

ΤΟΜΟΣ 34 • ΤΕΥΧΟΣ 3

VOLUME 34 • No 3

Ιούλιος - Σεπτέμβριος  
July - September  
2023

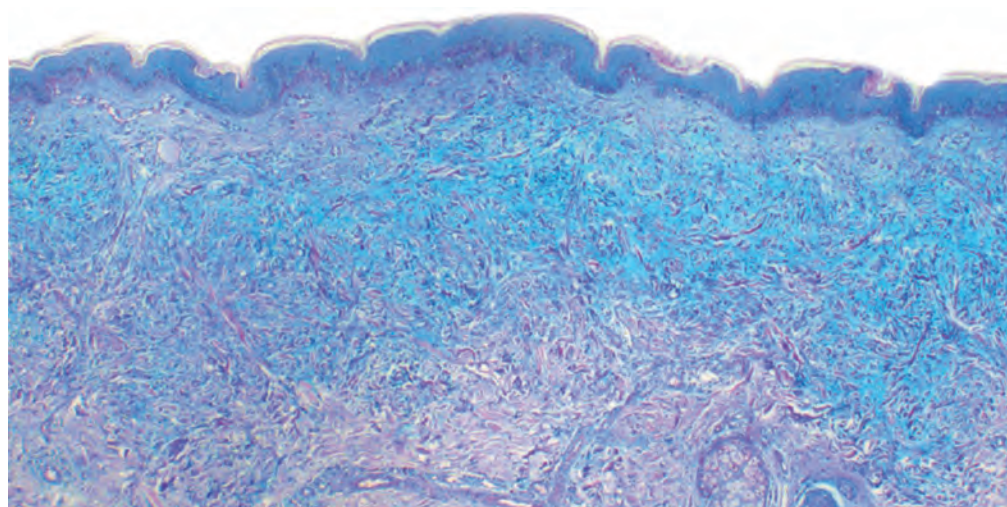
# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

## 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 Γ.

### Επίτιμοι Συντάκτες

Κατσάμπας Α.

Αντωνίου Χ.

Ρηγόπουλος Δ.

### Συντακτική Επιτροπή

Απάλα Ζ.

Βακιρλής Ε.

Βλαδένη 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., Μπαγεώργου 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 G.

### Honorary Editors

Katsambas A.

Antoniou Ch.

Rigoropoulos D.

### Editorial Board

Apala Z.

Vakirlis E.

Vladeni 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., Bageorgou G.

*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

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο Σύνταξης .....173  
Α. Στρατηγός

## » ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΕΙΣ

Δημήτριος Κ. Σωτηριάδης .....175

## » ΑΡΘΡΟ ΓΝΩΜΗΣ

Ίδρυση και λειτουργία Ιατρείου Πρόληψης  
Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και  
Σεξουαλικής Υγείας .....179  
Βασίλειος Παπαρίζος, Ηλέκτρα Νικολαΐδου, Αλέξανδρος  
Στρατηγός

## » ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Η Ριτουξιμάμπη στη θεραπεία της πέμφιγας.  
Σύγχρονη αναφορά .....183  
Θεοδώρα Ζαφειροπούλου, Ευθυμία Σουρά, Θεοδώρα Δούβαλη,  
Παναγιώτης Κοτίτσας, Ελένη Γκάγκαρη, Βασιλική Χασάπη,  
Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός, Μαρία Γεροχρήστου

Απεικονιστικά ευρήματα ψωριασικής αρθρίτιδας.  
Νεότερα δεδομένα και μια ανασκόπηση  
της βιβλιογραφίας .....193  
Αγγελική Παπαδοπούλου, Μαριλένα Δομάζου, Βασίλειος  
Σταυριανός, Πρόδρομος Κοσμίδης, Ιωάννης Ζαμπέλης,  
Ευαγγελία Χριστάκη, Αλέξανδρος Στρατηγός

Ατοπική δερματίτιδα και συνοσηρότητες .....203  
Μαρία Γεροδήμου, Άννα Τάγκα, Αλέξανδρος Στρατηγός

Οι JAK αναστολείς στη δερματολογία .....213  
Αλέξανδρος Κατούλης, Γεωργία Παππά

## » ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Καταγραφή και ανάλυση του ιατρικού ιστορικού 118  
ασθενών από το επίσημο μητρώο καταγραφής  
ασθενών με Διαπητική Ιδρωταδενίτιδα του  
νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» .....219  
Αικατερίνη Η. Λιάκου, Αγγελική Δραγούτσου, Ευθυμία  
Αγιασοφίτου, Σουλτάνα Βλαδένη, Μαγδαληνή Καλαμάτα,  
Ευαγγελία-Κωνσταντίνα Μπόμπου, Ελένη Χατζηδημητρίου,  
Ουρανία Κοτσαύτη, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

## CONTENTS

Editorial .....173  
A. Stratigos

## » INTERVIEWS

Dimitrios K. Sotiriadis .....175

## » EDITORIALS

Establishing and operating sexually  
transmitted disease and sexual  
health clinics .....179  
Vasilios Paparizos, Hlektra Nikolaidou,  
Alexandros Stratigos

## » REVIEWS

Rituximab in pemphigus treatment. A  
contemporary report .....183  
Theodora Zafiroπούλου, Efthymia Soura, Theodora Douvali,  
Panagiotis Kotitsas, Eleni Gagari, Vasiliki Chasapi,  
Alexander I. Stratigos, Maria Gerochristou

Imaging findings of psoriatic arthritis.  
Advances and review  
of the literature .....193  
Aggeliki Papadopoulou, Marilena Domazou, Vasilios  
Stavrianos, Prodromos Kosmidis, Ioannis Zambelis, Evaggelia  
Christaki, Alexandros Stratigos

Atopic dermatitis and comorbidities .....203  
Maria Gerodimou, Anna Tanga, Alexandros Stratigos

JAK inhibitors in dermatology .....213  
Alexandros Katoulis, Georgia Pappa

## » ORIGINAL ARTICLE

Presentation and analysis of the medical data of 118  
HS patients from the official registry for Hidradenitis  
Suppurativa of the Hospital for Venereal and  
Cutaneous Diseases "Andreas Sygros" .....219  
Aikaterini I. Liakou, Angeliki Dragoutsou, Efthymia  
Agiasoftou, Sultana Vladeni, Magdalini Kalamata,  
Evangelia- Konstantina Bompou, Eleni Chatzidimitriou,  
Ourania Kotsafti, Alexandros J. Stratigos

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### » ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Λεμφαδερματική νοκαρδίωση από  
Nocardia Brasiliensis σε μη ανοσοκατεσταλμένο  
ασθενή.....227  
*Ηλέκτρα Νικολαΐδου, Στέλλα Καλιάμπου, Γεωργία Βρυώνη,  
Ελευθερία Χριστοφίδου, Ευάγγελος Δασκαλάκης,  
Ελένη Ρεμουντάκη, Αλέξανδρος Στρατηγός*

» ΠΡΟΣΕΧΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ .....233

» ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ .....235

## CONTENTS

### » CASE PRESENTATION

Lymphocutaneous nocardiosis caused by  
Nocardia brasiliensis in a  
non-immunocompromised patient.....227  
*Electra Nicolaidou, Stella Kaliampou, Georgia Vrioni,  
Eleftheria Christofidou, Evangelos Daskalakis, Eleni  
Remountaki, Alexander Stratigos*

» UPCOMING DERMATOLOGY CONFERENCES .....233

» GUIDELINES FOR AUTHORS .....235



## Προς τους Συναδέλφους και Αναγνώστες



### Αγαπητές και αγαπητοί αναγνώστες

Καθώς ξεκινάμε τη νέα ακαδημαϊκή χρονιά και με τη προσδοκία της ετήσιας συνάντησης μας στο Βερολίνο (Συνέδριο EADV) και στα Ιωάννινα (Διεθνές Συνέδριο ΕΔΑΕ), σας παραδίδουμε το 3ο τεύχος της Επιθεώρησης. Στο τεύχος αυτό θα βρείτε τρεις πολύ ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις για νέα φάρμακα ή ενδείξεις στη θεραπεία δερματολογικών νοσημάτων καθώς μία εμπειριστατωμένη αναφορά σχετικά με τα απεικονιστικά ευρήματα της ψωριασικής αρθρίτιδας. Δημοσιεύεται επίσης ένα άρθρο γνώμης για τα Ιατρεία Πρόληψης ΣΜΝ και σεξουαλικής υγείας, καθώς και 2 ενδιαφέροντα περιστατικά από το νοσοκομείο Α. Συγγρός.

Ελπίζουμε να βρείτε την ύλη αυτή ενδιαφέρουσα. Σας ενημερώνουμε ότι σύντομα θα περάσουμε στην ηλεκτρονική μορφή της Επιθεώρησης τόσο για την σύγχρονη παρουσίαση της ύλης on-line όσο και για τη ηλεκτρονική διεκπεραίωση των υποβολών, κρίσεων και επικοινωνίας με τους συγγραφείς.

Σας υπενθυμίζουμε επίσης ότι η Επιθεώρηση χρειάζεται τη δική σας συμβολή για να εκπληρώσει τους στόχους της ως φορέας συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης για τους Έλληνες Δερματολόγους - Αφροδισιολόγους. Αναμένουμε λοιπόν με ενδιαφέρον τις υποβολές, σχόλια, παρατηρήσεις ή απλές επιστολές που θα προσδώσουν αμεσότητα, διαδραστικότητα και επιστημονικό σφρίγος στην αλληλεπίδραση της Επιθεώρησης με το αναγνωστικό της κοινό.

Με τις ευχές μας για καλό φθινόπωρο!

**Α. Στρατηγός**  
Εκδότης

Στοιχεία επικοινωνίας και υποβολής άρθρων:

κ. Γεωργία Κόκλα, email: [grgkokla@yahoo.gr](mailto:grgkokla@yahoo.gr) και τηλέφωνο 210.72.10.839

Το επόμενο τεύχος (Οκτωβρίου-Δεκεμβρίου 2023) θα κυκλοφορήσει αρχές Ιανουαρίου 2024 με καταληκτική ημερομηνία υποβολής άρθρων από τους ενδιαφερόμενους στις 30 Νοεμβρίου 2023.

## ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ

### ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ  
ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ  
ΤΗΣ ΥΓΡΑΣΙΑΣ  
ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



**ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ  
ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ**  
3 απαραίτητα κεραμίδια  
φυτικής προέλευσης  
όμοια με αυτά του δέρματος



**24 ΩΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ**  
Τεχνολογία MVE για  
σταδιακή απελευθέρωση  
των συστατικών



ΕΠΑΝΟΡΘΩΝΕΙ  
ΤΟΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ

## Συνέντευξη



Καθηγητής Δημήτριος Κ. Σωτηριάδης

### Σύντομο Βιογραφικό

#### ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.)

#### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1. Διευθυντής Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Α.Π.Θ. – Γ.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»
2. Πρόεδρος Δ.Σ. της Ε.Δ.Α.Ε.
3. Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»
4. Board Member of Directors of EADV

#### ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

Τιμητική διάκριση του «Ιδρύματος ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ» για την προσφορά στο Γ.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata Clin Exp Dermatol, Jan; 32(1): 48-51, 2007
2. Clinical significance of anti-desmoglein -1 and -3 circulating autoantibodies in pemphigus patients measured by area index and intensity score Acta Derm Venereol, Mar; 94(2): 203-6, 2014.
3. Quality of life in Greek patients with autoimmune bullous diseases assessed with ABQOL and TABQOL indexes Acta Derm Venereol, Oct 2; 97(9): 1145-1147, 2017

#### 1. Τι σας προσέκλυσε στη Δερματολογία-Αφροδισιολογία;

Την αγάπη για την ειδικότητα αυτή μου την ενέπνευσε η θεία μου, Λαμπρινή Καράπαπα-Σούλτη, Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος στην πόλη μου, τη Θεσσαλονίκη. Χάρis σ' αυτήν γνώρισα από μικρή ηλικία εξαιρετικούς Δερματολόγους, γεγονός που έπαιξε σημαντικό ρόλο στην επιλογή μου.

## 2. Ποιοι ήταν οι σημαντικότεροι δάσκαλοι/μέντορες σας;

Ευχαριστώ που μου δίνεται η δυνατότητα να αναφέρω με ευγνωμοσύνη όλους τους δασκάλους και μέντορές μου· δυστυχώς πολλοί δεν είναι πλέον ανάμεσά μας. Πρώτα-πρώτα ο Κωνσταντίνος Κανιτάκης και η Μαρία-Αναστασία Κτενίδου, οι πρώτοι μου δάσκαλοι και αυτοί που με την εισήγησή τους μπήκα στην ακαδημαϊκή κοινότητα. Δάσκαλοι πραγματικοί στις γνώσεις, αλλά και στο ήθος!

Φυσικά, πολλά οφείλω και σε όλους τους μετέπειτα καθηγητές μου: Φώτη Χρυσομάλλη, Δέσποινα Δεβλιώτου-Παναγιωτίδου, Ευάγγελο Καπέτη, σταθερούς συμπαραστάτες μου μέχρι το τέλος της πανεπιστημιακής μου πορείας. Δεν πρέπει να παραλείψω και τους Αρίστιππο Μηνά και Άγγελο Τεκνετζή.

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο έπαιξαν επίσης στην σταδιοδρομία μου και οι Ιωάννης Στρατηγός, Αντώνης Βαρελτζίδης, Ανδρέας Κατσάμπας, Νικόλαος Σταυριανέας, και Guy Badillet.

## 3. Ποια θεωρείτε τα σημαντικότερα επιτεύγματά σας;

- α. Τη δημιουργία, μαζί με τους συνεργάτες μου, της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων στο Γ.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», της πρώτης Πανεπιστημιακής Δερματολογικής Κλινικής που λειτούργησε σε Γενικό Νοσοκομείο στη Θεσσαλονίκη.
- β. Την αναγνώριση με το σύνολο του έργου της Β' Παν/κής κλινικής, της σημασίας της ειδικότητάς μας ως απαραίτητη για την αποτελεσματική αντιμετώπιση ασθενών σε ένα Γενικό Νοσοκομείο.
- γ. Τη συμβολή, ως μέλος του Board of Directors της EADV, στη συνεχή αναβάθμιση της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, σε όλους τους τομείς.

## 4. Αναφέρατε τρία σημαντικά σας έργα που προσδιορίζουν τη συμβολή σας στην ελληνική Δερματολογία-Αφροδισιολογία.

- α. Η συμμετοχή μου στη συγγραφή κεφαλαίων σημαντικών ελληνικών βιβλίων και βιβλίων στην Αγγλική γλώσσα, όπως και η μετάφραση και επιμέλεια του βιβλίου «Ονυχομυκητιάσεις».
- β. Η οργάνωση και εκτέλεση συνεδρίων και ημερίδων, όπως και οι ομιλίες μου σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια, που θεωρώ ότι συνέβαλαν στην διαρκή επιμόρφωση των συναδέλφων.
- γ. Η συμβολή μου ως Διευθυντού της Κλινικής και Προέδρου του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ» στην έναρξη των διαδικασιών αναγνώρισης του «Κέντρου Εμπειρογνομοσύνης για τα Αυτοάνοσα Πομφολυγώδη Νοσήματα».

## 5. Ποιους θεωρείτε τους σημαντικότερους Δερματολόγους-Αφροδισιολόγους που άφησαν το αποτύπωμά τους στο χώρο μας διεθνώς;

Από τους Έλληνες, χωρίς να θέλω να αδικήσω κανέναν, νομίζω ότι ο Ιωάννης Στρατηγός, ο Κωνσταντίνος Ορφανός, ο Ανδρέας Κατσάμπας, και ο Χρήστος Ζουμπούλης είναι οι πρώτοι που μου έρχονται στο μυαλό. Τεράστια ονόματα στην ειδικότητά μας ο Martin Black, ο Jean Civatte, ο Robert Degos, ο Albert Klingman, ο Robert Baran, ο W.F. Lever, ο Herman Pinkus, ο Otto Braun-Falco, και ο William E. Parish.

## 6. Έχετε ενδιαφέροντα εκτός της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας;

Μου αρέσει ιδιαίτερα ο αθλητισμός, η μουσική, και η λογοτεχνία.

## 7. Τι θα συμβουλευάτε τους νεότερους Δερματολόγους-Αφροδισιολόγους;

- Να επικεντρώνονται στην πληρέστερη γνώση της Κλινικής Δερματολογίας που διευρύνεται συνεχώς. Δυστυχώς η ειδικότητά μας λησταιείται από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, αλλά και από μη ιατρούς, και σ' αυτό ίσως φέρουμε κι εμείς κάποια ευθύνη.
- Να μην «παραμελούν» την Αφροδισιολογία που κακώς αφαιρείται ακόμη και από τον τίτλο μας...

- Να παρακολουθούν τις εξελίξεις στην διαγνωστική και την θεραπευτική από συνέδρια και έγκυρα επιστημονικά περιοδικά.
- Να δίνουν χρόνο στους ασθενείς, λεπτομερείς οδηγίες, και τεκμηριωμένες απαντήσεις στις απορίες που εκφράζονται.

#### **8. Τι προσδοκάτε για την ελληνική Δερματολογία-Αφροδισιολογία;**

Η ελληνική Δερματολογία-Αφροδισιολογία εκπροσωπείται τα τελευταία χρόνια από συναδέλφους εξαιρετικά υψηλής ποιότητας με διεθνή αναγνώριση σε όλους τους τομείς της ειδικότητάς μας.

Έχοντας, λοιπόν, αυτούς ως πρότυπα και με τις δυνατότητες που δίνει σήμερα η τεχνολογία, ελπίζω στην συνεχή ποιοτική αναβάθμιση και εξύψωση του επιπέδου των Ελλήνων Δερματολόγων, ώστε να γίνει περισσότερο δυναμική η παρουσία μας σε όλο τον επιστημονικό κόσμο και, κυρίως, να παρέχουμε την καλύτερη δυνατή περίθαλψη στους ασθενείς μας.

# FREZYDERM

ΒΙΟΜΙΜΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ  
ΓΙΑ ΟΛΙΚΗ ΑΝΑΔΟΜΗΣΗ  
ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ



## Καθαρισμός

| ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ  
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗΣ ΚΑΙ  
ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗΣ

| ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΕΥΕΞΙΑ

| ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΡΥΠΑΝΣΗ

## Ενυδάτωση

| ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΤΩΝ 3  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ ΜΕ  
3 ΤΥΠΟΥΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

| ΠΕΠΤΙΔΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ  
ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

## Αντιγήρανση

| ΠΕΠΤΙΔΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ  
ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΝΕΟΤΗΤΑΣ

| ΠΕΠΤΙΔΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ  
ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ  
ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



# Ίδρυση και λειτουργία Ιατρείου Πρόληψης Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και Σεξουαλικής Υγείας

Βασίλειος Παπαρίζος, Ηλέκτρα Νικολαΐδου, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Α. Συγγρός»

## Establishing and operating sexually transmitted disease and sexual health clinics

Vasilios Paparizos, Hlektra Nikolaidou, Alexandros Stratigos

1st Department of Dermatology-Venereology, Andreas Sygros Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες παρατηρείται συνεχής αύξηση της συχνότητας της σύφιλης, της γονόρροιας και των άλλων Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, ενώ παράλληλα η HIV λοίμωξη εξακολουθεί να προσβάλλει μεγάλο αριθμό ατόμων.

Κατά συνέπεια, η πρόληψη, που αποκτά πλέον ιδιαίτερη βαρύτητα, οφείλει να υπερβεί την απλή, αλλά αναποτελεσματική προώθηση της χρήσης του προφυλακτικού. Οι σημερινές υπηρεσίες πρόληψης είναι πλέον πολυδιάστατες και εκτείνονται γενικότερα στην έννοια της σεξουαλικής υγείας.

Η χώρα μας υστερεί σε ανάλογες υπηρεσίες, και η ανεπάρκεια αυτή δεν μπορεί να καλυφθεί μόνον από τον ιδιωτικό τομέα.

Προτείνεται η ίδρυση και λειτουργία Ιατρείου Πρόληψης Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και Σεξουαλικής Υγείας στο Νοσοκομείο «Α. Συγγρός», που θα ενταχθεί στην καθημερινή λειτουργία του Νοσοκομείου.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, πρόληψη, σεξουαλική υγεία, HIV

### ABSTRACT

A continuous increase of cases of syphilis, gonorrhoea and other STIs has been noted for the past two decades, while HIV infection still affects a great number of people.

Prevention is, therefore, especially important and needs to transcend the simple yet inefficient promotion of condom use. Current prevention services are multidimensional and extend more generally towards the concept of Sexual Health.

Greece lacks such services. This gap can not be filled by the Private Sector alone.

Establishment and operation of a *Sexual Health and Prevention of Sexually Transmitted Infections Centre* is proposed, that will be included in everyday function of "A. Syggros" Hospital.

**KEYWORDS:** Sexual transmission diseases, prevention, sexual health, HIV



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα, η ιατρική κοινότητα βρέθηκε αντιμέτωπη με συνεχή άνοδο της συχνότητας των Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων (ΣΜΝ).<sup>1</sup> Η πραγματικότητα αυτή επανέφερε με ιδιαίτερη ένταση το ζήτημα της επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς, αλλά και της πρόληψης. Η αναγκαιότητα των προληπτικών παρεμβάσεων είχε ήδη γίνει σαφής από την εμφάνιση μιας ανίατης λοίμωξης, όπως του AIDS, από την δεκαετία του 1980. Ως ανταπόκριση στις σύγχρονες απαιτήσεις, υπηρεσίες πρόληψης ενσωματώνονται σε μονάδες Υγείας σε πολλές χώρες του κόσμου.

Στο πλαίσιο αυτό κρίνεται σκόπιμη η ίδρυση και λειτουργία ενός ιατρείου Πρόληψης Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και Σεξουαλικής Υγείας στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

## ΤΑ ΣΗΜΕΡΙΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ετήσια επίπτωση των ΣΜΝ την τελευταία δεκαετία βαίνει αυξητικά, τόσο διεθνώς, όσο και στη χώρα μας.<sup>2,3</sup>

Η τάση αυτή αφορά παλαιότερα, «κλασσικά» αφροδίσια όπως η σύφιλη και η γονόρροια, αλλά επίσης τις λοιμώξεις από χλαμύδια και μυκοπλάσματα, ενώ οι HPV λοιμώξεις και ο έρπης των γεννητικών οργάνων έχουν πάντοτε ευρύτατη διασπορά.

Στις αιτίες του φαινομένου περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων η μείωση του φόβου του AIDS λόγω της αποτελεσματικότητας της σύγχρονης αντιρετροϊκής θεραπείας, αλλά και οι κοινωνικές και ατομικές συνέπειες της οικονομικής κρίσης, η μετανάστευση κλπ.<sup>4,5</sup> Περαιτέρω, σημαντικός παράγοντας είναι η σημερινή ευχέρεια αναζήτησης ερωτικών συντρόφων με τη βοήθεια του διαδικτύου, των μέσων κοινωνικής δικτύωσης, των εφαρμογών της κινητής τηλεφωνίας κλπ.

Στο Νοσοκομείο «Α. Συγγρός» απευθύνεται μεγάλος αριθμός ατόμων που:

1. Πάσχουν από ΣΜΝ, λόγω της παράδοσης, της φήμης, της εξειδίκευσης και των δυνατοτήτων του Νοσοκομείου.
2. Πάσχουν από HIV λοίμωξη, λόγω της παρουσίας και λειτουργίας της Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων.
3. Άτομα που επιθυμούν να εξετασθούν προληπτικά για ΣΜΝ και HIV
4. Άτομα που επιθυμούν πληροφορίες και συμβουλές για τα ΣΜΝ και την προφύλαξη από αυτά και
5. Εκδιδόμενα άτομα για τον τακτικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο.

Σημειώνεται ότι σύμφωνα με τον νόμο, ο έλεγχος των εκδιδόμενων ατόμων για ΣΜΝ πρέπει να διεξάγεται κάθε 15 ημέρες σε ιδιωτικά ιατρεία ή δωρεάν σε δημόσια νοσοκομεία.<sup>6</sup> Όπως είναι ευνόητο, η μέγιστη πλειοψηφία των ατόμων αυτών προτιμά να εξετάζεται στις δημόσιες δομές και κυρίως σε νοσοκομεία αφροδισίων και δερματικών νόσων.

6. Εκτός αυτών, πολλαπλασιάζονται καθημερινά τα άτομα που προσέρχονται ζητώντας προφυλακτική θεραπεία έναντι της HIV λοίμωξης, μετά από πιθανή έκθεση σε HIV, είτε μετά από «ατύχημα» κατά τη σεξουαλική επαφή (ρήξη προφυλακτικού, απροφύλακτη επαφή, βιασμός), είτε μετά από επαγγελματικό ατύχημα σε επαγγελματία υγείας (τραυματισμός με βελόνα, χειρουργικά ή άλλα εργαλεία κ.λπ.).

Στις συνθήκες αυτές, η έναρξη της λειτουργίας ενός ιατρείου για την πρόληψη και την σεξουαλική υγεία θα αποτελέσει σημαντική προσφορά προς την κοινότητα, αλλά και υπογράμμιση της σημασίας του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός», και γενικότερα της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, ως βασικού πυλώνα της Δημόσιας Υγείας.

## ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΕΙΟΥ

Το ιατρείο αυτό, μεταξύ άλλων, μπορεί να καταστήσει μετόχους στην ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των ΣΜΝ όλους τους γιατρούς του νοσοκομείου και περαιτέρω, να συμβάλλει ουσιαστικά στην εκπαίδευση των ειδικευόμενων σε σχετικά ζητήματα.

Μπορεί επίσης να αξιοποιηθεί επιστημονικά, με την διεξαγωγή ερευνητικών πρωτοκόλλων, επιδημιολογικών μελετών κ.λπ.

Σημειώνεται ότι αντίστοιχη, ολοκληρωμένη υπηρεσία δεν υπάρχει σήμερα πουθενά στην Ελλάδα, και το «Α. Συγγρός» μπορεί να γίνει πρωτοπόρο και στον τομέα αυτόν.

Σε πολλές χώρες της Ευρώπης και στις ΗΠΑ, λειτουργούν πολυάριθμες υπηρεσίες σεξουαλικής υγείας, με προσανατολισμό προς άτομα νεανικής ηλικίας και αντικείμενα την παροχή συμβουλών, την ενημέρωση για την αντισύλληψη και τη διενέργεια προληπτικών εργαστηριακών ελέγχων.<sup>7</sup>

Στη χώρα μας, υπηρεσίες σεξουαλικής υγείας προσφέρει μόνον το αντίστοιχο κέντρο του ΕΟΔΥ, στεγαζόμενο στην «Πολυκλινική» Αθήνας. Το κέντρο αυτό διενεργεί ανώνυμους – δωρεάν ελέγχους για ΣΜΝ με

rapid tests και ασκεί συμβουλευτική στα άτομα που ενδιαφέρονται. Υπάρχουν επίσης ιδιωτικά κέντρα, που στελεχώνονται κυρίως από ψυχολόγους. Όμως, ούτε το κέντρο του ΕΟΔΥ, ούτε τα ιδιωτικά μπορούν να παρέχουν ολοκληρωμένη, πλήρη αντιμετώπιση των ΣΜΝ, περιλαμβανομένων των απαιτούμενων ειδικών εξετάσεων, της θεραπείας και της παρακολούθησης.

