλέκεται στην παθογένεση του PF13. Επίσης, στην φυλλώδη πέμφιγα, τα επίπεδα ορού της ιντερλευκίνης (IL)-6 είναι αυξημένα πυροδοτώντας την ανοσοδιαμεσολαβούμενη φλεγμονώδη αντίδραση¹¹.

Upadacitinib μηχανισμός δράσης



Η ευρεία διαταραχή του μονοπατιού των κυτοκινών που επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής του JAK μπορεί να είναι ωφέλιμη σε καταστάσεις όπου η υποκείμενη παθολογία μιας νόσου είναι πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Στη συγκεκριμένη περίπτωση που αναφέρθηκε, η ασθενής είχε ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας πριν από την έναρξη της φυλλώδους πέμφιγας (PF). Έτσι διερευνήθηκε η χρήση του upadacitinib για την αντιμετώπιση και των δύο παθήσεων ταυτόχρονα. Στοχεύοντας την οδό JAK-STAT και διαταράσσοντας τη σηματοδότηση των κυτοκινών, η upadacitinib θα μπορούσε δυνητικά να ανακουφίσει τα συμπτώματα τόσο της ψωριασικής αρθρίτιδας όσο και της φυλλώδους πέμφιγας.

Η χρήση των JAK αναστολέων σε αυτοάνοσες πομφολυγώδεις νόσους έχει επίσης αναφερθεί από τον Nash και συνεργάτες¹⁵, ο οποίος αντιμετώπισε επιτυχώς έναν ασθενή με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές με upadacitinib. Έχει επίσης αναφερθεί από τους Xiao et al¹³, που αντιμετώπισαν επιτυχώς έναν ασθενή με ψωρίαση και πομφολυγώδες πεμφιγοειδές με τον αναστολέα JAK1/JAK2, baricitinib¹⁴.

Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες θεραπείες για τη θεραπεία της φυλλώδους πέμφιγας. Καθώς καταγράφονται

και κατανοούνται περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου, ιδιαίτερα την αυτοάνοση φύση της, μπορούν να εφαρμοστούν πιο στοχευμένες θεραπείες. Οι αναστολείς JAK μπορούν να είναι επαναστατικοί στη θεραπεία δερματολογικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων πομφολυγώδων νόσων. Το περιστατικό που παρουσιάστηκε μας υποδεικνύει την αποτελεσματικότητα της χρήσης των αναστολέων JAK, πιο συγκεκριμένα της upadacitinib στη θεραπεία της ανθεκτικής φυλλώδους πέμφιγας σε ασθενή με πολλαπλές συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της ψωριασικής αρθρίτιδας. Η upadacitinib έδειξε σημαντική κλινική βελτίωση, ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και επέτρεψε τη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών και την αποφυγή πρόσθετων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας με μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητες για την περαιτέρω διερεύνηση του προφίλ ασφάλειας, της βέλτιστης δοσολογίας και της αποτελεσματικότητας των αναστολέων JAK στη θεραπεία της φυλλώδους πέμφιγας και των πομφολυγώδων διαταραχών γενικά.

Συγκρούση συμφερόντων: Καμία

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kridin, K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* **66**, 255–270 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7>
- James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):405–12, viii. doi: 10.1016/j.det.2011.03.012. PMID: 21605805; PMCID: PMC3108573
- Hobbs LK, Noland MB, Raghavan SS, Gru AA. Pemphigus erythematosus: A case series from a tertiary academic center and literature review. *J Cutan Pathol*. 2021;48(8):1038–50. doi:10.1111/cup.13992
- V. Melchionda, K. E. Harman, Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management, *Clinical and Experimental Dermatology*, Volume 44, Issue 7, 1 October 2019, Pages 740–746, <https://doi.org/10.1111/ced.14041>
- Forugh Ghaedi, Ifa Etesami, Zeinab Aryanian, Yasamin Kalantari, Azadeh Goodarzi, Amir Teymourpour, Soheil Tavakolpour, HamidReza Mahmoudi, Maryam Daneshpazhooh, Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients, *International Immunopharmacology*, Volume 92, 2021, 107299, ISSN 1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107299>.
- Ioannides D, Hytioglou P, Phelps RG, Bystryn JC. Regional variation in the expression of pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, and pemphigus vulgaris antigens in human skin. *J Invest Dermatol*. 1991 Feb;96(2):159–61. doi: 10.1111/1523-1747.ep12460927. PMID: 1991976.
- Malik, A.M.; Tupchong, S.; Huang, S.; Are, A.; Hsu, S.; Motaparthy, K. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina* **2021**, *57*, 1080. <https://doi.org/10.3390/medicina57101080>
- Roskoski R Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*. 2016 Sep;111:784–803. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.038. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27473820.
- Kalantari Y, Sadeghi S, Asadi D, Goodarzi A. A literature review on Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of immunobullous disorders. *Int Immunopharmacol*. 2022 Sep;110:108923. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108923. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35717838.
- Caso, F., Iaccarino, L., Bettio, S. et al. Refractory pemphigus foliaceus and Behçet's disease successfully treated with tocilizumab. *Immunol Res* **56**, 390–397 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8411-1>
- Denise Bertulucci Rocha Rodrigues, Sanivia Aparecida Lima Pereira, Marlene Antônia dos Reis, Sheila Jorge Adad, João Eduardo Caixeta, Angélica Maeda Chiba, Richard Átila Sousa, Virmondes Rodrigues, Jr; In Situ Detection of Inflammatory Cytokines and Apoptosis in Pemphigus Foliaceus Patients. *Arch Pathol Lab Med* 1 January 2009; 133 (1): 97–100. doi: <https://doi.org/10.5858/133.1.97>
- Masataka Arakawa, Teruki Dainichi, Shinichiro Yasumoto, Takashi Hashimoto, Lesional Th17 cells in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, *Journal of Der-*



- matological Science, Volume 53, Issue 3, 2009, Pages 228-231, ISSN 0923-1811, <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2008.09.008>.
13. Xiao Y, Xiang H, Li W. Concurrent bullous pemphigoid and plaque psoriasis successfully treated with Janus kinase inhibitor baricitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35(10) doi:10.1111/dth.15754. [[PubMed](#)] [[Cross-Ref](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Nash D, Kirchof MG. Bullous pemphigoid treated with Janus kinase inhibitor upadacitinib. *JAAD Case Rep.* 2022 Dec 26;32:81-83. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.12.006. PMID: 36691588; PMCID: PMC9860157.
15. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2017 Nov; 69(11):2246. PMID: 28585373.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ερασμία Αδάμου

Νοσοκομείο Α. Συγγρός
eriadamou@gmail.com



Στρογγυλοειδίαση σε HIV οροθετική ασθενή

Άννα Δανάη Πανοπούλου¹, Καλλιόπη Θεοδωρίδου², Βαρβάρα Βασάλου³, Βασίλειος Παπαρίζος⁴, Στέλα-Ευγενία Χρυσού⁵, Ευαγγελία-Θεοφανώ Πιπεράκη⁶

¹Ιατρός Βιοπαθολόγος, Επιμελήτρια Β, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

²Ιατρός Βιοπαθολόγος, Επιμελήτρια Β, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Επιστημονικός συνεργάτης Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Β, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

⁴Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Διευθυντής, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

⁵Ιατρός Βιοπαθολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

⁶Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Strongyloidiasis in an HIV positive patient – A case Report

Anna Danai Panopoulou, Kalliopi Theodoridou, Varvara Vasalou, Vasileios Paparizos, Stella-Evgenia Chrisou, Eyaggelia-Theofano Piperaki

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στρογγυλοειδίαση προκαλείται κυρίως από τον εντερικό νηματέλμινθα *Strongyloides stercoralis*, που παρουσιάζει παγκόσμια γεωγραφική κατανομή και ενδημικότητα σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Η κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση της νόσου μπορεί να αποτελέσουν πρόκληση. Η κλινική έκφραση ποικίλει και εξαρτάται από το παρασιτικό φορτίο και την ανοσολογική κατάσταση του ατόμου. Μπορεί να περιλαμβάνει οξεία λοίμωξη, χρόνια λοίμωξη και σύνδρομο υπερλοιμώξεως με ή χωρίς διασπορά. Οι σοβαρές μορφές της παρασίτωσης, το σύνδρομο υπερλοιμώξεως και η διάχυτη στρογγυλοειδίαση, παρατηρούνται σε ανοσοκαταστολή και αποτελούν καταστάσεις εξαιρετικά επείγουσες, απειλητικές για τη ζωή, που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Η χαμηλή ευαισθησία της παρασιτολογικής εξέτασης κοπράνων, η χαμηλή ειδικότητα των ορολογικών μεθόδων και η περιορισμένη διαθεσιμότητα των μοριακών μεθόδων δυσχεραίνουν την εργαστηριακή διάγνωση. Η περίπτωση που παρουσιάζεται αφορά ένα περιστατικό στρογγυλοειδίασης σε ανοσοκατασταλμένη ασθενή λόγω HIV λοίμωξης από 20ετία, με μόνο σύμπτωμα τον έντονο, γενικευμένο κνησμό από 4μήνου, χωρίς ανταπόκριση σε τοπικώς χορηγούμενα κορτικοειδή και συστηματικώς χορηγούμενα αντιισταμινικά σκευάσματα. Στόχος είναι η ευαισθητοποίηση και επαγρύπνηση κλινικών και εργαστηριακών γιατρών ώστε να τίθεται έγκαιρα η διάγνωση, ιδίως σε έδαφος ανοσοκαταστολής. Η αύξηση του αριθμού των περιστατικών στρογγυλοειδίασης στην Ελλάδα τις τελευταίες δεκαετίες, επιβάλλει επιπλέον την επαγρύπνηση σε επίπεδο δημόσιας υγείας για την αποφυγή διασποράς του παρασίτου στο περιβάλλον.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Στρογγυλοειδίαση, *Strongyloides stercoralis*, ανοσοκαταστολή, σύνδρομο υπερλοιμώξεως, διάχυτη νόσος

ABSTRACT

Strongyloidiasis is caused by the intestinal helminth *Strongyloides stercoralis*, with global geographical distribution and endemicity in tropical and subtropical areas. Clinical and laboratory investigation of the disease can be challenging. Clinical expression varies and depends on the parasitic load and immune status of the individual. It may include acute infection, chronic infection, hyperinfection and disseminated disease. Hyperinfection



and disseminated infection are severe manifestations of the disease, observed in immunosuppression, and are extremely urgent, life-threatening conditions that require immediate treatment. Low sensitivity of stool microscopy, low specificity of serological methods and limited availability of molecular detection techniques complicate laboratory diagnosis. The present case is strongyloidiasis in an immunocompromised patient due to HIV infection, presenting only with intense, generalized itching that appeared 4 months ago and did not respond to locally administered corticosteroids and systemic antihistamines. The aim of this report is to increase physicians' and microbiologists' awareness and vigilance to improve early diagnosis of strongyloidiasis, especially in the presence of immunosuppression. The increase in the number of cases of strongyloidiasis in Greece during the past few decades also requires vigilance at the public health level to avoid spreading of the parasite in the environment.

KEYWORDS: Strongyloidiasis, *Strongyloides stercoralis*, immunosuppression, hyperinfection syndrome, disseminated disease

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εντερικός νηματέλμινθος *Strongyloides stercoralis* παρουσιάζει υψηλή ενδημικότητα σε περιοχές της Αφρικής, της Νότιας Αμερικής και της Ασίας, ενώ η λοίμωξη, γνωστή ως στρογγυλοειδίαση, απαντάται σπανιότερα στη Βόρεια Αμερική και τις χώρες της Ευρώπης. Η οξεία λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματική. Εφόσον υπάρχουν, τα συμπτώματα είναι ήπια και αφορούν το δέρμα, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Η εμφάνιση τους οφείλεται στη μετανάστευση των προνυμφών στα διάφορα όργανα.^{5,9} Οι δερματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν εντοπισμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στο σημείο εισόδου του παρασίτου που υποχωρεί σε περίπου 2 ημέρες. Σε ασθενείς με χρόνια στρογγυλοειδίαση μπορεί σπάνια να παρατηρηθεί μεταναστευτικό, γραμμικό ή οφιοειδές κνιδωτικό εξάνθημα, γνωστό ως «τρέχουσα προνύμφη» (larva currens) που θεωρείται παθογνωμονικό της λοίμωξης. Οι σοβαρές μορφές της παρασίτωσης, υπερλοίμωξη και διάχυτη στρογγυλοειδίαση, οφείλονται σε καταστολή της κυτταρικής ανοσίας και είναι εξαιρετικά επείγουσες και απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Επί διάγνωσης στρογγυλοειδίασης επιβάλλεται η χορήγηση θεραπείας, ανεξάρτητα παρουσίας συμπτωμάτων και ανοσολογικής κατάστασης του προσβεβλημένου ατόμου.

Παρουσιάζεται ένα περιστατικό στρογγυλοειδίασης σε HIV-θετική ασθενή και επ' ευκαιρία γίνεται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά στην επιδημιολογία, τον κύκλο ζωής του παρασίτου, τον τρόπο μετάδοσης, τις κλινικές εκδηλώσεις, την εργαστηριακή διάγνωση και θεραπεία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 55 ετών προσήλθε στα τακτικά ιατρεία της κλινικής λόγω έντονου, γενικευμένου κνησμού από 4μήνου. Η ασθενής στο διάστημα αυτό είχε ήδη επισκεφτεί δύο δερματολόγους και είχε λάβει τοπική αγωγή με αντικνησμώνη και κορτικοστεροειδή σκευάσματα, καθώς και από του στόματος αντιισταμινικά φάρμακα. Η θεραπεία δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στο αίσθημα του κνησμού, που με την πάροδο των μηνών επιδεινώθηκε και κατέστη πλέον συνεχής και βασανιστικός.

Κατά την κλινική εξέταση δεν παρατηρήθηκαν πρωτογενείς δερματικές βλάβες που να δικαιολογούν την παρουσία του συμπτώματος, ενώ διαπιστώθηκαν μόνο διάσπαρτες δρυφάδες, εκδορές και κατά τόπους εφελκίδες, σημεία αναμενόμενα επί έντονου κνησμού. Ο κνησμός ήταν συνεχής, χωρίς μεταβολή κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας. Κανένας από το περιβάλλον της ασθενούς (εργάζεται ως οικιακή βοηθός) δεν παρουσίαζε παρόμοια συμπτώματα.

Από το λοιπό ιστορικό, η ασθενής κατάγεται από την Αιθιοπία (φωτότυπος V, κλίμακα Fitzpatrick) και παρακολουθείται στη μονάδα λοιμώξεων του νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός" ως πάσχουσα από HIV λοίμωξη από 20ετίας (διάγνωση τον Ιούλιο 2003). Στην εξέταση κατά την αρχική διάγνωση της HIV λοίμωξης, η ασθενής ήταν ασυμπτωματική με αρχικά 261 CD4+ λεμφοκύτταρα, ιικό φορτίο 64,000 αντίγραφα/ml και αντισώματα έναντι των ιών ηπατίτιδας Α και Β. Ξεκίνησε άμεσα αντιρετροϊκή θεραπεία με καλή ανταπόκριση. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρουσίασε φυματιώδη σπονδυλίτιδα στον Ο5-Ι1-Ι2 σπόνδυλο (2006), φυματιώδη λεμφαδενίτιδα στη δεξιά μασχάλη από πολυανθεκτικό μυκοβακτηρίδιο (2008) και

υποτροπή της φυματιώδους σπονδυλίτιδος (2009). Το 2008 κατά τη διερεύνηση ιολογικής αποτυχίας, διαπιστώθηκε η παρουσία πολυανθεκτικού στελέχους HIV, που αντιμετωπίστηκε με αλλαγή της θεραπείας σε θεραπευτικό σχήμα διάσωσης (salvage). Από το 2009 η ασθενής παρουσιάζει καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Στην τελευταία εξέταση που πραγματοποιήθηκε στις 23/11/2022 η ασθενής υπό αγωγή με Dolutegravir, Darunavir/r και Maraviroc, είχε 693 CD4+ λεμφοκύτταρα και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (<20 αντίγραφα/ml).

Στο πλαίσιο της διαγνωστικής διερεύνησης του κνησμού διενεργήθηκε εργαστηριακός έλεγχος. Στη γενική αίματος διαπιστώθηκε ήπια λευκοκυττάρωση (11,660/μl) με μέτρια ηωσινοφιλία (31.3% - απόλυτος αριθμός 3,650/μl), χωρίς παθολογικά ευρήματα από το βιοχημικό έλεγχο. Ωστόσο, στην παρασιτολογική εξέταση κοπράνων παρατηρήθηκαν ραβδιτοειδείς προνύμφες *Strongyloides stercoralis*. Η ασθενής ανέφερε πρόσφατο ταξίδι στην πατρίδα της, την Αιθιοπία, όπου θεωρήθηκε ότι πιθανότατα μολύνθηκε.

Θεραπευτικά χορηγήθηκε άμεσα ιβερμεκτίνη (εμπορικό σκεύασμα Scaball) σε δόση 200mcg/kg σωματικού βάρους εφ'άπαξ.^{1,2} Τρεις ημέρες αργότερα η ασθενής ανέφερε σημαντική υποκειμενική βελτίωση του κνησμού, ενώ μια εβδομάδα αργότερα ήταν εντελώς ασυμπτωματική. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί εργαστηριακά η ίαση, η ασθενής θα παρακολουθηθεί με διαδοχικές παρασιτολογικές εξετάσεις κοπράνων για 2 έως 4 μήνες μετά τη θεραπεία, στις οποίες δεν θα πρέπει να ανευρίσκεται το παράσιτο, και με γενική αίματος για διαπίστωση της υποχώρησης της ηωσινοφιλίας.