Οι αρμοδιότητες του ιατρείου πρόληψης μπορεί να είναι:

1. Αντιμετώπιση των περιπτώσεων προφυλακτικής αντι-HIV θεραπείας μετά από έκθεση (Post Exposure Prophylaxis, PEP), πράγμα που απαιτεί συζήτηση, λήψη ιστορικού, διενέργεια εξετάσεων, χορήγηση φαρμάκων, συμβουλευτική, ραντεβού για επανεξέταση, follow-up κλπ. Η Post Exposure Prophylaxis χορηγείται από εικοσαετίας τουλάχιστον και στη χώρα μας, βάσει κατευθυντήριων οδηγιών.<sup>8</sup>
2. Παροχή προφυλακτικής θεραπείας έναντι άλλων ΣΜΝ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε αντίστοιχες περιπτώσεις έκθεσης.
3. Το αμέσως προσεχές μέλλον, χειρισμός περιπτώσεων χορήγησης προφυλακτικής θεραπείας πριν από έκθεση σε HIV (Pre Exposure Prophylaxis, PrEP). Υπενθυμίζεται ότι η PrEP έχει ήδη εγκριθεί από το CDC, τον Π.Ο.Υ. αλλά και τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (2012).<sup>9,10</sup> Οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες έχουν αρχίσει να τη χορηγούν από το 2012, ενώ στη χώρα μας ψηφίστηκε σχετική νομοθεσία από τη Βουλή στις 29/9/2022 και αναμένεται να αρχίσει σύντομα η εφαρμογή της. Η PrEP αφορά άτομα που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να μετριάσουν την επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά τους, με αποτέλεσμα την πολύ πιθανή έκθεση σε HIV και άλλα ΣΜΝ. Απαιτεί μακρά και συχνή παρακολούθηση για την χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων, τακτικούς εργαστηριακούς ελέγχους για έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της μακροχρόνιας τοξικότητας των φαρμάκων, αλλά και για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των άλλων ΣΜΝ.
4. Παροχή συμβουλών και διευκρινίσεων σε ασθενείς που το επιθυμούν, ή σε ασθενείς που θα παραπέμπονται, αν κριθεί σκόπιμο, από ιδιωτικά ιατρεία, από τα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου και από το Ιατρείο ΣΜΝ (Ιατρείο 10)
5. Ολοκληρωμένη αντιμετώπιση θυμάτων βιασμού, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός», και συχνότερα στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων προσέρχονται συχνά θύματα βιασμού αναζητώντας ιατρικές υπηρεσίες πρόληψης HIV και ΣΜΝ. Επειδή πολλά από τα θύ-

ματα βιασμού είναι μετανάστες (συνηθέστερα γυναίκες) στερούμενα νομιμοποιητικών εγγράφων, αποφεύγουν την προσφυγή στην αστυνομία ή σε ιατροδικαστή,

6. Προώθηση – συνταγογράφηση εμβολιασμών έναντι ΣΜΝ (επί του παρόντος για HPV και για ηπατίτιδα Β)
7. Βοήθεια σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΜΝ για την ενημέρωση των ερωτικών τους συντρόφων, αναλόγως νοσήματος (παραπομπή από άλλα ιατρεία, του νοσοκομείου ή ιδιωτικά)
8. Συμβουλευτική – ψυχολογική υποστήριξη σε ασθενείς με ΣΜΝ που το επιθυμούν ή παραπέμπονται από τα άλλα ιατρεία
9. Αναζήτηση, διεκδίκηση και διεξαγωγή ερευνητικών ή άλλων προγραμμάτων πρόληψης, με χρηματοδότηση από οργανισμούς, ιδρύματα, εταιρείες ή ΕΣΠΑ (πεδίο ενδιαφέροντος: Δημόσια Υγεία)

## ΣΤΕΛΕΧΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ

Το Ιατρείο Πρόληψης μπορεί να στελεχώνεται, όπως και τα υπόλοιπα εξωτερικά ιατρεία:

- A) από Δερματολόγους-Αφροδισιολόγους, όπως όλα τα άλλα εξωτερικά ιατρεία
- B) από τα στελέχη του Συμβουλευτικού Σταθμού του ΕΟΔΥ, είτε με καθημερινή συμμετοχή ενός από τους ψυχολόγους στο Ιατρείο Πρόληψης, είτε μετά από επίκληση του Ιατρείου (ψυχολογική υποστήριξη, συμβουλευτική)
- Γ) από τις Επισκέπτριες Υγείας (κυρίως: εμβολιασμοί, ενημέρωση σεξουαλικών συντρόφων)

Το Ιατρείο Πρόληψης θα διεξάγεται καθημερινά, όπως όλα τα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου. Η προσέλευση των ασθενών θα γίνεται κατόπιν ραντεβού, ή εκτάκτως, όταν αυτό είναι απαραίτητο (προφυλακτική αντι-HIV θεραπεία μετά από έκθεση, θύματα βιασμού)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Όπως είναι γνωστό σε όλους τους δερματολόγους-αφροδισιολόγους, ένα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενο Νόσημα είναι κάτι περισσότερο από μια απλή λοίμωξη, για την οποία ισχύει το απλό σχήμα «συμπτώματα-εξετάσεις-διάγνωση-θεραπεία». Ένα ΣΜΝ έχει σημαντικές επιπτώσεις στον ασθενή, στους ερωτικούς του συντρόφους και συχνά, στο γενικότερο περιβάλλον του. Οι επιπτώσεις του δε στον ασθενή δεν είναι



μόνον οι βιολογικές, αλλά και ψυχολογικές, και κοινωνικές και πολλές φορές και οικογενειακές. Έτσι, το ζήτημα της πρόληψης και της σεξουαλικής υγείας αφορά όχι μόνον τους ασθενείς, αλλά και ολόκληρη την κοινωνία.

Η πρόσφατη επιδημία του covid-19 αντιμετωπίστηκε, μεταξύ άλλων, με τον μαζικό υποχρεωτικό εμβολιασμό και την καθολική χρήση μάσκας. Για τα περισσότερα ΣΜΝ όμως δεν υπάρχει εμβόλιο, ενώ η πρόληψη του προφυλακτικού ως μέσου προστασίας είχε μόνον πτωχά και προσωρινά αποτελέσματα, επί όσο διήρκεσε ο φόβος του AIDS.

Κατά συνέπεια, η σύγχρονη αντιμετώπιση των ΣΜΝ πρέπει να είναι πολυδιάστατη και η πρόληψη καθημερινή μέριμνα και όχι εξαρτώμενη από περιστασιακές ενημερωτικές εκστρατείες.

Έτσι το ιατρείο πρόληψης ΣΜΝ και σεξουαλικής υγείας έχει ήδη ευρύ φάσμα αντικειμένων να υπηρετήσει. Οι αρμοδιότητες και τα καθήκοντά του θα μεταβάλλονται ή θα διευρύνονται στην πορεία, αναλόγως των εκάστοτε συνθηκών και αναγκών.

Αν γίνει όμως το πρώτο βήμα, τα επόμενα θα είναι ευκολότερα!

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williamson DA, Chen MY. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):2023-2032. doi: 10.1056/NEJMr1907194
2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2019>
3. [https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/02/epid\\_epit\\_smn\\_2021.pdf](https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/02/epid_epit_smn_2021.pdf)
4. Holmes WC, Pace JL. HIV-seropositive individuals' optimistic beliefs about prognosis and relation to medication and safe sex adherence. *J Gen Intern Med.* 2002 Sep; 17(9):677-83. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.00746.x.
5. Sánchez-Torres M, Espadafor-López B, Llaverro-Molino I, Álvarez-Serrano MA, García-García I, Hueso-Montoro C, et al. Sexually Transmitted Infections in 2000-2018 in a Specialised Centre: Comparison between Pre-Crisis, Crisis, and Post-Crisis Period. *J Clin Med.* 2023 Aug 12;12(16):5254. doi: 10.3390/jcm12165254.
6. Υπουργική Απόφαση Β1/οικ.661/2000 - ΦΕΚ Β-198/22-2-2000
7. <https://www.cdc.gov/healthyyouth/whatworks/what-works-sexual-health-services.htm>
8. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/05/hiv-aidskat-odigies-pep-20220510.pdf>. Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής (Post Exposure Prophylaxis - PEP) σε ενήλικες και εφήβους, μετά από πιθανή έκθεση στον HIV. ΕΟΔΥ, 2022
9. CDC. Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR* 2011; 60(03): 65-68
10. World Health Organization. Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects. WHO, July 2012

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Βασίλειος Παπαρίζος**  
vpararizos@yahoo.gr



## Η Ριτουξιμάμπη στη θεραπεία της πέμφιγας. Σύγχρονη αναφορά

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

Νοσοκομείο αφροδισίων και δερματικών νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

## Rituximab in pemphigus treatment. A contemporary report

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

“Andreas Syngros” Hospital of Venereal & Dermatological Diseases, Athens, Greece.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως πέμφιγα αναφέρεται μία ετερογενής ομάδα αυτοάνοσων πομφολυγοδών νοσημάτων που επηρεάζουν το δέρμα και τους βλεννογόνους. Ο κύριος παθογενετικός της μηχανισμός είναι η απώλεια της σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων της επιδερμίδας, ένα φαινόμενο που ονομάζεται ακανθόλυση. Προκαλείται από αυτοαντισώματα τα οποία στοχεύουν πολλαπλά προσκολλητικά μόρια της επιδερμίδας. Ως θεραπεία της πέμφιγας, έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προσφέροντας σημαντική βελτίωση τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στην πρόγνωση της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, η Ριτουξιμάμπη, ένα αντι – CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα έχει εγκριθεί ως θεραπεία της πέμφιγας. Με βασικό της μηχανισμό την εξάντληση των Β-κυττάρων, η ριτουξιμάμπη επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά ύφεσης της νόσου, μεγαλύτερης διάρκειας ανταποκρίσεις και ελάττωση των αναγκών για κορτικοστεροειδή. Σε αυτή την ανασκόπηση, παραθέτουμε τους βασικούς μηχανισμούς δράσης της Ριτουξιμάμπης, και το ρόλο της στη θεραπευτική της πέμφιγας.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Δεσμογλεΐνες, Πέμφιγα, Ριτουξιμάμπη, CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα

### ABSTRACT

Pemphigus refers to a family of autoimmune blistering diseases, which affect mucocutaneous membranes. The main pathogenetic mechanism of pemphigus is the loss of epidermal cell-cell adhesion, known as acantholysis. It is caused by autoantibodies targeting various adhesion molecules in the epidermis. Glucocorticoids and other immunosuppressants have been largely used for the treatment of pemphigus and have offered serious improvement of symptoms and prognosis of these patients. The anti – CD20 monoclonal antibody Rituximab has been implemented for pemphigus treatment in the recent years. With B-cell exhaustion as its main mechanism of action, rituximab has been shown to achieve higher disease remission rates, longer responses and reduced corticosteroid needs. Herein we review the mechanisms of action of rituximab and its role in pemphigus therapeutics.

**KEYWORDS:** Desmoglein, Pemphigus, Rituximab, CD20 monoclonal antibodies

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πέμφιγα περιλαμβάνει μία ετερογενή ομάδα αυτοάνοσων χρόνιων πομφολυγδών νοσημάτων που προσβάλλουν το δέρμα και τους βλεννογόνους<sup>1</sup>. Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από την παρουσία IgG αυτοαντισωμάτων που στρέφονται ενάντια της διακυτταρικής ουσίας που συνδέει τα κύτταρα της επιδερμίδας μεταξύ τους δια των δεσμοσωματιών. Αυτό οδηγεί σε απώλεια της ομαλής προσκόλλησης των επιδερμικών κυττάρων μεταξύ τους, ένα φαινόμενο που ονομάζεται ακανθόλυση<sup>2</sup>. Η πέμφιγα μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις κύριες μορφές. Την κοινή πέμφιγα (PV), τη φυλλώδη πέμφιγα (PF) και την παρανεοπλασματική πέμφιγα (PNP)<sup>3</sup>.

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων είτε εναντίον της διακυτταρικής ουσίας των κυττάρων είτε εναντίον πρωτεϊνών των δεσμοσωματιών έχει ως αποτέλεσμα τη λύση μεταξύ των κυττάρων της επιδερμίδας. Αυτοαντισώματα έναντι της δεσμογλεΐνης 3 (Dsg3) και 1 (Dsg1) ανευρίσκονται κυρίως στην PV<sup>4</sup>. Η PF χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι της Dsg1<sup>5</sup>. Επιπροσθέτως, στην PV έχει περιγραφεί και η παρουσία άλλων αυτοαντισωμάτων που δεν στοχεύουν τις δεσμογλεΐνες αλλά άλλους στόχους όπως τον άλφα-9 υποδοχέα ακετυλοχολίνης ή ποικίλους μιτοχονδριακούς νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς<sup>6</sup>. Ως προς την παρανεοπλασματική πέμφιγα, έχει αναγνωρισθεί μία πληθώρα εμπλεκόμενων αυτοαντισωμάτων πέρα από αυτά έναντι των δεσμογλεΐνών, όπως έναντι της πλακοφιλίνης, της δεσμοκολίνης και άλλων<sup>7</sup>. Μία εξαιρετικά σπάνια μορφή πέμφιγας αποτελεί η IgA πέμφιγα όπου και ανευρίσκονται IgA και όχι IgG αυτοαντισώματα έναντι επιδερμικών αντιγόνων<sup>8</sup>.

Λόγω διαφορετικής έκφρασης των αυτοαντιγόνων της Dsg1 και Dsg3 της πέμφιγας στο κερατινοποιημένο και μη κερατινοποιημένο επιθήλιο, η επιδερμίδα και οι βλεννογόνοι προσβάλλονται ποικιλοτρόπως από τα IgG αυτοαντισώματα έναντι των δεσμογλεΐνών. Τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους, η έκφραση δεσμογλεΐνης ποικίλει: Η Dsg1 εκφράζεται σε ολόκληρη την επιδερμίδα αλλά πιο ισχυρά στα επιφανειακά της στρώματα. Η Dsg3 εκφράζεται στα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας. Αντιθέτως, στους βλεννογόνους και τα δύο είδη δεσμογλεΐνης εκφράζονται στο σύνολο του πλακώδους επιθηλίου αλλά η έκφραση Dsg3 είναι σημαντικά υψηλότερη<sup>9</sup>. Έτσι, η παρουσία

IgG αντι - Dsg1 αυτοαντισωμάτων οδηγεί σε επιφανειακές πομφόλυγες μόνο στο δέρμα, όπως στην φυλλώδη πέμφιγα, καθώς η παρουσία Dsg3 εξισορροπεί την απώλεια Dsg1. Σε αντίθεση, τα αντι- Dsg3 αυτοαντισώματα οδηγούν σε διαταραχή στην προσκόλληση των κυττάρων στους βλεννογόνους λόγω της χαμηλής έκφρασης Dsg1 που δεν επαρκεί για να αντιστρέψει την απώλεια της προσκόλλησης που προκαλείται από την Dsg3. Όταν και οι δύο τύποι αυτοαντισωμάτων είναι παρόντες, προσβάλλονται τόσο η επιδερμίδα όσο και οι βλεννογόνοι. Σημειώνεται ότι οι σημαντικότεροι στόχοι των αντισωμάτων είναι οι εξωκυττάρια περιοχές της δεσμογλεΐνης<sup>10</sup>.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της πέμφιγας μέχρι προσφάτως περιελάμβανε τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών κυρίως της πρεδνιζολόνης ως μονοθεραπεία, ή αυτής σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινολάτη<sup>11</sup>. Οι παράγοντες αυτοί παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη συντήρηση της οφειλόμενης στα κορτικοστεροειδή ανταπόκρισης και ελαττώνουν την ανάγκη για χορήγηση στεροειδών σε υψηλές δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα<sup>12</sup>. Και άλλοι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της πέμφιγας, σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Τέτοιοι είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη, η δαψόνη και η κυκλοσπορίνη<sup>13</sup>. Τα τελευταία χρόνια, κύρια θεραπεία θεωρείται το μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη, που προτείνεται -με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες- ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη πέμφιγα ή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή<sup>14,15</sup>.

## Ριτουξιμάμπη

Η Ριτουξιμάμπη είναι ένα χημειοκλωνικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου επιφανείας CD20. Αποτελείται από ένα ανθρώπινο Fc κλάσμα και μια μεταβλητή περιοχή μυός η οποία αποτελεί την περιοχή σύνδεσης με το CD20<sup>16</sup>. Η Ριτουξιμάμπη είχε αρχικά ένδειξη για τη θεραπεία των λεμφωμάτων από Β κύτταρα, ωστόσο χρησιμοποιείται πλέον σε μία σειρά αυτοάνοσων παθήσεων, ενώ έχει λάβει έγκριση ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την πέμφιγα<sup>17,18</sup>. Ο στόχος της Ριτουξιμάμπης, το CD20 αντιγόνο επιφανείας, είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας ο οποίος εκφράζεται σε ποικίλα εξελικτικά στάδια του Β κυττάρου

από το πρόδρομο Β κύτταρο έως το ώριμο Β λεμφοκύτταρο. Ωστόσο, το λεμφικό προγονικό κύτταρο και τα πλασματοκύτταρα δεν τον εκφράζουν<sup>19</sup>. Πιθανότατα, δρα ως δίαυλος ασβεστίου που ρυθμίζει την ενδοκυττάρια εισροή ασβεστίου μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της ενδοκυττάριας περιοχής και του ενεργοποιημένου υποδοχέα<sup>20</sup>. Η Ριτουξιμάμπη συνδέεται δίπλα στην εξωκυττάρια μεγάλη αγκύλη του CD20 προκαλώντας την εξάντληση των Β κυττάρων με τουλάχιστον 4 διαφορετικούς μηχανισμούς: (i) άμεση πρόκληση του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που εξαρτάται από την ενεργοποίηση των κασπασών και την συμμετοχή ενδοκυττάριας μορίων όπως Src kinases, p38 MAPK, και NFκB<sup>21</sup>. (ii) κυτταροτοξικότητα σχετιζόμενη με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος όταν το C1 συνδέεται με κύτταρα στα οποία έχει προηγηθεί η δράση της ριτουξιμάμπης πυροδοτώντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τον σχηματισμό του MAC (membrane attack complex), με αποτέλεσμα την λύση του κυττάρου<sup>22</sup>. (iii) κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα κατά την οποία ενεργοποιούνται τα φυσικά φονικά κύτταρα μέσω του Fc κλάσματος της ριτουξιμάμπης στον υποδοχέα FcRII: Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τα φυσικά φονικά κύτταρα να απελευθερώσουν κυτταροτοξικούς διαμεσολαβητές οι οποίοι ακολούθως προκαλούν κυτταρικό θάνατο του λεμφοκυττάρου στόχου μέσω της δράσης κασπασών<sup>23</sup>. (iv) φαγοκυττάρωση εξαρτώμενη από αντίσωμα κατά την οποία ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα συνδέονται με τα Β κύτταρα, κατόπιν οψωνιοποίησης της ριτουξιμάμπης, μέσω του Fcγ υποδοχέα<sup>22</sup>.

Η Ριτουξιμάμπη αποτελεί μία ισχυρά αποτελεσματική θεραπεία της πέμφιγας. Μέσω της εξάντλησης των Β κυττάρων, οδηγεί σε αξιοσημείωτη ελάττωση των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων έναντι των δεσμογλεινών και δεδομένου του γνωστού παθογενετικού τους ρόλου οδηγεί σε σημαντική υποχώρηση των βλαβών<sup>24</sup>. Παρόλα αυτά υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η Ριτουξιμάμπη επιδρά στην τροποποίηση τόσο της ενδογενούς όσο και επίκτητης ανοσιακής λειτουργίας στην πέμφιγα, εξηγώντας έτσι το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις η ύφεση της νόσου διαρκεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την επανεμφάνιση Β κυττάρων στο αίμα των ασθενών αυτών<sup>25</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Ριτουξιμάμπη παράλληλα με τη δραστική μείωση των παθογόνων αυτοαντισωμάτων προκαλεί ελάττωση της συνολικής IgM ορού χωρίς να επηρεάζει την ολική IgG ορού, υποδεικνύοντας έτσι ότι οι πλασμαβλάστες που σχετίζονται με την παραγωγή αντισωμάτων έναντι μι-

κροβίων δεν επηρεάζονται<sup>26</sup>. Σε πρόσφατη δημοσίευση φάνηκε ότι σε ασθενείς με PV, η Ριτουξιμάμπη προκαλεί αύξηση του παράγοντα ενεργοποίησης των Β κυττάρων, ελαττώνοντας παράλληλα τα επίπεδα των παθογόνων αντισωμάτων και αυξάνοντας τον τίτλο των IgG αντισωμάτων έναντι του Epstein Barr και του ιού της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα. Έτσι η αύξηση του παράγοντα ενεργοποίησης των Β κυττάρων φαίνεται να ασκεί διεγερτικό ρόλο στους πλασμαβλάστες<sup>27</sup>. Προσφάτως, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι ενώ σε ασθενείς με αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα που λάμβαναν ριτουξιμάμπη, φάνηκε να ελαττώνονται τα κυκλοφορούντα Β κύτταρα μνήμης έναντι του ιού της γρίπης συγκριτικά με υγιείς συμμετέχοντες, ωστόσο οι ασθενείς είχαν συγκρίσιμη απάντηση στον εμβολιασμό, αποδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη ενός πληθυσμού Β κυττάρων μνήμης, που πιθανότατα βρίσκεται στον λεμφικό ιστό, ο οποίος δεν εξαντλείται από τη δράση της ριτουξιμάμπης<sup>28</sup>. Οι ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση παρουσιάζουν επίσης αυξημένο αριθμό ρυθμιστικών Β κυττάρων που παράγουν ιντερλευκίνη 10 και απουσία Dsg3- IgG θετικών Β κυττάρων. Όλα τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν ότι η Ριτουξιμάμπη προκαλεί μία πλήρη αναδιαμόρφωση των λειτουργιών του Β κυττάρου στην πέμφιγα, ενισχύοντας την πρώιμη εμφάνιση άωρων και αντιφλεγμονωδών ρυθμιστικών Β κυττάρων, και όψιμη επανεμφάνιση ειδικών για τη δεσμογλεινίνη Β κυττάρων μνήμης, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην υποτροπή της νόσου<sup>25</sup>.

Οι Eming και συνεργάτες δημοσίευσαν ότι πέρα από την πολύπλευρη επίδρασή της στα Β κύτταρα η Ριτουξιμάμπη αναστέλλει τα αυτοαντιδρώντα Τ βοηθητικά 1 και 2 κύτταρα παρεμβαίνοντας στην αλληλεπίδραση μεταξύ Τ και Β κυττάρων, κατά την οποία τα ειδικά για τις δεσμογλεινίνες Β κύτταρα συμπεριφέρονται ως αντιγονοπαρουσιαστικά. Η ελάττωση των λειτουργιών των Τ βοηθητικών κυττάρων 1 και 2 εμφανίστηκε νωρίς μετά τη θεραπεία με Ριτουξιμάμπη και διήρκεσε για περίπου 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε αναστολή των ειδικών για τη δεσμογλεινίνη ρυθμιστικών Τ κυττάρων, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της περιφερικής ανοχής, έναντι των αντιγόνων δεσμογλεινίνης<sup>29</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί και σε άλλη μελέτη επιβεβαιώνοντας ότι η Ριτουξιμάμπη επηρεάζει κυρίως την αυτοαντίδραση παρά τη συνολική λειτουργία των Τ κυττάρων στην Πέμφιγα<sup>30</sup>.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ριτουξιμάμπης είναι οι λοιμώξεις και οι παρενέργειες που

σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, ενώ οι μεμονωμένες χορηγήσεις ριτουξιμάμπης ενδέχεται να μην επηρεάσουν σημαντικά τις ανοσιακές αποκρίσεις μνήμης έναντι παθογόνων με τα οποία έχει έρθει σε επαφή ο ξενιστής στο παρελθόν<sup>28</sup>, οι ασθενείς εμφανίζουν ελαττωματική ανοσιακή απάντηση έναντι νέων παθογόνων και έχουν αναφερθεί σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, μετά από χορήγηση του φαρμάκου<sup>31,32</sup>. Επιπλέον, ενδέχεται να εμφανιστούν ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως από κυτταρομεγαλοϊό και *Pneumocystis jirovecii*<sup>33,34</sup>. Για την τελευταία, δεν είναι σαφές εάν αυτή η ομάδα ασθενών χρειάζεται να λαμβάνει προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή<sup>35</sup>. Ακόμη, η πιθανότητα αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β ή C ή φυματίωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν<sup>36,37</sup>. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση περιλαμβάνουν την αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I, την αναφυλαξία και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών<sup>38,39</sup>, αν και το τελευταίο δεν έχει αναφερθεί ποτέ σε ασθενείς με πέμφιγα<sup>40</sup>. Πιθανές καθυστερημένες αντιδράσεις, αποτελούν το σύνδρομο υπερευαισθησίας τύπου III, η αγγειίτιδα και το σύνδρομο Steven Johnson<sup>41</sup>. Παραδόξως, έχουν περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά έξαρσης της πέμφιγας μετά από χορήγηση ριτουξιμάμπης. Σε μία περίπτωση, αυτή η παράδοξη έξαρση συνοδεύτηκε από αυξημένη συγκέντρωση αντι-Dsg3 IgG αυτοαντισωμάτων<sup>42</sup>. Σε κάθε περίπτωση, η έξαρση αυτή προέβλεπε την αποτυχία της θεραπείας. Κάποιοι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν αυξημένη απελευθέρωση κυτταροκινών από αποπτωτικά Β-κύτταρα, άμεση εξάντληση ρυθμιστικών Β-κυττάρων ή παροδική ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων ύστερα από την αλληλεπίδραση ριτουξιμάμπης – CD20<sup>40,42</sup>.

Η ιδανική δοσολογία της ριτουξιμάμπης στην πέμφιγα δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται δύο πρωτόκολλα. Το πρωτόκολλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που αποτελείται από δύο εγχύσεις 1000mg με απόσταση δύο εβδομάδων και το πρωτόκολλο του λεμφώματος, δηλαδή τέσσερις εβδομαδιαίες εγχύσεις των 375mg/m<sup>2</sup>. Προς το παρόν δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τα δύο πρωτόκολλα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους. Από την άλλη, τα σχήματα υψηλών δόσεων προτιμώνται αυτών με χαμηλές δόσεις λόγω μεγαλύτερης διάρκειας ανταποκρίσεων<sup>24</sup>. Πρόσφατα, ανακοινώθηκε επιτυχής ύφεση της νόσου σε ασθενή που έλαβε εξαιρετικά χαμηλή δόση ριτουξιμάμπης (μία έγχυση των 200mg), με εμμένουσα εξάντληση των Β-κυττάρων ύστερα από έξι μήνες πα-

ρακολούθησης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω μελέτης και άλλων παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης, στην προσπάθεια εξατομίκευσης των θεραπευτικών σχημάτων και βελτιστοποίησης της ασφάλειας του φαρμάκου<sup>43</sup>.

### Η Ριτουξιμάμπη στην κοινή και τη φυλλώδη πέμφιγα

Η ριτουξιμάμπη φάνηκε αρχικά να είναι αποτελεσματική στην ανθεκτική στις καθιερωμένες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες πέμφιγα. Μία σειρά περιστατικών που δημοσιεύτηκε το 2006 έδειξε την επίτευξη πλήρους κλινικής ύφεσης σε 9 από τους 11 ασθενείς με ανθεκτική πέμφιγα ακολουθώντας ένα συνδυαστικό πρωτόκολλο χορήγησης ανοσοσφαιρίνης και 10 εγχύσεων ριτουξιμάμπης σε μία περίοδο έξι μηνών. Έπειτα από παρακολούθηση 10 ετών οι περισσότεροι ασθενείς φάνηκε να διατηρούν την κλινική ανταπόκριση<sup>44</sup>. Οι Joly και συν. παρουσίασαν μεγάλης διάρκειας κλινικές ανταποκρίσεις και σημαντικό περιορισμό της ανάγκης για κορτικοστεροειδή στο 86% από 21 ασθενείς με ανθεκτική πέμφιγα, ύστερα από έναν μόνο κύκλο ριτουξιμάμπης<sup>45</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί από μία σειρά 42 ασθενών από τους Cianchini και συν. Παρατήρησαν επιπλέον, ότι μία αναμνηστική δόση των 500mg ήταν εκ νέου αποτελεσματική στους ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από αρχικό έλεγχο της νόσου<sup>46</sup>. Σε μία μελέτη 136 ασθενών με ανθεκτική πέμφιγα η οποία πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις Ευρωπαϊκές χώρες, καταγράφηκε ποσοστό ανταπόκρισης 95% με τα δύο τρίτα των σθενών να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου<sup>47</sup>. Παρομοίως, ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυσεις υπολογίζουν το ποσοστό πλήρων υφέσεων στο 76–90% των ασθενών και σε διάμεσο χρονικό διάστημα περίπου έξι μηνών. Η μέση διάρκεια ύφεσης εκτείνεται από 15 έως 17 μήνες αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών διατηρεί την ύφεση και εκτός θεραπείας<sup>32,40</sup>. Η χρήση της ριτουξιμάμπης νωρίς στη διαδρομή της νόσου συνδυάστηκε σε δύο μελέτες με σημαντικά καλύτερες και μεγαλύτερες σε διάρκεια κλινικές ανταποκρίσεις<sup>25,48</sup>. Αυτές οι πρώιμες παρατηρήσεις οδήγησαν τους ερευνητές να εξετάσουν το πιθανό όφελος της ριτουξιμάμπης ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την πέμφιγα. Πράγματι, η χορήγηση ριτουξιμάμπης στην πρώτη γραμμή θεραπείας για την πέμφιγα σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνη, φάνηκε να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με αντενδείξεις χορήγησης συστηματικών στεροειδών<sup>49,50</sup>. Το 2017 πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη προοπτική τυ-

χαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε τη χορήγηση ριτουξιμάμπης σε συνδυασμό με ένα βραχύ σχήμα πρεδνιζόνης έναντι μονοθεραπείας με πρεδνιζόνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη πέμφιγα. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά πλήρων υφέσεων για τους ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη, οδηγώντας σε δραστική ελάττωση της συνολικής δόσης στεροειδών και μειώνοντας σημαντικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, η επαναχορήγηση μίας δόσης 500mg ριτουξιμάμπης μετά από 12 και 18 μήνες φάνηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική και καλά ανεκτή, επιτυγχάνοντας κλινικές ανταποκρίσεις μακράς διάρκειας. Είναι ενδιαφέρον, ότι ακόμη και ασθενείς με φυλλώδη πέμφιγα, όπου τα ποσοστά ύφεσης με χρήση ριτουξιμάμπης ανέρχονται κοντά στο 50% στην ανθεκτική νόσο εμφανίζουν σημαντικές ανταποκρίσεις όταν λαμβάνουν ριτουξιμάμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής<sup>14</sup>. Συνοψίζοντας, ενώ αρχικά η ριτουξιμάμπη είχε προταθεί ως τρίτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ανεπαρκή έλεγχο της νόσου μετά από καθιερωμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μία σειρά μελετών έχει καταστήσει σαφές ότι οι ασθενείς ωφελούνται ιδιαίτερα από την πρώιμη θεραπεία με ριτουξιμάμπη τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα αλλά και ως προς την ασφάλεια. Αυτά τα δεδομένα έχουν οδηγήσει στην καθιέρωση της ριτουξιμάμπης σαν πρώτης επολογής θεραπεία για την νεοδιαγνωσμένη πέμφιγα σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες<sup>51,52</sup>.