STRONGYLOIDES STERCORALIS - ΣΤΡΟΓΓΥΛΟΕΙΔΗΣ ΤΩΝ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

Επιδημιολογία-Γεωγραφική κατανομή

Έχουν περιγραφεί περισσότερα από 50 είδη του εντερικού νηματέλμινθα του γένους *Strongyloides* στη φύση. Η πλειοψηφία αυτών δεν προσβάλλει τον άνθρωπο³. Κύριος αιτιολογικός παράγοντας της στρογγυλοειδίασης με παγκόσμια γεωγραφική κατανομή είναι ο *Strongyloides stercoralis*. Σε περιοχές της Αφρικής και στην Παπούα Νέα Γουινέα αναφέρεται στρογγυλοειδίαση από *Strongyloides fuelleborni* ssp *fuelleborni* και *Strongyloides fuelleborni* ssp *kelleyi* αντίστοιχα.^{4,5} Ο *Strongyloides fuelleborni* ssp *fuelleborni* τυπικά αποτελεί παράσιτο των πρωτεύοντων πλην του ανθρώπου και ανευρίσκεται σε πρωτεύοντα στην Κεντρική και

Ανατολική Αφρική, ενώ για τον απαντώμενο στην Παπούα Νέα Γουινέα *Strongyloides fuelleborni* ssp *kelleyi* δεν έχει αναγνωρισθεί αποθηκευτικός ξενιστής πλην του ανθρώπου.^{5,6,7}

Ο νηματέλμινθος *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) είναι ευρέως διαδεδομένος παγκοσμίως εκτός Ανταρκτικής. Ενδημεί σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές που χαρακτηρίζονται από ανεπαρκείς συνθήκες υγιεινής (Νοτιοανατολική Ασία, Νότια Αμερική και Υποσαχάρια Αφρική).^{3,4,8} Η γεωγραφική κατανομή της στρογγυλοειδίασης είναι παρόμοια με εκείνη των αγκυλοστομάτων ή hookworms (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*).^{3,6} Εκτιμάται ότι ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων από *Strongyloides stercoralis* παγκοσμίως φθάνει τα 600 εκατομμύρια. Ο επιπολασμός της λοίμωξης στις ενδημικές περιοχές υπερβαίνει το 30%, ενώ σε ορισμένες χώρες, όπως το Περού, η Κένυα, η Ναμίμπια και η Παπούα Νέα Γουινέα, φαίνεται να υπερβαίνει το 70%^{8,9}. Η στρογγυλοειδίαση απαντάται επίσης σποραδικά σε εύκρατες περιοχές, όπως στην Αυστραλία, τη νότια Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ιαπωνία.⁹ Στις ΗΠΑ παρατηρούνται ενδημικές εστίες στρογγυλοειδίασης στις νότιες και νοτιοανατολικές πολιτείες (Κεντάκι, Λουιζιάνα, Βόρεια και Νότια Καρολίνα).^{4,9,10,11} Περιστατικά αυτόχθονης στρογγυλοειδίασης στην Ευρώπη έχουν καταγραφεί στην Αγγλία, Γαλλία, Ελβετία, Ιταλία, Πορτογαλία, Ισπανία, Πολωνία, Ρουμανία και Ελλάδα¹¹. Στις ανεπτυγμένες χώρες η μόλυνση από *S. stercoralis* παρατηρείται συχνότερα σε πληθυσμούς αγροτικών περιοχών, σε μετανάστες ή πρόσφυγες από και ταξιδιώτες προς ενδημικές περιοχές, καθώς και σε τρόφιμους ψυχιατρικών ιδρυμάτων.^{3,9,10}

Περιγραφή-Κύκλος ζωής-Τρόπος μετάδοσης

Οι μολυσματικές για τον άνθρωπο μορφές του παρασίτου είναι οι προνύμφες σταδίου 3 ή φιλαριοειδείς, (filariform/L3 larvae), οι οποίες επιζούν για εβδομάδες σε μολυσμένο από κόπρανα έδαφος. Η μετάδοση πραγματοποιείται με διείσδυση των μολυσματικών αυτών προνυμφών στο γυμνό δέρμα (συνήθως γυμνών ποδιών).^{4,7,12} Στις ενδημικές περιοχές η μόλυνση μπορεί να αποτραπεί με τη χρήση κλειστών υποδημάτων προς αποφυγή επαφής του δέρματος των ποδιών με το μολυσμένο έδαφος.⁹ Λιγότερο συνηθισμένοι τρόποι μετάδοσης αποτελούν η εντεροστοματική οδός και η μετάδοση από άτομο σε άτομο (μέσω μολυσμένων αντικειμένων ή σεξουαλικής επαφής), ενώ έχει περιγραφεί και ενδονοσοκομειακή μετάδοση.⁹

Ο κύκλος ζωής του παρασίτου είναι περίπλοκος. Ο

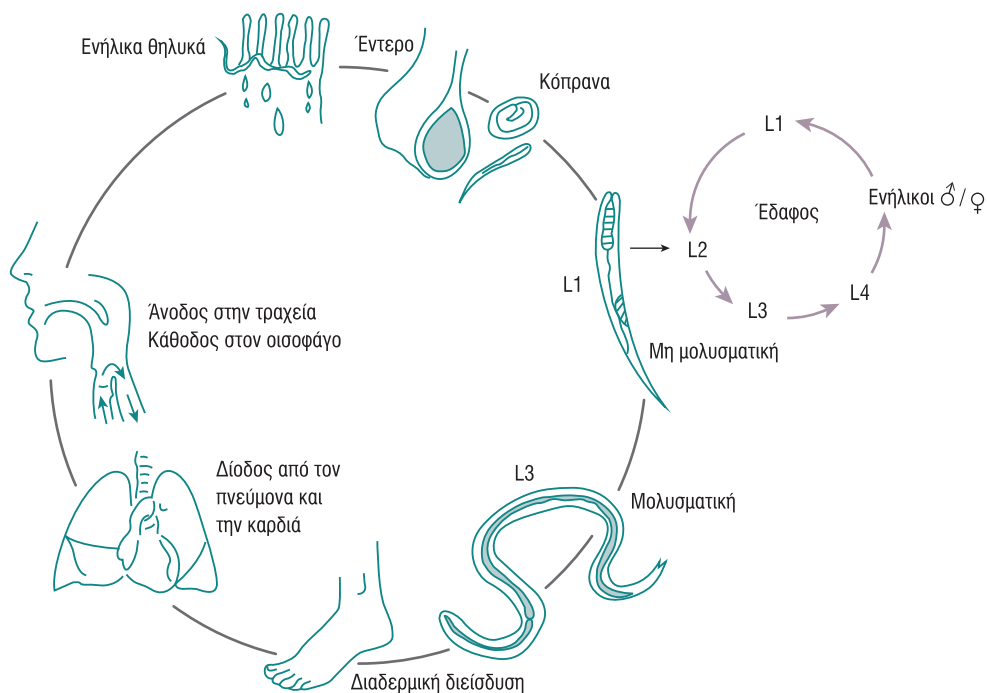


σκώληκας απαντά σε δύο μορφές, μία παρασιτική στον ανθρώπινο οργανισμό και μία που διαβιεί ελεύθερα στο περιβάλλον.⁷ Ο παρασιτικός θηλυκός σκώληκας ζει μέσα στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου (νήστιδα και δωδεκαδάκτυλο). Παρασιτικοί αρσενικοί σκώληκες δεν παρατηρούνται και ο θηλυκός παράγει ωάρια με παρθενογένεση, που εναποτίθενται στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και από αυτά εκκολάπτονται άμεσα οι μη μολυσματικές ραβδιτοειδείς προνύμφες σταδίου 1 (rhabditiform/L1 larvae), οι οποίες αποβάλλονται με τα κόπρανα στο περιβάλλον.^{4,6,7} Οι ραβδιτοειδείς προνύμφες ακολουθούν δύο οδούς εξέλιξης στο περιβάλλον: την άμεση εξέλιξη προς μολυσματικές, φιλαριοειδείς προνύμφες και την έμμεση εξέλιξη προς ενήλικες αρσενικούς και θηλυκούς ελεύθερως διαβιούντες σκώληκες, όταν υπάρχουν οι κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας (>15 °C). Οι ώριμοι ενήλικοι έλμινθες παράγουν ωάρια, από τα οποία εκκολάπτονται ραβδιτοειδείς προνύμφες, οι οποίες με τη σειρά τους εξελίσσονται είτε σε φιλαριοειδείς προνύμφες (μετά από δύο εκδύσεις), είτε σε ώριμους σκώληκες (μετά από τέσσερις εκδύσεις), επαναλαμβάνοντας τον έμμεσο κύκλο εξέλιξης (Εικόνα 1).^{6,7,11}

Οι μολυσματικές φιλαριοειδείς προνύμφες μετά τη διείσδυση τους στο δέρμα ή τους βλεννογόνους, εισέρχονται στη φλεβική κυκλοφορία, διέρχονται από τη δεξιά καρδιά, φθάνουν στους πνεύμονες, όπου εξέρ-

χονται από τα αγγεία και καταλήγουν στις κυψελίδες. Στη συνέχεια, από τα βρογχιόλια μεταναστεύουν σε βρόγχους, τραχεία και φάρυγγα, όπου με την κατάποση καταλήγουν στο λεπτό έντερο, διεισδύουν στο βλεννογόνο και ωριμάζουν σε ενήλικους θηλυκούς σκώληκες σε 2 εβδομάδες περίπου.^{4,7,12} Οι ενήλικοι θηλυκοί έλμινθες ζούν ως 5 έτη στο βλεννογόνο της νήστιδας και του δωδεκαδακτύλου, παράγουν ωάρια από τα οποία συνήθως εκκολάπτονται στο έντερο μη μολυσματικές ραβδιτοειδείς προνύμφες, που αποβάλλονται με τα κόπρανα στο περιβάλλον και μολύνουν το έδαφος. Εκεί εξελίσσονται, είτε σε μολυσματικές φιλαριοειδείς προνύμφες, ικανές να διεισδύσουν στο δέρμα νέου ξενιστή (άμεσος κύκλος), είτε σε ενήλικους αρσενικούς και θηλυκούς σκώληκες που ζουν ελεύθερα στο περιβάλλον και παράγουν ωάρια (έμμεσος κύκλος εξέλιξης).^{7,9,12} Ο χρόνος που περνά μεταξύ της μόλυνσης του ατόμου από φιλαριοειδείς προνύμφες (διείσδυση στο δέρμα) και της εμφάνισης ραβδιτοειδών προνυμφών στα κόπρανα φθάνει περίπου τις 3 με 4 εβδομάδες (prepatent period).⁹

Ενίστε οι ραβδιτοειδείς προνύμφες εξελίσσονται πρόωρα σε μολυσματικές φιλαριοειδείς εντός του αυλού του εντέρου, όπου είτε διατρύπουν το εντερικό τοίχωμα (εσωτερική αυτολοίμωξη) είτε αποβάλλονται στα κόπρανα και διεισδύουν στο δέρμα της περιπρωκτικής περιοχής (εξωτερική αυτολοίμωξη). Στη συνέ-



ΕΙΚΟΝΑ 1

χεια ακολουθούν τη γνωστή πορεία, μεταναστεύοντας μέσω της φλεβικής κυκλοφορίας στους πνεύμονες και από εκεί σε τραχειοβρογχικό δέντρο και φάρυγγα, για να καταλήξουν στο έντερο με κατάποση.^{4,9} Η αυτολοίμωξη (εσωτερική και εξωτερική) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του παρασιτικού φορτίου χωρίς να υπάρχει περιβαλλοντική επανέκθεση του πάσχοντος ατόμου, την επιμονή των συμπτωμάτων για πολλές δεκαετίες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διασπορά της λοίμωξης και την εμφάνιση του συνδρόμου υπερλοίμωξης.^{4,9} Η μη ελεγχόμενη υπερλοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη στρογγυλοειδίαση (disseminated strongyloidiasis). Οι μολυσματικές φιλαριοειδείς προνύμφες στην κατάσταση αυτή, αφού διατρυπήσουν τον εντερικό βλεννογόνο δε μεταναστεύουν στους πνεύμονες για να ακολουθήσει ο φυσιολογικός κύκλος του παρασίτου, αλλά διασπείρονται σε διάφορα όργανα (ανώμαλος κύκλος).⁹

Μορφολογικά, ο ενήλικος θηλυκός σκώληκας που παρασιτεί υπό το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου έχει μήκος 2-3 mm και πάχος 30-50 μm. Ο οισοφάγος του καλύπτει το πρόσθιο 1/3 του σώματος και καταλήγει στο μέσο έντερο. Διαθέτει μήτρες, واγωγούς και ωθητικά σωληνάρια κατά ζεύγη. Οι μήτρες περιέχουν συνήθως 10-20 μερικώς εμβρυοφόρα ωάρια.^{6,9} Ο ενήλικος θηλυκός σκώληκας που ζει ελεύθερα στο περιβάλλον έχει περίπου το μισό μήκος της μορφής που παρασιτεί στον άνθρωπο και πάχος περίπου 80 μm. Τα αναπαραγωγικά του όργανα δε διαφέρουν από αυτά της παρασιτικής μορφής, με τη διαφορά ότι η μήτρα περιέχει μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων. Οι ελεύθερα διαβιούντες στο περιβάλλον αρσενικοί σκώληκες είναι ελαφρώς μικρότεροι από τους θηλυκούς, με πάχος περίπου 50 μm.⁶

Οι προνύμφες σταδίου 1 ονομάζονται ραβδοειδείς ή ραβδιτοειδείς λόγω του βολβοειδούς οισοφάγου τους (διαθέτει ένα πρόσθιο τμήμα δίκην ροπάλου, μία στένωση μετά το μέσο του και έναν οπίσθιο βολβό). Έχουν μήκος 180-380 μm και πάχος 14-20 μm. Διακρίνονται από τις ραβδιτοειδείς προνύμφες των αγκυλοστομάτων (*hookworms*) από την αβαθή στοματική κοιλότητα (μήκους <4μm) και από το ευμέγεθες και εμφανές αρχέγονο γεννητικό όργανο (genital primordium) (Εικόνα 2).^{4,6,11} Οι φιλαριοειδείς προνύμφες έχουν μήκος 500-600 μm και πλάτος 16 μm και επιμήκη οισοφάγο, μήκους ίσου περίπου με το μισό του μήκους του σώματος. Η χαρακτηριστική εντομή στην ουρά και η έλλειψη θήκης διαφοροποιούν τις φιλαριοειδείς προνύμφες του *S. stercoralis* από τις αντίστοιχες προνύμφες των *Hookworms* (Εικόνα 3).^{4,6,11}



ΕΙΚΟΝΑ 2

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές μορφές της λοίμωξης με τον εντερικό νηματέλμινθα *Strongyloides stercoralis* μπορεί να περιλαμβάνουν οξεία λοίμωξη, χρόνια λοίμωξη και σύνδρομο υπερλοίμωξης με ή χωρίς διασπορά. Η κλινική έκφραση της νόσου εξαρτάται από το παρασιτικό φορτίο και την ανοσολογική κατάσταση του ατόμου. Τόσο η οξεία λοίμωξη όσο και χρόνια λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματικές.

Στη χρόνια λοίμωξη μικρό ποσοστό των ραβδιτοειδών προνυμφών που παράγονται ωριμάζει σε φιλαριοειδείς που προκαλούν εσωτερική και εξωτερική αυτολοίμωξη, διατηρώντας έτσι τη λοίμωξη για δεκαετίες. Σε περιπτώσεις όμως καταστολής της κυτταρικής ανοσίας όπως επί κακοήθειας, χορήγησης κορτικοστεροειδών, κυτταροτοξικών φαρμάκων ή αναστολέων του TNF-α, μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών, μπορεί να επέλθει επιταχυμένη αυτολοίμωξη και μετανάστευση των παρασίτων που οδηγεί στις σοβαρές μορφές της νόσου, το σύνδρομο



ΕΙΚΟΝΑ 3

υπερλοιμώξης και τη διάχυτη στρογγυλοειδίαση, η οποία έχει θνητότητα 70-90%.^{11,13} Αυξημένο κίνδυνο για τις σοβαρές εκδηλώσεις και επιπλοκές της λοίμωξης διατρέχουν επίσης ασθενείς με λοίμωξη από HTLV-1, μεταμοσχευμένοι και αλκοολικοί.

Η οξεία λοίμωξη είναι ασυμπτωματική σε ποσοστό >50%. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων συνδέεται με την μετανάστευση των προνυμφών στα διάφορα όργανα.^{5,9} Εφόσον υπάρχει, η συμπτωματολογία είναι ήπια και αφορά το δέρμα, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Η διάγνωση είναι δυσχερής και μπορεί να καθυστερήσει, διότι τα συμπτώματα συχνά είναι μη ειδικά (διάρροιες, κοιλιακά άλγη, πυρετός, ναυτία, έμετος, βήχας).^{14,15}

Δέρμα: Στο σημείο εισόδου του παρασίτου μπορεί να παρατηρηθεί εντοπισμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που υποχωρεί σε περίπου 2 ημέρες. Σε ασθενείς με χρόνια στρογγυλοειδίαση μπορεί να παρατηρηθεί μεταναστευτικό, γραμμικό ή οφιοειδές κνιδωτικό εξάνθημα που προκαλείται από την μετανάστευση των φιλαριοειδών προνυμφών στο δέρμα, στο πλαίσιο της εξωτερικής αυτολοιμώξης. Το εξάνθημα αυτό, γνωστό ως «τρέχουσα προνύμφη» (*larva currens*) εντοπίζεται κυρίως στον κορμό, τους γλουτούς, το περίνεο, το κοιλιακό τοίχωμα και τους μηρούς, κινείται με ταχύτητα 5-10 cm/ώρα, και θεωρείται παθολογικό της λοίμωξης, αν και δεν παρατηρείται συχνά.

Πνεύμονες: Οι προνύμφες μέσω της φλεβικής κυκλοφορίας φθάνουν στους πνεύμονες. Συνεπώς, μετά από περίπου μία εβδομάδα, μπορεί να παρατηρηθούν μη παραγωγικός βήχας, πυρετός, συριγμός και δύσπνοια.

Πεπτικό: Οι εκδηλώσεις από το πεπτικό σύστημα οφείλονται στην είσοδο του θηλυκού σκώληκα στον εντερικό βλεννογόνο. Τρεις περίπου εβδομάδες μετά τη μόλυνση μπορεί να παρατηρηθούν κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, κοιλιακή διάταση, ναυτία, έμετος, διάρροια ή εναλλαγή διάρροιας με δυσκοιλιότητα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΗ ΣΤΡΟΓΓΥΛΟΕΙΔΙΑΣΗ

Οι σοβαρές μορφές της παρασίτωσης, υπερλοιμώξη και διάχυτη νόσος, οφείλονται σε ανοσοκαταστολή και είναι καταστάσεις εξαιρετικά επείγουσες, απειλητικές για τη ζωή, που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση.⁹

Στις περιπτώσεις υπερλοιμώξης επιταχύνεται πολύ η αυτολοιμώξη και οι προνύμφες εντοπίζονται στα όργανα που φυσιολογικά συμμετέχουν στον κύκλο της αυτολοιμώξης (γαστρεντερικό, πνεύμονες), ενώ στη διάχυτη νόσο η διασπορά αφορά και όργανα που δεν περιλαμβάνονται φυσιολογικά στον κύκλο της αυτολοιμώξης, όπως ήπαρ, πάγκρεας, νεφρούς, ωοθήκες, μεσεντέριους λεμφαδένες, καρδιά, εγκέφαλο.^{11,13}

Από τους πνεύμονες παρατηρείται πυρετός, δύσπνοια, βράγχος φωνής, βήχας, συριγμός, θωρακικό άλγος και αιμόπτυση ενώ μπορεί να εκδηλωθεί σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Ακτινολογικά διαπιστώνονται διηθήσεις στο πλαίσιο ενδοκυψελιδικής αιμορραγίας. Από το πεπτικό σύστημα μπορεί να παρατηρηθούν βαριά εντερίτιδα με δυσσαπορρόφηση, εξέλκωση και διάτρηση του εντέρου, σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, και παραλυτικός ειλεός. Από το δέρμα, παθολογική εκδήλωση της διάχυτης στρογγυλοειδίασης αποτελεί η εμφάνιση πορφυρικού εξανθήματος περιομφαλικά.⁹

Καθ' όσον οι μεταναστεύουσες φιλαριοειδείς προνύμφες συμπαρασύρουν μικρόβια κατά την είσοδό τους στη συστηματική κυκλοφορία, οι παραπάνω μορφές της λοίμωξης συχνά επιπλέκονται με βακτηριακή (συχνά πολυμικροβιακή) σήψη, πνευμονία και μηνιγγίτιδα.