### Η Ριτουξιμάμπη στην παρανεοπλασματική πέμφιγα

Η παρανεοπλασματική πέμφιγα εμφανίζεται δευτερογενώς, συνήθως σε ασθενείς με νεοπλάσματα των Β-κυττάρων, όπου η ριτουξιμάμπη φαίνεται να είναι λογική επιλογή στοχεύοντας τόσο τα αυτοαντιδρώντα όσο και τα κακοήθη Β-κύτταρα<sup>53</sup>. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει δημοσιευτεί μία πληθώρα περιστατικών όπου δείχνουν αξιοσημείωτες ανταποκρίσεις της παρανεοπλασματικής πέμφιγας με τη χρήση της ριτουξιμάμπης, τόσο ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή χημειοθεραπεία<sup>54,55</sup>. Παρόλα αυτά η αποτελεσματικότητα της στην παρανεοπλασματική πέμφιγα είναι σαφώς λιγότερο αποδεδειγμένη σχετικά με την κοινή ή τη φυλλώδη πέμφιγα. Σημειώνεται ότι οι βλεννογονικές βλάβες έχει φανεί να είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στη ριτουξιμάμπη<sup>56</sup>. Επιπροσθέτως, κάποιοι ερευνητές έχουν το-

νίσει ότι ενδέχεται η θεραπεία με ριτουξιμάμπη για την υποκείμενη κακοήθεια, να πυροδοτήσει κατά παράδοξο τρόπο την παρανεοπλασματική πέμφιγα<sup>57</sup>. Στην PNP συνδυάζονται κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της PV και του πολύμορφου ερυθήματος, αντανακλώντας την μικτή αντίδραση τόσο των Β- όσο και των Τ- κυττάρων έναντι επιδερμικών αυτοαντιγόνων. Ενώ ελαττώνει την αυτοαντιδραστικότητα των Β-κυττάρων, η ριτουξιμάμπη ίσως είναι μη αποτελεσματική στην αντιμετώπιση δευτερογενών κλινικών εκδηλώσεων λόγω ενεργοποίησης αυτοαντιδρώντων Τ-κυττάρων. Πράγματι, η χρήση της Ριτουξιμάμπης ως θεραπείας της υποκείμενης κακοήθειας, ίσως οδηγήσει σε υπερεκτίμηση διάγνωσης PNP σε ασθενείς που παρουσιάζουν πολύμορφο ερύθημα ή βλάβες που προσομοιάζουν σε τοξική επιδερμική νεκρόλυση, χωρίς να ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα. Σε μία ενδιαφέρουσα μελέτη των Kwatra και συν. οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική ελάττωση των περιπτώσεων παρανεοπλασματικής πέμφιγας συνδεδεμένης με Β-λεμφώματα την περίοδο 2011-2017 σε σχέση με την περίοδο 2003-2010. Όλοι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με παρανεοπλασματική πέμφιγα από το 2011 και μετά είχαν ήδη λάβει θεραπεία με ριτουξιμάμπη, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς πριν το 2011 όχι<sup>58</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εισαγωγή της ριτουξιμάμπης αποτέλεσε πολύ σημαντικό βήμα στη θεραπευτική της πέμφιγας, βελτιώνοντας και επιμηκύνοντας σημαντικά τις ανταποκρίσεις της νόσου αλλά και ελαττώνοντας τις ανάγκες χορήγησης κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Τα αποτελέσματα της μέσα από τυχαίοποιημένες μελέτες την έχουν καταστήσει πρώτης γραμμής θεραπεία στην αντιμετώπιση της πέμφιγας. Η χορήγηση της ως θεραπεία συντήρησης καθώς και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης της σε περιπτώσεις υποτροπής της νόσου μετά την αρχική αντιμετώπιση αποτελούν καθημερινές κλινικές πρακτικές που ακόμη δεν έχουν επικυρωθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Ακόμη, η μέτρηση αυτοαντισωμάτων στον ορό θεραπευθέντων ασθενών ενδέχεται να δώσει ακόμα περισσότερα στοιχεία για την ορθή χρήση της στην πέμφιγα και για τον καθορισμό εξατομικευμένων δοσολογικών σχημάτων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

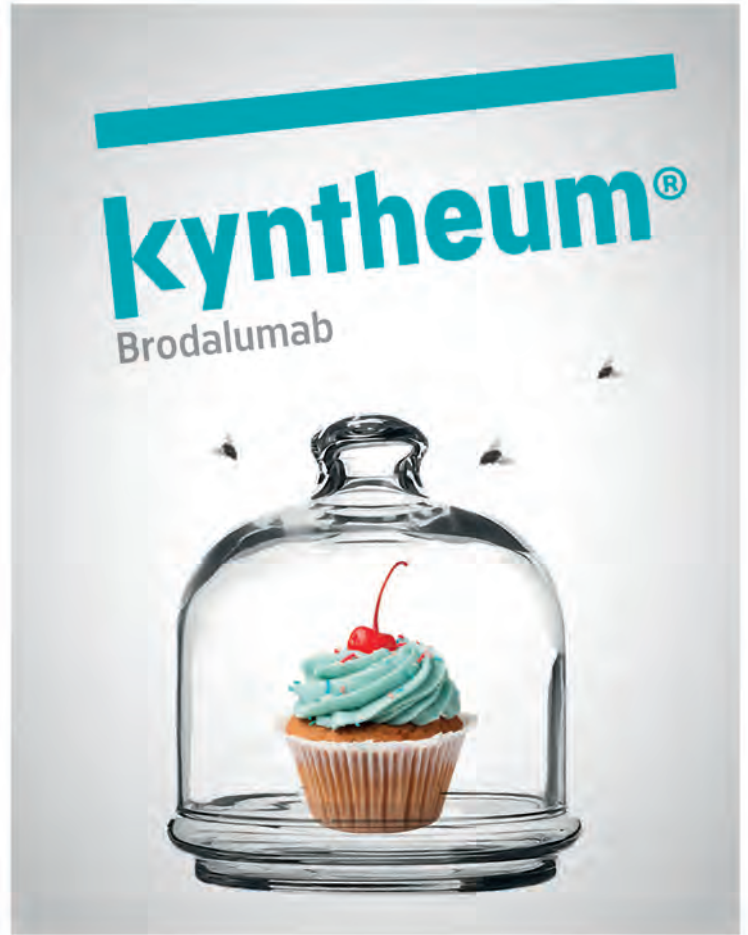
1. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2018) 54:1–25.
2. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol.* (2017) 8:603.
3. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* (2017) 3:17026.
4. Sardana K., Garg V., Agarwal P. Is there an emergent need to modify the desmoglein compensation theory in pemphigus on the basis of Dsg ELISA data and alternative pathogenic mechanisms? *Br. J. Dermatol.* 2013;168:669–674.
5. Jamora M.J.J., Jiao D., Bystryń J.-C. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48:976–977
6. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, et al. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:2532.
7. Sinha AA, Sajda T. The evolving story of autoantibodies in pemphigus vulgaris: development of the “super compensation hypothesis”. *Front Med.* (2018) 5:218.
8. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2011) 9:844–56; quiz 57.
9. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol.* (2012) 132 (3 Pt 2):776–84. doi: 10.1038/jid. 2011.390
10. Kitajima Y. 150(th) anniversary series: desmosomes and autoimmune disease, perspective of dynamic desmosome remodeling and its impairments in pemphigus. *Cell Commun Adhes.* (2014) 21:269–80.
11. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists’ guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol.* (2017) 177:1170–201.
12. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64:903–8.
13. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 73:264–71.
14. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet.* (2017) 389:2031–40.
15. Cholera M., Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv. Ther.* 2016;33:910–958
16. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, present, and future of rituximab—the world’s first oncology monoclonal antibody therapy. *Front Oncol.* (2018) 8:163.
17. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, Hunzelmann N, Meurer M, Schulze-Koops H, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2012) 10:727–32.
18. MacIsaac J, Siddiqui R, Jamula E, Li N, Baker S, Webert KE, et al. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin. *Transfusion.* (2018) 58:2729–35.
19. Musette P, Bouaziz JD. B cell modulation strategies in autoimmune diseases: new concepts. *Front Immunol.* (2018) 9:622.
20. Li H, Ayer LM, Lytton J, Deans JP. Store-operated cation entry mediated by CD20 in membrane rafts. *J Biol Chem.* (2003) 278:42427–34.
21. Unruh TL, Li H, Mutch CM, Shariat N, Grigoriou L, Sanyal R, et al. Cholesterol depletion inhibits src family kinase-dependent calcium mobilization and apoptosis induced by rituximab crosslinking. *Immunology.* (2005) 116:223–32.
22. Golay J, Introna M. Mechanism of action of therapeutic monoclonal antibodies: promises and pitfalls of in vitro and in vivo assays. *Arch Biochem Biophys.* (2012) 526:146–53.
23. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* (2000) 6:443–6.
24. Amber KT, Maglie R, Solimani F, Eming R, Hertl M. Targeted therapies for autoimmune bullous diseases: current status. *Drugs.* (2018) 78:1527–48.
25. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Longterm remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med.* (2013) 5:175ra30.
26. Mouquet H, Musette P, Gougeon ML, Jacquot S, Lemercier B, Lim A, et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol.* (2008) 128:2859–69.
27. Nagel A, Podstawa E, Eickmann M, Muller HH, Hertl M, Eming R. Rituximab mediates a strong elevation of B-cell-activating factor associated with increased pathogen-specific IgG but not autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* (2009) 129:2202–10.
28. Cho A, Bradley B, Kauffman R, Priyamvada L, Kovalenkov Y, Feldman R, et al. Robust memory responses against influenza vaccination in pemphigus patients previously treated with rituximab. *JCI Insight.* (2017) 2:93222. doi: 10.1172/jci.insight. 93222
29. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* (2008) 128:2850–8.
30. Leshem YA, David M, Hodak E, Waitman DA, Vardy D, Israeli M, et al. A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with rituximab. *Arch Dermatol Res.* (2014) 306:67–74.
31. Ferranti M, Tadiotto Cicogna G, Sattin A, Alaibac M. *Citrobacter freundii* sepsis in an immunosuppressed patient with pemphigus vulgaris. *BMJ Case Rep.* (2018) 11:e227091.
32. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev.* (2015) 14:323–31.
33. Wei KC, Sy C, Wu SY, Chuang TJ, Huang WC, Lai PC. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-uninfected, rituximab treated non-Hodgkin lymphoma patients. *Sci Rep.* (2018) 8:8321.
34. Chiu HY, Chang CY, Hsiao CH, Wang LF. Concurrent cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in pemphigus vulgaris treated with rituximab and prednisolone. *Acta Derm Venereol.* (2013) 93:200–1.
35. Maglie R, Hertl M. Assessment of serious infections in pemphigus and pemphigoid by a national registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 32:1623–4
36. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in

- impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood*. (2002) 100:2257–9.
37. Amber KT, Kodiyan J, Bloom R, Hertl M. The controversy of hepatitis C and rituximab: a multidisciplinary dilemma with implications for patients with pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. (2016) 82:182–3.
  38. Levin AS, Otani IM, Lax T, Hochberg E, Banerji A. Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2017) 5:107–13.e1.
  39. Crowley MP, McDonald V, Scully M. Ofatumumab for TTP in a patient with anaphylaxis associated with rituximab. *N Engl J Med*. (2018) 378:92–3.
  40. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol*. (2015) 95:928–32.
  41. Succaria F, Sahni D, Wolpowitz D. Rituximab-induced serum sickness-like reaction: a histopathologic viewpoint. *Am J Dermatopathol*. (2016) 38:321–2.
  42. Feldman RJ. Paradoxical worsening of pemphigus vulgaris following rituximab therapy. *Br J Dermatol*. (2015) 173:858–9.
  43. Lazzarotto A, Ferranti M, Meneguzzo A, Sacco G, Alaibac M. Persistent B lymphocyte depletion after an ultralow dose of rituximab for pemphigus vulgaris. *J Investig Allergol Clin Immunol*. (2018) 28:347–8.
  44. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-term remissions in recalcitrant pemphigus vulgaris. *N Engl J Med*. (2015) 373:2693–4.
  45. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. (2007) 357:545–52.
  46. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pita O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. (2012) 67:617–22.
  47. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*. (2009) 1173:683–91.
  48. Lunardon L, Tsai KJ, Propert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, et al. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol*. (2012) 148:1031–6.
  49. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, Ortonne N, Hue S, Paul M, et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol*. (2015) 151:200–3.
  50. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int Immunopharmacol*. (2016) 34:25–31.
  51. Murrell DF, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. (2018) 2:21.
  52. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2015) 13:833–44. doi: 10.1111/ddg.12606
  53. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hugli A. AntiCD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20+ follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. (2001) 137:269–72.
  54. Lee S, Yamauchi T, Ishii N, Hashimoto T, Kinoshita K, Imamura S, et al. Achievement of the longest survival of paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans associated with follicular lymphoma using R-CHOP chemotherapy. *Int J Hematol*. (2017) 106:852–9.
  55. Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, et al. Rituximab monotherapy and rituximab-containing chemotherapy were effective for paraneoplastic pemphigus accompanying follicular lymphoma, but not for subsequent bronchiolitis obliterans. *J Clin Exp Hematop*. (2015) 55:83–8.
  56. Schierl M, Foedinger D, Geissler K, Rappersberger K, Feldmann R. Paraneoplastic pemphigus despite treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Dermatol*. (2008) 18:717–8.
  57. Baykal C, Kilic S, Kucukoglu R. Paraneoplastic pemphigus seen in four patients with haematological malignancies formerly treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2018) 32:e50–e2.
  58. Kwatra SG, Boozalis E, Pasioka H, Anhalt GJ. Decreased recognition of paraneoplastic pemphigus in patients previously treated with antiCD 20 monoclonal antibodies. *Br J Dermatol*. (2019) 180:1238–9.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Μαρία Γεροχρήστου

gerochristou.maria@gmail.com



Το Brodalumab δεσμεύει την υπομονάδα A του υποδοχέα της IL-17 με μεγάλη συγγένεια δεσμεύοντας όλες τις ισομορφές της IL-17 που υπερεκφράζονται στο ψωριασικό δέρμα από όπου και αν παράγονται.<sup>1-3</sup>

Καινοτόμος μηχανισμός δράσης<sup>3</sup>

Υψηλά επίπεδα δερματικής κάθαρσης<sup>4</sup>

Ταχεία έναρξη δράσης<sup>5</sup>

Παρατεταμένη ανταπόκριση<sup>6</sup>

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

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lonnberg A et al. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2014;7:251-259. 2. Campa M, et al. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Dermatol Ther. 2016; 6:1-12. 3. Kyntheum® Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος – Ημερομηνία Αναθεώρησης: Απρίλιος 2022. 4. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318-28. 5. Yao CJ, et al. J Drugs Dermatol. 2019;18(3):229-233. 6. Puig L, et al. J Am Acad Dermatol 2019; doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.095. [Epub ahead of print].

KYNTHEUM INJ.SOL 210MG/1,5 ML BTx2 PF.SYR x 1,5ML - Λιανική τιμή: 1.114,19 €

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.  
Παπανικολή 22Α, Τ.Κ. 15232, Χαλάνδρι, Τηλ. +30 212 222 5000, Fax +30 210 68 34 342, www.leo-pharma.gr  
ΓΕΜΗ: 117058301000

© LEO Pharma copyright - Kyntheum Mar 2023 MAT-64372. All LEO Pharma trademarks mentioned belong to the LEO Pharma Group.





# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

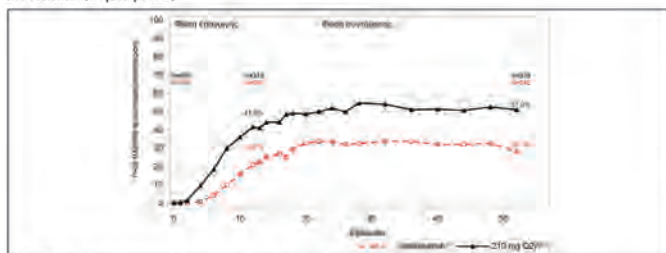


**Πίνακας 2: Σύνοψη κύριων αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας**

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 και AMAGINE-3		
	Εικονικό φάρμακο	Brodalumab 210 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο	Brodalumab 210 mg Q2W	Ustekinumab
<b>PI</b> αντακρίθηκε	220	222	624	1.236	613
PI αδιάφορο (n=10)	209	212	601	1.205	594
<b>PI</b> αντακρίθηκε	64	83	Δ/Ε	339	590
PI αδιάφορο (n=10)	2	74	Δ/Ε	236	300
<b>PSI</b>					
PSI (μέση±SD)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PSI 75 Εβδομάδα 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PSI 75 Εβδομάδα 52 (%)	0	87*	Δ/Ε	65	48
<b>sPGA</b> (%)					
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 52	0	83*	Δ/Ε	65	45
<b>PSI</b>					
PSI (μέση±SD)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
PSI αντακρίθηκε (n=10)	4	61*	7	64*	54*
Q2W = κάθε 2 εβδομάδες					

Η αντακρίση PSI 75 στις 2 εβδομάδες κυμαίνεται μεταξύ 20% και 25% στις δοσικές φάσεις 3 συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0% έως 0,6%) και του ustekinumab (3% έως 3,5%).

**Εικόνα 1: PSI 100 κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής και συντήρησης για το brodalumab και το ustekinumab (AMAGINE-2 και AMAGINE-3, συγκριτικά)**



N = αριθμός ασθενών που παρουσιάζονται κατά την έναρξη, Εβδομάδα 12 και Εβδομάδα 52  
 Q2W = κάθε 2 εβδομάδες  
 \*Οι ασθενείς έλαβαν ustekinumab στη φάση επαγωγής και αμείωσαν τη θεραπεία τους με ustekinumab στη φάση συντήρησης  
 \*\*Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με brodalumab 210 mg κάθε 2 εβδομάδες στη φάση επαγωγής και τυετασθήσαν εκ νέου σε θεραπεία με brodalumab 210 mg κάθε 2 εβδομάδες στη φάση συντήρησης  
 NRI = Κατάλογος τύπων μη αντακρίθηντων ασθενών (Non-responder imputation)

Στις τρεις κλινικές δοκιμές, η διερεύνηση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της χρήσης προηγούμενης συστηματικής θεραπείας ή φωτοθεραπείας, της χρήσης προηγούμενης βιολογικής θεραπείας και των απαιτημένων βιολογικών θεραπειών δεν κατέδειξε διαφορές ως προς την ανταπόκριση σε όλα τα βασικά τελικά σημεία (PSI 75, PSI 100, sPGA επιτυχής (0 ή 1) και sPGA κάθαρση (0)) με το brodalumab μεταξύ αυτών των υποομάδων. Παρόμοια με τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκαν και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στον Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης, Τριχωτού της Κεφαλής (Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI) την Εβδομάδα 12 (AMAGINE-1) και στον Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης Ονύχων (Nail Psoriasis Severity Index, NPSI) την Εβδομάδα 52 (AMAGINE-1, 2 και -3). **Ποιότητα ζωής/αντακρίθηκε από τους ασθενείς εκτός:** Η αναλογία ασθενών που σημείωσαν στον Κατάλογο Συμπτωμάτων Ψωρίασης (PSI) βαθμολογία 0 (καθαρό) ή 1 (ήπιος) σε όλα τα στοιχεία (κνημική αίσθηση κούραση, αίσθηση νιγμής, άλγος, ερυθρότητα, αποφύκισμα, θραύση και εφίδρωση) την Εβδομάδα 12 εμφανίζονται στον Πίνακα 2. Το ποσοστό ασθενών που σημείωσαν στο δείκτη (DLQ) (Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής) βαθμολογία 0 ή 1 την Εβδομάδα 12 ήταν 56%, 61% και 59% για την ομάδα brodalumab 210 mg και 5%, 5% και 7% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στις δοσικές AMAGINE-1, 2 και -3, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη τιμή p <0,001), ενώ 44% στις ομάδες ustekinumab (AMAGINE-2 και -3). **Παθολογικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποβολή υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το brodalumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 ΦαρμακοκINETΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Απορρόφηση:** Με βάση τη φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού, η εκτιμώμενη αναλογία απορρόφησης έπειτα από 20 εβδομάδες χορήγησης δόσεων είναι 2,5 φορές μεγαλύτερη. Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ψωρίαση κατά πλάκας έπειτα από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση brodalumab σε δόση 210 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ( $C_{max}$ ) ήταν 13,4 mcg/ml (τυπική απόκλιση [SD] = 7,29 mcg/ml). Ο διαμεσοχρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ( $T_{max}$ ) ήταν 3,0 ημέρες (εύρος: 2,0 έως 4,0 ημέρες) και η μέση περίοδος κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου προς την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση ( $AUC_{0-\infty}$ ) ήταν 111 mcg\*hr/ml (SD = 64,4 mcg\*hr/ml). Η υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα του brodalumab, εκτιμώμενη με φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού, ήταν 55%, οι

παρατηρήσεις φαρμακοκINETικές παράμετροι κατά τη διάρκεια της σταθερής κατάστασης (εβδομάδες 10-12) ήταν η μέση περίοδος κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σταθερής κατάστασης κατά το δοσολογικό διάστημα ( $AUC_{0-\infty}$ ) ήταν 22,4 mcg\*hr/ml (SD = 19,1 mcg\*hr/ml) και ανταποκρίθηκε σε μέση συγκέντρωση ( $C_{ss}$ ) 16,2 mcg/ml, η μέση  $C_{ss}$  ήταν 20,9 mcg/ml (SD = 17,0 mcg/ml) και η μέση ελάχιστη συγκέντρωση στον ορό την Εβδομάδα 12 ( $C_{min}$ ) ήταν 9,8 mcg/ml (SD = 11,2 mcg/ml). **Κατανομή:** Με βάση τη φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού, ο εκτιμώμενος μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης του brodalumab ήταν περίπου 7,24 L. **Βιομετασχηματισμός:** Οι ανδρικοί μονοκλωνικοί αντίσωμα IgG2, το brodalumab αναμένεται να διασπαστεί σε μικρά πεπτιδικά και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών με τρόπο παρόμοιο με την ενδογενή IgG. **Αποβολή:** Έπειτα από υποδόρια χορήγησης 210 mg, το brodalumab παρουσιάζει μη γραμμική φαρμακοκINETική, τυπική για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που υποβάλλεται σε διαμεσοαπόρριψη από το σύστημα διάλυσης του φαρμάκου. Η κάθαρση του brodalumab μειώνεται με την αύξηση της δόσης και η έκθεση αυξάνεται σε επίπεδα μεγαλύτερα από μια αναλογία με τη δόση αίσθησης. Για μια τυπικά αίσθηση της υποδόριας (SC) δόσης brodalumab από 70 (ως 210 mg)  $C_{min}$  και η  $AUC_{0-\infty}$  σταθερής κατάστασης του brodalumab στον ορό αυξήθηκε περίπου 18 και 25 φορές, αντίστοιχα. Έπειτα από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση brodalumab 210 mg σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, η προφανής κάθαρση (CL/F) είναι 2,95 L/ημέρα. Η φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού προβλέπει ότι οι συγκεντρώσεις brodalumab στον ορό μειώνονται σε επίπεδα χαμηλότερα από το όριο ποσοτικοποίησης (0,05 mcg/ml) 63 ημέρες μετά τη διακοπή των δόσεων brodalumab 210 mg σταθερής κατάστασης, που χορηγούνται κάθε 2 εβδομάδες στο 95% των ασθενών. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις brodalumab κάτω από LLOQ (Κατώτερα Όρια Ποσοτικοποίησης) άσχετησαν με κατάληξη υποδόριας IL-17 έως και 81%. Με βάση τη φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού, ο εκτιμώμενος χρόνος ημίαισης ζωής του brodalumab ήταν 10,9 ημέρες σε σταθερή κατάσταση έπειτα από τη χορήγηση υποδόριας δόσης 210 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. **Επίδραση του brodalumab στις φαρμακοκINETικές:** Η φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού υπέδειξε ότι η έκθεση μειώνεται όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Δεν ανιχνεύεται καμία προσαρμογή της δόσης. **Ηλεκτρολύτες/ασθενείς:** Η φαρμακοκINETική προτυποποίηση πληθυσμού υπέδειξε ότι η ηλικία δεν είχε κάποια επίδραση στη φαρμακοκINETική του brodalumab. Αυτή η διαπίστωση βασίστηκε επίσης στα γεγονός ότι 259 ασθενείς (6%) ήταν 65-74 ετών και 14 (0,3%) ήταν >75 ετών, εντός συνολικού πληθυσμού φαρμακοκINETικής 4.271 ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. **Νευρικό ή υπερίσχυρο διαδότηση:** Δεν υπήρχαν διαθέσιμα φαρμακοκINETικά δεδομένα από ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η νεφρική απόδοση του αμινοξέως του brodalumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται ότι θα είναι χαμηλή και ήπιος σπασμός. Το brodalumab αναμένεται ότι θα αποβάλλεται κυρίως μέσω καταβολισμού και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη κάθαρση. **Άλλα πληθυσμιακά:** Η φαρμακοκINETική του brodalumab ήταν παρόμοια μεταξύ των Ισπανών και μη Ισπανών ασθενών με ψωρίαση. Η φαρμακοκINETική ανάλυση πληθυσμού υπέδειξε ότι το φύλο δεν είχε κάποια επίδραση στη φαρμακοκINETική του brodalumab. **ΦαρμακοκINETΙΚΕΣ/ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ:** Ένα μοντέλο φαρμακοκINETικής/φαρμακοδυναμικής πληθυσμού, το οποίο αναπτύχθηκε με τη χρήση όλων των διαθέσιμων δεδομένων υπέδειξε ότι με μια δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες, το 90% του συνόλου των ασθενών θα μπορούσε να προβλεφθεί ότι θα διατηρήσει μια κατάσταση συγκέντρωσης μεγαλύτερη από τη εκτιμώμενη τιμή  $IC_{50}$  της τάξης του 1,51 mcg/ml. Με βάση μια διερευνητική περιγραφή ανάλυσης, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση μεταξύ της έκθεσης και της επίπτωσης σοβαρών λοιμωδών και παροξυσμών, λοιμωδών και απειλητικών για τη ζωή λοιμωδών και συμβατικών αυτοανοσοτικών ιδιοπαθών και συμπεριφορών. Η ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης υπέδειξε ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις brodalumab σχετίζονται με καλύτερη αντακρίση PSI και sPGA. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για τη ασφαλή:** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τη συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (επιπλέον επαναλαμβανόμενων των τελικών σημείων φαρμακολογικής ασφαλείας και της αξιολόγησης των σχετιζόμενων με τη γονιότητα τελικών σημείων) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν ήταν διεξαχθεί μελέτες ενδομήτριας κορινιογονίου δράσης με το brodalumab. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν πολλαπλασιαστικές μεταβολές σε πηλίκους κυστίδια που λάμβαναν εβδομαδιαίες υποδόριες δόσεις brodalumab 90 mg/kg για 6 μήνες (έκθεση AUC 47 φορές υψηλότερη από ό,τι στους ασθενείς που λάμβαναν 210 mg brodalumab κάθε 2 εβδομάδες). Σε πηλίκους κυστίδια δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη ή στην αναπαραγωγική ικανότητα (έως και την ηλικία των 6 μηνών) με τη χορήγηση brodalumab υποδόρια καθ'όλη τη διάρκεια της κύησης σε επίτευξη έκθεσης έως και 27 φορές υψηλότερη από ό,τι που επιτεύχθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν 210 mg brodalumab κάθε 2 εβδομάδες, με βάση τη περίοδο κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC). Οι συγκεντρώσεις στον ορό σε νεογνά πηλίκων και σε έμβρυα κινάδων υπέδειξαν αξιοσημείωτη διέλευση του brodalumab από τη μητέρα στο έμβρυο, στο τέλος της κύησης. Σε πηλίκους κυστίδια, έπειτα από εβδομαδιαίες υποδόριες χορήγησης brodalumab σε επίπεδο δόσης έως και 90 mg/kg για 6 μήνες, οι σχετιζόμενες με το brodalumab επιδράσεις περιορίστηκαν σε αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και βλεννογονοδεματική φλεγμονή, η οποία ήταν σύμφωνη με τη φαρμακολογική ρύθμιση της παρακολούθησης ένεσης στη συμβατική μικροκυψίδα. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην ανοσοφαινοτυποποίηση περιφερικού αίματος και στην εξαρτημένη από T κύτταρα δοκιμασία ανοσοποιητικής ανταπόκρισης. Σε μια δοκιμασία τοπικής ανίχνυσης σε κνήκους, παρατηρήθηκε μέτρο έως βαριά αίσθηση έπειτα από υποδόρια ένεση ενός σκευάσματος, που περιείχε brodalumab στην κλινική συγκέντρωση των 140 mg/ml. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Προκλήση. Πουλοποιητικό άλκο, Πολυσορβικό 20. Ώμορ για ενέσιμο. **6.2 Λοιμωτικότητα:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη αμφοδιόση, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 4 χρόνια. **6.4 Ιδιοίτες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προετοιμασμένη σύριγγα στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτεί από το φως. Το Kyntheum μπορεί να φυλαχθεί μία φορά σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C), στο εξωτερικό κομμάτι, για μέγιστη περίοδο διάρκειας 14 ημερών. Μόλις το Kyntheum απομακρυνθεί από το ψυγείο και περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C), πρέπει είτε να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών είτε να απορριφθεί. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχόμενου:** Διάλυμα 1,5 ml σε προετοιμασμένη σύριγγα από γυαλί τύπου I με βελόνη 27G x 1/2" από ανοξείδωτο χάλυβα, με ελαστομερές προστατευτικό κάλυμμα βελόνης. Το Kyntheum διατίθεται σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 2 προετοιμασμένες σύριγγες και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 6 (3 συσκευασίες των 2) προετοιμασμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιοίτες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Για να αποφευχθεί την ενόχληση στη θέση της ένεσης, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 30 λεπτά ώστε η προετοιμασμένη σύριγγα να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την παρασκευασία της ένεσης. Η προετοιμασμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να θερμαίνεται με οποιαδήποτε άλλο τρόπο. Η προετοιμασμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Το κάλυμμα βελόνης δεν θα πρέπει να αφαιρείται από την προετοιμασμένη σύριγγα ενώ περιμένετε να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το Kyntheum πρέπει να υποβάλλεται σε στείλη επεξεργασία για τυχόν σωματίδια και απορριμμάτων πριν από τη χορήγηση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια. Η προετοιμασμένη σύριγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει υποστεί πτώση σε οριζόντιο επίπεδο. Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΩΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** (LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK 2750 Ballerup, Danía. **8. ΑΡΙΘΜΟΙ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2017. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Απριλίου 2022. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Απρίλιος 2022. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Απεικονιστικά ευρήματα ψωριασικής αρθρίτιδας. Νεότερα δεδομένα και μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Αγγελική Παπαδοπούλου<sup>1</sup>, Μαριλένα Δομάζου<sup>2</sup>, Βασίλειος Σταυριανός<sup>1</sup>, Πρόδρομος Κοσμίδης<sup>2</sup>, Ιωάννης Ζαμπέλης<sup>1</sup>, Ευαγγελία Χριστάκη<sup>2</sup>, Αλέξανδρος Στρατιγός<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Αθήνας "ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ" Ακτινολογικό Τμήμα

<sup>2</sup>Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης Ακτινολογικό Τμήμα

<sup>3</sup>Καθηγητής Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Αθήνας "ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ"

## Imaging findings of psoriatic arthritis. Advances and review of the literature

Aggeliki Papadopoulou<sup>1</sup>, Marilena Domazou<sup>2</sup>, Vasilios Stavrianos<sup>1</sup>, Prodromos Kosmidis<sup>2</sup>, Ioannis Zambelis<sup>1</sup>, Evaggelia Christaki<sup>2</sup>, Alexandros Stratigos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Venereal and Skin Diseases Hospital of Athens "ANDREAS SYGGROS". Radiology Department

<sup>2</sup>National Rehabilitation Center. Radiology Department

<sup>3</sup>Professor of Dermatology and Venereology, 1st Department of Dermatology and Venereology, University of Athens, "ANDREAS SYGGROS" Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι η πιο συχνή συννοσηρότητα των ασθενών με ψωρίαση. Η απλή ακτινογραφία κατέχει πρωτεύοντα ρόλο στη διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στη συμβολή νεότερων απεικονιστικών μεθόδων με στόχο την πρωιμότερη διάγνωση της νόσου. Διάφορες μελέτες και η καθ' ημέρα ιατρική πράξη δείχνει ότι οι δυνατότητες που προσφέρουν οι νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι όπως είναι η μαγνητική τομογραφία και η υπερηχοτομογραφία, επιτρέπουν την έγκαιρη, και πρώιμη διάγνωση της νόσου αλλά και τις υποκλινικές περιπτώσεις. Έτσι δίνεται η δυνατότητα στους κλινικούς να παρέμβουν θεραπευτικά πρώιμα, επιτρέποντας από τη μία την βελτίωση της πορείας της νόσου και διασφαλίζοντας από την άλλη την ποιότητα της ζωής των ασθενών.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ψωρίαση, αρθρίτιδα, μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία.

### ABSTRACT

Psoriatic arthritis is the most common comorbidity of patients with psoriasis. Plain radiography plays a primary role in the diagnosis of psoriatic arthritis. In recent years special emphasis has been given to the contribution of newer imaging methods aiming at the earlier diagnosis of the disease. Various studies and daily medical practice show that possibilities offered by the advanced imaging methods such as magnetic resonance imaging and ultrasonography allow timely and early diagnosis of the disease as well as the subclinical cases. Thus, clinicians are given the opportunity to intervene therapeutically early, allowing on the one hand the improvement of the course of the disease and the other hand ensuring the quality of life of the patients.

**KEYWORDS:** Psoriasis, arthritis, magnetic resonance, ultrasonography

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ), είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του μυοσκελετικού συστήματος και αποτελεί τη πιο συχνή συννοσηρότητα, των ασθενών με ψωρίαση, προσβάλλοντας τους, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 14.0% έως 22.7%, ενώ παράλληλα εμφανίζει κοινά κλινικά ευρήματα και κοινή γενετική προδιάθεση με τις οροαρνητικές σπονδυλίτιδες, με αποτέλεσμα να εντάσσεται στο φάσμα αυτών, σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά κριτήρια σταδιοποίησης.<sup>1,2,3,4,5</sup> Παρατηρείται μία ποικίλη γεωγραφική κατανομή της επίπτωσης της ΨΑ, με τις Ευρωπαϊκές χώρες να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη επίπτωση που ανέρχεται σε 22,7%, και την Ασία να παρουσιάζει τη χαμηλότερη επίπτωση, σε ποσοστό 14%.<sup>1</sup> Η ΨΑ αν και δύναται να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, εμφανίζεται πιο συχνά στις ηλικίες μεταξύ 30 ετών έως 50 ετών, με ίση συχνότητα ανάμεσα στα δύο φύλα.<sup>3</sup> Οι δερματολογικές αλλοιώσεις της ψωρίασης προηγούνται κατά μέσο όρο τα 10 έτη τις εκδηλώσεις της αρθρίτιδας, αν και υπολογίζεται ότι στο 10-15% των περιπτώσεων, αυτές, συμπίπτουν χρονικά, ενώ με το ίδιο ποσοστό η αρθρίτιδα εμφανίζεται πρωιμότερα της δερματικής ψωρίασης.<sup>6</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της ΨΑ είναι η περιφερική αρθρίτιδα, η σπονδυλοαρθροπάθεια, η ασύμμετρη υμενίτιδα, η ενθεσοπάθεια και η δακτυλίτιδα, ωστόσο η κλινική εικόνα είναι ετερογενής και ποικιλόμορφη.<sup>1,3</sup>

Οι Mall και Wright, για πρώτη φορά, ταξινόμησαν την εμφάνιση της ΨΑ, σύμφωνα με τις κλινικές εκδηλώσεις, σε πέντε υποκατηγορίες, με την ολιγοαρθρική υποκατηγορία να προσβάλλει τέσσερις ή λιγότερες αρθρώσεις με ασύμμετρη κατανομή και τον πολυαρθρικό τύπο, να χαρακτηρίζεται από συμμετρική κατανομή, ομοιάζων στην ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>3</sup> Ο υπότυπος της περιφερικής αρθρίτιδας αφορά στις περιφερικές άπω φαλαγγικές αρθρώσεις των άκρων χειρών και ποδιών ή και των δύο και η ακρωτηριαστική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη οστική απορρόφηση και οστεόλυση και καταστροφή της άρθρωσης (Εικόνα 1).

Η ενθεσίτιδα παρατηρείται στο 30% με 50% των ασθενών με ΨΑ και είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη η συμβολή της στη διάγνωση, στη θεραπεία και στη πρόγνωση της ΨΑ. Οι κυριότερες εντοπίσεις την εν λόγω φλεγμονής είναι η πελματιαία απονεύρωση, ο

αχίλλειος τένοντας, ενώ άλγος μπορεί να παρουσιαστεί πέριξ της επιγονατίδος, στη λαγόνιο ακρολοφία και στους επικόνδυλους.<sup>3</sup>

Η δακτυλίτιδα αποτελεί ένα από τα πιο χαρακτηριστικά ευρήματα της ΨΑ και παρατηρείται, με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 16% έως 49% μεταξύ των ασθενών αυτών.<sup>8</sup> Συχνά αποτελεί το πρώτο κλινικό εύρημα της ΨΑ, ενώ υποτροπιάζουσες δακτυλίτιδες συχνά στο ίδιο δάκτυλο μπορεί να είναι και το μοναδικό σύμπτωμα της ΨΑ, για χρονικό διάστημα μηνών έως ετών (Εικόνα 6).<sup>8</sup>

Η παθολογική αυτή κατάσταση είναι συνήθως ασύμμετρη, προσβάλλει συχνότερα τους άκρους πόδες από τις άκρες χείρες, τη δεξιά πλευρά συχνότερα από την αριστερή και μπορεί να αφορά πολλά δάκτυλα ταυτοχρόνως.<sup>8</sup>

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

### Απλή ακτινογραφία

Η διάγνωση της ΨΑ βασίζεται στην αναγνώριση και το συνδυασμό κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων, καθώς δεν υπάρχουν ειδικοί βιοδείκτες για τη νόσο αυτή, αφού πρωτίστως μελετηθεί και συσχετιστεί το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των ασθενών με τη ψωρίαση.<sup>3</sup>

Η ακτινολογική προσέγγιση των ασθενών με ύποπτη κλινική συμπτωματολογία ΨΑ, συστήνεται, να ξεκινά με τη διενέργεια απλών ακτινογραφιών.<sup>9</sup>

Η φλεγμονή των ιερολαγονίων αρθρώσεων (ΙΛΑ) είναι χαρακτηριστικό εύρημα των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών, και στη περίπτωση της ΨΑ μπορεί να παρουσιάζει ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση, κυρίως ασύμμετρη.<sup>10</sup>

Η κατάταξη των ευρημάτων στις απλές ακτινογραφίες, όσον αφορά στα ευρήματα στις ΙΛΑ, πραγματοποιείται σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, στα οποία αναγνωρίζονται πέντε βαθμοί, από 0 έως 4. Για τη τελική διάγνωση των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών απαιτείται η ανάδειξη ιερολαγονίτιδος βαθμού 2 αμφοτεροπλεύρως είτε βαθμού 3-4 ετερόπλευρα, βάση απλών ακτινογραφιών (Εικόνα 3).<sup>11</sup>

- Βαθμός 0, φυσιολογική απεικόνιση των ΙΛΑ
- Βαθμός 1, ύποπτες αλλοιώσεις, με θολερότητα των ΙΛΑ
- Βαθμός 2, μικρές εστιακές περιοχές διάβρωσης ή σκλήρυνσης, ενώ το μεσάρθριο διάστημα είναι ανέπαφο.

- Βαθμός 3, οι περιοχές σκλήρυνσης και διαβρώσεων μεγεθύνονται και παρατηρείται είτε αύξηση είτε ελάττωση του εύρους των μεσαρθρίων διαστημάτων, είτε μερική αγκύλωση.
- Βαθμός 4, ολική αγκύλωση.

Επίσης όσον αφορά στη παρουσία παρασυνδεσμοφύτων ή συνδεσμοφύτων κατά άλλους συγγραφείς, αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα της ΨΑ στη ΣΣ..<sup>10,12</sup> Τα

παρασυνδεσμόφυτα είναι παρασπονδυλικές οστεοποιήσεις και στην περίπτωση της ΨΑ είναι ασύμμετρα, ογκώδη, παχιά, εκφύονται και καταφύονται σε οποιοδήποτε σημείο των σπονδυλικών σωμάτων και των μεσοσπονδύλιων δίσκων και συνήθως δεν δημιουργούνται σε διαδοχικούς σπονδύλους (Εικόνες 4 και 5).<sup>3,7,12,13</sup>

Παράλληλα όσον αφορά στο περιφερικό σκελετό και συγκεκριμένα, στις ακτινογραφίες των άκρων χεριών και ποδών είναι χαρακτηριστική η προσβολή των



**ΕΙΚΟΝΑ 1 |** Α/α Άκρου ποδός (Δε): Στο μικρό δάκτυλο αναγνωρίζεται οστεόλυση και καταστροφή της άρθρωσης. Εικόνα pencil in cup ΜΦ άρθρωση του μεγάλου δακτύλου και σχηματισμός νέου οστίτη ιστού παρά την άρθρωση.



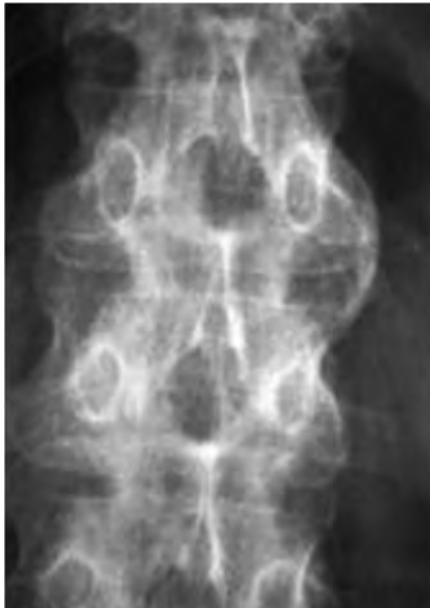
**ΕΙΚΟΝΑ 2 |** Αλλοιώσεις του φλοιού με συνοδό περιοστική αντίδραση της εγγύς φάλαγγας του 2ου δακτύλου της δεξιάς άκρας χείρας συνοδευόμενη από οίδημα των πέριξ μαλακών μοριών “δάκτυλο δίκην λουκάνικου”.



**ΕΙΚΟΝΑ 3 |** Ασύμμετρα ιερολαγονίτιδα με ολική αγκύλωση δεξιά και μερική αγκύλωση αριστερά.



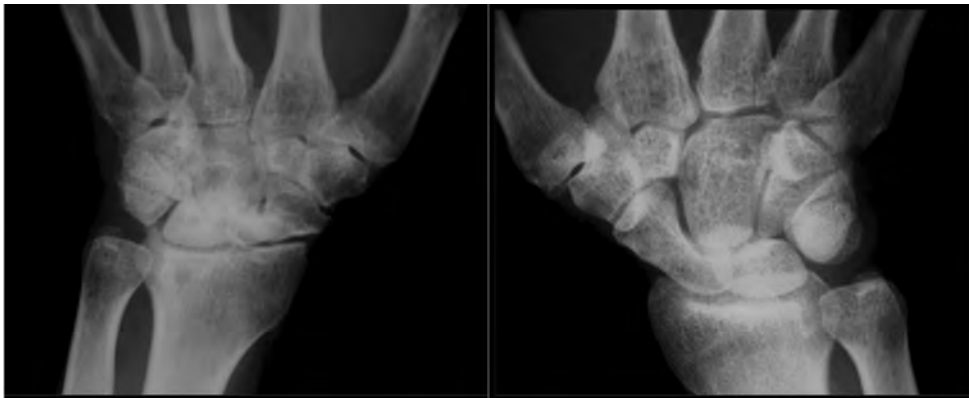
**ΕΙΚΟΝΑ 4 |** Ευθαιασμός ΑΜΣΣ με στένωση των ΜΣ διαστημάτων, παρουσία πρόσθιων συνδεσμοφύτων και συνοστεωση των ακανθωδών αποφύσεων.



**ΕΙΚΟΝΑ 5** | Πλάγια γεφυρωμένα αραιά ασύμμετρα οστεόφυτα σε ΨΑ.

άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, αμφοτερόπλευρα ή ετερόπλευρα, με συμμετρικό τρόπο ή μη (Εικόνα 6).<sup>10</sup> Οι διαβρωτικές αλλοιώσεις εμφανίζονται πρώιμα και είναι συχνές στους ασθενείς με ΨΑ, αφού βιβλιογραφικά είναι τεκμηριωμένο ότι αναπτύσσονται σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 15% έως 47% εντός των δύο πρώτων ετών από την έναρξη της νόσου (Εικόνα 7).<sup>13</sup> Οι διαβρώσεις αυτές αρχικά είναι επιχείλιες και καλώς αφοριζόμενες, ωστόσο κατά την εξέλιξη της νόσου μετατρέπονται σε ασαφώς αφοριζόμενες (Εικόνα 8), με ανώμαλα όρια, κυρίως λόγω της περιοστικής εναπόθεσης νέου οστού με τη χαρακτηριστική εικόνα “σαν βαμβάκι” (χνουδωτή περιοστίτιδα) πέριξ αυτών.<sup>13</sup> Οι οστεολυτικές αλλοιώσεις μπορεί να προκαλέσουν εικόνα ακρο-οστεόλυσης των άπω φαλάγγων καθώς και παραμορφώσεις τύπου “μολυβιού μέσα σε κυπελλοειδή υποδοχή” (Εικόνες 1 και 8).<sup>13</sup>

Η αντιρροπιστική εναπόθεση νέου οστού, η περιοστίτιδα δηλαδή, απεικονίζεται με ποικίλους τρόπους,



**ΕΙΚΟΝΑ 6** | Παρατηρείται αρθρίτιδα με αγκύλωση των οστών του καρπού στον δεξιό καρπό ενώ χωρίς αλλοιώσεις ελέγχεται ο αριστερός καρπός (ασύμμετρη κατανομή). Μια σπάνια εκδήλωση της ΨΑ.



**ΕΙΚΟΝΑ 7** | Ασύμμετρία και διάβρωση στις ΜΦ και τελικές ΦΦ αρθρώσεις με θετική συσχέτιση μεταξύ ψωριασικής προσβολής ονύχων.



**ΕΙΚΟΝΑ 8 |** Εικόνα pencil in cup στις ΦΦ αρθρώσεις του δείκτη και του παράμεσου της δεξιάς άκρας χείρας. Υπεξάρθρωμα της ΦΦ άρθρωσης του μέσου δακτύλου.

ως ένα λεπτό ή παχύ στρώμα νέου οστού πλησίον του φλοιού, χωρίς να συνέχεται με αυτόν, είτε σαν ανώμαλη πάχυνση του φλοιού καθ' αυτού (Εικόνα 2).<sup>10</sup>

Η ενθεσοπάθεια στις απλές ακτινογραφίες απεικονίζεται ως ανώμαλη οστική παρυφή, ως οστικές διαβρώσεις, ως πάχυνση των συνδέσμων και τενόντων στα σημεία της ένθεσης και με τη παρουσία ασβεστώσεων σε αυτές (Εικόνα 10).<sup>7</sup>

Στο παρελθόν η απεικονιστική προσέγγιση της ψωριασικής αρθρίτιδας περιοριζόταν στις απλές ακτινογραφίες για την επιβεβαίωση των αλλοιώσεων στις αρθρώσεις. Έτσι τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια σημαντική εξέλιξη σε νεότερες απεικονιστικές τεχνικές όπως η Μαγνητική τομογραφία και το υπερηχογράφημα.<sup>5,7,8</sup>

### Μαγνητική Τομογραφία

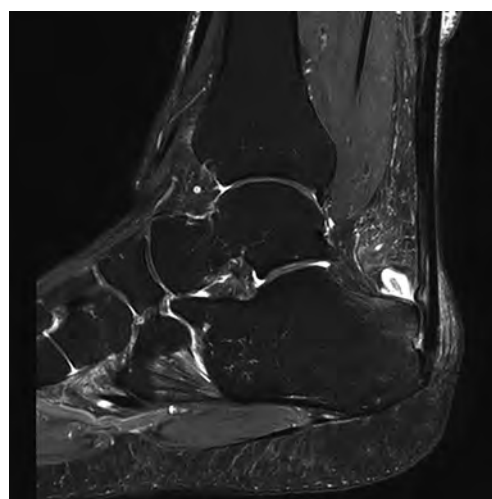
Η ΜΤ αποτελεί ένα σημαντικό απεικονιστικό εργαλείο για την ανάδειξη πρώιμων αλλοιώσεων στην σπονδυλική στήλη στην σπονδυλοαρθρίτιδα. Με τη ΜΤ είναι δυνατό να ελέγξουμε την δημιουργία νέου οστίτη ιστού, το οστικό οίδημα, το οίδημα των πέριξ μαλακών μορίων, την τενοντοθλακίτιδα, την αρθρίτιδα με συνοδό φλεγμονή της άρθρωσης στην περιφερική ΨΑ.<sup>1,5,7,13</sup>

Οι ακολουθίες που συστήνονται είναι:

- T1 Weighted spin echo για την απεικόνιση των οστών, του λίπους, των μυών, των συνδέσμων και των τενόντων.<sup>15</sup>
- T2-weighted turbo spin-echo με καταστολή του λίπους ή STIR ακολουθία για την απεικόνιση του οιδήματος, του ενδοαρθρικού υγρού, της θλακίτιδας και της τενοντοθλακίτιδας.<sup>15,18</sup>
- T1 Weighted spin echo με καταστολή του λίπους μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου για την ανάδειξη οστεΐτιδας, τενοντίτιδας και θυ-



**ΕΙΚΟΝΑ 9 |** Προβολή του οπισθίου τμήματος της πτέρνας στο σημείο όπου καταφύεται ο αχίλλειος τένοντας με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις των πέριξ μαλακών μορίων ενώ συνυπάρχει προβολή του οπισθίου κάτω τμήματος της πτέρνας (πελματιαία άκανθα).



**ΕΙΚΟΝΑ 10 |** T2 ακολουθία Μεσαίου βαθμού αύξηση του σήματος του μυελού του οστού με παρουσία οστικών διαβρώσεων στην κατάφυση του αχίλλειου τένοντα με παρουσία ενθεσίτιδας. (πηγή: radio-paedia)

λακίτιδας. Η απεικόνιση της ενθεσίτιδας μπορεί να μην απεικονιστεί μόνο με ακολουθίες STIR ειδικά σε ήπιες μορφές και για το λόγο αυτό συνιστάται η χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας.<sup>7</sup>

Στη MT ο τένοντας εμφανίζεται με ομοιογενές χαμηλής έντασης σήμα. Στην ενθεσίτιδα παρατηρούνται οι ακόλουθες αλλοιώσεις:

- Πάχυνση και ένταση σήματος των τενόντων και των συνδέσμων.
- Διόγκωση ή πάχυνση των μαλακών μορίων πέριξ της ένθεσης.
- Οστικό οίδημα που απεικονίζεται καλύτερα σαν υψηλής έντασης σήματα σε ακολουθίες καταστολής του λίπους
- Παρουσία οστικών διαβρώσεων και ενθεσιόφυτων που ελέγχονται καλύτερα στις T1 Weighted ακολουθίες
- Άλλα ευρήματα όπως συλλογή υγρού εντός της άρθρωσης ή του θύλακα.<sup>7,14,15,16,17</sup>

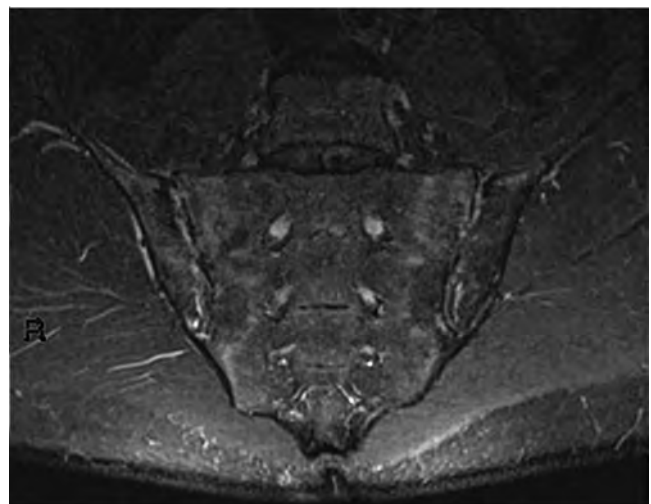
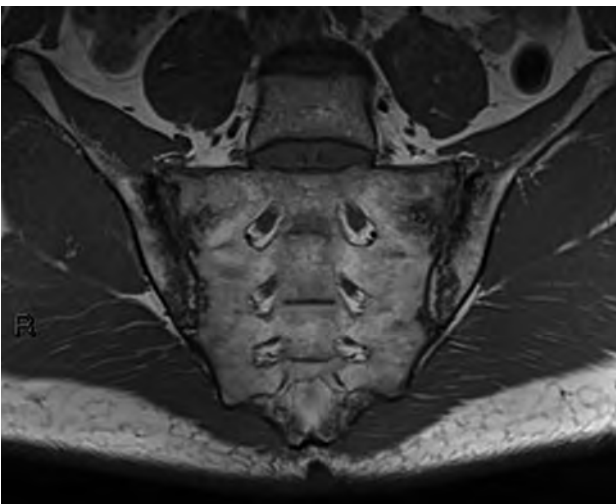
Για την ανάδειξη αλλοιώσεων στον σκελετό και την σπονδυλική στήλη η MT αποτελεί δεύτερη μέθοδο εκλογής μετά τον έλεγχο με απλές ακτινογραφίες. Η MT έχει σημαντική αξία για την πρόωρη διάγνωση ΨΑ με εκδηλώσεις στην σπονδυλική στήλη, ενώ μπορεί να βοηθήσει καταλυτικά στην διαφορική διάγνωση ΨΑ από αγκυλοποιητική αρθρίτιδα και οροαρνητική σπονδυλαρθροπάθεια. Η οξεία φλεγμονή αναδεικνύεται καλύτερα στις ακολουθίες T1 μετά την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας ή στις T2 με καταστολή του λίπους ή στις STIR. Αλλοιώσεις σε φάση χρονιότητας απεικονίζονται καλύτερα με ακολουθίες T1.<sup>7,14,16,18</sup>

Επιπλέον, η MT μπορεί να βοηθήσει στην ανάδειξη ασθενών με υποκλινική ή αρχόμενη ΨΑ.<sup>16,17</sup>

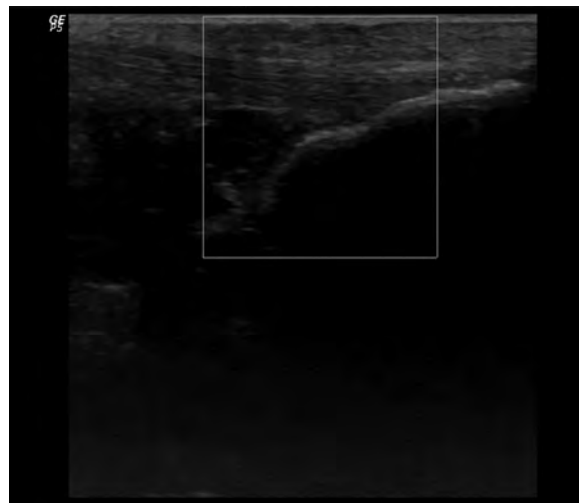
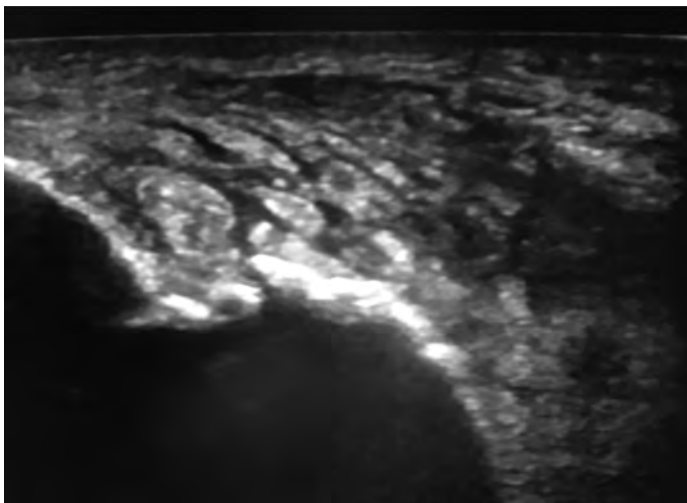
Όπως είναι γνωστό ο MT αποτελεί με ακριβή, χρονοβόρα μέθοδο εξέτασης, με χαμηλή διαθεσιμότητα σε δομές Υγείας, που απαιτεί, για την εγκυρότερη διάγνωση, ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Η MT συνήθως προτιμάται όταν υπάρχει υπόνοια αλλοιώσεων στην σπονδυλική στήλη, όταν υποπτευόμαστε ενεργό φλεγμονή των αρθρώσεων<sup>10</sup> αλλά και για να ελέγξουμε τα πέριξ μαλακά μόρια για την ανάδειξη πάχυνσης τενόντων και συνδέσμων, συλλογές υγρού εντός των αρθρώσεων, οστικές διαβρώσεις, παρουσία ενθεσιόφυτων (Εικόνα 10), καθώς και παρουσία οστικού οιδήματος σε συνδυασμό με ενθεσίτιδα και ιερολαγονίτιδα<sup>10</sup>. (Εικόνα 16) Τέλος αποτελεί μέθοδο εκλογής για την ανάδειξη πρώιμων φλεγμονωδών αλλοιώσεων που είναι παρούσες στα αρχικά στάδια της νόσου.<sup>15,16,17,18</sup>

### Υπερηχογράφημα

Το **υπερηχογράφημα** (ΥΗ) αποτελεί μια χρήσιμη, χαμηλού κόστους ευρέως διαθέσιμη στις δομές Υγείας και χωρίς ιοντίζουσα ακτινοβολία μέθοδο για την ανάδειξη αλλοιώσεων στις περιφερικές αρθρώσεις.<sup>1,5,13,15,18</sup> Μπορεί να αναδείξει φλεγμονή στις αρθρώσεις, στις ενθέσεις,<sup>5,7,8,18</sup> στο δέρμα και στα νύχια. Με το ΥΗ είναι δυνατό να αναδειχθούν σε πρώιμο στάδιο αλλά και σε υποκλινικό στάδιο τόσο η τενοντοθυλακίτιδα όσο και η ενθεσίτιδα καθώς παρέχει τη δυνατότητα ανάδειξης φλεγμονωδών αλλοιώσεων και αλλοιώσεων στους γύρω ιστούς χαρακτηριστικές της ΨΑ.<sup>13,14</sup> Παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση του οιδήματος και της δακτυλίτιδας χωρίς όμως να έχει δυστυχώς τη δυνατότητα της

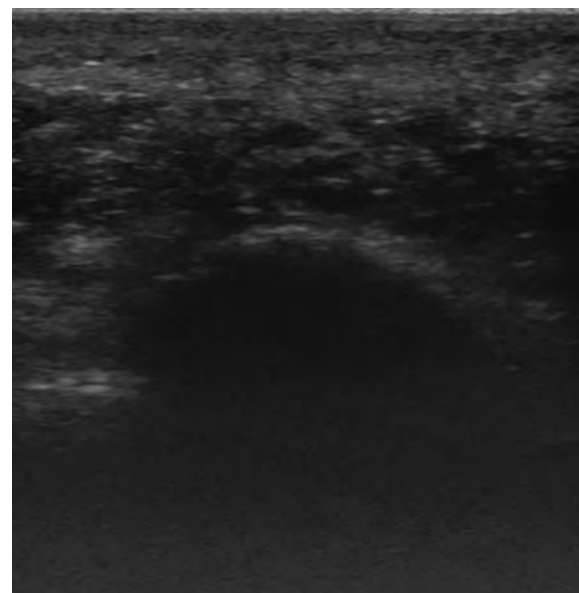


**ΕΙΚΟΝΑ 11** | Ανομοιογένεια στις ιερολαγονίες αρθρώσεις με διαταραχή του σήματος στον μυελό του οστού στο οπίσθιο τμήμα αμφοτέρων των λαγονίων οστών σε ασθενή με ΨΑ. (πηγή: radiopaedia)

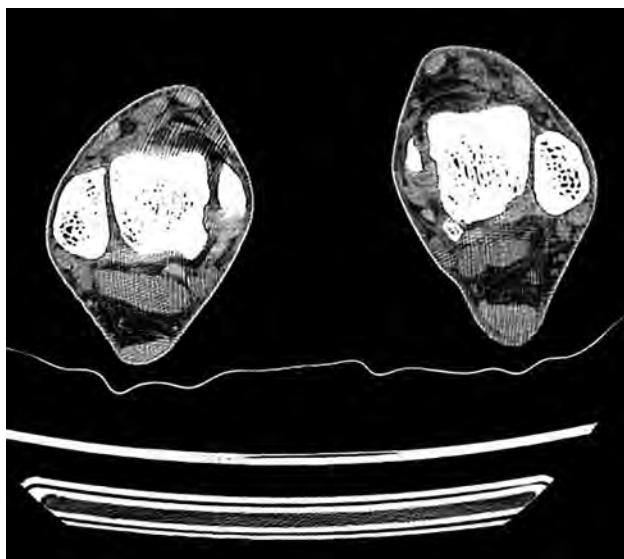


**ΕΙΚΟΝΑ 12** | Υπερηχογράφημα μαλακών μορίων στην οπίσθια επιφάνεια του άκρου ποδός. Αναγνωρίζεται ήπια πάχυνση του αχίλλειου τένοντα, οίδημα μαλακών μορίων χωρίς να αναγνωρίζεται αύξηση της αγγείωσης μετά μελέτης με Doppler.