Η στρογγυλοειδίαση πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από ασκαριδίαση, αγκυλοστομίαση, σύνδρομο δερματικώς μεταναστεύουσας προνύμφης και άλλες ελμινθιάσεις, με τις οποίες ενδέχεται να συνυπάρχει, και από ελκώδη κολίτιδα. Η διαφοροδιάγνωση για το σύνδρομο υπερλοιμώξης/διάχυτης στρογγυλοειδίασης πε-

ριλαμβάνει το σύνδρομο Loeffler, την τροπική πνευμονική ηωσινοφιλία και τη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο.

Διάγνωση

Η εργαστηριακή διάγνωση της χρόνιας στρογγυλοειδίασης, δεν είναι εύκολη λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της παρασιτολογικής εξέτασης κοπράνων, της χαμηλής ειδικότητας των ορολογικών μεθόδων και της περιορισμένης διαθεσιμότητας των μοριακών μεθόδων.^{5,9,14}

Κλινική υποψία της νόσου πρέπει να γείρεται σε ασθενείς με συμβατή συμπτωματολογία από το δέρμα, το αναπνευστικό ή το πεπτικό σύστημα, που προέρχονται από περιοχές ενδημίας της λοίμωξης (τροπικές, υποτροπικές).¹⁵ Η πιθανότητα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό και μικροβιαμία (συχνά πολυμικροβιακή), χωρίς σαφή αιτία.

Η περιφερική ηωσινοφιλία αποτελεί συχνό εύρημα (στα 2/3 των περιπτώσεων) σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη, αν και η ευαισθησία της για την στρογγυλοειδίαση είναι χαμηλή. Σημειώνεται ότι σε ασθενείς με υπερλοίμωξη συνήθως δε διαπιστώνεται ηωσινοφιλία.

Η εργαστηριακή διάγνωση της στρογγυλοειδίασης περιλαμβάνει: α) την παρασιτολογική εξέταση κοπράνων β) ορολογική διάγνωση.^{9,14}

Τα εργαστηριακά ευρήματα συνεκτιμώνται με τις κλινικές εκδηλώσεις και τα ευρήματα από άλλες εξετάσεις όπως ακτινογραφία θώρακος, βιοψία δέρματος, παρακεντήσεις ENY και περιτοναϊκού υγρού και καλλιέργειες αίματος.

Η συμβατική διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει την παρασιτολογική εξέταση (μικροσκόπηση) άμεσου παρασκευάσματος δείγματος κοπράνων ή/και δωδεκαδακτυλικού υγρού για αναζήτηση ραβδιτοειδών προνυμφών.¹¹ Οι προνύμφες ανιχνεύονται στα κόπρανα 3-4 εβδομάδες μετά τη μόλυνση, δηλαδή τη διείσδυση του παρασίτου από το δέρμα. Η παρασιτολογική εξέταση έχει χαμηλή ευαισθησία διότι ο αριθμός προνυμφών είναι μικρός και η αποβολή τους διαλείπущα. Ωστόσο, η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνει όταν εξετάζονται περισσότερα δείγματα κοπράνων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι μετά εξέταση 7 δειγμάτων, η ευαισθησία της μεθόδου αγγίζει το 100%.¹⁴

Η διάγνωση του συνδρόμου της υπερλοίμωξης όπως και της διάχυτης νόσου είναι ευκολότερη λόγω των πολλών κλινικών εκδηλώσεων και του μεγάλου αριθμού των προνυμφών που ανευρίσκονται στα κόπρανα και άλλα βιολογικά υλικά.⁹

Επί οξείας ή χρόνιας λοίμωξης ανιχνεύονται στα κόπρανα ή το δωδεκαδακτυλικό υγρό ραβδιτοειδείς προ-

νύμφες, οι οποίες ταυτοποιούνται μορφολογικά και διακρίνονται από τις αντίστοιχες των αγκυλοστομάτων (hookworms) με βάση την χαρακτηριστική ρηχή στοματική κοιλότητα και την παρουσία του ευμεγέθους γεννητικού ογκώματος. Η ανεύρεση φιλαριοειδών προνυμφών στα κόπρανα υποδεικνύει υπερλοίμωξη, ενώ η ανεύρεσή τους σε άλλα δείγματα όπως BAL, βρογχικές εκκρίσεις, πτύελα, ασκίτικο, πλευριτικό υγρό ή και ENY υποδεικνύει διάχυτη στρογγυλοειδίαση.

Μεγαλύτερη ευαισθησία έχουν παρασιτολογικές μέθοδοι που εξετάζουν μεγαλύτερη ποσότητα κοπράνων, όπως η τεχνική Baermann και η καλλιέργεια κοπράνων (Harada-Mori) σε σωληνάριο ή σε τρυβλίο. Με την εφαρμογή διαφόρων τεχνικών καλλιέργειας ανιχνεύονται οι φιλαριοειδείς προνύμφες, που ταυτοποιούνται και διακρίνονται από εκείνες των αγκυλοστομάτων με βάση τη χαρακτηριστική μορφολογία της ουράς (εντομή) και την απουσία ελύτρου.

Η ορολογική διάγνωση συνίσταται στην ανίχνευση IgG αντισωμάτων στον ορό, συνήθως, με ELISA. Ορολογική διάγνωση συνιστάται σε ασθενείς με συμβατά συμπτώματα από το δέρμα, το αναπνευστικό ή το πεπτικό, σε συνδυασμό με την παρασιτολογική και ακτινολογική διερεύνηση, και σε ασθενείς με υποψία συνδρόμου υπερλοίμωξης σε συνδυασμό με την παρασιτολογική και μικροβιολογική διερεύνηση.⁹

Οι κύριοι περιορισμοί της ορολογικής διάγνωσης είναι: οι διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλους νηματέλμινθες, η μειωμένη ευαισθησία σε ασθενείς με κακήθαι αιματολογικά νοσήματα, όπως και η αδυναμία διάκρισης μεταξύ παλαιάς και πρόσφατης λοίμωξης.

Ο συνδυασμός ορολογικών μεθόδων όπως και η χρησιμοποίηση ανασυνδυασμένων αντιγόνων έχει αυξήσει την ειδικότητα.

Υπάρχουν μοριακές μέθοδοι real-time PCR για την ανίχνευση του DNA του *S.stercoralis* στα κόπρανα, που έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα από την άμεση μικροσκόπηση, αλλά η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από την ποσότητα παρασιτικού DNA μέσα στη μάζα των κοπράνων, η οποία εξαρτάται από το παρασιτικό φορτίο και από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Η χρήση των μοριακών μεθόδων είναι ακόμα περιορισμένη αλλά αναμένεται να αυξηθεί με την εξέλιξη των πολυπλεκτικών (multiplex) PCR για ανίχνευση εντερικών παθογόνων.^{16,17}

Θεραπεία

Επί διάγνωσης στρογγυλοειδίασης επιβάλλεται η χορήγηση θεραπείας, τόσο σε συμπτωματικά όσο και σε ασυμπτωματικά άτομα, ανεξαρτήτως αν είναι ανοσοεπαρκείς ή ανοσοκατασταλμένοι.



Θεραπεία εκλογής για την μη επιτεπλεγμένη στρογγυλοειδίαση είναι η ιβερμεκτίνη που χορηγείται σε ανοσοεπαρκείς σε δόση 200 mcg/kg σωματικού βάρους την ημέρα σε μία ή δύο δόσεις για μία ή δύο ημέρες. Σε ανοσοκατασταλμένους συνιστάται η χορήγηση 200 mcg/kg σωματικού βάρους την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες και ακολούθως επανάληψη για δύο διαδοχικές ημέρες μετά από δύο εβδομάδες (η διάρκεια ενός κύκλου αυτολοίμωξης). Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν αλβενδαζόλη 400mg δύο φορές /ημέρα για 3-7 ημέρες ή θειαβενδαζόλη 25 mg/kg σωματικού βάρους για 3 ημέρες (δεν κυκλοφορεί σκεύασμα στη χώρα μας).^{18,19}

Επί υποψίας ή γνωστής γενικευμένης στρογγυλοειδίασης, δηλαδή συνδρόμου υπερλοίμωξης ή διάχυτης νόσου, χορηγείται ιβερμεκτίνη σε δόση 200 mcg/kg σωματικού βάρους/ημέρα και εμπειρική αντιβιοτική αγωγή έναντι Gram(-) βακτηρίων. Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας δεν έχει προσδιοριστεί, συνιστάται ωστόσο θεραπεία για τουλάχιστον δύο εβδομάδες, η οποία εξατομικεύεται κατά περίπτωση και συνεχίζεται μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων. Η ίαση επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με αρνητικές παρασιτολογικές κοπράνων καθημερινά για τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Σε περίπτωση συνυπάρχουσας ανοσοκαταστολής μετά την ίαση συνιστάται η χορήγηση ιβερμεκτίνης άπαξ μηνιαίως για τουλάχιστον έξι μήνες.²⁰

Παρακολούθηση (follow up)

Για τη παρακολούθηση ασθενών με θετική παρασιτολογική εξέταση κοπράνων, επαναλαμβάνεται η παρασιτολογική εξέταση δύο έως τέσσερις εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων ή θετικής παρασιτολογικής εξέτασης, προτείνεται επανάληψη της θεραπείας, αν και αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποτελεί απόδειξη θεραπείας, λόγω της μικρής ευαισθησίας της μεθόδου. Ο ρόλος της PCR στην παρακολούθηση δεν έχει αποσαφηνιστεί.²¹ Η ηωσινοφιλία παρακολουθείται με επαναλαμβανόμενη γενική εξέταση αίματος ανά τρεις μήνες ως ένα χρόνο. Γενικώς, αναμένεται μείωση της περιφερικής ηωσινοφιλίας μετά τρίμηνο από τη θεραπεία.²²

Η επιτυχής θεραπεία ακολουθείται και από αρνητικοποίηση των ορολογικών δοκιμασιών σε 3 -6 μήνες, αν και η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας με ορολογικές μεθόδους δυσχεραίνεται από την έλλειψη προτυποποίησης όλων των χρησιμοποιούμενων μεθόδων.²²

Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρέπει να διερευνώνται για πιθανή υποκείμενη ανοσοκαταστολή, όπως HTLV-1 λοίμωξη.²³

Το σύνδρομο υπερλοίμωξης και η διάχυτη στρογγυλοειδίαση έχουν θνητότητα >70% τη δε πρόγνωση επιβαρύνουν η παρουσία ανοσοκαταστολής και βακτηριαμίας και η καθυστέρηση της διάγνωσης.²⁴

Ορολογικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων συνιστάται σε άτομα υψηλού κινδύνου (επαφή με δυνητικά μολυσμένο χώμα σε ενδημικές της νόσου περιοχές) που πρόκειται να ανοσοκατασταλούν (υποψήφιους για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων, κορτικοστεροειδή, κυτταροτοξικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα).⁹

ΣΧΟΛΙΟ

Ο επιπολασμός της στρογγυλοειδίασης παγκοσμίως εκτιμάται σε 600 εκατομμύρια, με συχνότητα που ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του κόσμου.⁹ Περιοχές υψηλής ενδημικότητας υπάρχουν στην Αφρική τη Νότιο Αμερική και την Ασία, ενώ η λοίμωξη απαντάται σπανιότερα στη Βόρεια Αμερική και τις χώρες της Ευρώπης. Περιστατικά αυτόχθονης στρογγυλοειδίασης στη χώρα μας (δηλαδή σε Έλληνες χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές περιοχές) αναφέρονται εξαιρετικά σπάνια στη βιβλιογραφία τις τελευταίες δεκαετίες,^{11,25} ενώ υπάρχουν και λίγες ακόμη δημοσίευτες περιπτώσεις (Τζανέτου Κ., Πυτεράκη Ε.Θ.). Αυτό αποδίδεται ως επί το πλείστον στο υψηλό επίπεδο υγιεινής στη χώρα μας, που αποτρέπει τη μόλυνση του εδάφους, ενώ έχει προταθεί και η υπόθεση ότι υπάρχει γενετική ποικιλομορφία των στελεχών του παρασίτου, που ενδεχομένως επηρεάζει τον τρόπο εξέλιξής τους στο έδαφος και συνεπώς τη μολυσματικότητά τους.¹¹ Η κατάληξη σε ασφαλή συμπεράσματα απαιτεί φυσικά μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές και περιβαλλοντικές παρασιτολογικές μελέτες. Σε κάθε περίπτωση, η εισροή μεταναστών και προσφύγων τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού περιστατικών στρογγυλοειδίασης που διαγιγνώσκονται στη χώρα μας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το περιστατικό που περιγράφεται παραπάνω ήταν το τρίτο περιστατικό στρογγυλοειδίασης για το οποίο κλήθηκε να επιβεβαιώσει τη διάγνωση το Εργαστήριό μας, μέσα στο 1^ο τρίμηνο του 2023 (Ε.Θ. Πυτεράκη, δημοσίευτα στοιχεία). Η αύξηση των περιστατικών στρογγυλοειδίασης υπογραμμίζει την ανάγκη ευαισθητοποίησης και βελτίωσης της διαγνωστικής επάρκειας κλινικών (συνήθως δερματολόγων ή παθολόγων) και εργαστηριακών γιατρών που ενδέχεται να τα αντιμετωπίσουν στην καθημερινή κλινική πράξη. Δεδομένης δε της επικινδυνότητας της λοίμωξης αυτής επί συνύπαρξης ανοσοκαταστολής, είναι απαραίτητο να γνωρίζουν σε ποιες περιπτώσεις πρέπει να υποπτεύονται τη λοίμωξη και πώς μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση. Τονίζεται επίσης η ανάγκη

επαγρύπνησης σε επίπεδο δημόσιας υγείας, δεδομένου ότι η διασπορά στην Ελλάδα μεγάλου αριθμού μεταναστών από περιοχές υψηλής ενδημικότητας, οι οποίοι συχνά διαβιούν σε πτωχές υγειονομικές συν-

θήκες, δεν αποκλείει την πιθανότητα διασποράς του παρασίτου από ασυμπτωματικούς φορείς στο περιβάλλον και τη μόλυνση του εδάφους στη χώρα μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for Strongyloides stercoralis infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD007745.
- Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, et al. Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1558-1565.
- Mora Carpio AL, Meseeha M. Strongyloides stercoralis. Statpearls, Statpearls publishing, 2023.
- Τζανέτου Κ. Οι παρασιτικές λοιμώξεις στην κλινική και εργαστηριακή πράξη. Αθήνα: Τεχνόγραμμα, 2004.
- Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related Strongyloides species. *Parasitology* 2017; 144: 263-273.
- Sheorey H, Biggs B-A, Ryan N. Nematodes. In: Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, McAdam, AJ, Patel R, Richter SS, Warnock DW (eds) *Manual of Clinical Microbiology*. 12th edition. Washington DC, USA: ASM Press, 2019: p 2551-2569.
- Βακάλης Ν. Ιατρική παρασιτολογία. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, 2003-2004.
- Czeresnia JM, Weiss LM. Strongyloides stercoralis. *Lung* 2022; 200:141-148.
- Leder K, Weller PF. Strongyloidiasis. In: Ryan ET, Baron EL (eds). *UpToDate*. Waltham, Massachusetts: Up to Date, 2023. www.uptodate.com/contents/strongyloidiasis?source=mostViewed_widget. Accessed March 16, 2023.
- Winn W Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman's Διαγνωστική Μικροβιολογία. Β τόμος. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2011.
- Τζανέτου Κ, Γκέρος Ι, Καλογεροπούλου Ε και συν. Ενδημεί ο Strongyloides stercoralis στην Ελλάδα; *Archives of Hellenic Medicine* 2003; 20: 60-66.
- Heelan JS. Περιστατικά κλινικής μικροβιολογίας και παρασιτολογίας. Β τόμος. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2008.
- Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 14-18.
- Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1040-1047.
- Montes M, Sawhney C, Barros N. Strongyloides stercoralis: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 500-504.
- Repetto SA, Alba Soto CD, Cazorla SI, et al. An improved DNA isolation technique for PCR detection of Strongyloides stercoralis in stool samples. *Acta Trop* 2013; 126: 110-114.
- Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of Strongyloides stercoralis infection - A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006229. doi: 10.1371/journal.pntd.000629.
- Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for Strongyloides stercoralis infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD007745. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.
- Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhummimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1044. doi: 10.1371/journal.pntd.0001044.
- Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of Strongyloides stercoralis infection. *Ann Pharmacother*. 2007; 41:1992-2001. doi: 10.1345/aph.1K302.
- Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, et al. Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1558-1565.
- Nuesch R, Zimmerli L, Stockli R, et al. Imported strongyloidosis: a longitudinal analysis of 31 cases. *J Travel Med* 2005; 12:80-84.
- Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-I infection. *Int J Infect Dis*. 2002; 6: 28-30.
- Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33: 135-151.
- Giannoulis E, Arvanitakis C, Zaphiropoulos A, Nakos V, Karkavelas G, Haralambidis S. Disseminated strongyloidiasis with uncommon manifestations in Greece. *J Trop Med Hyg* 1986; 89: 171-178.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Α.Δ. Πανοπούλου

Μικροβιολογικό Εργαστήριο,

Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

Ίωνος Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή

Τηλ.: 2107265112

E-mail: panopoulouad@gmail.com

Enstilar®

καλσιποτριόλη/βηταμεθαζόνη

Ο μόνος τοπικός παράγοντας στην ψωρίαση με 2 ρόλους



Θεραπεία έξαρσης

Θεραπεία συντήρησης
για την αποφυγή
νέων εξάρσεων



LEO

ΛΕΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Παπανικολή 22Α, Χαλάνδρι, 15232, Τηλ.: 212 222 5000,
Fax: 2106834342, Αρ. Γ.Ε.ΜΗ: 117058301000, <http://leo-pharma.gr>
Τηλ. εξυπηρέτησης πελατών: 212 222 5150

Lebwohl M. et al. J Am Acad Dermatol 2020; DOI: 10.1016/j.jaad.2020.09.037

© LEO Pharma copyright GR Enstilar PAM Adv MAT-64373
All LEO Pharma trademarks mentioned belong to the LEO Pharma Group