επιβεβαιωμένης διάγνωσης. Επίσης επειδή το ΥΗ αποτελεί μια δυναμική σε real time εξέταση επιτρέπει τον έλεγχο των τενόντων κάτω από συγκεκριμένες δοκιμασίες και την απεικόνιση όλων των περιφερικών αρθρώσεων με λήψεις από διαφορετικές γωνίες. Το ΥΗ φαίνεται να αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ανάδειξη της ενθεσίτιδας (σήμα κατατεθέν της ΨΑ) γιατί μπορεί να αναδείξει με ακρίβεια τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ένθεσης (Εικόνα 13), τον σχηματισμό νέου οστίτη ιστού, καθώς και την αγγείωση στην περιοχή με τη χρήση του Doppler (Εικόνα 14).<sup>13,15,17,18</sup> Η ανάδειξη



**ΕΙΚΟΝΑ 13** | Υπερηχογράφημα μαλακών μορίων στην οπίσθια επιφάνεια του άκρου ποδός. Παρατηρείται πάχυνση του άκρου του αχίλλειου τένοντα με παρουσία ανομοιογένειας και υποηχογενών περιοχών καθώς και αποτιτάνωση στον τένοντα. Σημειώνεται η αύξηση της αγγείωσης στην περιοχή μετά μελέτης με Doppler.



**ΕΙΚΟΝΑ 14** | Πάχυνση του τελικού άκρου του αριστερού αχίλλειου τένοντα σε σύγκριση με τον δεξιό και παρουσία στρογγύλης αποϊτιάνωσης. (πηγή radiopaedia)

αγγείωσης στην προς εξέταση περιοχή είναι ενδεικτική οξείας φλεγμονής.<sup>15</sup> Η ενθεσίτιδα απεικονίζεται σαν υποηχογένεια στην περιοχή της ένθεσης και πάχυνση του τένοντα. Τέλος, το ΥΗ φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο σε σχέση με την μαγνητική τομογραφία στην ανάδειξη πρώιμων αλλοιώσεων της ένθεσης στην περιοχή του γόνατος και της πτέρνας.<sup>14,15,16,18</sup>

## Υπολογιστική Τομογραφία

Τέλος, η Υπολογιστική Τομογραφία έχει θέση στον

έλεγχο της ΨΑ μόνο όταν οι απλές ακτινογραφίες δεν βοηθούν στην διάγνωση και δεν υπάρχει δυνατότητα πραγματοποίησης μαγνητικής τομογραφίας.<sup>1,14</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι κλινικοί γιατροί παίζουν σημαντικό ρόλο στην διάγνωση της ΨΑ σε ασθενείς με ψωρίαση και για τον λόγο αυτό οφείλουν να εξετάζουν τους ασθενείς τους για πρώιμα σημάδια ψωριασικής αρθρίτιδας. Η πρώιμη διάγνωση και συνεπώς και η άμεση αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας έχει ευεργετική επίδραση στην καλύτερη πορεία της νόσου καθώς μπορεί να καθυστερήσει ή και να αποτρέψει την προσβολή των αρθρώσεων. Η απεικόνιση σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση και αξιολόγηση, αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανάδειξη πρώιμων σημείων αλλά και σημείων που βρίσκονται σε υποκλινικό στάδιο της ψωριασικής αρθρίτιδας ώστε να ξεκινήσει άμεσα η κατάλληλη θεραπεία της νόσου. Οι απλές ακτινογραφίες αποτελούν ακόμη και σήμερα την εξέταση εκλογής. Νεότερες όμως απεικονιστικές μέθοδοι όπως είναι η μαγνητική τομογραφία αλλά και το υπερηχογράφημα με τα σημαντικά πλεονεκτήματά του, φαίνεται να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την πρωιμότερη και εγκυρότερη διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας. Η κατανόηση των νεότερων αυτών μεθόδων απεικόνισης και των πλεονεκτημάτων που αυτές προσφέρουν επιτρέπει στον ειδικό την χρήση της κατάλληλης εξέτασης ώστε να γίνει η καλύτερη διαχείριση των ασθενών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hioki T, Komine M, Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *J.Clin. Med.* 2022,11, 2051. Jcm11072051.
- Datta D, Podder I, De A. Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Update for Dermatologists with Review of Literature. *Indian J Dermatol.* 2022 Jul-Aug; 67(4): 381–386.
- Ritchlin T.C, Colbert A.R, Gladman, D.D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:957-70.
- Coates C.L, Helliwell S.P. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clinical Medicine* 2017,Νº 1: 65-70.
- Khan M, Schentag C, Gladman D.D. Clinical and Radiological Changes During Psoriatic Arthritis Disease Progression. *The Journal of Rheumatology* May 2003, 30 (5) 1022-1026.
- Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2012, 64 (2): 66-70.
- Kaeley S.G, Eder L, Aydin Z.S, et al. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018, 48,35–43.
- Kaeley S.G, Eder L, Aydin Z.S et al. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018, 48, 263–273.
- Ηγούμενου Β, Μεγαλοικονόμος Π, Γαλανόπουλος Ι. Απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα. *Οστούν* 2014, 25 (4): 162-178.
- Jacobson A. J, Girish G, Jiang Y et al. Radiographic Evaluation of Arthritis: Inflammatory Conditions. *Radiology* 2008: Volume 248: Number 2, 372-389.
- Santiago R. F, Ramos-Bossini A.J.L, Wang Y.X et al. The role of radiography in the

- study of spinal disorders. *Quant Imaging Med Surg* 2020, 10(12): 2322-2355.
12. Helms A.C. *Fundamentals of SKELETAL RADIOLOGY*. 2005. 3<sup>th</sup> Edition. 6 118-122.
13. Sudol-Szopinska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B et al. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classification and radiographic features. *Journal of ultrasonography*, 2016; 16:65-77.
14. Dubash S.R<sup>1,2†‡</sup>, De Marco G. <sup>1,2†‡</sup>, Wakefield R.J. <sup>1,2†‡</sup> et al Ultrasound Imaging in Psoriatic Arthritis: What Have We Learnt in the Last Five Years? *Frontiers in Medicine* 2020, 7:487
15. Eshed I., Bollow M, McGonagle D.G. et al., MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec; 66(12): 1553–1559.
16. Gottlieb A.B., Bakewell C., Merola J.F., *Musculoskeletal Imaging for Dermatologists: Techniques in the Diagnosis and Management of Psoriatic Arthritis* Received: March 24, 2021 *DermatoITher* 2021 August 11(4) 1199-1216
17. Λευκόπουλος Α., Καμτσίκη Σ., Δημητριάδης Α.Σ. Έλεγχος του συστήματος γαστροκνημίου μυός, Αχίλλειου Τένοντα, πελματιαίας απονεύρωσης με απλές ακτινογραφίες, υπερηχοτομογραφία και μαγνητική τομογραφία (Rö, ΥΗ, ΜΤ), *Ακτινολογικά Χρονικά*, 2010 1, 1.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Αγγελική Παπαδοπούλου**

6944552982

papadopa@otenet.gr

# VICHY

LABORATOIRES

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ  
ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ & ΔΙΟΡΘΩΣΗ  
ΤΩΝ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

## LIFTACTIV SPECIALIST B3 SERUM

**ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΟ ΜΕΛΑΣΜΑ**

**ΟΜΟΓΕΝΟΠΟΙΕΙ ΤΟΝ ΤΟΝΟ  
ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**

**ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΟΨΗ  
ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**

**ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ ΓΙΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΧΡΗΣΗ**

## UV-AGE DAILY SPF 50+

**ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ**

SPF 50+ | UVA PF 46

**ΔΙΟΡΘΩΣΗ**

ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΗΛΙΔΕΣ  
ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ





# Ατοπική δερματίτιδα και συνοσηρότητες

Μαρία Γεροδήμου, Άννα Τάγκα, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Αθήνας "ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ"

## Atopic dermatitis and comorbidities

Maria Gerodimou, Anna Tanga, Alexandros Stratigos

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

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ατοπική δερματίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να εμφανιστεί κατά τους πρώτους μήνες της ζωής ή στην παιδική ηλικία, σπανιότερα έναρξη στην ενήλικη ζωή. Έχει σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο κύριος παθογόνος μηχανισμός είναι η διαταραχή ακεραιότητας του δερματικού φραγμού, η οποία σχετίζεται με συστηματικές φλεγμονώδεις ανοσολογικές διαταραχές.

Η ατοπική δερματίτιδα περιλαμβάνει πολυάριθμες ανοσολογικές, αλλεργικές, αναπνευστικές και οφθαλμολογικές συνοσηρότητες που αναπτύσσονται μέσω παρόμοιων περίπλοκων παθογόνων μηχανισμών.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ατοπική δερματίτιδα, χρόνια φλεγμονή, συνοσηρότητες, εξωδερμικές εκδηλώσεις.

### ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease that can arise during the first months of life or in childhood, rarely in adulthood and have a significant negative impact on the quality of life. The main pathogenic mechanism is the disorder of the integrity of the skin barrier, which is associated with systemic inflammatory immune disorders. Atopic dermatitis involves numerous immunologic, allergic, respiratory, and ophthalmologic comorbidities that develop through similar intricate pathogenic mechanism.

**KEYWORDS:** Atopic dermatitis, chronic inflammation, comorbidities, extra-cutaneous manifestation

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως το δέρμα. Ξεκινά μέσα στους πρώτους 6 μήνες (45% των περιπτώσεων) ή κατά την παιδική ηλικία μέχρι την ηλικία των 5 ετών (70%).<sup>1</sup> Έως και το 50% των παιδιών με ΑΔ εμφανίζουν την νόσο στην ενήλικη ζωή. Περίπου το 20% των παι-

διών και το 10% των ενηλίκων παγκοσμίως πάσχουν από ΑΔ και τα περιστατικά αυξάνονται στις βιομηχανικές χώρες.<sup>2,3</sup>

Σε δερματικό επίπεδο κλινικά: (α) Οι βλάβες είναι ερυθηματώδεις πλάκες με ασαφώς αφοριζόμενα όρια, καλυπτόμενες από λεπτά λέπια, ξηρές και κνησμώδεις

σε κορμό και κοιλιά. (b) Συμμετρικές ερυθηματώδεις πλάκες που χαρακτηρίζονται από ξηρότητα δέρματος, κνησμό και λεπτά λέπια που δεν προσκολλώνται στο πρόσωπο ενός βρέφους (μέτωπο, ζυγωματικά, πηγούνι). Ειδικότερα:

- Παρατηρείται ασαφώς αφοριζόμενο ερύθημα που συνοδεύεται από κνησμό
- Χαρακτηρίζεται από ξηρότητα δέρματος που καταλαμβάνει τεράστιες περιοχές
- Η ατοπική δερματίτιδα μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε περιοχή του δέρματος και οι βλάβες συνηθώς κατανέμονται συμμετρικά
- Η μορφολογία και η τοποθεσία εξαρτώνται κυρίως από την ηλικία έναρξης.
- Στα βρέφη εκλεκτική εντόπιση το πρόσωπο, όπου προσβάλλονται το μέτωπο, οι παρειές και το πηγούνι ενώ είναι ελεύθερες η περικογχική, η περιστοματική και η περιοχή εκατέρωθεν της μύτης (προσωπείο του Unna).<sup>4,5,6</sup>
- Στην παιδική ηλικία εντοπίζεται κυρίως στην καμπτική επιφάνεια των καρπών, των αγκώνων, των γονάτων (ιγνυακές κοιλότητες) και σπανιότερα σε κορμό, στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής.
- Σε εφήβους και ενήλικες εντοπίζεται εκλεκτικά στις καμπτικές επιφάνειες των αγκώνων και των γονάτων, στο λαιμό και τα βλέφαρα.

Διακρίνεται σε 2 υπότυπους χαρακτηριστικών προέλευσης επίδρασης περιβάλλοντος. Ο πρώτος περιλαμβάνει ασθενείς με ΑΔ και υψηλή συγκέντρωση ειδικών IgE και επιδερμικές δοκιμασίες θετικές σε τροφικά ή αεροαλλεργιογόνα «ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΤΥΠΟΣ» -« ΑΤΟΠΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ». Στο δεύτερο υπότυπο οι ασθενείς με ΑΔ παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση ειδικών IgE και επιδερμικές δοκιμασίες αρνητικές σε τροφικά ή αερο-αλλεργιογόνα «ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΤΥΠΟΣ»- «ΜΗ ΑΤΟΠΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ-ΜΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΟΣ»

## ΕΞΩΔΕΡΜΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

### Αλλεργική ρινίτιδα

Η πιο σαφής απόδειξη ότι η ΑΔ είναι συστηματική νόσος είναι η λεγόμενη «ατοπική πορεία», που ορίζεται ως η εμφάνιση διαφόρων αλλεργικών ασθενειών με την πάροδο του χρόνου.<sup>7,8</sup> Η ΑΔ και οι τροφικές αλλεργίες είναι συχνά οι πρώτες εκδηλώσεις ατοπίας από πολύ μικρή ηλικία. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι τα παιδιά αυτά αναπτύσσουν αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργικό άσθμα. Επομένως, η δερματίτιδα προηγείται της ευαισθησίας στα αεροαλλερ-

γιογόνα.<sup>4</sup> Έως και το 50% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα θα αναπτύξουν αλλεργική ρινίτιδα, η οποία αργότερα πιθανόν θα συσχετιστεί με άσθμα.

Ο θεμελιώδης παθογόνος μηχανισμός της ατοπίας είναι η ανοσολογική υπερευαισθησία που προκαλείται από την αύξηση των επιπέδων IgE στον ορό. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ατοπική δερματίτιδα και η ανοσοαπόκριση τύπου II χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ιντερλευκινών (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31) και αυξημένα επίπεδα στον ορό μαστοκυττάρων, βασεόφιλων και Τ-βοηθητικών κυττάρων (Th2).<sup>9,10</sup>

Η αλλεργική ρινίτιδα χαρακτηρίζεται από οξεία ή χρόνια φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου που προκαλείται από υπερβολική ανοσολογική αντίδραση σε αεροαλλεργιογόνα στην οποία συμμετέχουν ειδικά αντισώματα τύπου IgE. Οι πιο γνωστοί χημικοί μεσοβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι τα λευκοτριένια, ισταμίνη και κυστεΐνη. Μια μεταανάλυση διαπίστωσε ότι το 40,5% των ασθενών με ΑΔ έχουν ρινίτιδα.<sup>19,20</sup> Βρέθηκε επίσης αυξημένος επιπολασμός της ρινίτιδας σε ασθενείς με πρώιμη ΑΔ (<2 ετών) σε σύγκριση με εκείνους που εκδήλωσαν στην εφηβεία ή την ενήλικη ζωή. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι όσοι την αναπτύσσουν αργότερα στην παιδική ηλικία έχουν πιο ήπια ατοπικά συμπτώματα λόγω των χαμηλότερων επιπέδων IgE. Σε γερμανική μελέτη τονίζεται η σημασία των γενετικών παραγόντων στη συσχέτιση μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας. Και στις δύο περιπτώσεις, οι ασθενείς εμφάνισαν μετάλλαξη του γονιδίου της φιλαγγρίνης, η οποία βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ρινίτιδας ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της δερματίτιδας ή την ηλικία έναρξης.<sup>11,12</sup>

Τα κλινικά συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας περιλαμβάνουν: πταρμό, ρινικό κνησμό, ρινόρροια, ρινική απόφραξη, υποσμμία/ανοσμμία και επιπεφυκίτιδα.<sup>13</sup> Η εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων σε έναν ασθενή με Α.Δ επιβάλλει συμπληρωματικές αλλεργικές εξετάσεις. Η διάγνωση της αλλεργίας βασίζεται στο ιστορικό της νόσου και στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και διεξάγεται με τεστ αλλεργίας.

Στο ιστορικό περιλαμβάνονται:

- το εκλυτικό αίτιο
- οι επιβαρυντικοί παράγοντες
- οι ανταποκρίσεις στις προηγούμενες θεραπείες και
- το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπικών καταστάσεων (π.χ. δερματίτιδα, τροφικές αλλεργίες, ρινίτιδα και άσθμα/επαναλαμβανόμενος συριγμός).

Τα πιο σημαντικά αεροαλλεργιογόνα εσωτερικού χώ-



**ΕΙΚΟΝΑ 1** | Ατοπική δερματίτιδα. Προσβολή προσώπου, τραχήλου.

ρου είναι τα ακάρεα σκόνης: *Dermatophagoides pteronyssinus* και *Dermatophagoides farinae*.

Το prick τεστ είναι μια μέθοδος πρώτης γραμμής για την ανίχνευση υπερευαισθησίας IgE και μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας σταθεροποιημένα αλλεργιογό-

γιογόνα (διατίθεται σημαντικός αριθμός) σύμφωνα με το ιστορικό του ασθενούς.<sup>14,15,16</sup>

### Αλλεργικό βρογχικό άσθμα

Η σχέση μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος ή άλλων φλεγμονωδών αναπνευστικών παθήσεων συνοψίζεται στην έννοια της «μοναδικής νόσου των αεραγωγών». Στατιστικά, το 29-35% των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα αναπτύσσουν αλλεργικό βρογχικό άσθμα, και τα παιδιά με ΑΔ που προσβάλλονται από ρινίτιδα έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο (99,3%) της εμφάνισης αλλεργικού βρογχικού άσθματος. Μια σημαντική πτυχή στην παθοφυσιολογία του άσθματος είναι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα, η οποία είναι επίσης παρούσα σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, αλλά απουσιάζει στα κριτήρια για τη διάγνωση του άσθματος.<sup>17,18</sup>

Αυτές οι μελέτες και τα αποτελέσματα τους υποδηλώνουν μια ισχυρές αναλογίες μεταξύ της παθογένειας του αλλεργικού βρογχικού άσθματος και αυτής της ατοπικής δερματίτιδας. Οι κύριοι παράγοντες που δρουν για στις δύο περιπτώσεις είναι τα αεροαλλεργιογόνα και οι βλάβες της ΑΔ μπορεί να επιδεινωθούν με έκθεση ή άμεση επαφή. Τα ανοσολογικά στοιχεία που υποστηρίζουν τον αρνητικό αντίκτυπο της έκθεσης σε αναπνευστικά αλλεργιογόνα αντιπροσωπεύονται από αυξημένα επίπεδα ορού ειδικής για αντιγόνο IgE. Μια μεγάλη ερευνητική μελέτη έδειξε συσχετίσεις μεταξύ μιας μετάλλαξης στο γονίδιο που κωδικοποιεί την



**ΕΙΚΟΝΑ 2** | Ατοπική δερματίτιδα ενήλικων. Προσβολή αυχένα, κορμού, άκρων.

πρωτοκαντερίνη-I (PCDH1) και του άσθματος, του συριγμού και της Α.Δ στα παιδιά. Προτάθηκε επίσης μια αλληλεπίδραση μεταξύ PCDH-1 και παθητικής έκθεσης στον καπνό κατά την παιδική ηλικία στην ανάπτυξη άσθματος.<sup>18</sup> Άλλες μελέτες τόνισαν τη συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας εμφάνισης της ΑΔ, της σοβαρότητας της και της εμφάνισης άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας. Σε ηλικίες <2 ετών, η εμφάνιση ΑΔ και μέτρια έως σοβαρά κλινικά συμπτώματα υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών αλλεργιών. Αυτά απαντώνται κυρίως σε παιδιά σχολικής ηλικίας, ενώ η ατοπική δερματίτιδα εμφανίζεται κυρίως στην πρώιμη παιδική ηλικία. Αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό παρατηρούνται και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Η πρώιμη απευαισθητοποίηση κατά την παιδική ηλικία μειώνει δραματικά αυτές τις συσχετίσεις.<sup>19,20</sup> Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα και ΑΔ έδειξαν 70% θετικά αποτελέσματα σε τεστ ευαισθησίας στα ακάρεα οικιακής σκόνης.

Η κλινική εικόνα του βρογχικού άσθματος περιλαμβάνει: αναπνευστική δυσχέρεια, θωρακικό πόνο, ξηρό βήχα, συριγμό, διαταραχές ύπνου. Τα στάδια του διαγνωστικού αλγορίθμου του βρογχικού άσθματος συνίστανται σε: λεπτομερή ανάλυση του ατομικού και οικογενειακού ιατρικού ιστορικού (προηγούμενο ιστορικό ατοπίας, Α.Δ, αλλεργικής ρινίτιδας, τροφικών αλλεργιών) πλήρη φυσική εξέταση που περιλαμβάνει πνευμονολογικό και δερματολογικό έλεγχο για συγκεκριμένα αλλεργιογόνα, σπιρομετρική μέτρηση του αναπνευστικού όγκου.<sup>21,22</sup>

## Τροφικές αλλεργίες

Οι ασθενών με ΑΔ παρουσιάζουν τροφικές αλλεργίες 20-40%. Εκδηλώνονται κλινικά με διάφορους τρόπους ανάλογα με την ηλικία, τη σοβαρότητα των σχετικών ατοπικών συννοσηροτήτων και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή. Η σχέση μεταξύ ατοπικής δερματίτιδας και τροφικής αλλεργίας βασίζεται σε μια σειρά παθογόνων μηχανισμών, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι μηχανισμοί με τη μεσολάβηση IgE ή μέσω φλεγμονωδών ανοσολογικών μηχανισμών τύπου II. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι τα τροφικά αλλεργιογόνα έχουν κάποιο ρόλο στην έναρξη της ΑΔ ή επιδεινώνουν τα υπάρχοντα συμπτώματα, δίνοντας έτσι την εμφάνιση μιας σοβαρής μορφής της νόσου.<sup>23,24,25</sup>

Το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας, ανεξάρτητα από την προέλευσή της, είναι το τεστ πρόκλησης. Από την άλλη πλευρά, ένα νεογέννητο με σοβαρή ΑΔ αναπτύσσει πολλαπλές τροφικές

ευαισθησίες που μπορούν να διαγνωστούν είτε μέσω της παρουσίας μεγάλων τίτλων ειδικής IgE στον ορό είτε μέσω θετικών τεστ πρόκλησης. Τα κύρια τροφικά αλλεργιογόνα που εμπλέκονται στην ατοπική δερματίτιδα στα βρέφη είναι τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και οι ξηροί καρποί. Τα αυγά και σε μικρότερο βαθμό τα γαλακτοκομικά έχουν σχετισθεί με την επιδείνωση της δερματίτιδας. Οι ξηροί καρποί εμπλέκονται ιδιαίτερα σε άμεσες, ακόμη και αναφυλακτικές αλλεργικές αντιδράσεις.<sup>26</sup> Η έναρξη μιας τροφικής αλλεργίας μπορεί να διαρκέσει λίγα λεπτά ή έως και 2-4 ώρες μετά την εισαγωγή της τροφής με τη μεσολάβηση IgE. Σπάνια εμφανίζονται όψιμες αντιδράσεις, που αναπτύσσονται μετά από 2-6 ημέρες.