Enstilar®

καλοσιποτριόλη/βηταμεθαζόνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Enstilar 50 μικρογραμμάρια/0,5 mg/g δερματικός αφρός, 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Enstilar 50 μικρογραμμάρια/0,5 mg/g δερματικός αφρός, 50 μικρογραμμάρια καλοσιποτριόλη (ως μονοδρική) και 0,5 mg βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική). Έκδοχο με γυνωστή δράση: Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321) 50 μικρογραμμάρια/γραμμάριο δερματικός αφρός. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Δερματικός αφρός. Μετά το ψεκασμό σχηματίζεται ένας λευκός έως ελαφρώς υπόλευκος αφρός. Ο αφρός έχει την εμφάνιση ενός μη διογκωμένου αφρού που σταδιακά καταρρέει μετά τον ψεκασμό. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Τοπική θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Δοσολογία Θεραπεία υποτροπών Το Enstilar αφρός πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες. Εάν είναι απαραίτητη η συνέχιση ή η επανεκκίνηση της θεραπείας μετά από αυτή την περίοδο, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μετά από ιατρική επανεξέταση και υπό τακτική επίβλεψη. Μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία 4 εβδομάδων χρησιμοποιώντας Enstilar μία φορά ημερησίως είναι κατάλληλοι για μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Το Enstilar θα πρέπει να εφαρμόζεται 2 φορές την εβδομάδα σε δύο μη διαδοχικές ημέρες σε περιοχές που είχαν εμφανίσει στο παρελθόν ψωρίαση κατά πλάκας. Ανάμεσα στις εφαρμογές θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημέρες χωρίς θεραπεία με Enstilar. Εάν εμφανιστούν σημιάδια υποτροπής, όπως αναφέρονται παραπάνω, θα πρέπει να γίνει εκ νέου έναρξη της θεραπείας υποτροπών. Μέγιστη δόση Η ημερήσια μέγιστη δόση Enstilar δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g. Δηλαδή μία φιάλη 60 g θα πρέπει να διαρκεί για θεραπεία τουλάχιστον 4 ημερών. 15 g αντιστοιχούν στην ποσότητα που χορηγείται από τη φιάλη εάν ο ενεργοποιητής είναι πλήρως πιεσμένος για περίπου ένα λεπτό. Μία εφαρμογή δύο δευτερολέπτων αποδιδή περίπου 0,5 g. Ως οδηγία 0,5 g αφρού θα πρέπει να καλυφθούν μία επιφάνεια δέρματος που αντιστοιχεί περίπου με επιφάνεια ίση με το χέρι ενός ενήλικα. Εάν γίνεται χρήση άλλων τοπικών προϊόντων που περιέχουν καλοσιποτριόλη εκτός του Enstilar, η συνολική δόση όλων των προϊόντων που περιέχουν καλοσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g ανά ημέρα. Η συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής του σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%. Ειδικές ομάδες πληθυσμού Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε ασθενείς με σοβαρή νευρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί. Παιδιατρικός πληθυσμός Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 12 έως 17 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Τρόπος χορήγησης Για δερματική χρήση. Η φιάλη πρέπει να ανακινείται για λίγα δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση. Το Enstilar πρέπει να εφαρμόζεται με ψεκασμό κρτώντας τη φιάλη τουλάχιστον 3 cm από το δέρμα. Ο αφρός μπορεί να ψεκάζεται κρατώντας τη φιάλη σε οποιαδήποτε θέση εκτός από την οριζόντια. Το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται απευθείας σε κάθε προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος και να τρίβεται απαλά. Εάν χρησιμοποιείται στο τριχώμα της κεφαλής, το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται στην παλάμη του χεριού και στη συνέχεια να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές του τριχώματος της κεφαλής με τα ακροδαχτύλια σας. Οι οδηγίες για το λούσιμο των μαλλιών παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Το χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση του Enstilar (εκτός και αν το Enstilar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των χεριών) για να αποφευχθεί η κατά λάθος εξάλωση σε άλλα σημεία του σώματος καθώς επίσης και η ακούσια απορρόφηση του φαρμάκου από τα χέρια. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περίεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται να μην κάνετε ντους ή μπάνιο αμέσως μετά την εφαρμογή του Enstilar. Αφίρτες τον αρό να παραμείνει στο τριχώμα της κεφαλής και/ή στο δέρμα κατά τη διάρκεια της νύχτας ή της ημέρας. 4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθηση στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Το Enstilar αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική και φυλκταινώδη ψωρίαση. Εξ' αιτίας της περιεκτικότητας του σε καλοσιποτριόλη, το Enstilar αντενδείκνυται σε ασθενείς με γυνωστικές διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.4). Λόγω της περιεκτικότητας του σε κορτικοστεροειδές το Enstilar αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις εάν υπάρχουν στην περιοχή θεραπείας: λογικές βλάβες του δέρματος (π.χ. από έρπητα ή από ανεμοβλογιά), μυκητιασικές ή βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις, παρσιτικές λοιμώξεις, δερματικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με μυαλίωση, περιτοματική δερματίτιδα, στροφακό δέρμα, ατροφικές ραβδώσεις, ευθραυστές δερματικές φλέβες, ιχθυόση, κοινή ακμή, ροδόχρο ακμή, ροδόχρο νόση, έλκη και πληγές (βλέπε παράγραφο 4.4). 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φλοιοεπινεφριδικού άξονα ή διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περίεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος με βλάβες ή στους βλεννογόνους ή στις πτυχές του δέρματος, γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.8). Οπτική διαταραχή Οπτική διαταραχή μπορεί να αναφερθεί με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το φαινόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως η κεντρική ορώδης χorioαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ), και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών. Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου Λόγω του περιεχόμενου σε καλοσιποτριόλη στο Enstilar, μπορεί να εμφανισθεί υπερασβεστιαμία. Το ασβέστιο του ορού επανέρχεται στο φυσιολογικό, όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο κίνδυνος υπερασβεστιαμίας είναι ελάχιστος όταν η μέγιστη ημερήσια δόση Enstilar (15 g) δεν υπερβαίνεται (βλέπε παράγραφο 4.2). Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις Το Enstilar περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή στην ίδια περιοχή θεραπείας. Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιοχές. Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του προϊόντος για να αποφευχθεί η εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά στο πρόσωπο, το στόμα και τα μάτια. Το χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε εφαρμογή για να αποφευχθεί η κατά λάθος μεταφορά σε αυτές τις περιοχές. Συνυπόχουρες λοιμώξεις του δέρματος Εάν οι βλάβες υποστούν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Ωστόσο, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.3). Διακοπή της θεραπείας Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης, με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος rebound αντιδράσεων όταν διακόπτεται η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο η ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να συνεχιστεί για μία χρονική περίοδο μετά το πέρας της αγωγής. Μακροχρόνια χρήση Μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.8). Μη τεκμηριωμένη χρήση Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Enstilar στη σταγονοειδή ψωρίαση. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα Το Enstilar περιέχει βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής), ή ερεθισμό των οφθαλμών και των βλεννογόνων. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Δεν

έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με Enstilar. 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία Κύηση Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Enstilar σε έγκυες γυναίκες. Όταν χορηγείται από το στόμα στα ζώα, μελέτες καλοσιποτριόλης δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις, αν και κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λιγότερες από 300 εκβάσεις κύησης) δεν έχουν αποκαλύψει συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες οι οποίες, κατά την κύηση υποβόλλανταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Συνεπώς, κατά την κύηση, το Enstilar πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το πιθανό όφελος, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο. Θηλασμός Η βηταμεθαζόνη περνά στο μητρικό γάλα, αλλά, σε θεραπευτικές δόσεις, ο κίνδυνος για ανεπιθύμητη ενέργεια στο βρέφος είναι πολύ μικρός. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της καλοσιποτριόλης στο μητρικό γάλα. Το Enstilar πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν. Πρέπει να δοθεί οδηγία στην ασθενή να μη χρησιμοποιεί το Enstilar στο στήθος όταν θηλάζει. Γονιμότητα Μελέτες σε αρσενικούς με από στόματος δόσεις καλοσιποτριόλης ή διπροπιονικής βηταμεθαζόνης κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων Το Enstilar δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Ο υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Οργανικό Σύστημα (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Πολύ συχνές $\geq 1/10$ Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρσιτώσεις	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Θυλακίτις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερευαίσθηση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερασβεστιαμία*
Οφθαλμικές διαταραχές	
Μη γνωστές	Όραση, θολή**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υποχρωματισμός του δέρματος
Μη γνωστές	Μεταβολές στο χρώμα των μαλλιών***
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Rebound αντίδραση Κνησμός στο σημείο εφαρμογής Ερεθισμός στο σημείο εφαρμογής Πόγγος στο σημείο εφαρμογής****
Μη γνωστές	Ερύθημα της θέσης εφαρμογής*****

*Έχει παρατηρηθεί ήπια υπερασβεστιαμία.

**Βλέπε παράγραφο 4.4.

*** Έχει αναφερθεί για προϊόντα συνδυασμού καλοσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης παροδικός αποχρωματισμός των μαλλιών στο σημείο εφαρμογής του τριχώματος της κεφαλής, σε κτρινωπό χρώμα στα λευκά ή γκριζα μαλλιά.

**** Το αίσθημα καούσου στο σημείο εφαρμογής συμπεριλαμβάνεται στον πόνο στο σημείο εφαρμογής.

***** Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του προφίλ ασφαλείας του πληθυσμού ενηλίκων σε σχέση με εκείνο των εφήβων. Συνολικά 106 έφηβοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε μία ανοικτή κλινική δοκιμή. Βλέπε παράγραφο 5.1 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτή τη δοκιμή. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με τις φαρμακολογικές κατηγορίες της καλοσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης αντίστοιχα: Καλοσιποτριόλη Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, περιλαμβανόμενες αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, κνησμός, δερματικό ερεθισμό, αίσθημα καούσου και νυμμο, έρηθμα, ερύθημα, δερματίτιδα, επιδείνωση της ψωρίασης, φωτοευαισθησία και αντιδράσεις υπερευαίσθησίας συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοίδηματος και οίδηματος του προσώπου. Μετά από τοπική χρήση πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις που προκαλούν υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιασμία (βλέπε παράγραφο 4.4). Βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική) Μετά από τοπική χρήση μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εφαρμογής, συμπεριλαμβανομένων ατροφία του δέρματος, τελαγγεικτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερτρίχωση, περιτοματική δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αποχρωματισμός και κολοειδή κέγχρια. Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φυλκταινώδους ψωρίασης. Σε ενήλικες είναι σπάνιες οι συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται σε τοπική χρήση κορτικοστεροειδών, ωστόσο, μπορεί να είναι σοβαρές. Μπορεί να εμφανισθούν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, καταρράκτης, λοιμώξεις, διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Συστηματικές αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά, όταν εφαρμοσθεί με κλειστή περίεση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμοσθεί σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Αναστροφή πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναστροφή πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα Τηλ: +30 21 32040380/337 Φαξ: +30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας CY-1475 Λευκωσία Τηλ: +357 22 608607 Φαξ: +357 22 608669 Ιστότοπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>. 4.9 Υπερδοσολογία Χρήση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ασβεστίου του ορού, η οποία υποχωρεί όταν διακοπεί η θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση και κόπωση. Υπερβολικά παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστρέψει τις λειτουργίες του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Συμπτωματική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται. Σε περιπτώσεις χρόνιας τοξικότητας ή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί βαθμιαία. 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψωριασικά. Άλλα αντιψωριασικά για τοπική χρήση, Καλοσιποτριόλη, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: D05AX52. Μηχανισμός δράσης: Ο αφρός Enstilar συνδυάζει τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ένδρους καλοσιποτριόλης ως συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης D3 και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ως συνθετικό κορτικοστεροειδές. Στην ψωρίαση, η βιταμίνη D και τα ανάλογά της δρουν κυρίως αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του κερατινοκυττάρου και ελάττει τη διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρου. Ο υποκείμενος αντιπολλαπλασιαστικός μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στα κερατινοκύτταρα ενέχει την επαγωγή του ανασταλτικού αυξητικού παράγοντα μετατρέποντας τον αυξητικό παράγοντα β και τους ανασταλτικούς

των κυκλινωξαρτώνων κινάσων, με επακόλουθη διακοπή της ανάπτυξης στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου μαζί με πρωτική ρύθμιση των δύο παραγόντων πολλαπλασιασμού: του early growth response-1 και της polo-like kinase-2. Επιπροσθέτως, η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστική επίδραση, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Th17/Th1 κυττάρων ενώ προκαλεί μία Th2/Treg απάντηση. Στην ψωρίαση, τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα τις προφλεγμονώδεις κυτταρίνες και χημειοκίνες αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο, τα κορτικοστεροειδή δρουν μέσω του ενδοκυτταρικού γλυκοκορτικοειδούς υποδοχέα και η αντιφλεγμονώδης λειτουργία οφείλεται στη διακαταστολή (transrepression) των προφλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κβ, η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 και ο ρυθμιστικός παράγοντας ντερεφόρδης-3. Σε συνδυασμό, η μονοκλωνική καλσιποτριόλη και η διπροπιονική βηταμεθαζόνη προσδίδουν μεγαλύτερες αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις από ό,τι η καθεμία ουσία ξεχωριστά. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Βραχυπρόθεσμα βελτιωμένα Σε συνθήκες μέγιστης χρήσης, σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και το τριχωτό της κεφαλής που έλαβαν θεραπεία για έως 4 εβδομάδες, η ανταπόκριση των επιπεφυκιδίων στην ΑCTH προσδιορίστηκε με την μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού. Κανείς από τους 35 ασθενείς δεν είχε κατασταλάσει επίπεδα κορτιζόλης στον ορό 30 ή 60 λεπτά μετά τη δοκιμασία διέγερσης με ΑCTH. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι για το Enstilar ο κίνδυνος επιπεφυκιδιακής καταστολής είναι χαμηλός όταν εφαρμόζεται σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. Παρομοίως, δεν υπήρξε ένδειξη παθολογικού μεταβολισμού του ασβεστίου μετά την εφαρμογή του Enstilar σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. Μακροχρόνια δεδομένα Η ανταπόκριση των επιπεφυκιδίων στην πρόκληση της ΑCTH αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που περιλάμβανε τουλάχιστον το 10% της επιφάνειας του σώματος. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε Enstilar είτε απρό χωρίς δραστητική ουσία δύο φορές την εβδομάδα για έως 52 εβδομάδες (μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης). Τα άτομα που παρουσίασαν υποτροπή έλαβαν θεραπεία με Enstilar μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες, μετά συνεχώς με τυχαιοποιημένη θεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν σύμφωνα με χαμηλό κίνδυνο επιπεφυκιδιακής καταστολής σε άτομα με εκτεταμένη ψωρίαση (BSA 10-30%) που χρησιμοποιούν το Enstilar δύο φορές την εβδομάδα και όπως περιγράφεται για έως 52 εβδομάδες. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό του ασβεστίου σε αυτή τη μελέτη. **Κλινικά αποτελεσματικότητα:** Βραχυπρόθεσμα δεδομένα Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Enstilar μία φορά την ημέρα διερευνήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ή τυφλοποιημένες για τους ερευνητές κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων, στις οποίες εισήχθησαν περισσότεροι από 1.100 ασθενείς με ψωρίαση στο σώμα (επίσης στο τριχωτό της κεφαλής στη Μελέτη 2) με νόσο τουλάχιστον ήπιας βαρύτητας σύμφωνα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Γιατρού (PGA) για τη βαρύτητα της νόσου, η οποία είχε προσβάλει τουλάχιστον το 2% του εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA), καθώς και με τροποποιημένο (m-PASI) τουλάχιστον 2. Η συνολική αξιολόγηση του γιατρού γίνεται χρησιμοποιώντας μια κλίμακα 5 βαθμών (πλήρης κάθαρση, μερική κάθαρση, ήπια, μέτρια, και σοβαρή) με βάση τη μέση ψωριασική βλάβη. Το κύριο τελικό σημείο ήταν οι ασθενείς με «θεραπευτική επιτυχία» (πλήρης ή μερική κάθαρση) για ασθενείς με τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης, «κάθαρση» για ασθενείς με ήπιας βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης) σύμφωνα με την PGA στην Εβδομάδα 4.

Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη

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

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

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

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

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

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

Το Enstilar ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη, ενώ επίσης σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας σε σύγκριση με την BDP αλλά η σύγκριση αυτή δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Η επίδραση του Enstilar στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) που κυμαίνονται από 0 mm (απουσία κνησμού / καθόλου απώλεια ύπνου) έως 100 mm (ο χειρότερος κνησμός που μπορείτε να φανταστείτε / η χειρότερη δυνατή απώλεια ύπνου). Στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών στην ομάδα του Enstilar σε σύγκριση με την ομάδα του απρό χωρίς δραστητική ουσία πέτυχαν μείωση κατά 70% στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου από την Ημέρα 3 και καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας. Η επίδραση του Enstilar στην ποιότητα ζωής διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση του γενικού ερωτηματολογίου EQ-5D-SL και του ειδικού δερματολογικού ερωτηματολογίου DLQI. Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής υπέρ του Enstilar καταδείχθηκε για το DLQI από την Εβδομάδα 1 και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για το EQ-5D-SL στην Εβδομάδα 4. **Μακροχρόνια δεδομένα** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enstilar διερευνήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη από απρό χωρίς δραστητική ουσία μελέτη (Μελέτη Τέσσερα). Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά ημερησίως με ανοιχτή επισημάνση Enstilar για 4 εβδομάδες και οι ανταποκρινόμενοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Enstilar (μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης) ή απρό χωρίς δραστητική ουσία δύο φορές την εβδομάδα για έως 52 εβδομάδες. Τα άτομα και στα δύο σκέλη της θεραπείας που παρουσίασαν υποτροπή έλαβαν θεραπεία με Enstilar μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες, και αυτοί που ανταποκρίθηκαν συνεχώς μετά την τυχαιοποιημένη θεραπεία.

Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη (όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα)

	Μελέτη 4 (N=545)
Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA):	
Ήπια Μέτρια Σοβαρή	58 (10,6%) 447 (82,0%) 40 (7,3%)
Μέσο BSA (εύρος)	8,3 (1,0-38,0)
Μέσος m-PASI (εύρος)	7,5 (2,0-28,0)

Άτομα με μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με Enstilar είχαν περισσότερο χρόνο έως την πρώτη υποτροπή, μεγαλύτερη αναλογία ημερών σε ύφεση κατά τη διάρκεια της μελέτης, και λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με τα άτομα που χρησιμοποιούσαν τον απρό χωρίς δραστητική ουσία. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει μία επισκόπηση της επίδρασης της υποτροπής σε αυτή τη μελέτη.