Εκδηλώνονται ως βλατίδες που συνοδεύονται από κνησμό, δερματίτιδα εξ επαφής ή στις σοβαρές περιπτώσεις, ως αγγειοοίδημα. Εκτός από τις δερματολογικές εκδηλώσεις, οι τροφικές αλλεργίες μπορούν να προκαλέσουν στοματοφαρυγγικές, γαστρεντερικές, αναπνευστικές και καρδιαγγειακές διαταραχές.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της δίαιτας περιορισμού στην ατοπική δερματίτιδα έχουν αποδειχθεί, αλλά συνιστάται ένα παρακολουθούμενο διατροφικό πρόγραμμα, ειδικά για τα παιδιά. Η αποφυγή εμφάνισης διατροφικών ελλειμμάτων είναι σκόπιμη, επομένως η επανεισαγωγή περιορισμένων τροφών πρέπει να γίνεται σταδιακά, μετά έλεγχο, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης. Η συχνότητα των τροφικών αλλεργιών μειώνεται με την ηλικία.<sup>27,28</sup>

## Οφθαλμολογικές Διαταραχές

Περιορισμένα επιστημονικά στοιχεία επιβεβαιώνουν οφθαλμικές διαταραχές σε ατοπικούς ασθενείς. Από αυτές, οι πιο συχνές είναι η βλεφαρίτιδα, η επιπεφυκίτιδα, η ραγοειδίτιδα, ο κερατόκωνος και σπάνια η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Περίπου το 25-50% των ασθενών με ΑΔ αναπτύσσουν οφθαλμικές διαταραχές με την πάροδο του χρόνου.<sup>29</sup>

Οι οφθαλμικές αλλεργίες παρουσιάζουν μια ετερογενή ομάδα εκδηλώσεων που επηρεάζουν κυρίως τον επιπεφυκότα και καθορίζονται από μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση σε ορισμένα αλλεργιογόνα. Η εποχιακή εαρινή φλεγμονή επιπεφυκίτιδας και η κερατοεπιπεφυκίτιδα μεσολαβείται από τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα Th2. Η ηωσινοφιλική κυτταρική διήθηση και η αναδιαμόρφωση των ιστών στην κερατοεπιπεφυκίτιδα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες του κερατοειδούς που μπορεί να οδηγήσουν σε τύφλωση.<sup>30,31</sup>

Ο οφθαλμικός κνησμός, συχνός σε ατοπικούς ασθενείς

νείς, είναι προϊόν μικροβιακού αποικισμού από τοπικό τραύμα και μειωμένη αντιμικροβιακή προστασία του δέρματος. Τα περιστατικά βακτηριακού αποικισμού του σάκου του επιπεφυκότα και των βλεφάρων είναι σημαντικά μεγαλύτερα σε σύγκριση με άτομα χωρίς ατοπία (86% έναντι 25%). Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας των οφθαλμικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα είναι ο *Staphylococcus aureus* (67% των περιπτώσεων).<sup>32,33</sup>

Ο κνησμός οφθαλμικών παθήσεων, όπως επιπεφυκίτιδα ή βλεφαρίτιδα, μπορεί να επιπλέκεται από τον κερατόκωνο, τη μη φλεγμονώδη προοδευτική λέπτυνση του κερατοειδούς που χαρακτηρίζεται από αστιγματισμό, αμφοτερόπλευρη έκταση και, στο τελικό στάδιο, ουλές. Το ποσοστό επίπτωσης κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 39%, ανάλογα με τη βαρύτητα των ατοπικών βλαβών, ιδιαίτερα στο πρόσωπο και στα βλέφαρα. Μελέτη του 1977 τόνισε ότι περίπου το 35% των ασθενών με κερατόκωνο έχουν ατοπική τάση. Η χρόνια φλεγμονή τόσο στην ατοπική δερματίτιδα όσο και στον κερατόκωνο σχετίζεται επίσης με μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγγρίνης.<sup>34,35</sup>

Ο οφθαλμικός κνησμός είναι το κύριο αίτιο που εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεση της αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς. Οι βλάβες που προκαλούνται από τον κνησμό στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς μπορεί να θεωρηθούν παρόμοιες με τις τραυματικές.<sup>36</sup>

Τα επίπεδα IgE στον ορό δεν έχουν άμεσο αντίκτυπο στην αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αλλά η μελάγχρωση της γωνίας του πρόσθιου τμήματος του ματιού θεωρείται παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με ΑΔ, γι' αυτό και συνιστάται η περιοδική εξέταση του βυθού του οφθαλμού.<sup>37</sup>

Ο καταρράκτης είναι συνήθως αμφοτερόπλευρος, συμμετρικός και εμφανίζεται στην οπίσθια και στην πρόσθια υποκαψική περιοχή. Η εξέλιξη της νόσου εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες, όπως ο οφθαλμικός κνησμός και η σοβαρότητα των δερματικών βλαβών του προσώπου. Δεν αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης καταρράκτη, αυξημένων επιπέδων IgE στον ορό, της διάρκειας της θεραπείας με τοπικά κορτικοστεροειδή στο πρόσωπο και της συστηματικής θεραπείας με κορτικοειδή.<sup>38</sup>

### Γαστρεντερικές Διαταραχές

Είναι ιδιαίτερα συχνές στα παιδιά και, στις περισσότερες περιπτώσεις, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα IgE ορού. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα αντιδραστικών ανοσοσφαιρινών σε δείγματα υγρού του δωδεκαδα-

κτύλου ελήφθησαν από ασθενείς με ατοπία. Η ειδική διέγερση IgE προωθήθηκε από την αυξημένη μεταφορά αντιγόνων στον λειτουργικά ανεπαρκή εντερικό βλεννογόνο. Αυτός ο μηχανισμός έδειξε τόσο τη δυνατότητα συσχέτισης μεταξύ πεπτικών διαταραχών και ατοπίας, όσο και την πιθανή εμπλοκή διαταραχών του πεπτικού συστήματος στην αιτιολογία της ΑΔ. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα μπορεί προηγούνται των δερματικών σε παιδιά με ΑΔ. Η διαταραχή της ακεραιότητας της εντερικής μεμβράνης στο πλαίσιο της ανοσολογικής υπερευαισθησίας βασίζεται στην παραγωγή και διατήρηση τοπικής φλεγμονής. Θεραπείες που στοχεύουν στη μείωση της διαπερατότητας της μεμβράνης έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικές στη βελτίωση της σοβαρότητας των δερματικών βλαβών στην ΑΔ. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταξύ πεπτικών διαταραχών και ατοπίας.<sup>39</sup>

Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα είναι μια σχετικά σπάνια πεπτική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλική διήθηση του στομάχου και του λεπτού εντέρου και εμφανίζεται κυρίως σε ατοπικούς ασθενείς ή σε αυτούς με προϋπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Το κυρίαρχο χαρακτηριστικό είναι η αναιμία που προκαλείται από δυσαπορρόφηση, εντεροπάθεια και έλλειμμα πρωτεΐνης. Η υψηλή συχνότητα ατοπίας σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου βασίζεται στον φλεγμονώδη μηχανισμό τύπου II.<sup>40</sup>

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προκαλείται από μια ειδική ανοσολογική απόκριση σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο που οδηγεί σε προοδευτική δυσλειτουργία του οισοφάγου. Οι επιδημιολογικές συσχετίσεις μεταξύ ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας και άλλων αλλεργικών εκδηλώσεων είναι ευρέως γνωστές και πιθανώς προκαλούνται από την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός αριθμού κοινών γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων. Η ΑΔ, η τροφική αλλεργία που προκαλείται από IgE, το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα αποτελούν ατομικό κίνδυνο για την ανάπτυξη με την πάροδο του χρόνου αλλεργικής ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ζητήματα, προτείνεται ως η πέμπτη κλινική οντότητα της ατοπικής πορείας.<sup>41</sup>

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου είναι μια ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών που βασίζονται σε κατάλληλες ανοσολογικές αποκρίσεις που επηρεάζουν κλινικά το έντερο και εμφανίζονται σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Η συσχέτιση μεταξύ αυτών και της ΑΔ εξηγείται από μια σειρά κοινών πα-

θογόνων χαρακτηριστικών: δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού που δημιουργεί μια χρόνια προφλεγμονώδη κατάσταση, κοινές γενετικές μεταλλάξεις και διαταραχή της μικροχλωρίδας.

Ανοσολογικά, και οι δύο παθολογικές οντότητες περιλαμβάνουν δυσλειτουργική απόκριση που σχετίζονται με τα κύτταρα Th2. Γενετικά, ένα κοινό γονίδιο αυξάνει την ευαισθησία στην επιθηλιακή φλεγμονή στο δέρμα και στο επιθήλιο του εντερικού βλεννογόνου. Σε μελέτες αναφέρεται το μοναδικό αλληλόμορφο A νουκλεοτιδικού κινδύνου (SNP) rs7927894 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13.5.

Η εναλλαγή στο εντερικό μικροβίωμα και η χαμηλή ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας όχι μόνο συμβάλλουν στην ανάπτυξη αλλεργικών φαινομένων και τροφικής δυσανεξίας, αλλά και σε δερματικές εκδηλώσεις ατοπικής δερματίτιδας.<sup>42</sup>

## Αυτοάνοσα νοσήματα

Η αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με ατοπία είναι ευρέως γνωστή. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες θεωρούν την ΑΔ ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτοάνοσης συνδρομής.

Ο επιπολασμός των διαταραχών του ανοσοποιητικού, ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, είναι υψηλότερος στα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα, ιδιαίτερα σε αυτά με δυσανεξία στη λακτόζη. Μια ανασκόπηση των επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη σκλήρυνση κατά πλάκας και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι υποδηλώνει ότι η φλεγμονή που προκαλείται από τον τύπο Th1 μπορεί να έχει προστατευτική δράση έναντι της ατοπίας και ότι η ατοπία θα μπορούσε να μειώσει τη σοβαρότητά της, αλλά όχι απαραίτητα την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων.<sup>43</sup>

Η γυροειδής αλωπεκία είναι μια μορφή μη ουλωτικής αλωπεκίας που βασίζεται σε αυτοάνοσους μηχανισμούς που στρέφονται κατά των τριχοθυλακίων. Η φλεγμονώδης αντίδραση είναι κυρίως τύπου Ι, αλλά σχετίζεται επίσης με την παραγωγή κυτοκινών τύπου Th2 παρόμοιων με αυτές στην ΑΔ. Άλλες ατοπικές συννοσηρότητες της γυροειδούς αλωπεκίας που βασίζονται κυρίως στη φλεγμονή τύπου ΙΙ είναι η ρινίτιδα, το αλλεργικό άσθμα και το έκζεμα.

Παρατηρήθηκαν εποχικές παροξύνσεις της γυροειδούς αλωπεκίας, ιδιαίτερα το φθινόπωρο, με παρόμοιο πρότυπο με την εποχική εξέλιξη στη βαρύτητα της ατοπικής δερματίτιδας.

Η λεύκη είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των μελανοκυττάρων

και την επακόλουθη απώλεια της μελάγχρωσης. Η συσχέτιση μεταξύ της λεύκης και άλλων παθήσεων του ανοσοποιητικού έχει μελετηθεί εντατικά και φαίνεται ότι το κοινό παθογόνο στοιχείο είναι η χρόνια φλεγμονή.

Οι μετααναλύσεις διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ιστορικό ΑΔ έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν γυροειδή αλωπεκία και 7,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λεύκης σε σύγκριση με μη ατοπικά άτομα. Επομένως, η ΑΔ γίνεται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γυροειδούς αλωπεκίας ή λεύκης με την πάροδο του χρόνου.<sup>44,45</sup>

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ΝΙΑ) είναι μια άλλη αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σε αλλεργικά παιδιά. Η πολύπλοκη σύνδεση μεταξύ αλλεργικών και αυτοάνοσων ασθενειών περιλαμβάνει μια αλληλεπίδραση μεταξύ της ΝΙΑ με τη μεσολάβηση Th1 και των αλλεργικών νόσων που προκαλούνται από Th2. Το 2016, οι Lin et al. δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη σε παιδιά στην οποία έδειξαν ότι οι αλλεργικές ασθένειες που ξεκινούν από την παιδική ηλικία αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ΝΙΑ.<sup>46</sup>

Η ΑΔ και η κοινή ψωρίαση είναι χρόνιες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις, με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από μια σειρά ανοσολογικών δυσλειτουργιών με σημαντικές αρνητικές ψυχοκοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Η παρουσία και των δύο αυτών παθολογιών στον ίδιο ασθενή είναι σπάνια και εξακολουθούν να υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με την κλινική εξέλιξη των ασθενών και με τις δύο ασθένειες. Η συνύπαρξή τους στο ίδιο άτομο οφείλεται σε ένα από τα δύο σενάρια: την εναλλαγή των περιόδων δραστηριότητας και ύφεσης: το ένα ξεκινά, το άλλο εξαφανίζεται και το αντίστροφο, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η εμφάνιση σε διαφορετικά στάδια της ζωής, για παράδειγμα: η ΑΔ μπορεί να εμφανιστεί στην παιδική ηλικία, μετά να υπάρξει ύφεση και να ακολουθήσει ψωρίαση στην ενήλικη ζωή. Η δεύτερη υπόθεση είναι η πιο συχνή.<sup>47</sup> Η ΑΔ εμφανίζεται μέσω ενός ανοσολογικού μηχανισμού που μεσολαβείται από κύτταρα Th2 και αυξημένα επίπεδα ολικής και ειδικής IgE στον ορό. Η ψωρίαση προκαλείται από μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση που προκαλείται από κύτταρα Th17 που εκκρίνουν υψηλά επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 στον ορό. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι ένα ξεχωριστό υποσύνολο ειδικών για αντιγόνο T κυττάρων καθορίζει την παθογένεση της ψωρίασης και του εκζέματος.

Εκτός από τη λειτουργία φραγμού του δέρματος που επηρεάζεται και στις δύο καταστάσεις, η συστηματική ανοσοαπόκριση που μεσολαβείται από τα T

λεμφοκύτταρα περιλαμβάνει βλάβη στο δέρμα και σε άλλα σημεία, όπως τις αρθρώσεις (ψωριασική αρθριτίδα) ή τους αεραγωγούς (άσθμα, ρινίτιδα), οι οποίες είναι παρατηρήσεις που υποστηρίζουν την ιδέα ότι κάθε παθολογική κατάσταση είναι συστηματική νόσος.<sup>48</sup> Η σχέση μεταξύ αυτοανοσίας και ατοπίας βασίζεται γενικά σε μια υπερβολική αντίδραση σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα IgE περισσότερο παρά σε μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Η αυτοδραστηριότητα με τη μεσολάβηση IgE έχει ονομαστεί «αυτοαλλεργία» και η επίδρασή της στη σοβαρότητα της νόσου εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας.

Σε μια μελέτη 346 παιδιών με ατοπική δερματίτιδα και 117 μαρτύρων με αυξημένα επίπεδα αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) στον ορό, και οι δύο ομάδες έδειξαν τάση αύξησης των αντισωμάτων ANA με την πάροδο του χρόνου, αλλά στα παιδιά με δερματίτιδα τα αντισώματα ANA έφτασαν υψηλές τιμές πιο γρήγορα. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την ιδέα ότι οι ασθενείς με πρώιμη ατοπία στην παιδική ηλικία έχουν υψηλότερο και πιο πρώιμο κίνδυνο να αναπτύξουν αυτοάνοση νόσο.

Η κατανόηση της συμβολής των αυτοαντισωμάτων IgE στην παθοφυσιολογία της ατοπικής δερματίτιδας, η γνώση των στόχων και η μελέτη της συσχέτισης μεταξύ της IgE και της σοβαρότητας της νόσου θα οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και εξατομικευμένη διαχείριση της ατοπικής δερματίτιδας και πιθανών αυτοάνοσων συννοσηροτήτων.<sup>49,50</sup>

### Ψυχιατρικά νοσήματα-Συννοσηρότητες

Η ΑΔ θεωρείται ως μια χρόνια νόσος με υφέσεις και εξάρσεις, και έχει αρνητικό ψυχολογικό αντίκτυπο σε παιδιά και ενήλικες που έχουν διαγνωστεί με αυτή την ασθένεια. Στο 90% των περιπτώσεων, ξεκινά πριν από την ηλικία των 5 ετών και επηρεάζει περίπου 1 στα 5 παιδιά. Πέραν της σωματικής επιβάρυνσης, υπάρχουν και ψυχολογικές αλλαγές όπως: εναλλαγές διάθεσης, θυμός, εχθρότητα, άγχος, κατάθλιψη διαταραχές ύπνου και συμπεριφοράς, ελλειμματική προσοχή, κοινωνική απομόνωση, ειδικά στην εφηβεία, χαμηλότερη ποιότητα ζωής κακές συζυγικές σχέσεις. Οι οικογενείς τους αντιμετωπίζουν επίσης το οικονομικό βάρος της θεραπείας και τη δυσκολία διαχείρισης των συνεπειών της στέρησης ύπνου και το αρνητικό κοινωνικό αντίκτυπο της νόσου.<sup>51</sup>

Η Α.Δ θεωρείται μια ασθένεια με ψυχοσωματική συνιστώσα στην οποία το άγχος είναι βασικός παράγοντας για την πυροδότηση και τη διατήρηση των εξάρσεων της. Το άγχος προκαλεί αύξηση της διαπε-

ρατότητας του δερματικού φραγμού και έχει τη δυνατότητα να διεγείρει τη συστηματική φλεγμονή απελευθερώνοντας προφλεγμονώδη νευροπεπτίδια. Από την άλλη πλευρά, τα νευροπεπτίδια που απελευθερώνονται στο δέρμα ασθενών με Α.Δ επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, διαταράσσοντας τις λειτουργίες αναγνώρισης και αντίληψης, καθώς και τη συμπεριφορά. Το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα σε συνδυασμό με το ανοσοποιητικό σύστημα παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων δερματολογικών παθήσεων. Έτσι, αναπτύχθηκε μια νέα ιδέα του νευροανοσοδερματολογικού συστήματος.<sup>52,53</sup>

### Στοματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα

Η συσχέτιση μεταξύ στοματικών αλλοιώσεων και ατοπίας δεν είναι καινούρια, αλλά οι παθογόνοι μηχανισμοί που διέπουν αυτήν τη συσχέτιση δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως.

Οι ατοπικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στον στοματικό βλεννογόνο. Για όσους έχουν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένη ευαισθησία σε αλλεργίες, αυξημένα επίπεδα IgE ορού και ανάπτυξη καλοήθους μεταναστευτικής γλωσσίτιδας (γεωγραφική γλώσσα). Φαίνεται ότι η χρόνια φλεγμονή είναι η κοινή διαδικασία που βασίζεται σε αυτή τη συσχέτιση.

Η καλοήθης μεταναστευτική γλωσσίτιδα είναι μια υποτροπιάζουσα νόσος που χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενα επεισόδια έξαρσης και ύφεσης. Κλινικά χαρακτηρίζεται από ερυθριματώδη περιοχή με ατροφικές νηματώδεις θηλές, κυρίως στη ραχιαία επιφάνεια και στις άκρες της γλώσσας. Είναι συνήθως ασυμπτωματική, αλλά μερικοί ασθενείς αναφέρουν πόνο ή αίσθημα καύσου, ειδικά μετά την κατανάλωση όξινων ή πικάντικων τροφών.<sup>54,55</sup>

Αν και η αυξημένη συχνότητα ατοπίας (δερματίτιδα, άσθμα, ρινίτιδα) σε ασθενείς με γεωγραφική γλώσσα έχει περιγραφεί από τους Marks et al., η καλοήθης μεταναστευτική γλωσσίτιδα δεν είναι ειδικό σημείο ατοπίας και μπορεί να βρεθεί σε άλλες καταστάσεις όπως η ψωρίαση, η ανεπάρκεια βιταμινών και η ηπατική νόσος.

Η ατοπική χειλίτιδα (φλεγμονή των χειλέων) είναι ένα έλασσον διαγνωστικό κριτήριο για την ατοπία. Χαρακτηρίζεται κλινικά από ερύθημα των χειλέων, που συνοδεύεται από λέπια, έντονες ακτινικές πτυχώσεις και ερεθιστικές αλλοιώσεις (γωνιακή χειλίτιδα).

Οι περισσότερες περιπτώσεις ατοπικής (αλλεργι-

κής) χειλίτιδας οφείλονται σε ευαισθησία εξ επαφής που προκαλείται συχνά από καλλυντικά όπως κραγιόν ή ενυδατικά για τα χείλη.<sup>56</sup>

Ωστόσο, θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα ερεθιστικής χειλίτιδας σε συνδυασμό με ατοπική δερματίτιδα.

Άλλες στοματικές εκδηλώσεις ατοπίας είναι η απουσία ή ο μικρός αριθμός κοκκίων Fordyce, που φυσιολογικά υπάρχουν στον βλεννογόνο των χειλέων σε υγιή άτομα, η ερεθιστική στοματίτιδα, η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα, η μυκητιασική θηλωματώδης υπερτροφία και η στοματική καντιντίαση.<sup>57</sup>

Καμία από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις δεν είναι ειδική για την ατοπία, αλλά η συσχέτιση με την ατοπία έχει αποδειχθεί από μελέτες δεκαετιών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΑΔ μπορεί να είναι μια πάθηση του δέρματος, αλλά τα επιστημονικά στοιχεία των τελευταίων δεκαετιών υποστηρίζουν την άποψη ότι είναι επίσης μια συστηματική ασθένεια.

Η βλάβη του δερματικού φραγμού, η χρόνια φλεγμονή και η υπερευαισθησία που προκαλείται από την IgE είναι οι κύριοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση μιας παθολογικής κατάστασης που επηρεάζει πολλαπλά όργανα και συστήματα. Η έρευνα για

τους κοινούς μηχανισμούς μεταξύ ατοπίας και διαφόρων εξωδερμικών διαταραχών βρίσκεται σε συνεχή εξέλιξη και εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τους ειδικούς.

Από την ανασκόπηση μελετών (Atopic Dermatitis-Beyond the Skin: Mădălina Mocanu, Dan Vâță, Anisia-Iuliana Alexa, Laura Trandafir, Adriana-Ionela Patrașcu, Mădălina Florina Hâncu, Laura Gheucă-Solovăstru) επιχειρείται η ανίχνευση των ατοπικών ασθενών που συνδυάζουν δερματικές, αναπνευστικές, γαστρεντερικές, στοματολογικές, αυτοάνοσες, οφθαλμολογικές και ψυχολογικές εκδηλώσεις σε μια ετερογενή κλινική εικόνα που είναι πολύπλοκη στη διάγνωση και διαχείριση.

Η ατοπική δερματίτιδα, η τροφική αλλεργία (με IgE ευαισθητοποίηση), το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα αποτελούν την πεντάδα της ατοπικής πορείας.

Οι κλινικές πτυχές είναι πολύπλοκες λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα εμφάνισης από τους πρώτους μήνες της ζωής και την εξέλιξη της νόσου με εναλλασσόμενες περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε όλες τις πτυχές αυτής της νόσου για να αναπτυχθεί ένας οδηγός διάγνωσης και θεραπείας για ειδικούς στη διαχείριση της ατοπίας.

Η πολύπλευρη προσέγγιση της ΑΔ, που σε ορισμένες περιπτώσεις θεωρείται ως συστηματική νόσος, έχει τεράστια σημασία για την πρόληψη, τη διάγνωση αλλά και τις στοχευμένες θεραπευτικές στρατηγικές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Serrano L., Patel K.R., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;80:905–912. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Carlsten C., Dimich-Ward H., Ferguson A., Watson W., Rousseau R., Dybuncio A., Becker A., Chan-Yeung M. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: Natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:24–28. doi: 10.1016/j.anai.2012.10.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Klasa B., Cichoń-Jarosz E. Atopic Dermatitis—Current State of Research on Biological Treatment. *J. Mother Child.* 2020; 24:53–66. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;25:535–543. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00696.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Wang X., Shi X.D., Li L.F., Zhou P., Shen Y., Song X.K. Prevalence and clinical features of adult atopic dermatitis in tertiary hospitals of China. *Medicine.* 2017;96:6317. doi: 10.1097/MD.0000000000006317. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis, Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hogan M.B., Peele K., Wilson N.W. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. *J. Allergy.* 2012; 2012:901–940. doi: 10.1155/2012/901940. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., Eichenfield L.F., Spergel J.M., Dakovic R., Paller A.S. Study of the atopic march: Development of atopic comorbidities. *Pediatr. Dermatol.* 2016;33:388–398. doi: 10.1111/pde.12867. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Lee H.H., Patel K.R., Singam V., Rastogi S., Silverberg J.I. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;80:1526–1532. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1241. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Jonathan S., Joel M.G., David J.M., Mark B., Luz F., Mitchell H.G., Eric L.S., Peck Y.O., Zelma C.C. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and

- cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:604–612. [PubMed] [Google Scholar]
12. Knudgaard M.H., Andreassen T.H., Ravnborg N., Bieber T., Silverberg J.I., Egeberg A., Halling A.-S., Thyssen J.P. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:49–56. doi: 10.1016/j.anai.2021.02.026. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  13. Langdon C., Guilemany J.M., Valls M., Alobid I., Bartra J., Dávila I., Del Cuavillo A., Ferrer M., Jáuregui I., Montoro J., et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016;27:867–870. doi: 10.1111/pai.12655. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  14. Armengot-Carbo M., Hernández-Martín Á., Torrelo A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:86–95. doi: 10.1016/j.ad.2013.10.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  15. Incorvaia C., Cavaliere C., Frat F., Masieri S. Allergic rhinitis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018;32:61–66. [PubMed] [Google Scholar]
  16. Dierick B.J.H., Flokstra-de Blok B.M.J., Muraro A., Postma M.J., Kocks J.W.H., van Boven J.F.M. Burden and socioeconomic of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2020;20:437–453. doi: 10.1080/14737167.2020.1819793. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  17. Mastorilli C., Posa D., Cipriani F., Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: What's new. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016;27:795–803. doi: 10.1111/pai.12681. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  18. Zaripova T.N., Antipova I.I., Reshetova G.G. Features of the current of bronchial asthma in the presence of komorbidy allergic rhinitis. *Ter. Arkh.* 2019;91:46–50. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000101. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  19. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front. Immunol.* 2020;11:1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  20. Traidl S., Werfel T. Atopic dermatitis and general medical comorbidities. *Internist.* 2019;60:792–798. doi: 10.1007/s00108-019-0633-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  21. Reddy A.P., Gupta M.R. Management of asthma: The current US and European guidelines. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;795:81–103. [PubMed] [Google Scholar]
  22. Moral L., Vizmanos G., Torres-Borrego J., Praena-Crespo M., Tortajada-Girbés M., Pellegrini F.J., Asensio Ó. Asthma diagnosis in infants and preschool children: A systematic review of clinical guidelines. *Allergol. Immunopathol.* 2019;47:107–121. doi: 10.1016/j.aller.2018.05.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  23. Roduit C., Frei R., Loss G., Buchele G., Weber J., Depner M., Loeliger S., Dalphin M.L., Roponen M., Hyvärinen A., et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130:130–136. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  24. Mastorilli C., Caffarelli C., Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017;28:831–840. doi: 10.1111/pai.12831. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  25. Sugita K., Akdis C.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol. Int.* 2020;69:204–214. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  26. Robison R.G., Singh A.M. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7:35–39. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  27. Domínguez O., Plaza A.M., Alvaro M. Relationship between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020;16:115–122. doi: 10.2174/157339631566619111122436. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  28. Brough H.A., Nadeau K.C., Sindher S.B., Alkotob S.S., Chan S., Bahson H.T., Leung D.Y.M., Lack G. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy.* 2020;75:2185–2205. doi: 10.1111/all.14304. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  29. Marta P., Anna Z.K., Patrycja D., Monika R., Iwona G.L., Marek K. Ophthalmic manifestations of atopic dermatitis. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2020;27:174–179. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  30. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015;66:8–16. doi: 10.1159/000370220. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  31. Sacchetti M., Abicca I., Bruscolini A., Cavaliere C., Nebbioso M., Lambiase A. Allergic conjunctivitis: Current concepts on pathogenesis and management. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018;32:49–60. [PubMed] [Google Scholar]
  32. Guglielmetti S., Dart J.K., Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010;10:478–485. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833e16e4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  33. Chisholm S.A.M., Couch S.M., Custer P.L. Etiology and Management of Allergic Eyelid Dermatitis. *Ophthalmic Plast Reconstr. Surg.* 2017;33:248–250. doi: 10.1097/IOP.0000000000000723. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  34. Lapp T., Auw-Haendrich C., Reinhard T., Evans R., Rodríguez E., Weidinger S., Jakob T. Analysis of filaggrin mutations and expression in corneal specimens from patients with or without atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014;163:20–24. doi: 10.1159/000355965. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  35. Hsu J.I., Pflugfelder S.C., Kim S.J. Ocular complications of atopic dermatitis. *Cutis.* 2019;104:189–193. [PubMed] [Google Scholar]
  36. Yamamoto K., Wakabayashi Y., Kawakami S., Numata T., Ito T., Okubo Y., Tsuboi R., Goto H. Recent trends of ocular complications in patients with atopic dermatitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2019;63:410–416. doi: 10.1007/s10384-019-00678-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  37. Kothari N., Young R.C., Read S.P., Tutiven J., Perez V.L., Flynn H.W., Berrocal A.M. Retinal Detachment Associated with Atopic Dermatitis. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* 2017;48:513–517. doi: 10.3928/23258160-20170601-12. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  38. Jeon H.S., Choi M., Byun S.J., Hyon J.Y., Park K.H., Park S.J. Association of Pediatric Atopic Dermatitis and Cataract Development and Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:912–918. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2166. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  39. Vibeke R., Eva B., Niels H.V., Anders P., Kim F.M. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr.* 2004;145:612–616. [PubMed] [Google Scholar]

40. Tzanakis N.E., Tsiligianni I.G., Siafakas N.M. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010;16:299–305. doi: 10.3748/wjg.v16.i3.299. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Peter C., David A.H. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019;57:111–127. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Wang C.-H., Fu Y., Chi C.-C. Association of atopic dermatitis with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol. Sin.* 2020; 38:159–165. [Google Scholar]
43. Pedulla M., Miraglia Del Giudice M., Fierro V., Ruocco E. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2012;26:9–14. [PubMed] [Google Scholar]
44. Aaron M.D., Jordan M.T., Wen-Qing L., Eunyong C., Tricia L., Emma G.Y., Abrar A.Q. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2. *Allergy.* 2017;72:831–834. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Jonathan I.S., Nanette B.S. Association Between Vitiligo and Atopic Disorders: A Pilot Study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:983–986. [PubMed] [Google Scholar]
46. Lin C.H., Lin C.L., Shen T.C., Wei C.C. Epidemiology and risk of juvenile idiopathic arthritis among children with allergic diseases: A nationwide population-based study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14:15. doi: 10.1186/s12969-016-0074-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Bozek A., Zajac M., Krupka M. Atopic Dermatitis and Psoriasis as Overlapping Syndromes. *Mediat. Inflamm.* 2020;2020: 7527859. doi: 10.1155/2020/7527859. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Eyerich S., Onken A.T., Weidinger S., Franke A., Nasorri F., Pennino D., Grosber M., Pfab F., Schmidt-Weber C.B., Mempel M., et al. Mutual Antagonism of T Cells Causing Psoriasis and Atopic Eczema. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:231–238. doi: 10.1056/NEJMoa1104200. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Badloe F.M.S., Shauni D.V., Coolens K., Schmidt-Weber C.B., Gutermuth R.J., Krohn I.K. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin. Transl. Allergy.* 2020;10:34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Ress K., Metsküla K., Annus T., Putnik U., Lepik K., Luts K., Uibo O., Uibo R. Antinuclear antibodies in atopic dermatitis: A cross-sectional study on 346 children. *Int. J. Dermatol.* 2015;54:24–28. doi: 10.1111/ijd.12535. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Darlenski R., Kazandjieva J., Hristakieva E., Fluhr J.W. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin. Dermatol.* 2014; 32:409–413. doi: 10.1016/j.clin-dermatol.2013.11.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Benea V., Muresian D., Manolache L., Robu E., Diaconu J.D. Stress and Atopic Dermatitis. *Dermatol. Psychosom.* 2001;2:205–207. doi: 10.1159/000049674. [CrossRef] [Google Scholar]
53. Gieler U., Gieler T., Peters E.M.J., Linder D. Skin and Psychosomatics–Psychodermatology today. *J. Ger. Soc. Dermatol.* 2020;18:1280–1298. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Gomez-Casado C., Sanchez-Solares J., Izquierdo E., Díaz-Perales A., Barber D., Escribese M.M. Oral Mucosa as a Potential Site for Diagnosis and Treatment of Allergic and Autoimmune Diseases. *Foods.* 2021; 10:970. doi: 10.3390/foods10050970. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Dick T.N.A., Teixeira-Souza T., Carneiro S., Moore D., de Ferreira D.C., Pestana S., Boechat J.L., Milagres A., Picciani B. Geographic tongue and atopy: Is there an association? *Rev. Bras. Odontol.* 2018;75:e1186. doi: 10.18363/rbo.v75.2018.e1186. [CrossRef] [Google Scholar]
56. Țăranu T., Țăranu T., Toader M.P. *Precis de Dermatologie Generale et Buccale.* Gr.T.Popa; Iași, Romania: 2014. [Google Scholar]
57. Veller-Fornasa C., Bezze G., Rosin S., Lazaro M., Tarantello M., Cipriani R. Recurrent Aphthous Stomatitis and Atopy. *Acta Derm. Venereol.* 2003;83:469–470. doi: 10.1080/00015550310014825. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

#### Συγγραφέας Αλληλογραφίας

##### Μαρία Γεροδήμου

Διευθύντρια, Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων νοσημάτων «Α. Συγγρός»  
e-mail: marygerodimou@yahoo.gr



# Οι JAK αναστολείς στη δερματολογία

Αλέξανδρος Κατούλης, Γεωργία Παππά

Β' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν»

## JAK inhibitors in dermatology

Alexandros Katoulis, Georgia Pappa

2nd Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Attikon" Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι JAK αναστολείς είναι μία νέα, καινοτόμος κατηγορία θεραπευτικών παραγόντων που δρα μέσω της αναστολής της ενδοκυττάριας οδού σηματοδότησης JAK-STAT, αποτελώντας μία αποτελεσματική και ασφαλή προσέγγιση στη θεραπεία των αυτοάνοσων και αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση τους επεκτάθηκε και στον χώρο της Δερματολογίας, ενισχύοντας αποφασιστικά την θεραπευτική μας φαρέτρα όσον αφορά σημαντικά, αλλά και δύσκολα στην αντιμετώπιση νοσήματα, όπως η ατοπική δερματίτιδα, η γυροειδής αλωπεκία και η λεύκη.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ατοπική δερματίτιδα, Γυροειδής αλωπεκία, Λεύκη, upadacitinib, abrocitinib, itacitinib, baricitinib, ruxolitinib

### ABSTRACT

JAK inhibitors represent a new, innovative class of therapeutic agents that act by inhibiting the intracellular JAK-STAT signaling pathway, emerging as an efficient and safe approach in the treatment of autoimmune and autoinflammatory diseases. In recent years, their use has been extended in the field of Dermatology, enforcing our therapeutic armamentarium in regards to important, yet difficult to treat, skin diseases, such as atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo.