Περιλήψη της αποτελεσματικότητας της έως 52 εβδομάδων μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης (Μελέτη Τέσσερα)

Τελικό σημείο	Παρατηρηθέντα δεδομένα στη μελέτη		Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης (N=521)*	
	Μακροχρόνια συντήρηση + Θεραπεία υποτροπής (N=256)	Απρό χωρίς δραστητική ουσία + Θεραπεία υποτροπών (N=265)	Εκτιμήσεις [95% CI]	Τιμή p
Κύριο: Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή = 56 ημέρες	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή = 30 ημέρες	HR=0,57 [0,47, 0,69] (Μείωση 43% [31%, 53%])	p<0,001
Δευτερεύον: Αναλογία ημερών σε ύφεση	Μέση αναλογία ημερών = 69,3%	Μέση αναλογία ημερών = 56,6%	DP=11% [8%, 14%] (Αύξηση 41 [29, 53] ημερών)	p<0,001
Δευτερεύον: Αριθμός υποτροπών	Μέσος αριθμός υποτροπών = 2,0	Μέσος αριθμός υποτροπών = 3,0	RR=0,54 [0,46, 0,63] (Μείωση 46% [37%, 54%])	p<0,001

*Στατιστική ανάλυση που σύγκρισε τη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης + θεραπεία υποτροπών με απρό χωρίς δραστητική ουσία + θεραπεία υποτροπών C1. Διάστημα εμπιστοσύνης: DP: Διαφορά στην αναλογία των ημερών ανά έτος, HR: Αναλογία κινδύνου, N: αριθμός ατόμων στην ομάδα πλήρους ανάλυσης, RR: Λόγος συχνότητας Παιδιατρικός Πληθυσμός, Επίδραση στο μεταβολισμό του ασβεστίου διερευνήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη ανοικτή δοκιμή 4 εβδομάδων σε 106 εφημέριους ηλικίας 12-17 ετών με ψωρίαση στο τριχωτό της κεφαλής και του σώματος. Οι ασθενείς χορηγήθηκαν έως και 105 γραμμάρια Enstilar ανά εβδομάδα. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερασβεσταιμίας και κλινικά σχετικές αλλαγές ασβεστίου στα ούρα. Η ανταπόκριση των επιπεφυκιδίων στην πρόκληση της ΑCTH μετρήθηκε σε ένα υποσύνολο 33 ατόμων με εκτεταμένη κατά πλάκας κοινή ψωρίαση που περιλάμβανε τουλάχιστον το 20% του τριχωτού της κεφαλής και το 10% της επιφάνειας του σώματος. Μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με Enstilar, 2 ασθενείς είχαν επίπεδο κορτιζόλης ≤ 18 mcg/dL σε 30 λεπτά μετά την πρόκληση της ΑCTH, αλλά είχαν φυσιολογική ανταπόκριση στα 60 λεπτά. Ένας τρίτος ασθενής είχε ελάχιστη ανταπόκριση κορτιζόλης στη δοκιμασία πρόκλησης της ΑCTH κατά την έναρξη, με αποτέλεσμα να μην έχουν αποτελέσματα μετά τη θεραπεία. Καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν είχε κλινικές εκδηλώσεις. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη – μεταβολίζονται ταχέως και εκτεταμένα. Η κύρια οδός απέκκρισης της καλσιποτριόλης είναι μέσω των κοπράνων (αρουραίοις και χοιρίδια) και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης είναι μέσω των ούρων (αρουραίοις και ποντίκια). Στους αρουραίους, μελέτες κατανοής ιστών με ραδιοσημασμένη καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη, έδειξαν ότι οι νεφροί και οι ήπαρ είναι τα υψηλότερα επίπεδα ραδιενέργειας. Η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης των δύο δραστικών συστατικών μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar προσδιορίστηκε στη μελέτη στον άοικο υποθαλάμιο-υπόφυση-επιπεφυκιδίων (HPA) σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας (βλέπε παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης στα περισσότερα δείγματα από 35 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Η καλσιποτριόλη ήταν ποσοτικά ανιχνεύσιμη σε κάποιο χρονικό σημείο σε 1 ασθενή, η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε 5 ασθενείς, ενώ μεταβολίτες της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν ανιχνεύσιμοι σε 3 και 27 ασθενείς, αντίστοιχα. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Μελέτες με κορτικοστεροειδή σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπερψώχισια, σκελετικές δυσπλασίες). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με μακροχρόνια από στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε αρουραίους, ανιχνεύθηκαν παρατεταμένη κύηση και παρατεταμένος και δύσκολος τοκετός. Επιπλέον παρατηρήθηκαν μείωση στην επίβιωση των νεογνών, στο βάρος σώματος και στην αύξηση σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε διαταραχή της γονιμότητας. Η συσχέτιση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη. Η καλσιποτριόλη έδειξε μητρική και εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια κατά την από στόματος χορήγηση σε δόσεις 54 mg/kg/ημέρα και 12 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν παράλληλα με μητρική τοξικότητα περιλάμβαναν σημεία ενδεικτικά σκελετικής ανωριμότητας (ατελής οστεοποίηση των ήπιων οστών και των φαλλάνγων των εμπρόσθιων άκρων, καθώς και διογκωμένες κρανιακές πηγές) και αυξημένη συχνότητα εμφανίσεων υπεράριθμων πλευρών. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογένεσης του δέρματος με καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε ποντίκια και από στόματος μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξαν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο. Σε μελέτη τοξικής ανοχής σε χοιρίδια, το Enstilar προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Υγρή παραφίνη Πολυοξυαιθυλενοαρωματικός αιθέρας All-tac-a-τοκοφερόλη Παραφίνη λευκή μαλακή Βουτυλικό υδροξυτολιόλιο (E321) Βουτάνιο Διμεθυλαιθέρας **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζονται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Προσοχή: Εξαιρετικά εύφλεκτο αερόλυμα. Περιεκτικό υπό πύση: Μπορεί να εκραγεί εάν θερμανθεί. Προστατέψτε από το ηλιακό φως. Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες που υπερβαίνουν τους 50°C. Μην τριπλάτε ή καίτε, ακόμη και μετά τη χρήση. Μην ψεκάζετε σε ανοιχτή φλόγα ή σε άλλη πηγή ανάφλεξης. Φυλάσσετε μακριά από σπινθήρες, ανοιχτές φλόγες και άλλες πηγές ανάφλεξης. Μην καπνίζετε. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Φιάλη από αλουμίνιο με εσωτερικό βερνίκι πολυαμιδίου-ιμιδίου, εφοδιασμένη με συνεχή βαλβίδα και ενεργοποιητή. Η φιάλη περιέχει 60 γραμμάρια αιώρη, μη συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας προωθητικών αερίων. Μεγέθη συσκευασιών: 60 g και 2 x 60 g. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Κάθε χρησιμοποίηση φαρμακικού προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** LEO Pharma A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Δανία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για Ελλάδα: 55147/16-06-2021, Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για Κύπρο: 022545 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ελλάδα: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25-10-2016, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16-06-2021 Κύπρος: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22-05-2017, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13/04/2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Ελλάδα: Νοέμβριος 2022 Κύπρος: Σεπτέμβριος 2022 **11. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων:** <http://www.eof.gr> Φαρμακευτικές Υπηρεσίες: www.moh.gov.cy/phs

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



Το σύνδρομο Αδαμαντιαδη-Behcet – η σημασία των δερματικών εκδηλώσεων για τη διάγνωση

Φλωρεντίνα-Σύλβια Δελλή¹, Μαρία Σμαραγδή², Αντάσα-Σούλα Μαγρίζου², Ελένη Αγγελούδη³, Αγγελική Γεωργιάδου², Θεόδωρος Δημητρούλας⁴, Κωνσταντίνος Δημητρακόπουλος³, Έλενα Σωτηρίου¹, Δημήτριος Ιωαννίδης¹

¹Α' Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

²Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο – Ν.Α.Δ.Ν.Θ.

³Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

⁴Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο

Behcet's disease – a case report with significant skin involvement

Florentina-Silvia Delli, Maria Smaragdi, Antasa-Soula Magrizou, Eleni Aggeloudi, Aggeliki Georgiadou, Theodoros Dimitroulas, Konstantinos Dimitrakopoulos, Elena Sotiriou, Dimitrios Ioannides

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet αποτελεί μια σπάνια, πολυσυστηματική, χρόνια υποτροπιάζουσα αγγειΐτιδα. Η κλινική πορεία χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, με ετερογενείς κλινικές εκδηλώσεις. Σας παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός 66χρονου άντρα με τυπική δερματική προσβολή.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Νόσος Αδαμαντιάδη Behcet, διαγνωστικά κριτήρια, δερματικές εκδηλώσεις

ABSTRACT

Behcet's disease is a systemic, rare, chronic-recurrent vasculitis with a multisystemic involvement. The clinical course usually follows a relapsing-remitting course with heterogenous manifestations. We present the case of a 66-year-old man with typical skin involvement.

KEYWORDS: Behcet's disease, diagnostic criteria, typical skin involvement

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιαδη-Behcet (ΣΑΒ) αποτελεί μία σπάνια χρόνια υποτροπιάζουσα συστηματική αγγειΐτιδα, με ετερογενή κλινική εικόνα. Τα τελευταία χρόνια συζητιέται η αυτοφλεγμονώδης φύση της.¹ Στην αναθεωρημένη ταξινόμηση των αγγειΐτιδων (Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides), το ΣΑΒ

συμπεριλαμβάνεται στην κατηγορία των αγγειακών νοσημάτων με ενδεχόμενη προσβολή των αγγείων όλων των μεγεθών.² Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι τα υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη του στοματικού βλεννογόνου και της περιγεννητικής περιοχής. Συχνά εκδηλώνεται με συμπτωματολογία που συνεπάγεται από την προσβολή των αρθρώσεων, των οφθαλμών, του νευρικού και του γαστερεντερικού συστήματος.



Το ΣΑΒ καταγράφεται σε όλον τον κόσμο. Ο επιπολασμός του είναι ιδιαίτερα υψηλός στις χώρες της Μέσης και Άπω Ανατολής, καθώς και στη Μεσόγειο¹, ιδιαίτερα στην Τουρκία.³

Σας παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενή όπου οι δερματικές εκδηλώσεις οδήγησαν στην οριστική διάγνωση του ΣΑΒ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρεν ασθενής ηλικίας 66 ετών εισήχθη στην Β' Παθολογική Κλινική του Α.Π.Θ. -Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο για περαιτέρω διερεύνηση εμπυρέτου, αρθρίτιδας δεξιάς ποδοκνημικής άρθρωσης και αναιμίας. Η κλινική εξέταση έδειξε την παρουσία αφθώδους στοματίτιδας (Εικόνα 1), ελκών γεννητικών οργάνων (Εικόνα 2) και ψευδοθυλακίτιδας προσώπου (Εικόνα 3). Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνονται αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CPR=197, ΤΚΕ>140) και υπόχρωμη αναιμία (αιμοσφαιρίνη 8,5 g/d). Οι αρνητικές καλλιέργειες αίματος και ούρων απέκλεισαν την πιθανότητα ενός λοιμώδους νοσήματος με βακτηριαμία.

Στο πλαίσιο της διερεύνησης της αναιμίας, διενεργήθηκε ολοσωματική αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό, όπου τα ευρήματα από το γαστρεντερικό και αγγειακό σύστημα χαρακτηρίστηκαν ως μη ειδικά. Βάση των κλινικών εκδηλώσεων και εργαστηριακών-απεικονιστικών εξετάσεων, τέθηκε η πιθανότητα της διάγνωσης του ΣΑΒ. Τα συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (30mg πρεζολόνη ημερησίως) έφεραν ταχεία και σημαντική κλινική βελτίωση της συμπτωματολογίας, ιδιαίτερα της δερματικής προσβολής (Εικόνες 4, 5 και 6), με πτώση των δεικτών φλεγμονής.



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Πολλαπλές επώδυνες εξελκώσεις (→) ποικίλλου μεγέθους (από 6 έως 14 mm).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΣΑΒ αποτελεί διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, λόγω της έλλειψης των παθολογικών κλινικών εκδηλώσεων ή εργαστηριακών δεικτών, με εξαίρεση την υποτροπιάζουσα διπολική άφθωση η οποία ταυτίζεται σχεδόν με τη διάγνωση του ΣΑΒ.

Παρατηρείται και στα δύο φύλα. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 45-49 ετών. Στην Ελλάδα, η μεγαλύτερη δημογραφική μελέτη που δημοσιεύθηκε αφορά στοιχεία που συλλέχθηκαν στην Αθήνα, όπου η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 1.8:1. Από την ίδια μελέτη, η μέση ηλικία εκδήλωσης των συμπτωμάτων φαίνεται μικρότερη της άνω αναφερόμενης, και συγκεκριμένα 42-45 ετών. Τόσο από παλιότερες, όσο και από πρόσφατες δημοσιεύσεις,⁴ όσον αφορά τις αρχικές κλινικές εκδηλώσεις και ιδιαίτερα στις υποτροπές των ασθενών με ΣΑΒ στην Ελλάδα, η αρθρίτιδα βρίσκεται στην πρώτη θέση. Η ηλικία του ασθενή που παρουσιάζουμε είναι μεγαλύτερη της συνήθους ηλικίας στην οποία διαγιγνώσκεται το ΣΑΒ και θεωρούμε ότι οφείλεται στο γεγονός ότι μέχρι τη στιγμή της εμφάνισης της δερματικής προσβολής, μόνο η αρθρίτιδα και η αναιμία δεν μπορούσαν να προσδιορίσουν τη διάγνωση.

Μια ισχυρή συσχέτιση με το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA -B51 περιγράφεται κυρίως στους κατοίκους της Μέσης Ανατολής.⁵ Η θετικότητα του αποτελεί αρνητικός προγνωστικός δείκτης για τους περισσότερους ασθενείς, ιδιαίτερα όταν η νόσος εκδηλώνεται αρχικά με οφθαλμική προσβολή.⁴

Χαρακτηριζόμενη ως αγγειίτιδα, η προσβολή οποιουδήποτε οργάνου και συστήματος είναι εφικτή. Συνεπώς, οι απεικονιστικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν καθορίζονται σύμφωνα με τη συμπτωματολογία.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Εξελκώσεις, διαβρώσεις και φυσαλίδες (→) στο όσχεο.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Μονόπλευρο φλυκταινώδες εξάνθημα προσώπου.



ΕΙΚΟΝΑ 4 | Σημαντική βελτίωση της μεγαλύτερης άφθας και πλήρης ίαση των μικρότερων μια εβδομάδα μετά από την έναρξη της per os θεραπείας με κορτιζόνη.



ΕΙΚΟΝΑ 5 | Ίαση του εξανθήματος του οσχέου.



ΕΙΚΟΝΑ 6 | Πλήρης ύφεση της ψευδοθυλακίτιδας προσώπου.

γία. Όταν υπάρχει αρθρίτιδα και στην απουσία δερματικών εκδηλώσεων, οι ανοσολογικοί δείκτες οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων με σαφή διαγνωστικά κριτήρια. Εντούτοις, ο μη ειδικός χαρακτήρας της αρθρίτιδας, καθώς και οι αλληλοκα-

λυπτόμενες ανοσολογικές εξετάσεις με άλλες κολλαγονώσεις, πολλές φορές δυσχεραίνουν τη διάγνωση.⁶

Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, η παρουσία της άφθωσης και της ψευδοθυλακίτιδας υπήρξαν καθοριστικά. Η διαφορική διάγνωση από το ενάνθημα και



από το εξάνθημα λοιμώδους αιτιολογίας βασίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά. Η ερπητική στοματίτιδα συνήθως εκδηλώνεται με πολλαπλά έλκη και διάχυτο οίδημα του βλεννογόνου που δεν περιορίζεται στην περιοχή των ελκών, με αντίστοιχη επώδυνη λεμφαδενοπάθεια. Για την λοιμώδη θυλακίτιδα, ιδιαίτερης σημασίας είναι το ιστορικό – πότε, πώς και υπό ποιες συνθήκες προκλήθηκε το εξάνθημα. Ο ίδιος ο ασθενής συνήθως αναφέρει το αίτιο της εμφάνισής της. Άλλα σπανιότερα αίτια αποκλείονται επίσης βάση του ιστορικού.

Παραμένουν άγνωστοι οι παράγοντες που καθορίζουν τόσο τις κλινικές εκδηλώσεις του ΣΑΒ, όσο και τη συνολική τους προγνωστική αξία σε κάθε ασθενή. Φαίνεται ότι το αρρεν φύλο, η εκδήλωση της νόσου σε μικρότερη ηλικία και η παρουσία των δερματικών εκδηλώσεων, σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση.⁷

Η θεραπεία εκλογής του ΣΑΒ είναι η πρεδνιζόνη. Μερικές φορές προστίθενται κολχικίνη ή δαψόνη.^{8,9}

Το δερματικό εξάνθημα του ασθενή που παρουσιάζεται ανταποκρίθηκε άμεσα στη θεραπεία με τα συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, η διάγνωση της άφθωσης και της άστυπτης θυλακίτιδας συντέλεσαν στην οριστική διάγνωση και άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΒ. Το ακρογωνιαίο λίθος παραμένει η κλινική εικόνα σε συνάρτηση με το ιστορικό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adil A, Goyal A, Quint JM. Behcet Disease. 2022 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29262080.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170.
3. Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanli M, Ulkü BY, Müftüoğlu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984 Dec;43(6):783-9.
4. Vaiopoulos AG, Kapsimali V, Kanakis MA, Vaiopoulos G, Samarkos M, Zouboulis CC, Kaklamanis PG. The frequency of arthritis in Adamantiades-Behçet's disease in Greek patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb;33(2):416-420. doi: 10.1111/jdv.15326. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30394611.
5. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1287-96.
6. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Faridar A, Ashofteh F, Sadeghi Abdollahi B. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol.* 2010 Aug;29(8):823-33. doi: 10.1007/s10067-010-1430-6. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20354748.
7. Serpa Pinto L, Xavier Pires S, Silva B, Farinha F, Vasconcelos C, Araújo Correia J. Predictive Factors of Severe Behçet's disease: A Longitudinal, Prospective Cohort Followed Between 1981-2020. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021 May 19:S1699-258 X(21)00121-2. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2021.03.009. Epub ahead of print. PMID: 34023233.
8. Ozguler Y, Ozdede A, Hatemi G. Recent Insights into the Management of Behçet Syndrome. *J Inflamm Res.* 2021 Jul 20;14:3429-3441. doi: 10.2147/JIR.S285400. PMID: 34321904; PMCID: PMC8313432.
9. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gül A, Kötter I, Mahr A, Moots RJ, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H, Hatemi G. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):752-762. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008. Epub 2018 May 19. PMID: 29954598.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Φ.Σ. Δελλή

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Α'

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης –

Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Δελφών 124, ΤΚ 546 43

Τηλ. 2313 308875



Βιβλιογραφική ανασκόπηση πρόσφατων δερματολογικών άρθρων

Ειρήνη Στεφανάκη

ΕΔΙΠ, ΕΚΠΑ, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

Literature review

Eirini Stefanaki

1st Department of Dermatology-Venereology, NKUA - Andreas Sygros Hospital

1. Letertre O, Boccara O, Prey S, Pedespan JM, Boralevi F, Léauté-Labrèze C. Segmental facial infantile haemangiomas in the era of propranolol: evaluation at 6 years of age. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:610-614. doi: 10.1111/jdv.17907.

Τίτλος: Δερματομακά βρεφικά αιμαγγειώματα προσώπου την εποχή της προπρανολόλης: αξιολόγηση στην ηλικία των 6 ετών.

Συγγραφείς: Letertre O, Boccara O, Prey S, Pedespan JM, Boralevi F, Léauté-Labrèze C.

Βιβλιογραφική αναφορά: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:610-614.

Abstract: *Background: The long-term evolution of children with segmental facial infantile haemangioma (SFIH) treated with propranolol remains unstudied. Objectives: The objective of this study was to evaluate the neurodevelopmental features of children with SFIH treated with propranolol at 6 years of age. Methods: This retrospective case series study was conducted from January 2008 to June 2020 using data from medical files, patient examinations and appointments spanning 6 years. To be included, patients should present SFIH and have previously received propranolol. A complete physical examination, magnetic resonance imaging (MRI) of the head, echocardiography and ophthalmologic examination should have been performed. Neurodevelopmental features were divided into cognition, audition, vision, orality, motor skills and the occurrence of new symptoms. Results: Thirty children with SFIH were included. Of these, 11 presented criteria of PHACES. Evaluation of neurodevelopmental features of the children at 6 years of age showed learning difficulties in one case but grade skipping in three cases. There were six cases of unilateral hearing loss that had not been diagnosed at birth, two of oral difficulties and one of minor hypotonia. Early headache was primarily reported as the main new outcome. All children were treated with propranolol, with three following oral steroid therapy. No severe adverse effects were reported. The median length of treatment with propranolol was 16 months, and the median age at treatment cessation was 21 months. Analysis based on segment implication showed the median length of treatment to vary from 12 months (if S3 was spared) to 25 months (if at least S3 was involved). Vascular laser therapy was used in 16 patients (53.3%) and surgery in four. Conclusion: In this case series, children with SFIH, including patients with PHACES*

criteria, presented a good tolerance of propranolol, as well as encouraged neurodevelopmental data. Segmental implication appears to have a significant impact on treatment duration and associated complications.

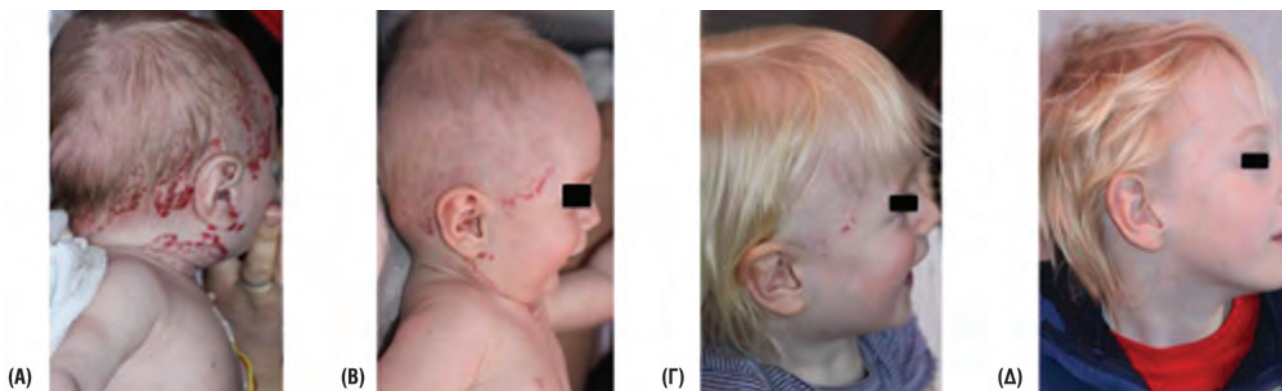
Περίληψη: Εισαγωγή: Η μακροχρόνια κλινική πορεία των παιδιών με δερματομακά βρεφικά αιμαγγειώματα προσώπου (segmental facial infantile haemangioma - SFIH) που αντιμετωπίστηκαν με προπρανολόλη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σκοπός: Η αξιολόγηση των νευροαναπτυξιακών χαρακτηριστικών, στην ηλικία των 6 ετών, παιδιών με SFIH που αντιμετωπίστηκαν με προπρανολόλη. Μέθοδοι: Αυτή η αναδρομική μελέτη συμπεριέλαβε περιστατικά από τον Ιανουάριο του 2008 έως τον Ιούνιο του 2020, χρησιμοποιώντας δεδομένα από ιατρικά αρχεία, εργαστηριακές και κλινικές εξετάσεις ασθενών καλύπτοντας διάστημα 6 ετών. Εντάχθηκαν παιδιά με SFIH που είχαν λάβει προπρανολόλη. Θα έπρεπε να έχει πραγματοποιηθεί πλήρης φυσική εξέταση, MRI κεφαλής, echo καρδιάς και οφθαλμολογικός έλεγχος. Τα νευροαναπτυξιακά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν περιελάμβαναν γνωστικές λειτουργίες, ακοή, όραση, ομιλία, κινητικές δεξιότητες και εμφάνιση νέων συμπτωμάτων. Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 30 ασθενείς με SFIH. Από αυτούς οι 11 είχαν επίσης τα κριτήρια του συνδρόμου PHACES. Κατά την αξιολόγηση των νευροαναπτυξιακών χαρακτηριστικών των παιδιών στην ηλικία των 6, διαπιστώθηκαν μαθησιακές δυσκολίες σε 1 ασθενή, 6 περιπτώσεις μονόπλευρης απώλεια ακοής που δεν είχε διαγνωσθεί κατά τη γέννηση, 2 με διαταραχές του λόγου και 1 με ήπια υποτονία. Από τα νέα συμπτώματα, η πρώιμη κεφαλαλγία ήταν το κύριο εύρημα. Όλα τα παιδιά είχαν λάβει προπρανολόλη, ενώ 3 είχαν λάβει και κορτικοστεροειδή. Δεν καταγράφηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μέση διάρκεια θεραπείας με προπρανολόλη ήταν 16 μήνες, και η μέση ηλικία κατά τη διακοπή της αγωγής ήταν 21 μήνες. Η ανάλυση με βάση το δερματοτόμιο έδειξε ότι η μέση διάρκεια θεραπείας κυμαινόταν από 12 μήνες (αν δεν υπήρχε προσβολή του S3) έως 25 μήνες (αν υπήρχε προσβολή του S3). 16 ασθενείς (53.3%) αντιμετωπίστηκαν συμπληρωματικά με λέιζερ και 4 ασθενείς χειρουργικά. Συμπεράσματα: Αυτή τη σειρά ασθενών με SFIH, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια PHACES, έδειξαν καλή ανοχή στην προπρανολόλη, και ενθαρρυντικά νευροαναπτυξιακά δεδομένα. Η δερματομακά κατανομή φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη διάρκεια της θεραπείας και τις σχετιζόμενες επιπλοκές.

Σχολιασμός: Η προπρανολόλη αποτελεί θεραπεία 1^{ης} εκλογής σε βρεφικά αιμαγγειώματα υψηλού ρίσκου. Πολλές μελέτες έχουν δείξει έως τώρα την ασφάλεια του φαρμάκου σε αυτό τον πληθυσμό, καθώς οι αιμοδυναμικές αλλαγές που προκαλούνται από τη λήψη του φαρμάκου φαίνεται ότι είναι πολύ ήπιες, όταν το φάρμακο χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες. Επίσης, οι προηγούμενες θεραπείες με κορτιζόνη από του στόματος και βινκριστίνη παρουσιάζουν συχνά κακή ανοχή και φτωχή αποτελεσματικότητα, ενώ μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές που απαιτούν νοσηλείες. Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε την πορεία των ασθενών κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή με προπρανολόλη. Σε συμφωνία και με άλλες βιβλιογραφικές αναφορές, δεν υπήρξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από την προπρανολόλη και η μακροπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των ασθενών ήταν συνολικά καλή. Μόνο 1 παιδί, το οποίο είχε διαγνωσθεί με σύνδρομο PHACES, παρουσίασε γνωστικές δυσκολίες. Το κυριότερο εύρημα που παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς από τη συγκεκριμένη σειρά, ήταν η απώλεια ακοής. Καθώς οι διαταραχές ακοής μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση αν μείνουν αδιάγνωστες, το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τη σημασία τακτικού ακοολογικού ελέγχου στα παιδιά με SFIH.

Η διάρκεια αγωγής με προπρανολόλη στα περισσότερα βρεφικά αιμαγγειώματα διαρκεί 6 μήνες, ενώ μπορεί να φτάσει και έως το 1^ο έτος ζωής. Στην παρούσα μελέτη, η μέση διάρκεια αγωγής ήταν 16 μήνες, πιθανά λόγω του μεγάλου μεγέθους των αιμαγγειωμάτων και της πρώιμης έναρξης αγωγής. Η διάρκεια της θεραπείας επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, κυρίως από την εντόπιση των αιμαγγειωμάτων, με την προσβολή του δερματοτίμιου S3 να συνδέεται με πολύ μεγαλύτερη διάρκεια αγωγής (25 μήνες έναντι 12 μηνών σε περίπτωση μη προσβολής του S3), ενώ σημαντική παράμετρος είναι και οι υποτροπές, που απαιτούν επαναχορήγηση προπρανολόλης. Παρόλα αυτά, η πρώιμη έναρξη αγωγής με προπρανολόλη φαίνεται ότι περιορίζει την ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης.



ΣΧΗΜΑ 1 | Δερματομακρή κατανομή βρεφικών αιμαγγειωμάτων προσώπου.



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Σύνδρομο PHACES. **Α)** 1^{ος} μήνας ζωής: πριν την έναρξη της προπρανολόλης, **Β)** σε ηλικία 6 μηνών: κατά τη διάρκεια της θεραπείας, **Γ)** σε ηλικία 2 ετών: 1 μήνα μετά το τέλος της προπρανολόλης, **Δ)** σε ηλικία 7 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Θεραπεία

Propranolol treatment

Length of treatment (median/mean) in months	16/25,5
Age at treatment beginning (median/mean) in weeks	6/14,3
Age at treatment cessation (median/mean) in months	21/32
Rebound effects, <i>n</i> (%)	13 (39%)
Severe adverse event <i>n</i> (%)	0 (0%)

Length of treatment per segment (median/mean) in months

IH involving at least S1	13,5/18,4
IH involving at least S2	14/14,2
IH involving at least S3	25/34,1
Any segment except S3	12/13,5

Other treatments

Vascular laser, <i>n</i> (%)	16 (53,3%)
Surgery, <i>n</i> (%)	4 (14,2%)
Oral steroids	4

IH, infantile haemangioma.

2. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whitman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158:495-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.

Τίτλος: Παγκόσμιο φορτίο δερματικού μελανώματος το 2020 και προβολές στο 2040.

Συγγραφείς: Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whitman DC, Bray F

Βιβλιογραφική αναφορά: *JAMA Dermatol.* 2022;158:495-503

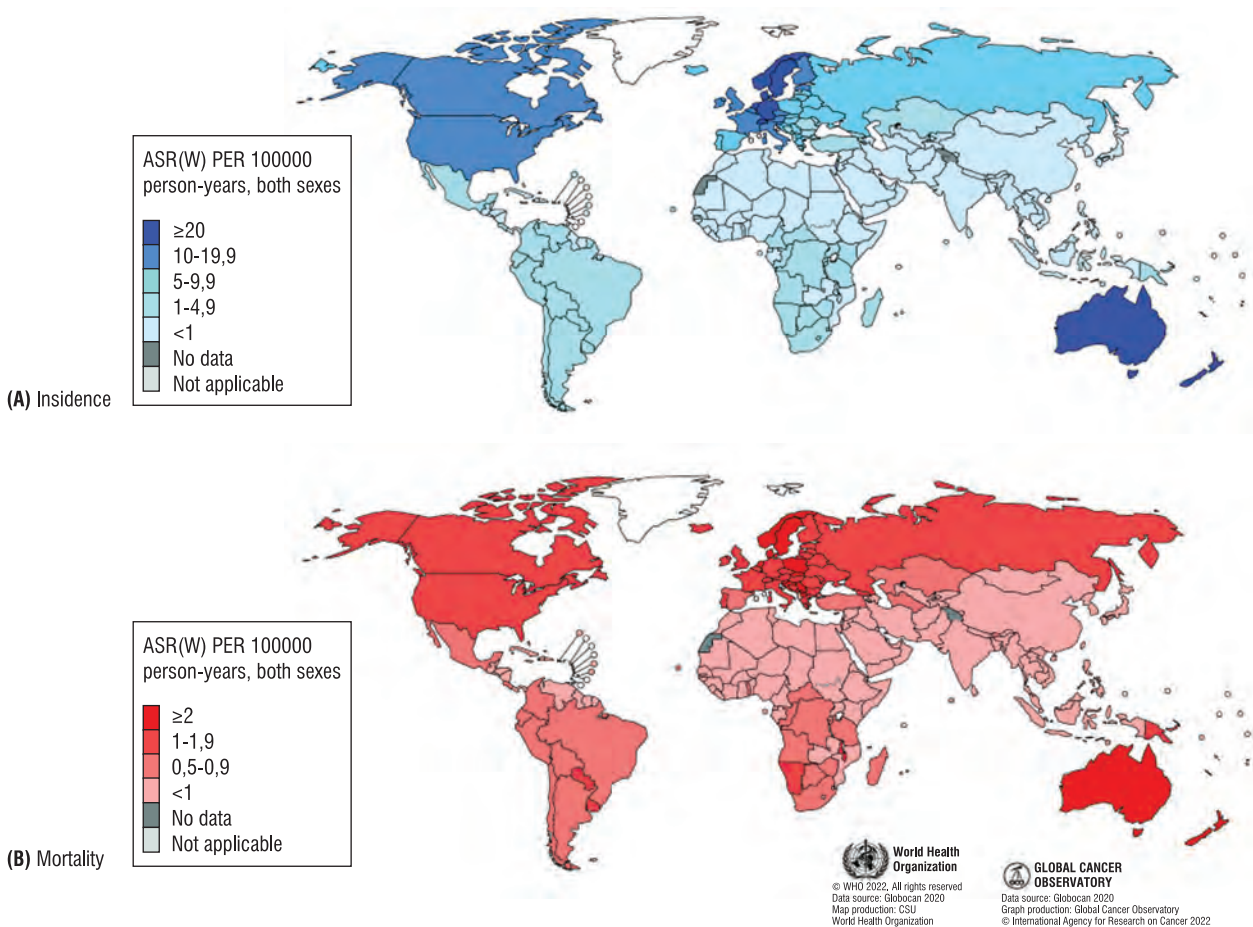
Introduction: *Importance: Despite many cases being preventable, cutaneous melanoma remains the most serious skin cancer worldwide. Understanding the scale and profile of the disease is vital to concentrate and reinforce global prevention efforts. Objective: To examine global patterns of cutaneous melanoma in 2020 and to provide projected estimates of cases and deaths by 2040. Design, setting and participants: This population-based study used the GLOBOCAN 2020 database for global epidemiological assessment of new cases and deaths due to invasive melanoma. Main outcomes and measures: Age-standardized incidence and mortality rates were calculated per 100 000 person-years by country, world region, and 4-tier level of human development.*

Estimated numbers of cases and deaths were calculated for the year 2040. Results: A worldwide total of 325 000 new melanoma cases (174 000 males, 151 000 females) and 57 000 deaths (32 000 males, 25 000 females) was estimated for 2020. Large geographic variations existed across countries and world regions, with the highest incidence rates among males (42 per 100 000 person-years) and females (31 per 100 000 person-years) observed in Australia/New Zealand, followed by Western Europe (19 per 100 000 person-years for males and females), North America (18 per 100 000 person-years for males, 14 per 100 000 person-years for females), and Northern Europe (17 per 100 000 person-years for males, 18 per 100 000 person-years for females). Melanoma continued to be rare in most African and Asian countries, with incidence rates commonly less than 1 per 100 000 person-years. Mortality rates peaked at 5 per 100 000 person-years in New Zealand, and geographic variations were less pronounced than for incidence. Melanoma was more frequent among males than females in most world regions. If 2020 rates continue, the burden from melanoma is estimated to increase to 510 000 new cases (a roughly 50% increase) and to 96 000 deaths (a 68% increase) by 2040. Conclusions and relevance: This epidemiological assessment suggests that melanoma remains an important challenge to cancer control and public health globally, especially in fair-skinned populations of European descent.

Περίληψη: Σημασία μελέτης: Παρότι πολλά περιστατικά μπορούν να προληφθούν, το δερματικό μελάνωμα παραμένει ο πιο σοβαρός δερματικός καρκίνος παγκοσμίως. Η κατανόηση της κλίμακας και των χαρακτηριστικών της νόσου είναι απαραίτητα για τη συγκέντρωση και ενίσχυση παγκόσμιων προσπαθειών πρόληψης. Σκοπός: Η εξέταση των παγκόσμιων προτύπων του δερματικού μελανώματος το 2020 και η πρόβλεψη εκτιμήσεων των περιστατικών και των θανάτων από μελάνωμα έως το 2040. Σχεδιασμός μελέτης και συμμετέχοντες: Αυτή η πληθυσμιακή μελέτη χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων GLOBOCAN 2020 για την επιδημιολογική αξιολόγηση των νέων περιστατικών και θανάτων λόγω διηθητικού μελανώματος παγκοσμίως. Υπολογίστηκαν τα τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ανά 100.000 ανθρωποέτη ανά χώρα, περιοχή του κόσμου, και επίπεδο ανθρωπίνης ανάπτυξης. Υπολογίστηκε ο εκτιμώμενος αριθμός κρούσμάτων και θανάτων για το έτος 2040. Αποτελέσματα: Για το έτος 2020 υπολογίστηκαν συνολικά παγκοσμίως 325.000 νέα κρούσματα μελανώματος (174.000 άνδρες, 151.000 γυναίκες) και 57.000 θάνατοι (32.000 άνδρες, 25.000 γυναίκες). Υπήρχαν μεγάλες γεωγραφικές διακυμάνσεις μεταξύ χωρών και περιοχών του κόσμου, με τα με μεγαλύτερα σε άνδρες (42 ανά 100.000 ανθρωποέτη) και γυναίκες (31 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη) να παρατηρούνται στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία, ακολουθούμενα από τη Δυτική Ευρώπη (19 ανά 100.000 ανθρωποέτη για άνδρες και γυναίκες), τη Βόρεια Αμερική (18 ανά 100.000 ανθρωποέτη για τους άνδρες, 14 ανά 100.000 ανθρωποέτη για τις γυναίκες) και τη Βόρεια Ευρώπη (17 ανά 100.000 ανθρωποέτη για τους άνδρες, 18 ανά 100.000 ανθρωποέτη για τις γυναίκες). Το μελάνωμα συνεχίζει

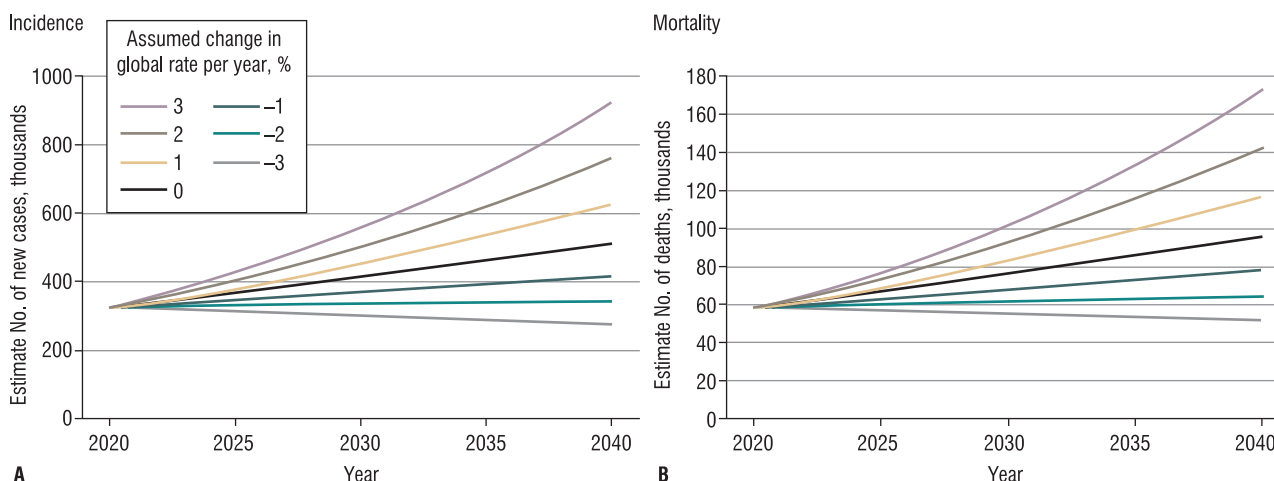
να είναι σπάνιο στις περισσότερες αφρικανικές και ασιατικές χώρες, με ποσοστά επίπτωσης συνήθως μικρότερα από 1 ανά 100.000 ανθρωποέτη. Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν υψηλότερα στη Νέα Ζηλανδία (5 θάνατοι ανά 100.000 ανθρωποέτη), και οι γεωγραφικές διακυμάνσεις ήταν λιγότερες σε σύγκριση με την επίπτωση. Το μελάνωμα ήταν πιο συχνό στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες στις περισσότερες περιοχές του κόσμου. Εάν συνεχιστούν τα ποσοστά του 2020, η επιβάρυνση από το μελάνωμα εκτιμάται ότι θα αυξηθεί σε 510.000 νέες περιπτώσεις (αύξηση περίπου 50%) και σε 96.000 θανάτους (αύξηση 68%) έως το 2040. Συμπεράσματα: Αυτή η επιδημιολογική μελέτη υποδεικνύει ότι το μελάνωμα παραμένει μια σημαντική πρόκληση για τον έλεγχο του καρκίνου και τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, ειδικά σε ανοιχτόχρωμους πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής.