**KEYWORDS:** Atopic dermatitis, alopecia areata, vitiligo, upadacitinib, abrocitinib, itacitinib, baricitinib, ruxolitinib

Οι κινάσες Janus (JAKs) είναι μια οικογένεια ενδοκυττάρων κινασών της τυροσίνης, που απαρτίζεται από 4 μέλη: την JAK1, JAK2, JAK3 και TYK, τα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο σε οδούς σηματοδότησης που ρυθμίζουν το ανοσολογικό σύστημα, την αιμοποίηση και την φλεγμονή (Shalabi et al, 2022). Πήραν το όνομά τους

από τον Ιανό, τον διπρόσωπο Θεό της Ρωμαϊκής Μυθολογίας, λόγω του διπλού - "αντιφατικού" τους ρόλου, τόσο σε επωφελείς όσο και σε επιβλαβείς διαδικασίες, αλλά και του γεγονότος ότι δρουν κατά ζεύγη (Yamaoka et al, 2004).

Η λειτουργία των JAK συνδέεται με τους μεταγω-

γείς σήματος και ενεργοποιητές της μεταγραφής (Signal Transducers and Activators of Transcription, STATs), STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A/5B και STAT6 (Ciechanowicz et al, 2019). Αναλυτικά, η σύνδεση κυτταροκινών με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποιούν τις JAK, οι οποίες με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν τις STAT και προκαλούν το διμερισμό και τη μεταφορά τους στον πυρήνα, όπου δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που μεσολαβούν σε ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Ciechanowicz et al, 2019). Το μονοπάτι JAK-STAT είναι μια ενδοκυττάρια οδός σηματοδότησης στην οποία συγκλίνουν πολλά διαφορετικά προφλεγμονώδη μονοπάτια σηματοδότησης. Λόγω του ότι μετέχει σε αρκετούς συγκλίνοντες ανοσολογικούς μηχανισμούς, η αναστολή του μονοπατιού με τη χορήγηση JAK αναστολέων αποτελεί μία χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση πολλαπλών φλεγμονωδών δερματοπαθειών (Ciechanowicz et al, 2019).

Οι JAK αναστολείς αποτελούν μικρά μόρια που αναστέλλουν έναν ή περισσότερους παράγοντες του μονοπατιού JAK/STAT (Klein et al, 2022). Συνολικά, περισσότερα από 20 μόρια είναι διαθέσιμα και διακρίνονται σε 1<sup>ης</sup> γενεάς, με δράση σε 3 ή και σε όλες τις πρωτεΐνες JAK και της 2<sup>ης</sup> γενεάς, με περισσότερο εκλεκτική δράση (Klein et al, 2022). Οι JAK αναστολείς κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το ποια πρωτεΐνη JAK αναστέλλουν όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1:

Οι αναστολείς JAK έχουν μια σειρά πλεονεκτημάτων έναντι των παραδοσιακών θεραπειών και των βιολογικών παραγόντων (Muddebihal et al, 2023). Κατ' αρχάς, το μικρό μοριακό τους βάρος επιτρέπει την τοπική εφαρμογή ή την από του στόματος χορήγησή τους. Οι αναστολείς JAK που εκκρίνονται μέσω των νεφρών έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, επιτρέποντας τη χορήγησή τους μια φορά ημερησίως, διευκολύνοντας τη συμμόρφωση των ασθενών, σε αντίθεση με αυ-

τούς που μεταβολίζονται στο ήπαρ, όπου απαιτείται χορήγηση δις ημερησίως (Muddebihal et al, 2023, Klein et al, 2022). Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής τους σχετίζεται με την ταχεία δράση τους, ενώ επιτρέπει την άμεση διακοπή της θεραπείας, όποτε αυτό κρίνεται αναγκαίο (Klein et al, 2022). Το γεγονός ότι οι JAK αναστολείς στερούνται των ανεπιθύμητων ενεργειών που συχνά συνδέονται με τα κορτικοστεροειδή, τους καθιστά κατάλληλους για μακροχρόνια χρήση, ενώ ένα ακόμα ανταγωνιστικό πλεονέκτημα είναι ότι ένας παράγοντας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτόχρονη αντιμετώπιση πολλαπλών αυτοφλεγμονωδών συννοσηροτήτων (Muddebihal et al, 2023, Klein et al, 2022). Από την άλλη, τα κυριότερα μειονεκτήματα των JAK αναστολέων είναι η μη στοχευμένη/ μη εκλεκτική δράση τους, η συχνή ταχεία υποτροπή μετά τη διακοπή της θεραπείας και το ευρύ φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 2 (Muddebihal et al, 2023, Klein et al, 2022).

Πριν την χορήγηση JAK αναστολέων, απαραίτητη είναι η λήψη ενδεδειχούς ατομικού αναμνηστικού με έμφαση στην ηλικία, το κάπνισμα, εγκυμοσύνη, συννοσηρότητες (κακοήθεια, καρδιαγγειακή νόσος, διαταραχές πήξης), το ιστορικό εμβολιασμών (πνευμονιόκοκκος, έρπης ζωστήρας) και τη χρήση αντισυλληπτικών ή ορμονοθεραπείας. Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος πριν την έναρξη αγωγής με JAK αναστολείς, πρέπει να περιλαμβάνει γενική αίματος, λιπιδαιμικό προφίλ (επανάληψη τριμηνιαίως), έλεγχο ηπατικής & νεφρικής λειτουργίας (πρέπει να ελέγχεται τον πρώτο μήνα και μετά ανά τρίμηνο), quantiferon, ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα B, C & HIV (πρέπει να επαναλαμβάνεται ετησίως) και τεστ κύησης (Klein et al, 2022).

Οι λόγοι διακοπής ή προσωρινής μείωσης αγωγής με JAK αναστολείς παρατίθενται παρακάτω:

- Hb < 8 g/dL ή πτώση > 2 g/dL
- Neu = 500–1000/mm<sup>3</sup>
- Lym = 500–750/mm<sup>3</sup>
- Κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) = 30–60 ή < 30 mL/min
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Οι συνηθέστερες αντενδείξεις για τη χορήγηση JAK αναστολέων παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Ακολουθεί συνοπτική παρουσίαση της χρήσης JAK αναστολέων σε δερματολογικά νοσήματα για τα οποία έχει χορηγηθεί έγκριση από διεθνείς ρυθμιστικές αρχές.

### Ατοπική δερματίτιδα

Το baricitinib, με εμπορική ονομασία Olumiant<sup>®</sup> ήταν ο πρώτος JAK αναστολέας (με δράση κατά των JAK1 και

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1** Κατηγορίες JAK αναστολέων (JAKi)

pan-JAKi	delgocitinib, peficitinib
JAK1i	upadacitinib, abrocitinib, itacitinib
JAK1/2i	baricitinib, ruxolitinib
JAK1/3i	Tofacitinib
JAK3i	decernotinib, ritlecitinib
TYK2i	deucravacitinib, brepocitinib

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2** Επιπλοκές JAK αναστολέων

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Επιπλοκές
Λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανώτερου αναπνευστικού (ρινοφαρυγγίτιδα)</li> <li>• Έρπητς ζωστήρας</li> <li>• Απλός έρπητς</li> <li>• Γαστρεντερίτιδα</li> <li>• Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος</li> </ul>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θρομβοκυττάρωση &gt; 600 x 10<sup>9</sup> κύτταρα/l</li> <li>• Ουδετεροπενία &lt;1 x 10<sup>9</sup> κύτταρα/l</li> </ul>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερχοληστερολαϊμία</li> <li>• Υπερτριγλυκεριδαϊμία</li> </ul>
Γαστρεντερικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ναυτία</li> <li>• Διάρροια</li> <li>• Κοιλιακό άλγος</li> </ul>
Νευρολογικές διαταραχές	Κεφαλαλγίες
Αγγειακές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλεβική θρόμβωση / εμβολή</li> <li>• Πνευμονική εμβολή</li> </ul>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένα επίπεδα ALT / AST 3 φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου
Δερματολογικές διαταραχές	Ακμή
Κακοήθειες	Λέμφωμα, Καρκίνος του δέρματος
Παρακλινικές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένο σωματικό βάρος</li> <li>• Αυξημένα επίπεδα CPK &gt;5 φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου</li> </ul>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3** Αντενδείξεις στη χορήγηση των JAK αναστολέων

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Ενεργή νεοπλασματική νόσος (ή ιστορικό πολλών νεοπλασμάτων)
- Ενεργός ή υποτροπιάζων έρπητς ζωστήρας παρά τον εμβολιασμό
- Σοβαρές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή/και συχνές νοσηλίες για σοβαρές λοιμώξεις
- Προηγούμενη DVT ή/και υψηλού κινδύνου για DVT χωρίς λήψη αντιπηκτικής αγωγής
- Εγκυμοσύνη, γαλουχία και/ή ασθενείς που προσπαθούν για σύλληψη
- Ασθενείς που λαμβάνουν άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (πχ. μεταμοσχευθέντες)
- Σοβαρή οργανική ανεπάρκεια (περιορισμένα δεδομένα)

JAK2) που εγκρίθηκε από τον FDA και τον EMA για τη θεραπεία της μέτριας-σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες ασθενείς (Radi et al, 2021). Η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg p.o άπαξ ημερησίως και σε ασθενείς που έχουν επιτύχει διατηρούμενο έλεγχο της ενεργότητας της νόσου, μείωση σε 2 mg άπαξ ημερησίως ως δόση συντήρησης. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης / εμβολής, μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάντος και κακοήθειας, ασθενείς 65 ετών και άνω ή με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσων λοιμώξεων, συστήνεται η έναρξη με 2 mg άπαξ ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα του baricitinib μπορεί να ενισχυθεί με την συγχορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών ή τοπικών αναστολέων καλσινευρίνης (Wollenberg et al, 2021). Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας (Radi et al, 2021).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και η υπερχοληστερολαιμία (Hoy et al, 2022).

Το abrocitinib, με εμπορική ονομασία Cibinor<sup>TM</sup> έχει εγκριθεί από τον FDA και τον EMA (Ιανουάριος 2022) για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (Iznardo et al, 2023). Πρόκειται για έναν εκλεκτικό JAK1 αναστολέα, ο οποίος λαμβάνεται από του στόματος σε δοσολογία 200 mg, 1 φορά ημερησίως και ο οποίος μειώνεται σε 100 mg, 1 φορά ημερησίως επί σταθεροποίησης της νόσου. Δόση έναρξης 100 mg, μία φορά ημερησίως συνιστάται για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης / εμβολής, μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάντος και κακοήθειας (Iznardo et al, 2023). Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν θεραπευτικό όφελος μετά από 24 εβδομάδες (Iznardo et al, 2023). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: ναυτία, κεφαλαλγία, ακμή, απλός έρπητας, αυξημένα επίπεδα CPK αίματος, γαστρεντερικά συμπτώματα (έμετος, κοιλιακό άλγος) και ζάλη, ενώ οι συνηθέστερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις, κυρίως του αναπνευστικού (Simpson et al, 2023).

Το upadacitinib, με εμπορική ονομασία Rinvoq<sup>®</sup>, έχει λάβει επίσης έγκριση από τον FDA και τον EMA (Ιανουάριος 2022) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (AbbVie Inc., 2023). Η συνιστώμενη δόση του upadacitinib είναι 30 mg p.o. άπαξ ημερησίως, ενώ η δόση των 15 mg ημερησίως συνιστάται για ασθενείς άνω των 65 ετών, ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης/εμβολής, μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων και κακοήθειας και εφήβους (βάρους τουλάχιστον 30 kg). Το upadacitinib μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία ή να συγχորηγηθεί με αναστολείς καλσινευρίνης για ευαίσθητες προσβεβλημένες περιοχές, όπως είναι το πρόσωπο, ο τράχηλος, οι πτυχές και οι περιοχές των γεννητικών οργάνων. Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, η ακμή, ο απλός έρπης, η κεφαλαλγία και τα αυξημένα επίπεδα CPK αίματος (Simpson et al, 2022).

Το ruxolitinib αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα των JAK1 και JAK2. Τον Σεπτέμβριο του 2021, το ruxolitinib υπό μορφή κρέμας 1,5% εγκρίθηκε από τον FDA με την εμπορική ονομασία Orzelura<sup>TM</sup> για τη βραχυπρόθεσμη και μη συνεχή θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ατοπικής δερματίτιδας σε μη ανοσοκατεσταλμέ-

νους ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (Hoy, 2023). Εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές δύο φορές ημερησίως, χωρίς να ξεπερνάει το 20% της συνολικής επιφάνειας του σώματος και για μέχρι 8 εβδομάδες συνεχόμενης χρήσης (Hoy, 2023).

## Γυροειδής αλωπεκία

Το baricitinib (εκλεκτικός αναστολέας JAK1 και JAK2), με την εμπορική ονομασία Olumiant<sup>®</sup> είναι η πρώτη FDA & EMA -εγκεκριμένη θεραπεία (Ιούνιος 2022) για τη μέτρια-σοβαρή γυροειδή αλωπεκία σε ενήλικες ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg p.o. άπαξ ημερησίως και σε ασθενείς που έχουν επιτύχει διατηρούμενο έλεγχο της ενεργότητας της νόσου, μείωση σε 2 mg άπαξ ημερησίως ως δόση συντήρησης (Ali et al, 2022). Σε ασθενείς 65 ετών και άνω ή με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, συστήνεται η έναρξη με 2 mg άπαξ ημερησίως. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται αν δεν υπάρχει θεραπευτικό όφελος μετά από 36 εβδομάδες χορήγησης (Ali et al, 2022). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και η υπερχοληστερολαιμία (Ali et al, 2022).

Τον Ιούνιο του 2023, το ritilecitinib, με την εμπορική ονομασία Litfulo<sup>TM</sup>, εγκρίθηκε από τον FDA για την θεραπεία της σοβαρής γυροειδούς αλωπεκίας σε ενήλικους και εφήβους  $\geq 12$  ετών (Blair, 2023). Το ritilecitinib αποτελεί έναν μη αναστρέψιμο και εκλεκτικό αναστολέα των JAK3 και TEC, ο οποίος δρα μειώνοντας την κυτταρολυτική δραστηριότητα των natural killers και των CD8+ κυττάρων. Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg p.o., 1 φορά ημερησίως και οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ακμή, κεφαλαλγίες, ακμή, διάρροια και ναυτία (Blair, 2023).

## Λεύκη

Το ruxolitinib, με την εμπορική ονομασία Orzelura<sup>TM</sup>, είναι η πρώτη εγκεκριμένη από τον FDA και τον EMA, θεραπεία για την αντιμετώπιση της μη τμηματικής λεύκης με προσβολή του προσώπου σε ενήλικες και εφήβους από 12 ετών και άνω (Sheikh et al, 2022). Το Orzelura διατίθεται σε μορφή κρέμας για εφαρμογή στις αποχρωματισμένες περιοχές του δέρματος δύο φορές την ημέρα, χωρίς να ξεπερνάει το 10% της συνολικής επιφάνειας του σώματος. Η ικανοποιητική επαναμελάγχρωση μπορεί να απαιτεί θεραπεία πέραν των 24 εβδομάδων. Εάν υπάρχει λιγότερο από 25%

βελτίωση στις υπό θεραπεία περιοχές την εβδομάδα 52, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας (Sheikh et al, 2022). Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εμφάνιση ακμής στο σημείο εφαρμογής του φαρμάκου, ενώ η χορήγησή του αντενδείκνυται σε εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες (Sheikh et al, 2022).

Η εισαγωγή των JAK αναστολέων στην θεραπευτική των δερματικών παθήσεων αποτελεί, μαζί με τους βιολογικούς παράγοντες, την σημαντικότερη εξέλιξη του 21<sup>ου</sup> αιώνα στον τομέα αυτό. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες έχουν ήδη αποδείξει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα και ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας

στην θεραπεία δερματοπαθειών που μέχρι πρότινος θεωρούντο δυσίατες ή έχουν πολύπλοκη ή ασαφή αιτιοπαθογένεια, όπως η γυροειδής αλωπεκία, η ατοπική δερματίτιδα και η λεύκη. Παράλληλα, οι JAK αναστολείς μελετώνται ως προς την αποτελεσματικότητά τους και σε άλλα δερματικά νοσήματα με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, όπως η διαφυητική ιδρωταδενίτιδα, ο απλός και σκληροατροφικός λειχήνας κ.ά. Καθώς το πλήρες δυναμικό τους συνεχίζει να αποκαλύπτεται, η ενσωμάτωσή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική υπόσχεται ακόμη πιο αποτελεσματικές και εξατομικευμένες θεραπείες για ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών δερματοπαθειών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ali E, Owais R, Sheikh A, Shaikh A. Olumiant (Baricitinib) oral tablets: An insight into FDA-approved systemic treatment for Alopecia Areata. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jul 13;80:104157. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104157. PMID: 36045780; PMCID: PMC9422172.
2. Ciechanowicz, P., Rakowska, A., Sikora, M., & Rudnicka, L. (2019). JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*, 30(7), 648-658. doi: 10.1080/09546634.2018.1546043. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30433838.
3. Iznardo, H., Roé, E., Serra-Baldrich, E., & Puig, L. (2023). Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*, 15(2), 385.
4. Klein, B., Tredler, R., & Simon, J. C. (2022). JAK-inhibitors in dermatology - small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges*, 20(1), 19-24. doi: 10.1111/ddg.14668. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34962052.
5. Muddebihal, A., Khurana, A., & Sardana, K. (2023). JAK inhibitors in dermatology: the road traveled and path ahead, a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 16(4), 279-295. doi: 10.1080/17512433.2023.2193682. Epub 2023 Mar 31. PMID: 36946306.
6. RINVOQ® (upadacitinib) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.
7. Shalabi, M. M. K., Garcia, B., Coleman, K., Siller, A. Jr, Miller, A. C., & Tyring, S. K. (2022). Janus Kinase and Tyrosine Kinase Inhibitors in Dermatology: A Review of Their Utilization, Safety Profile and Future Applications. *Skin Therapy Lett*, 27(1), 4-9. PMID: 35081305.
8. Sheikh, A., Rafique, W., Owais, R., Malik, F., & Ali, E. (2022). FDA approves Ruxolitinib (Opzelura) for Vitiligo Therapy: A breakthrough in the field of dermatology. *Annals of Medicine and Surgery (London)*, 81, 104499. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104499>
9. Simpson, E. L., Papp, K. A., Blauvelt, A., Chu, C. Y., Hong, H. C., Katoh, N., et al. (2022). Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatology*, 158(4), 404-413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029.
10. Simpson, E. L., Silverberg, J. I., Thyssen, J. P., et al. (2023). Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24, 609-621. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00785-5>.
11. Yamaoka, K., Saharinen, P., Pesu, M., Holt VE 3rd, Silvennoinen, O., & O'Shea, J. J. (2004). The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol*, 5(12), 253. doi: 10.1186/gb-2004-5-12-253. Epub 2004 Nov 30. PMID: 15575979; PMCID: PMC545791.
12. Radi G, Simonetti O, Rizzetto G, Diotallevi F, Molinelli E, Offidani A. (2021) Baricitinib: The First Jak Inhibitor Approved in Europe for the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adult Patients. *Healthcare (Basel)*, 9(11), 1575.
13. Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, Peris K, Lio P, Augustin M, Silverberg JI, Rueda MJ, DeLozier AM, Pierce E, Yang FE, Sun L, Ball S, Tauber M, Paul C. (2021) Impact of Baricitinib in Combination with Topical Steroids on Atopic Dermatitis Symptoms, Quality of Life, and Functioning in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis from the BREEZE-AD7 Phase 3 Randomized Trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35(7), 1543-1552.
14. Hoy SM. (2022) Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 23(3), 409-420. doi: 10.1007/s40257-022-00684-1.
15. Blair HA. Ritlecitinib: First Approval. *Drugs*. 2023 Aug 9. doi: 10.1007/s40265-023-01928-y. Epub ahead of print. PMID: 37556041.
16. Hoy, S. M. (2023). Ruxolitinib Cream 1.5%: A Review in Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24(1), 143-151. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00748-2>.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Αλέξανδρος Κατούλης**  
alexanderkatoulis@yahoo.co.uk

# ΛΙΡΙΚΑΡ ΒΑΥΜΕ AP+M

ΤΟ 1<sup>ο</sup> ΜΑΛΑΚΤΙΚΟ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΒΙΟΦΙΛΜ ΤΟΥ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΥ\* ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΕΙΣΟΡΡΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

ΛΙΡΙΚΑΡ  
ΒΑΥΜΕ AP+M

ΛΙΡΙΚΑΡ  
ΒΑΥΜΕ LIGHT AP+M



Ανάλαφρη  
υφή

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



ΝΕΟΓΝΑ  
& ΒΡΕΦΗ



ΠΑΙΔΙΑ



ΕΝΗΛΙΚΕΣ

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

Η ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ



## Καταγραφή και ανάλυση του ιατρικού ιστορικού 118 ασθενών από το επίσημο μητρώο καταγραφής ασθενών με Διαπυητική Ιδρωταδενίτιδα του νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»

Αικατερίνη Η. Λιάκου, Αγγελική Δραγούτσου, Ευθυμία Αγιασοφίτου, Σουλτάνα Βλαδένη, Μαγδαληνή Καλαμάτα, Ευαγγελία-Κωνσταντίνα Μπόμπου, Ελένη Χατζηδημητρίου, Ουρανία Κοτσαύτη, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

## Presentation and analysis of the medical data of 118 HS patients from the official registry for Hidradenitis Suppurativa of the Hospital for Venereal and Cutaneous Diseases “Andreas Sygros”

Aikaterini I. Liakou, Angeliki Dragoutsou, Efthymia Agiasofitou, Soultana Vladeni, Magdalini Kalamata, Evangelia- Konstantina Bompou, Eleni Chatzidimitriou, Ourania Kotsafti, Alexandros J. Stratigos

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

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος με εκτιμώμενο επιπολασμό 1-4% παγκοσμίως. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει επώδυνα φλεγμονώδη οζίδια, αποστήματα, συρίγγια και ουλές. Η νόσος συχνά υποδιαγινώσκεται και τελικά η κλινική διάγνωση γίνεται με καθυστέρηση που κυμαίνεται από 7-10 έτη. Τα ιατρικά μητρώα καταγραφής ασθενών παράγουν πολύτιμα επιδημιολογικά δεδομένα που επιτρέπουν την παρακολούθηση ασθενών και ασθενειών. Το Ευρωπαϊκό μητρώο καταγραφής ασθενών για τη ΔΙ (European Registry for Hidradenitis Suppurativa-EHRS), ξεκίνησε το 2014 να εργάζεται για τη δημιουργία ενός κοινού προτύπου συλλογής δεδομένων για τη ΔΙ από όλα τα μεγάλα ευρωπαϊκά κέντρα. Το επίσημο μητρώο καταγραφής ασθενών με Διαπυητική Ιδρωταδενίτιδα του νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» ξεκίνησε την καταγραφή ασθενών από 01/01/2023 και μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί συνολικά 118 ασθενείς. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από το ιατρικό ιστορικό των πρώτων 118 καταγεγραμμένων ασθενών στο μητρώο του νοσοκομείου μας.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, μητρώο ασθενών, Ευρωπαϊκό μητρώο, ιατρικό ιστορικό



## ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, relapsing, inflammatory skin disease with an estimated prevalence of 1–4% worldwide. HS is clinically characterized by painful inflammatory nodules, abscesses, fistulas, and scars. The disease is often underdiagnosed and the final diagnosis is made with a delay of 7-10 years. The European Patient Registry for HS (ERHS) started in 2014 to work on creating a common standard of HS data collection from all the HS European centres. The official HS registry of the Andreas Sygros hospital started the registration of patients on 01/01/2023 and until now 118 patients have been registered. We present the first results from the HS Registry-Andreas Sygros regarding the medical history of the 118 registered patients.

**KEYWORDS:** Hidradenitis suppurativa, patients' registry, European registry, medical history

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαπηθητική ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης νόσος του δέρματος που εμφανίζεται συνήθως μετά την εφηβεία και έως την ηλικία των 40 ετών. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός είναι 1–4% παγκοσμίως και η HS είναι τρεις φορές πιο συχνή στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει επώδυνα φλεγμονώδη οζίδια που αναπτύσσονται σε τυπικές θέσεις όπως μασχαλιαίες, υπομαζικές, βουβωνικές και γλουτιαίες περιοχές και τα οποία εξελίσσονται σε αποστήματα, συρίγγια και ουλές. Η βαρύτητα της νόσου ταξινομείται σε τρία στάδια κατά Hurley, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν ήπια ή μέτρια νόσο. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει οριστική ιστολογική ή εργαστηριακή διαγνωστική εξέταση για τη ΔΙ, η διάγνωση είναι κλινική και συχνά γίνεται με καθυστέρηση που κυμαίνεται στα 7-10 έτη. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το κάπνισμα και την παχυσαρκία. Οι ασθενείς με ΔΙ έχουν συννοσηρότητες όπως φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, σπονδυλοαρθροπάθειες, καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, προβλήματα ψυχικής υγείας και διαταραχές ύπνου. Η επιβάρυνση της νόσου για τους ασθενείς περιλαμβάνει έντονο άλγος, αίσθημα αιδούς, μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία και συνολικά οι ασθενείς με ΔΙ τείνουν να έχουν επιβαρυσμένη ποιότητα ζωής.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Ένα πρότυπο ερωτηματολόγιο πρώτης επίσκεψης και παρακολούθησης από το Ευρωπαϊκό μητρώο καταγραφής ασθενών για τη ΔΙ (ERHS) συμπληρώθηκε από 118

ασθενείς και τα δεδομένα καταγράφηκαν στο λογισμικό REDCap.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ιατρικά μητρώα ορίζονται ως μια βάση προσωποποιημένων δεδομένων που περιέχει ένα σαφώς καθορισμένο σύνολο δημογραφικών και υγειονομικών δεδομένων που συλλέγονται για ένα συγκεκριμένο σκοπό δημόσιας υγείας. Τα σύγχρονα ιατρικά μητρώα καταγραφής ασθενών έχουν ήδη αποδείξει τη χρησιμότητά τους συλλέγοντας και αξιοποιώντας πολύτιμα επιδημιολογικά δεδομένα που επιτρέπουν την παρακολούθηση ασθενών και ασθενειών. Σε αντίθεση με τις κλινικές δοκιμές, τα μητρώα ασθενών στοχεύουν στη συλλογή αποδεικτικών στοιχείων από τον πραγματικό κόσμο και στην επίτευξη γενικεύσιμων αποτελεσμάτων με βάση κοόρτες ασθενών με ευρύ φαινοτυπικό φάσμα. Έχοντας τη δυνατότητα να συγκεντρώσουν δεδομένα, να επιτύχουν επαρκές μέγεθος δείγματος, να ξεπεράσουν το κενό γνώσεων σχετικά με σπάνιες ή υποδιαγνωσμένες παθήσεις και να προωθήσουν την επιδημιολογική και κλινική έρευνα, τα μητρώα ασθενών αναγνωρίζονται σήμερα ως βασικά εργαλεία για την μελέτη αυτών των ασθενειών.