Σχολιασμός: Παρά το γεγονός ότι μπορεί να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό, το μελάνωμα είναι ο πιο σοβαρός καρκίνος του δέρματος λόγω της μεταστατικής του δυνατότητας. Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν υψηλότερα στη Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία, αντανακλώντας την υψηλή επιβάρυνση και την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος σε αυτές τις περιοχές. πολλές χώρες υψηλού εισοδήματος. Η επιβίωση εξαρτάται από το φύλο του ασθενούς (οι γυναίκες έχουν καλύτερη επιβίωση), τον υποτύπο (π.χ. το φακοειδές



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

ΣΧΗΜΑ 2 | Τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας μελανώματος ανά 100.000 ανθρωποέτη, με συνδυασμό και των δύο φύλων.



ΣΧΗΜΑ 3 | Εκτιμώμενος αριθμός κρουσμάτων μελανώματος και θανάτων από το 2020 έως το 2040, σύμφωνα με το σενάριο προβολής.

μελάνωμα των άκρων - που δεν σχετίζεται με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και αντιπροσωπεύει το υψηλότερο ποσοστό μελανωμάτων που διαγιγνώσκονται σε πληθυσμούς με πιο σκουρόχρωμο δέρμα - έχει γενικά κακή πρόγνωση), το πάχος του μελανώματος, την εντόπιση και, το πιο σημαντικό, το στάδιο κατά τη διάγνωση. Οι εκτιμήσεις πενταετούς επιβίωσης κυμαίνονται μεταξύ 60% και 90% στα περισσότερα μέρη του κόσμου και ξεπερνούν το 90% σε αρκετές χώρες υψηλού εισοδήματος (και υψηλής επίπτωσης), όπως οι ΗΠΑ, περιοχές της Ευρώπης, η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία, όπου η ευαισθητοποίηση για τον καρκίνο του δέρματος και οι κλινικοί δερματολογικοί έλεγχοι είναι πιο συχνοί. Αντίθετα, τα ποσοστά επιβίωσης εκτιμάται ότι είναι χειρότερα σε περιοχές χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Παρότι η επίπτωση του μελανώματος είναι χαμηλή στις περισσότερες περιοχές της Ασίας και της Αφρικής, η θνητότητα είναι συχνά δυσανάλογη, αντικατοπτρίζοντας την καθυστερημένη διάγνωση του μελανώματος σε αυτούς τους πληθυσμούς. Σε χώρες χωρίς εθνικά δεδομένα για τη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα, η IACR υπολογίζει κατά προσέγγιση τα ποσοστά αντλώντας στοιχεία από τοπικά μητρώα, ή χρησιμοποιώντας τα μέσα ποσοστά γειτονικών χωρών. Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, όπως οι ΗΠΑ, παρατηρείται ταχεία μείωση των ποσοστών θνησιμότητας από μελάνωμα (6,4% ετησίως από το 2013 έως το 2017 για τις ΗΠΑ) μετά την εισαγωγή της ανοσοθεραπείας και των στοχευμένων θεραπειών για το μεταστατικό μελάνωμα. Επίσης, σε αυτές τις χώρες υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό μελανωμάτων με χαμηλό πάχος Breslow, και επομένως καλύτερη πρόγνωση. Ωστόσο, εξακολουθεί να καταγράφεται μεγάλος αριθμός θανάτων από λεπτά μελανώματα τόσο στην Αυστραλία όσο και στις ΗΠΑ, ενισχύοντας τη σημασία της πρόληψης.

3. Lee SD, Ahn HJ, Shin MK. A case series of acne following Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis. *JAAD Case Rep.* 2022;30:11-16. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.09.029.

Τίτλος: Μία σειρά ασθενών με ατοπική δερματίτιδα που εμφάνισαν ακμή μετά από θεραπεία με αναστολείς κινασών Janus.

Συγγραφείς: Lee SD, Ahn HJ, Shin MK

Βιβλιογραφική αναφορά: *JAAD Case Rep.* 2022;30:11-16

The occurrence of acne has been associated with oral JAK inhibitors, especially in the population with AD, compared with other indications. However, a recent study in Denmark, showed similar 12-month prevalence and incidence rates per 1000 person-years of acne in AD and the general population, although the risk of

acne with AD compared with healthy individuals increases in 30- to 40-year-old women. The current paper discusses the possible impact of baricitinib and upadacitinib on the development of acne in 8 patients with AD, and it characterizes the time course, morphologic features, distribution, severity, and management.

Η θεραπεία από του στόματος με αναστολείς JAK έχει συσχετιστεί με ακμή, ειδικά στον πληθυσμό με ατοπική δερματίτιδα, σε σύγκριση με άλλες ενδείξεις. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη από τη Δανία, έδειξε παρόμοια ποσοστά συχνότητας και επίπτωσης ακμής στην ατοπική δερματίτιδα και στο γενικό πληθυσμό για περίοδο 12 μηνών ανά 1000 ανθρωποέτη, αν και ο κίνδυνος ακμής ήταν αυξημένος σε γυναίκες 30-40 ετών με ατοπική δερματίτιδα σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Η παρούσα εργασία εξετάζει την πιθανή επίδραση του baricitinib και upadacitinib στην εμφάνιση ακμής σε 8 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και περιγράφει την εξέλιξη, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, την κατανομή, τη σοβαρότητα και τη διαχείριση της ακμής.

Σχολιασμός: Η μελέτη παρουσιάζει 8 περιπτώσεις εμφάνισης ή επιδείνωσης ακμής σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με baricitinib ή upadacitinib. Τόσο από την παρούσα όσο και από τις σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές προκύπτει ότι οι αναστολείς JAK τείνουν να προκαλούν ακμή, ειδικά σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς, χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός. Σε όλες τις περιπτώσεις η ακμή ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και ελέγχθηκε με τοπικές θεραπείες για την ακμή (όπως τζελ με ανταπαλένη 0,1% και βενζοϊκό υπεροξειδίο 2,5%) ή προσωρινή μείωση της δόσης των αναστολέων JAK, γεγονός που δείχνει ότι ίσως η εμφάνιση ακμής είναι δοσο-εξαρτημένη σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, σε μία ασθενή ανιχνεύθηκε Demodex και ανταποκρίθηκε καλά τόσο στο τζελ με ανταπαλένη 0,1% και βενζοϊκό υπεροξειδίο 2,5% όσο και σε τζελ μετρονιδαζόλης 0,75%, όπως συμβαίνει στη ροδόχρου νόσο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

No.	Used JAK inhibitor (dose)	Sex/ Age (yrs)	Body mass index (kg/m ²)	Previous acne history	Time to onset of acne (wks)	History of topical agents on face
1	Baricitinib (4 mg)	M/33	Obesity (28,39)	Adult onset*	6	TCI
2	Baricitinib (4 mg)	M/23	Overweight (23,99)	De novo [†]	4	TCS, TCI
3	Baricitinib (4 mg)	F/30	Overweight (23,99)	De novo	8	-
4	Baricitinib (4 mg)	M/21	Overweight (23,43)	Adolescent onset	6	TCI
5	Baricitinib (4 mg)	F/37	Overweight (24,98)	De novo	3	TCS, TCI
6	Baricitinib (4 mg)	F/30	Normal (22,31)	De novo	4	TCS
7	Upadacitinib (15 mg)	F/30	Overweight (24,74)	Adolescent onset	5	TCS
8	Upadacitinib (15 mg)	F/33	Overweight (23,28)	De novo	16	-

AD, Atopic dermatitis; F, female; JAK, Janus kinase; M, male; RA, rheumatoid arthritis; TCI, topical calcineurin inhibitor; TCS, topical corticosteroid.

*The age standard for distinguishing adult-onset acne from adolescent onset one is 25 years old; concerning the study by Kaur et al 2016.⁴

[†]De novo means the case that a patient has never had acne before the initiation of the JAK inhibitor.

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ
ΛΕΞΙΚΟ

ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΑΤΟΥΛΗΣ



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1128

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 80 €

www.brokenhill.com.cy



BROKEN HILL PUBLISHERS LTD

16 Zenas Kanther Princess De Tyras Str.

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

PO Box 27439, Lycavitos Post Office BO6, 1645 Nicosia

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

Email: info@brokenhill.com.cy



Η χρήση της συνεστιακής μικροσκοπίας στη διαχείριση άτυπων βλαβών προσώπου

Γεώργιος Θεοχάρης¹, Αθηνά Χριστοδούλου², Αικατερίνη Νιφόρου³, Αλέξιος Ζάρρας⁴, Αλέξανδρος Στρατηγός⁵, Κωνσταντίνος Λιοπύρης⁶

¹Ιατρός, *Clinical fellow* Νοσ. Ανδρέας Συγγρός MD, *Clinical fellow* Andreas Syngros hospital

²Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, *Επιστημονικός συνεργάτης* Νοσ. Ανδρέας Συγγρός

³Αικατερίνη Νιφόρου, *Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτωρ* ΕΚΠΑ

⁴Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, *Επιστημονικός συνεργάτης* Νοσ. Ανδρέας Συγγρός

⁵Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, *Ιατρικής Σχολής* ΕΚΠΑ, *Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»*

⁶Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, *Επιστημονικός συνεργάτης* Νοσ. Ανδρέας Συγγρός

The use of confocal microscopy in the management of atypical lesion of the face

Georgios Theoxaris, Athina Christodoulou, Aikaterini Niforou, Alexios Zarras, Alexandros Stratigos, Konstantinos Liopiris

¹MD, *Clinical fellow* Andreas Syngros hospital

²Dermatologist – Venereologist, *Scientific Associate* at Andreas Syngros Hospital

³MD, *PhD candidate* NKUA

⁴Dermatologist – Venereologist, *Scientific Associate* at Andreas Syngros hospital

⁵Professor Dermatology – Venereology, *Medical School* of NKUA, *Andreas Syngros Hospital*

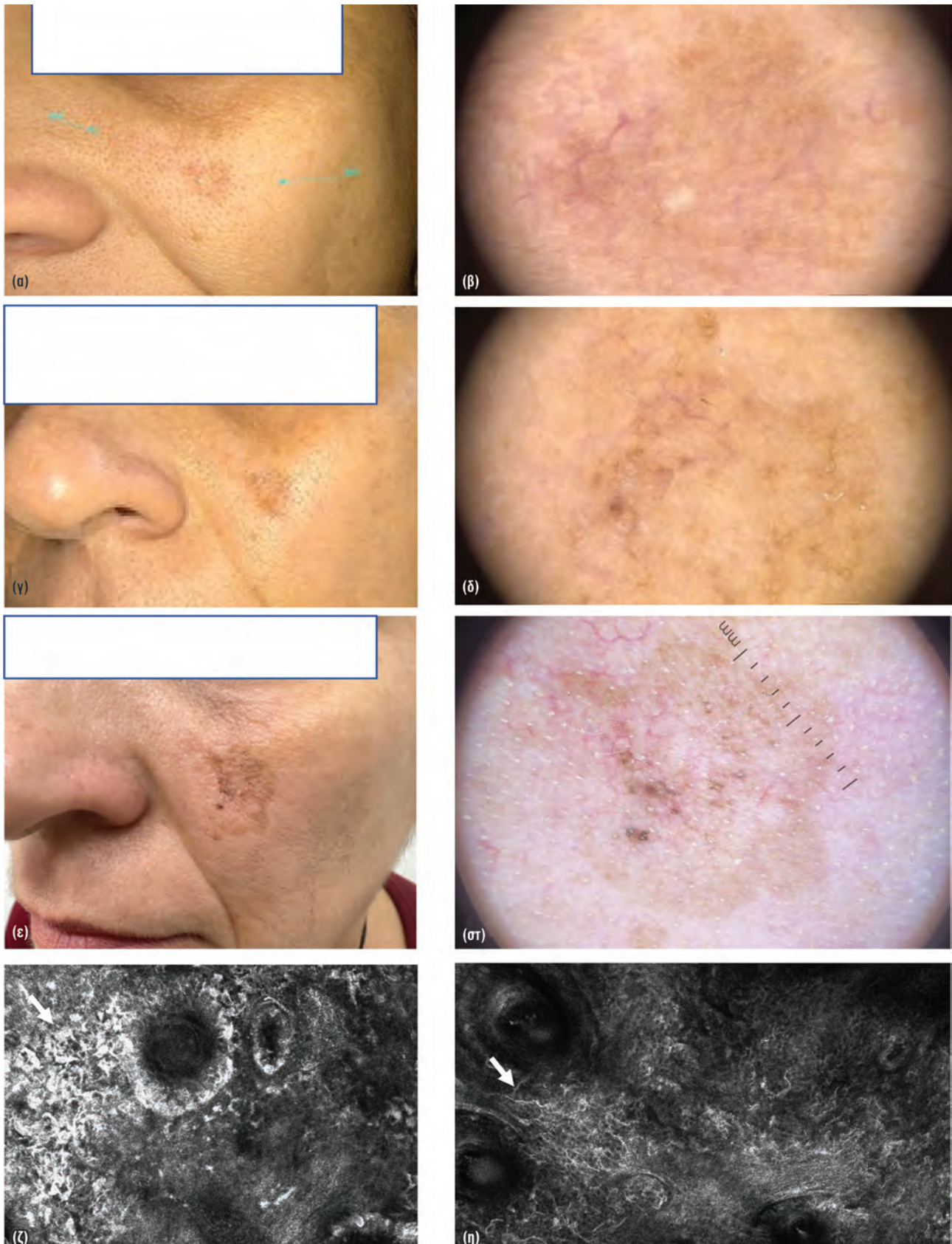
⁶Dermatologist – Venereologist, *Scientific Associate* at Andreas Syngros Hospital

Ο σύγχρονος δερματολόγος έχει ολοένα και περισσότερο διαγνωστικά εργαλεία στην διάθεση του ούτως ώστε να εξετάζει τον ασθενή του. Η δερματοσκόπηση, με την ραγδαία εξέλιξη την τελευταία δεκαπενταετία και την εγκαθίδρυση διαγνωστικών κριτηρίων για τους δερματικούς όγκους και παθήσεις, έχει συμβάλλει στην αύξηση της διαγνωστικής ακριβείας και την καλύτερη θεραπεία των δερματολογικών ασθενών. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου τα συμβατικά διαγνωστικά μέσα δεν είναι σε θέση να οδηγήσουν στην τελική διάγνωση και απαιτείται η πραγματοποίηση βιοψίας, πράξη όχι πάντοτε εύκολη σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Ένα μέσο που μπορεί να δώσει τη λύση σε τέτοια διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα είναι η συνεστιακή μικροσκοπία.

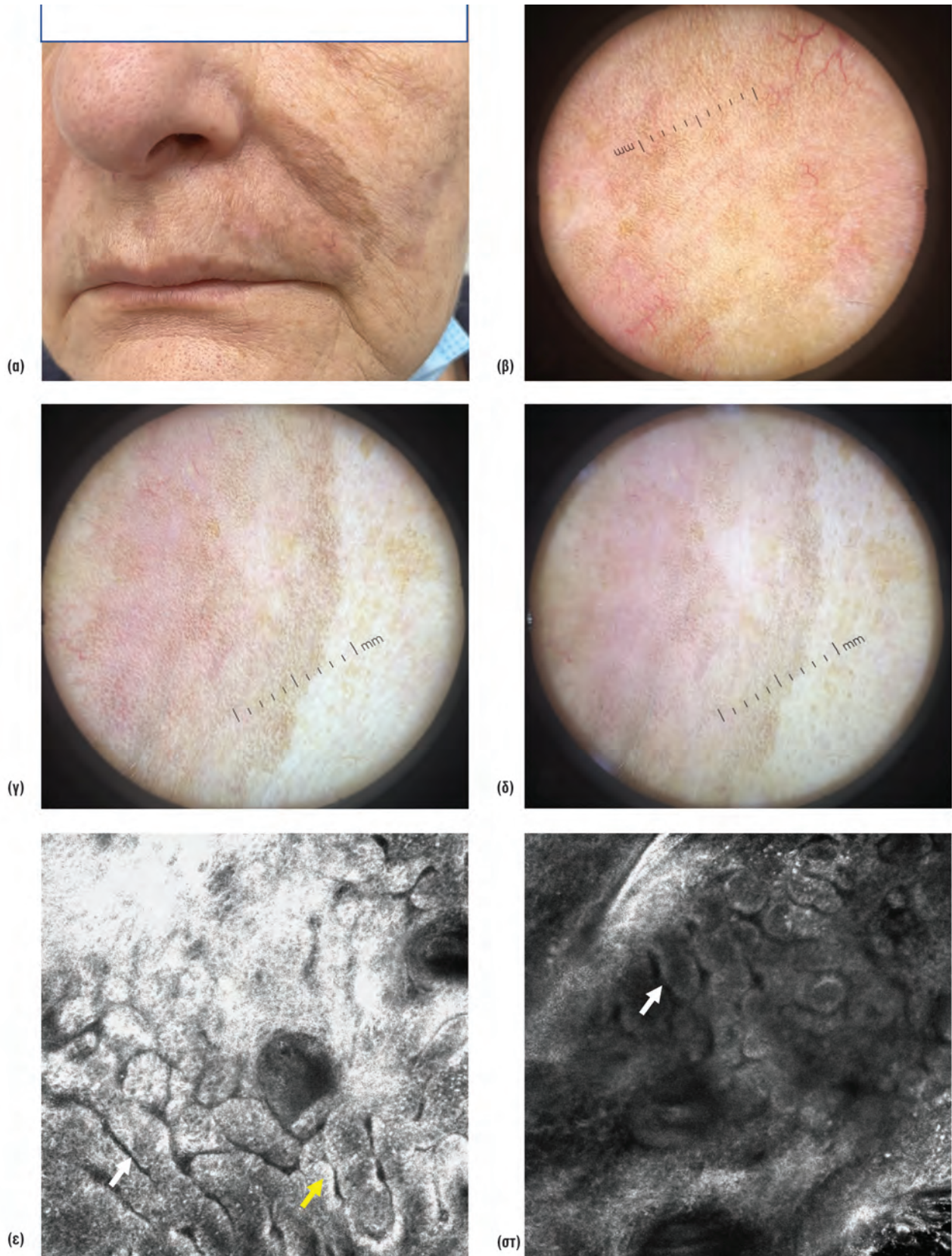
Η συνεστιακή μικροσκοπία, ή Reflectance Confocal Microscopy (RCM), είναι μία μη επεμβατική απεικονιστι-

κή μέθοδος που χρησιμοποιεί ένα διοδικό λέιζερ (830 nm) για να απεικονίσει κυτταρικές δομές στο δέρμα. Έχει βάθος διείσδυσης περίπου 300 μm, δηλαδή επιτρέπει την απεικόνιση των στοιβάδων της επιδερμίδας και του θηλώδους χορίου, ωστόσο η ποιότητα της εικόνας μειώνεται αισθητά μετά τα 150 μm¹. Έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για τον καρκίνο του δέρματος, και συγκεκριμένα και για το μελάνωμα (ευαισθησία=92%, ειδικότητα=70%), και μπορεί να οδηγήσει στην μείωση των περι των βιοψιών². Θα αναδείξουμε, εν συνεχεία, τη συνεισφορά του RCM μέσα από δύο περιστατικά του κέντρου μελανώματος από το νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός.

Το πρώτο περιστατικό αφορά σε ασθενή γυναίκα 51 ετών, με ιστορικό κακοήθους φακής χειρουργηθείσας το 2013, χωρίς ωστόσο να προβεί σε ευρεία εκτομή της βλάβης. Η ασθενής προσήλθε στο τμήμα μας και έκτοτε παρακολουθείτο με ολόσωμη φωτογράφιση και δερμα-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Κλινικές και δερματοσκοπικές εικόνες, αντίστοιχα, της βλάβης της ασθενούς από το 2018 (α, β), 2022 (γ, δ) και 2023 (ε, στ). Εικόνες με χρήση RCM, όπου απεικονίζονται με λευκά βέλη εμπύρρηνα κύτταρα (ζ) και δενδρίτες (η) στην επιδερμίδα.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Κλινικές (α) και δερματοσκοπικές εικόνες της βλάβης κεντρικά (β), και περιφερειακά με πολωμένο (γ) και μη πολωμένο φως (δ). Εικόνες με χρήση RCM, όπου απεικονίζονται με λευκά βέλη τα χαρακτηριστικά bulbous cords σε επιφανειακά (ε) και βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας (στ). Με κίτρινο βέλος απεικονίζονται υπερανακλαστικά κύτταρα, που πιθανότερα αντιστοιχούν σε μελανοφάγα (ε).



τοσκόπηση. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής της, η ασθενής εμφάνισε μία βλάβη στην αριστερή παρειά, εντοπιζόμενη για πρώτη φορά προ πενταετίας προ πενταετίας, με την κλινική και δερματοσκοπική εικόνα να προσομοιάζουν με ηλιακή φακί (Εικόνα 1α-β). Μετά την περίοδο του κορονοϊού, η ασθενής επανέρχεται για τον επανέλεγχο της και εντοπίζεται ορατή κλινική και δερματοσκοπική μεταβολή της βλάβης (Εικόνα 1γ-δ), οπότε αποφασίστηκε να τεθεί σε βραχείας διάρκειας παρακολούθηση για να αξιολογηθεί το βιολογικό δυναμικό της βλάβης. Κατά τον επανέλεγχο, υπήρχαν μεταβολές γι' αυτό και αποφασίστηκε η χρήση του RCM για να εκμαιεύσουμε περισσότερες πληροφορίες για την βλάβη (Εικόνα 1ε-στ). Στην εξέταση εντοπίστηκαν πολυάριθμα εμπύρνα κύτταρα (Εικόνα 1ζ), που περιέβαλαν τον τριχικό θύλακο, όπως και δενδρίτες (Εικόνα 1η), τα οποία εντοπιζόνταν σε όλο το εύρος της επιδερμίδας. Αυτά τα ευρήματα μας οδήγησαν στην διάγνωση της κακοήθους φακίς. Τα διαγνωστικά κριτήρια του RCM είναι εμπύρνα κύτταρα που περιβάλλουν το θύλακο, και σχηματίζουν φωλεές ή κατανέμονται σε όλο το πάχος της επιδερμίδας (ιστολογικά αντιστοιχεί σε παζετοειδή κατανομή), όπως και η ανεύρεση δενδριτών³. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε χειρουργική αφαίρεση, επιβεβαιώθηκε η διάγνωση και πραγματοποιήθηκε η ενδεδειγμένη θεραπευτική πορεία.

Το δεύτερο περιστατικό αφορά σε μία ασθενή 64 ετών, που προσήλθε στο τμήμα μας για εκτίμηση βλάβης ύποπτης για κακοήθη φακί. Η βλάβη ήταν μία μελαγχρωματική πλάκα εντοπιζόμενη στην αριστερή ρινοπαρειική αύλακα περίπου 4-5 cm, χωρίς να είναι εφικτός ο χρονικός προσδιορισμός από την ασθενή (Εικόνα 2α). Δερματοσκοπικά, η βλάβη εμφάνιζε ένα fingerprint-like pattern (Εικόνα 2β), εύρημα που θα μπο-

ρούσε να αντιστοιχισθεί με προϋπάρχουσα σημηματοροϊκή υπερκεράτωση. Περιφερικά η βλάβη παρουσίαζε perreping, όπως και πολύ σαφώς καθοριζόμενα όρια (Εικόνα 2γ-δ). Τα ευρήματα αυτά μας οδήγησαν να θέσουμε ως πιθανότερη διάγνωση την lichen planus-like keratosis⁴, ωστόσο θέλαμε να πραγματοποιήσουμε μία περαιτέρω εξέταση προκειμένου να αποκλείσουμε με βεβαιότητα την ύπαρξη της κακοήθους φακίς. Με το RCM εντοπίσαμε δακτυλιοειδείς προσεκβολές, ή αλλιώς αποκαλούμενες ως elongated cords/bulbous projections, σε όλη την έκταση της βλάβης (Εικόνα 2ε-στ, λευκά βέλη). Επίσης, μέσα στις δομές αυτές ανευρέθησαν υπερανακλαστικά κύτταρα τα οποία πιθανότερα αντιστοιχούσαν σε μελανοφάγα (Εικόνα 2ε, κίτρινα βέλη). Σε κανένα σημείο της βλάβης δεν υπήρχαν εμπύρνα κύτταρα ή δενδρίτες. Τα ευρήματα αυτά μας οριστικοποίησαν την διάγνωση της lichen planus-like keratosis. Βασικά ευρήματα για τη διάγνωση με το RCM είναι τα bulbous projections και η απουσία εμπύρνων κυττάρων ή δενδριτών⁵. Επιπροσθέτως, μπορεί να υπάρχουν μαύρες ή λευκές δομές που αντιστοιχούν σε comedo-like openings και milia-like cysts. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε punch biopsy, με την οποία και επιβεβαιώθηκε η κλινική μας διάγνωση.

Εν κατακλείδι, το RCM είναι μια πολύ χρήσιμη εξέταση η οποία μπορεί να μας δώσει στοιχεία που προσομοιάζουν την in vivo ιστολογική εξέταση. Τα ευρήματα που μας δίνει μπορούν να μας επιβεβαιώσουν ή να μας αποκλείσουν διαγνώσεις βελτιώνοντας την διαγνωστική μας ακρίβεια και την ποιότητα της θεραπείας των ασθενών μας. Τοιουτοτρόπως, μας βοηθούν στην αποφυγή μη απαραίτητων χειρουργικών εξαιρέσεων, γεγονός πολύ κρίσιμο σε κοσμητικά σημαντικές περιοχές όπως το πρόσωπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levine, A. & Markowitz, O. (2018) Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice. *JAAD Case Reports*. 4 (10), 1014-1023. 10.1016/j.jdc.2018.09.019.
2. Pezzini, C., Kaleci, S., Chester, J., Farnetani, F., Longo, C. & Pellacani, G. (2020) Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 34 (10), 2268-2279. 10.1111/jdv.16248.
3. Navarrete-Dechent, C., Nelson, K. C., Rossi, A. M., Lee, E. H., Barker, C. A., Nehal, K. S. & Swetter, S. M. (2020) Lentigo Maligna Melanoma. In: Balch, C., Atkins, M., Garbe, C., Gershenwald, J., Halpern, A. C., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Thompson, J. F. & Sober, A. J. (eds.). *Cutaneous Melanoma*. Cham, Springer International Publishing. pp. 1-27.
4. Liopyris, K., Navarrete-Dechent, C., Dusza, S. W., Marghoob, A. A., Deng, L., Wilson, B. B. & Marchetti, M. A. (2019) Clinical and dermoscopic features associated with lichen planus-like keratoses that undergo skin biopsy: A single-center, observational study. *Australasian Journal of Dermatology*. 60 (2), e119-e126. 10.1111/ajd.12955.
5. Nagrani, N., Jaimes, N., Oliviero, M. C. & Rabinovitz, H. S. (2018) Lichen planus-like keratosis: clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for an indeterminate cutaneous lesion. *Dermatology Practical & Conceptual*. 8 (3), 180-183. 10.5826/dpc.0803a06.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Κωνσταντίνος Λιοπύρης

Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος,

Επιστημονικός συνεργάτης Νοσ. Ανδρέας

Συγγρός

email: konstantinosliopyris@gmail.com

Προσεχή δερματολογικά συνέδρια

- 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματοσκόπησης
7-10 Σεπτεμβρίου 2023, Κως



- 6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: ΠΑΡΕΛΘΟΝ, ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ 14 - 17 Σεπτεμβρίου 2023 Καλαμάτα Ξενοδοχείο Grecotel Filoxenia
www.free-spirit.gr



- **EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOROLOGY 32nd EADV Congress 11 - 14 Οκτωβρίου 2023**
Berlin, Germany
www.eadv.org/events/calendar/



- **22η Δερματολογική Διημερίδα της Δερματολογικής- Αφροδισιολογικής Κλινικής Ε.Σ.Υ. του Νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός, Αθήνα, 8-9 Δεκεμβρίου 2023, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Δερματολογικής & Αφροδισιολογικής Εταιρείας**



- **1ο ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, Ιωάννινα, 2 – 5 Νοεμβρίου 2023**



Νέα από το νοσοκομείο “Α. Συγγρός”

ΝΕΟ ΤΜΗΜΑ ΤΗΛΕΪΑΤΡΙΚΗΣ



Η τηλεϊατρική είναι μια νέα προσέγγιση που συνδυάζει την ιατρική γνώση, εμπειρία και τον εξοπλισμό με την τεχνολογία πληροφοριών επικοινωνίας, ώστε να καταστήσει δυνατές τη διάγνωση, τη παρακολούθηση και τη θεραπεία ασθενών σε απομακρυσμένες περιοχές που στερούνται εξειδικευμένης ιατρικής κάλυψης. Σε συνεργασία με τη Β' Υγειονομική Περιφέρεια Αττικής και το Διοικητή κ. Ροιλό και με πρωτοβουλία του Διευθυντού Καθηγητού Α. Στρατηγό, το νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός συμμετέχει από 1.6.2023 μέσω του νεο-συσταθέντος Τμήματος Τηλεϊατρικής στην εξυπηρέτηση των δερματολογικών αναγκών των κατοίκων των νησιών του Αιγαίου μέσω τηλεϊατρικής. Η υπηρεσία λειτουργεί κάθε Τρίτη και Πέμπτη, 11.00 πμ - 1.00 μμ υπό την επίβλεψη των επιμελητών Β. Βασάλου, Δ. Δούβαλη και Σ. Καραβασίλη (υπεύθυνος πληροφορικής Μάρκος Πάλλας).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Εμβρυολογία-Ανατομία του δέρματος/Φυσιολογία του δέρματος/Η επούλωση του δέρματος/Ανοσολογία του δέρματος/Κλινική εξέταση του δέρματος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ιογενείς νόσοι/Βακτηριακές νόσοι/Μυκητιασικές λοιμώξεις/Νόσοι από πρωτόζωα και παράσιτα/Σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσοι/HIV λοίμωξη και AIDS

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φωτοδερματίτιδες/Φαρμακευτικές αντιδράσεις/Δερματοπάθειες από φυσικούς Παράγοντες - Έγκαυμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ

Λεύκη/Μέλασμα/Αλφισμός και μερικός αλφισμός

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Πορφυρίες/Όψιμη δερματική πορφυρία/Ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία/Ξανθώματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ-ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αλλεργικές νόσοι/Δερματίτιδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Βλατιδόλεπιδώδεις νόσοι/Υποδερματίτιδες/Οζώδες ερύθημα/Κοκκιματώδεις και νεκροβιωτικές νόσοι/Κνησμός και κνήφη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Νόσοι τριχών/Νόσοι τριχικού θυλάκου/Νόσοι τριχοσημηματογόνων αδένων/Νόσοι εκκρινών αδένων/Νόσοι αποκρινών αδένων/Νόσοι ονύχων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ- ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

Νόσοι αγγείων - κολλαγόνου/Αυτοάνοσες πομφολυγώδεις νόσοι/-Αγγειίτιδες/Ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φλεβικά έλκη/Αγγειακές ανωμαλίες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ-ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ

Μελανοκυτταρικοί όγκοι/Επιδερμικοί όγκοι/Μαστοκυτταρώσεις/Διαταραχές ιστοκυττάρων και μακροφάγων/Δερματικά λεμφώματα και λευχαιμία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νευροϊνωμάτωση/Οζώδης σκληρυνση/Χυθιάσεις/Μελαγχρωματική ξηροδερμία/Πομφολυγώδης επιδερμολύση/Ελαστικό ψευδοξανθωμα/Νόσος Darier/Πέμφιγα Hailey-Hailey

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ

Λευκοπλακία /Νόσηματα γλώσσας/Αφθώδης στοματίτις/Κακοήθη νεοπλασμάτα στόματος/Εκδηλώσεις συστηματικών νοσημάτων στο στόμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της εγκυμοσύνης/Δερματικά εξανθήματα παιδικής ηλικίας/Γριατρική δερματολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές ψευδαισθήσεις/Προκλητές δερματοπάθειες/Αφροδισιοφοβία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δερματοσκόπηση/Συνεστιακή μικροσκοπία/Βιοψία δέρματος/Τοπική και στελεχειαία αναισθησία/Ηλεκτροχειρουργική/Κρυσχειρουργική θεραπεία δερματικών νόσων/Φωτοθεραπεία/Μικρογραφική χειρουργική Mohs/H βιοψία του λεμφαδένα φρουρού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 17: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα Laser στη δερματολογία/Δερματικά εμφυτεύματα/Βοτουλινική τοξίνη/Χημική απολέπιση (peeling)/Μη αισθητικές εφαρμογές της λιποαναρρόφησης/Μεσοθεραπεία

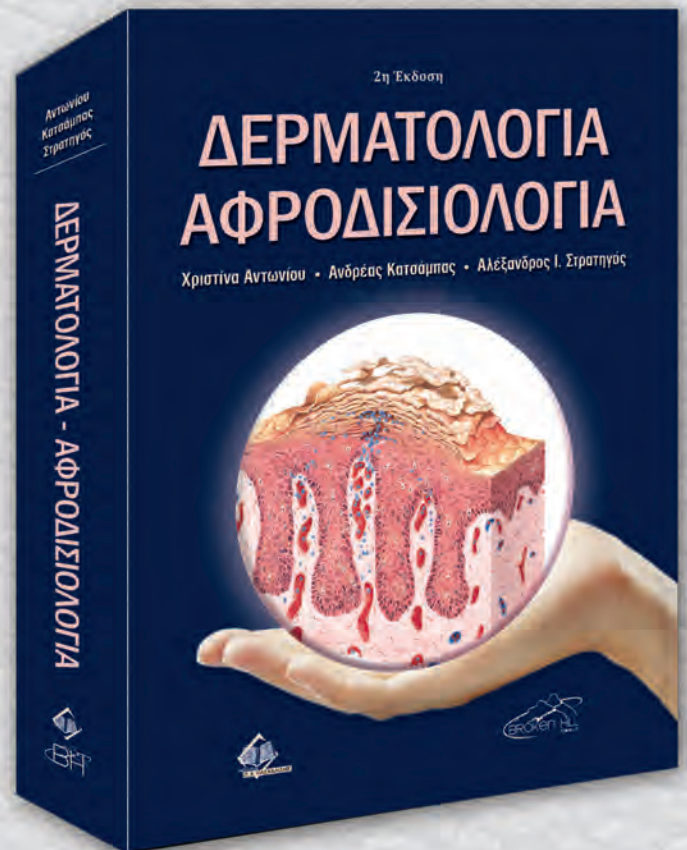
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 18: ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοπική θεραπεία/Συστηματική θεραπεία

2η Έκδοση

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ

Χριστίνα Αντωνίου • Ανδρέας Κατσάμπας • Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός



ISBN: 978-9925-575-29-9

Διάσταση: 21 x 29

Σελίδες: 1064 • Τιμή: 150€



BROKEN HILL PUBLISHERS LTD
16 Zenas Kanther Princess De Tyras Str.
Karantokis Building, 6th floor, apt. 20, 1065 Nicosia, Cyprus
Tel: +35722665057-60, +302103006650, Fax: +35722665056
Email: info@brokenhill.com.cy Website: http://www.brokenhill.com.cy

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΝ

Η υποβολή των άρθρων γίνεται:

- Ηλεκτρονικά: Κόκλα Γεωργία,
e-mail: grgkokla@yahoo.gr
- Ταχυδρομικώς, στη διεύθυνση:
Για το περιοδικό ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"
Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Αθήνα

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

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ

1. Άρθρα σύνταξης

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

2. Ανασκοπήσεις

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

3. Πρωτότυπες 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. Παρουσιάσεις Περιστατικών

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

5. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

6. Γράμματα προς τη Σύνταξη

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

7. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

8. Quiz δερματοσκόπησης

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

9. 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.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γρά-

φονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα από τη μία πλευρά των σελίδων, με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί.

Περιλαμβάνουν τίτλο, περίληψη ελληνική και αγγλική, λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά, δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων, κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες. Το ονοματεπώνυμο του/ των συγγραφέα/ων να γράφεται ολόκληρο στην ονομαστική. Ακολουθεί η κλινική, το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, και η διεύθυνση, το τηλέφωνο, και η ηλεκτρονική διεύθυνση του/της συγγραφέας 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 συνοποβάλλονται 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, SchvenW et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. *Int J Dermatol* 1989; 28:629-637. Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έτος, 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. 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 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 Σύναξη του περιοδικού.