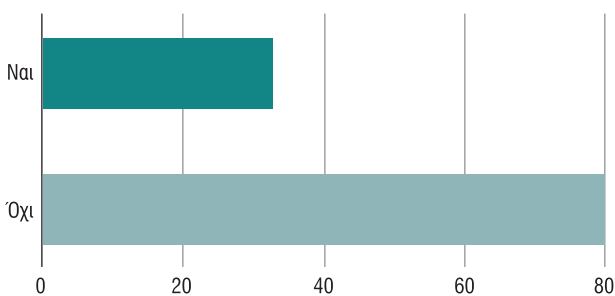
Το Hidradenitis Suppurativa Registry (HISREG) ήταν ένα από τα πρώτα μεγάλα διεθνή μητρώα καταγραφής ασθενών που ξεκίνησε και συλλέγει δεδομένα για την HS από τις βόρειες χώρες. Ο αρχικός στόχος ήταν να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των διαφορετικών θεραπειών και να προσδιοριστεί ποιες συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών έχουν την καλύτερη αναλογία κινδύνου/οφέλους για μια δεδομένη θεραπεία. Για τη συνδυάσει δεδομένα από όλα

τα διεθνή κέντρα αναφοράς, το Ευρωπαϊκό μητρώο καταγραφής ασθενών για τη ΔΙ (ERHS), ξεκίνησε το 2014 να εργάζεται για τη δημιουργία ενός κοινού προτύπου συλλογής δεδομένων για τη ΔΙ από όλα τα μεγάλα ευρωπαϊκά κέντρα. Τα δεδομένα καταγράφονται στο λογισμικό REDCap. Το ERHS περιλαμβάνει ένα «ερωτηματολόγιο πρώτης επίσκεψης» και ένα «ερωτηματολόγιο παρακολούθησης». Τα ερωτηματολόγια περιλαμβάνουν κοινωνικά-δημογραφικά στοιχεία, ιατρικό ιστορικό, ιστορικό θεραπειών, θεραπευτικό πλάνο, καθώς και αξιολόγηση αυτού. Περιγράφεται η φυσική εξέταση, επιτρέποντας τον προσδιορισμό σταδίων και scores και διερευνώνται ο ψυχολογικός αντίκτυπος της νόσου και η ποιότητα ζωής του ασθενούς, ιδίως με το DLQI (Dermatology Life Quality Index).

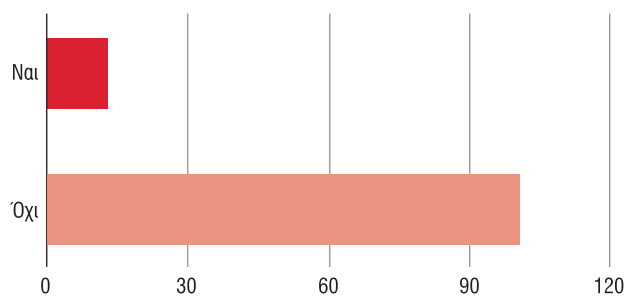
Το επίσημο μητρώο καταγραφής ασθενών με ΔΙ του νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός ξεκίνησε την καταγραφή ασθενών από την 01/01/2023 και μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 118 ασθενείς. Σε μια πρώτη εξαγωγή από το μητρώο καταγραφής σχετικά με το ιατρικό ιστορικό των 118 καταγεγραμμένων ασθενών προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: Ως προς το ιστορικό σοβαρής ακμής το 29,2% των ασθενών απάντησε θετικά ενώ το 70,8% αρνητικά (Διάγραμμα 1). Από το ποσοστό των

ασθενών που απάντησαν θετικά το 36% δεν είχε χρησιμοποιήσει ποτέ ισοτρετινοΐνη, το 28% εμφάνισε πλήρη ύφεση της ακμής μετά τη χρήση ισοτρετινοΐνης, το 24% μερική ύφεση, το 4% καμιά αποτελεσματικότητα και το 8% επιδείνωση. Το 11,4% των ασθενών είχε ιστορικό ψωρίασης ενώ το 88,6% όχι (Διάγραμμα 2). Το 7,9% παρουσίασε ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Διάγραμμα 3), από το οποίο το 37,5% είχε νόσο Crohn και το 62,5 % ελκώδη κολίτιδα. Το 38,8% είχε ιστορικό κύστης κόκκυγα, ενώ το 71,61 δεν είχε (Διάγραμμα 4). Ιστορικό αρθρίτιδας είχε το 17,2% (Διάγραμμα 5) από το οποίο το 47,9% είχε οσφυαλγία και το 42,1% τενοντίτιδα, και ακολουθούν με 2% η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα (Διάγραμμα 7).

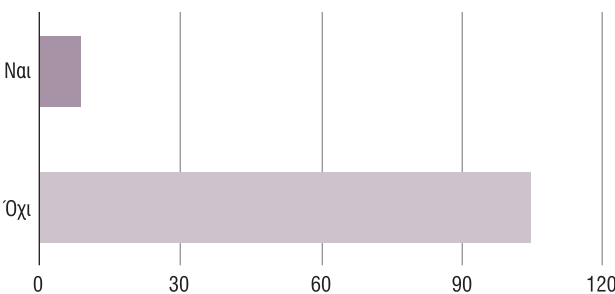
Όσον αφορά τα μεταβολικά νοσήματα το 6,3% έπασχε από δυσλιπιδαιμία, το 10,7% από ΣΔ ΙΙ, το 16,1% από αρτηριακή υπέρταση, το 8,9% από καρδιακή αρρυθμία, το 0,9% από ισχαιμική καρδιοπάθεια, το 0,9% από εγκεφαλική νόσο, το 8,9 % από μεταβολικό σύνδρομο, και το 69,6% από κανένα (Διάγραμμα 8). Αγωγή για υπερχοληστερολαιμία έπαιρνε το 11,55% ενώ για υπερτριγλυκεριδαίμια το 3,5%. Ιστορικό χρόνιας οδοντικής ή περιοδοντικής νόσου εμφάνισε το 20,2% των



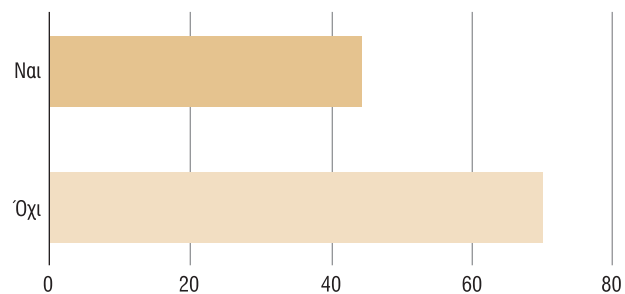
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 | Σοβαρή ακμή Ναι (29,2%), Όχι (70,8%).



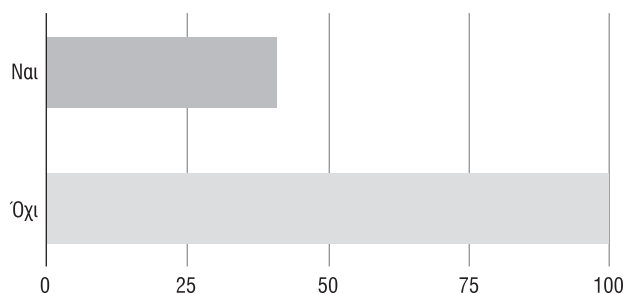
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2 | Ψωρίαση Ναι (11,4%), Όχι (88,6%).



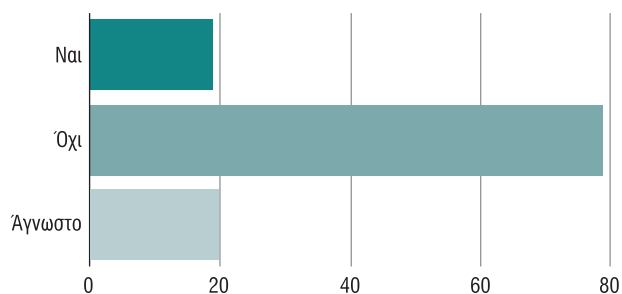
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3 | ΙβΝΕ Ναι (7,9%), Όχι (92,1%).



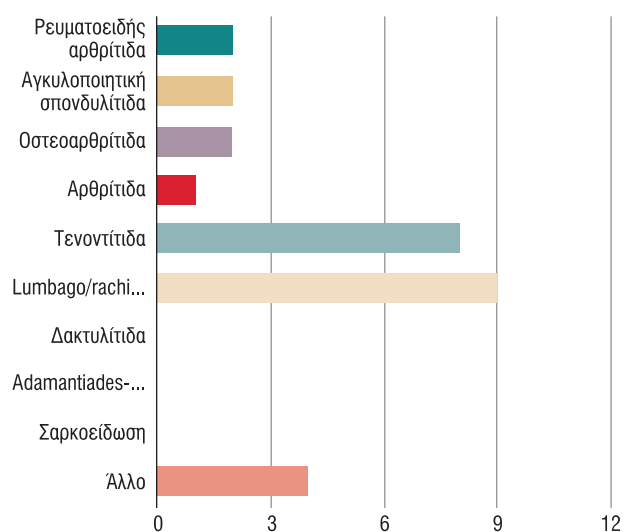
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4 | Κύστη κόκκυγα Ναι (38,8%), Όχι (61,2%).



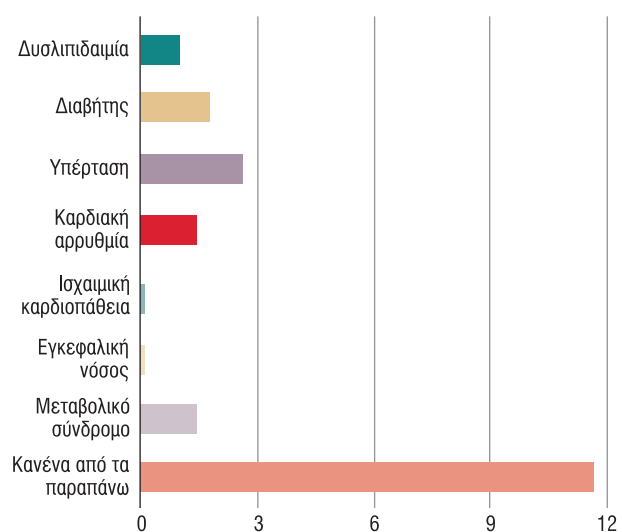
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5** | Αρθρίτιδα Ναι (17,2%), Όχι (82,8%).



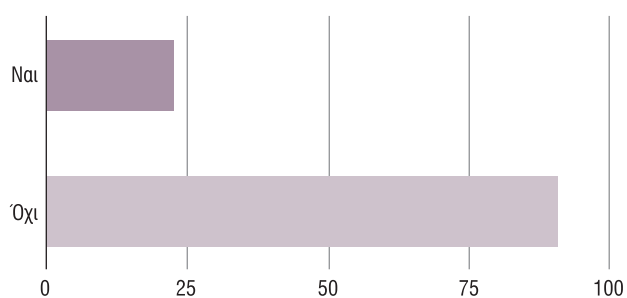
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6** | Οικογενειακό ιστορικό Ναι (16,1%), Όχι (66,9%), Δεν γνωρίζω (16,9%).



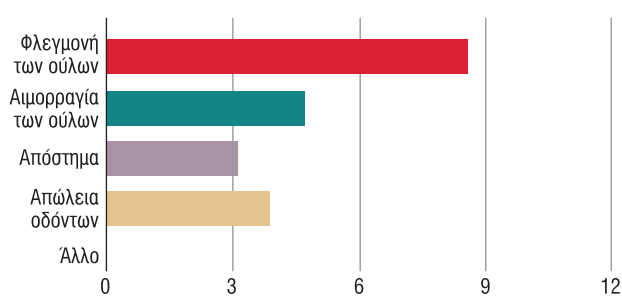
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7** | Ιστορικό αρθρίτιδας Ρευματοειδής αρθρίτιδα (10,5%), Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (10,5%).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8** | Μεταβολικό σύνδρομο.



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9** | Οδοντική παθολογία Ναι ( 20,2%), Όχι (79,8%).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10** | Φλεγμονή των ούλων (47,8%), Αιμορραγία των ούλων (26,1%), Απόστημα (17,4%), Απώλεια οδόντων ( 21,7%), Άλλο (0%).

ασθενών (Διάγραμμα 9), από το οποίο το 47.11% είχε φλεγμονή των ούλων, το 26.1% αιμορραγία των ούλων, το 17.4% απόστημα και το 21.7% απώλεια οδόντων (Διάγραμμα 10).

Σχετικά με τις συνοσηρότητες, λέμφωμα ανέφερε ότι είχε το 0,9%, γαγγραινώδες πυόδερμα 0%, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα 0%, έκζεμα 7,3%, ήπια ακμή 27,3%, ροδόχρου ακμή 4,5%, άλλη δερματοπάθεια

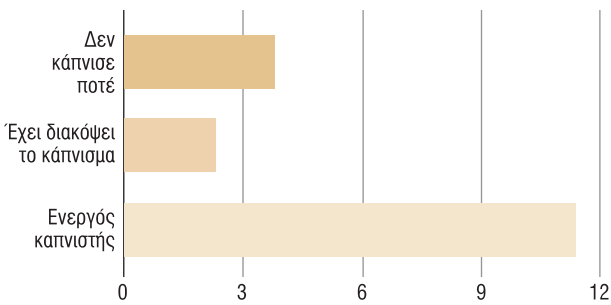
10%, γαστρικό έλκος 2,7%, διαφραγματοκήλη ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση το 7,3%, ηπατίτιδα 4%, ινομυαλγία 2,7%, ημικρανία 20,0%, περιφερική νευροπάθεια 1,8%, ψυχιατρική παθολογία 5,5%, ραγοειδίτιδα 0,9%, και άλλη οφθαλμολογική παθολογία 3,6% (Διάγραμμα 18).

Σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό το 16,1% απάντησε θετικά, το 66,9% αρνητικά και το 16,9% ότι δεν γνωρίζει (Διάγραμμα 6). Από το ποσοστό που απάντησε θετικά το 52,2% ανέφερε μητέρα με ΔΙ, το 10,2% πατέρα, το 15,8% αδερφή, το 21,1% τον αδερφό, το 21,1% κόρη, το 10,5% θείο, το 5,3% ξάδερφο και το 10,5% παππούδες. Στο αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό άλλων παθήσεων, ακμή απάντησε το 19,0%, διαχωριστική κυτταρίτιδα του τριχωτού της κεφαλής το 1,0%, κύστη κόκκυγγος το 21,9%, ψωρίαση το 10,5%, νόσο του Crohn το 3,8%, ελκώδη κολίτιδα το 3,8%, ρευματοειδή αρθρίτιδα το 8,6%, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα το 1,9%, νόσο Αδαμαντιάδη-Bechet 0%, σαρκοειδωση το 1%, λέμφωμα το 1,9%, γαγγραινώδες πυόδερμα 0%, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα 0%, κανένα από τα παραπάνω 54,3%. Το 35% απάντησε ότι λαμβάνει άλλα φάρμακα εκτός από αυτά που συνταγογραφούνται για την ΔΙ.

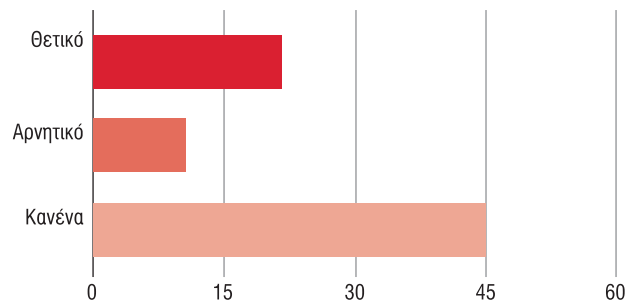
Όσον αφορά το κάπνισμα το 22% αναφέρει ότι δεν

κάπνισε ποτέ, το 13,6% ότι έχει διακόψει το κάπνισμα ενώ το 64,4% ότι είναι ενεργός καπνιστής (Διάγραμμα 11). Στην ερώτηση αν ήδη καπνίζατε όταν ξεκίνησε η ασθένεια σας, απάντησε το 70,3% των ασθενών από τους οποίους το 78,3% απάντησε θετικά και το 21,7% αρνητικά (Διάγραμμα 13). Όσον αφορά την επίδραση που είχε το κάπνισμα στην ΔΙ το 28,8% απάντησε αρνητικά, το 14,1% θετικά, το 57,7% κανένα (Διάγραμμα 12). Το 75,4% των ασθενών είχε μέση ηλικία έναρξης καπνίσματος τα 17,5 έτη. Στην ερώτηση πόσο συχνή είναι η κατανάλωση αλκοόλ το 4,2 % απάντησε καθημερινά, το 16,1% κάθε βδομάδα, το 65,3% σπάνια και το 14,4% καθόλου (Διάγραμμα 15). Σχετικά με τη χρήση κάνναβης το 17,4% απάντησε θετικά και το 82,6% αρνητικά (Διάγραμμα 16).

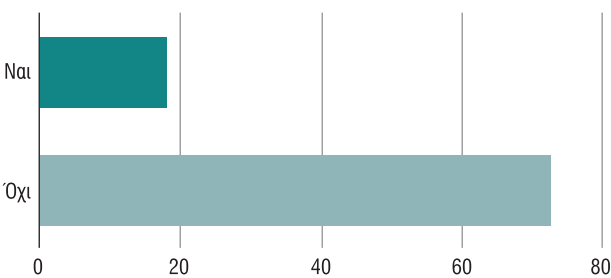
Στην ερώτηση αν υποφέρετε από αλλεργία ή/και ατοπία το 30,4% απάντησε θετικά και το 69,6% αρνητικά (Διάγραμμα 14). Πιο συγκεκριμένα το 15,2% έπασχε από ατοπική δερματίτιδα, το 3% από άλλο έκζεμα, από άσθμα το 24,2%, αλλεργική ρινίτιδα το 54,5%, χρόνια ή υποτροπιάζουσα ιγμορίτιδα το 6,1%, κνίδωση το 18,2%, αγγειοοίδημα το 3%, φαρμακευτική αλλεργία το 36,4% (Διάγραμμα 17). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν φαρμακευτική αλλεργία το 91,7% εμφάνισε εξάνθημα και το 8,3% αγγειοοίδημα.



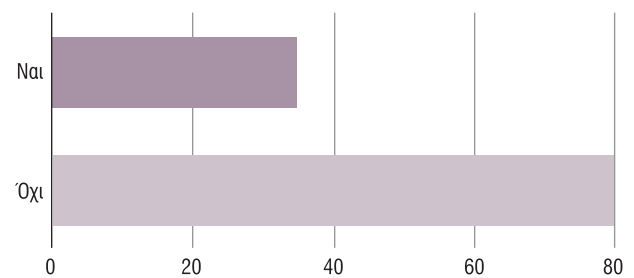
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11** | Κάπνισμα Δεν κάπνισε ποτέ (22,%), Έχει διακόψει το κάπνισμα (13,6%), Ενεργός καπνιστής (64,4%).



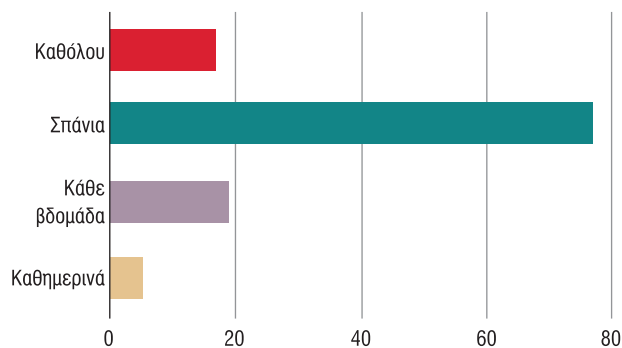
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12** | Επίδραση που είχε το κάπνισμα στην ΔΙ Αρνητικά (22,28%), Θετικά (11,14%), Κανένα (45,57%).



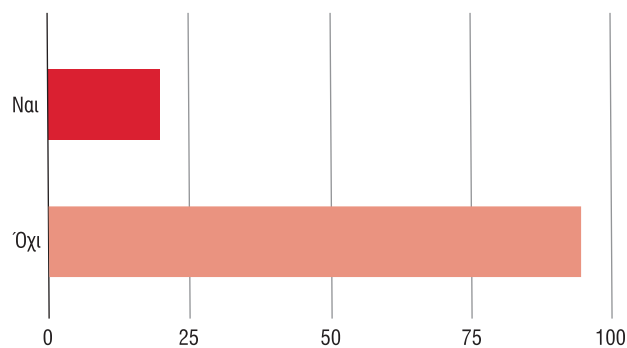
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13** | Καπνιστής όταν ξεκίνησε η ασθένεια Ναι (78,3%), Όχι (21,7%).



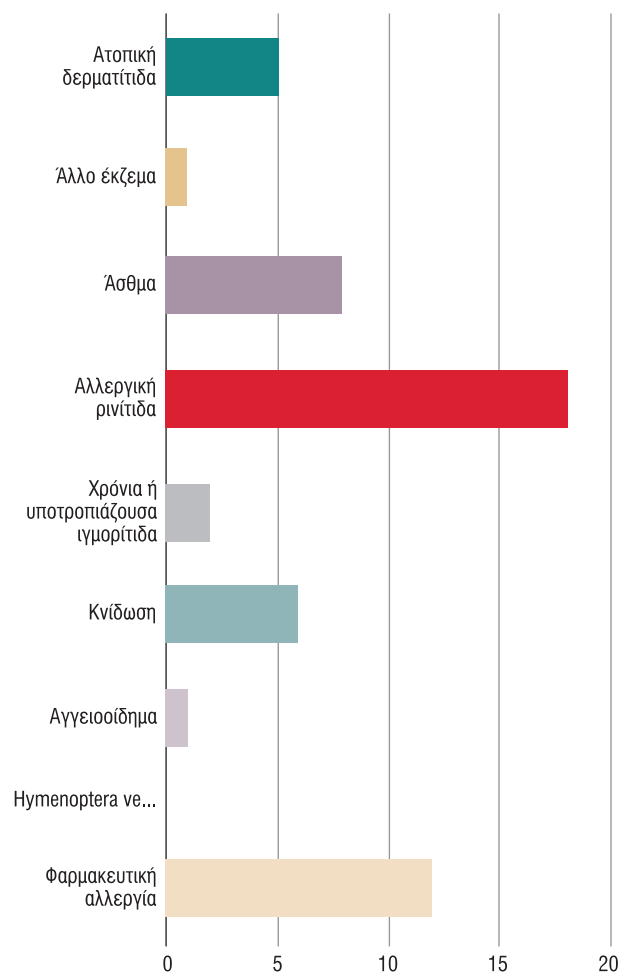
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14** | Αλλεργία Ναι (30,4%), Όχι (69,6%).



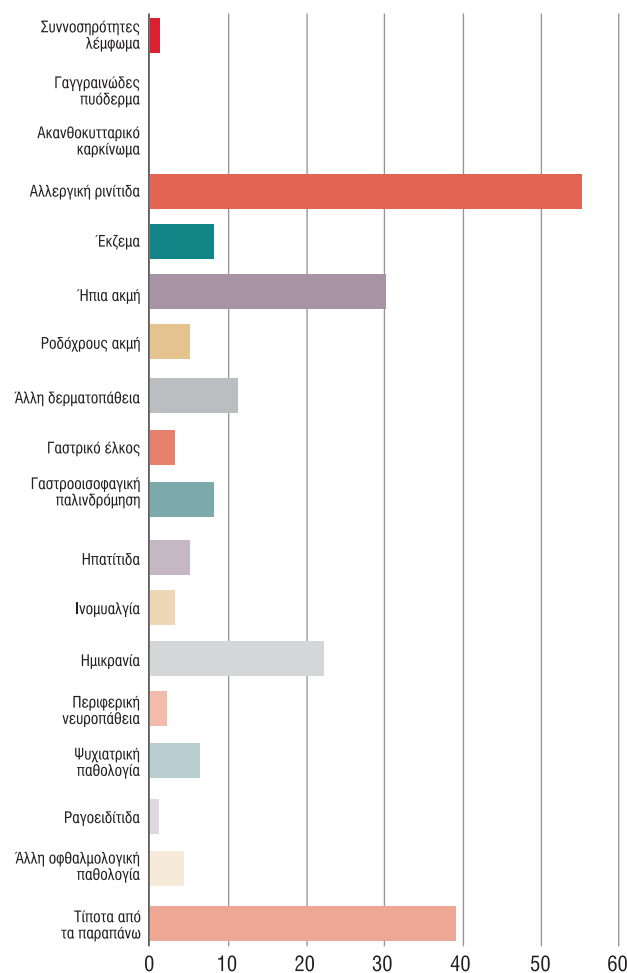
**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15** | Κατανάλωση αλκοόλ Καθόλου (14,4%), Σπάνια (65,3%), Κάθε εβδομάδα (16,1%), Κάθε μέρα (4,2%).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16** | Χρήση κάνναβης Ναι (17,4%), Όχι (82,6%).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17** | Ατοπική δερματίτιδα (15,2%), Άλλο έκζεμα (3,0%), Άσθμα (24,2%).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 18** | Συννοσηρότητες Λέμφωμα (0,9%), Γαγγραινώδες πυόδερμα (0%), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, (0%), αλλεργική ρινίτιδα (54,5%), έκζεμα (7,3%), ήπια ακμή (27,3%), ροδόχρους ακμή (4,5%), άλλη δερματοπάθεια (0%), γαστρικό έλκος (2,7%), γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (7,3%), ηπατίτιδα (5,45%), ινομαλγία (3,27%), ημικρανία (0%), περιφερική νευροπάθεια (1,8%), ψυχιατρική παθολογία (65,5%), ραγοειδίτιδα (0,9%), άλλη οφθαλμολογική παθολογία (3,6%), None of above (35,5%)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το επίσημο μητρώο καταγραφής ασθενών με Διαπυητική Ιδρωταδενίτιδα του νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός ξεκίνησε την καταγραφή ασθενών από την 01/01/2023 και μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 118 ασθενείς. Συμμετέχει στο ευρωπαϊκό μητρώο καταγρα-

φής ασθενών για τη ΔΙ (ERHS), το οποίο συλλέγει δεδομένα από όλα τα διεθνή κέντρα καταγραφής ασθενών με ΔΙ. Τα δεδομένα καταχωρούνται στο λογισμικό REDCap. Το European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF) e.V. έχει αναλάβει αρκετές πρωτοβουλίες για μελέτες συνεργασίας και τη διενέργεια πολυκεντρικών μελετών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gregor BE Jemec, Véronique Del Marmol, Vincenzo Bettoli, Matthias Augustin, Errol P Prens, Christos C Zouboulis. Registries, multicentre and genome-wide association studies in hidradenitis suppurativa. *Review Exp Dermatol* 2022;1:22-28
2. Deirdre Nathalie Dufour, Lennart Emtes-tam, Gregor B Jemec. Hidradenitis suppu-rativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin dis-ease. *Postgrad Med J* 2014;90(1062):216-21
3. Elia Rosi, Maria Thais Fastame, Gianmarco Silvi, Prisca Guerra, Giulia Nunziati, Antonella Di Cesare, Ilaria Scandagli, Federica Ricceri, Francesca Prignano. Hidradenitis Suppurativa: The Influence of Gender, the Importance of Trigger Factors and the Implications for Patient Habits. *Review Bio-medicines* 2022;10(11):2973
4. Kelsey R van Straalen, Errol P Prens, Johann E Gudjonsson. Insights into hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(4):1150-1161
5. Jul Toni Jenkins, Jahdonna Isaac, Alicia Ed-wards, Ginette A Okoye Hidradenitis Sup-purativa. *Dermatol Clin* 2023;41(3):471-479
6. Hend M Alotaibi. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Hidradenitis Suppurativa Across the Globe: Insights from the Liter-ature. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 16:545-552
7. LM Irgens. The origin of registry-based medical research and care. *Acta Neurol Scand* 2012;(195):4-6
8. Bogdan Pop, Bogdan Fetica, Mihaiela Lu-minita Blaga, Adrian Pavel Trifa, Patriciu Achimas-Cadariu, Catalin Ioan Vlad, Andrei Achimas-Cadariu. The role of medical reg-istries, potential applications and limita-tions. *Review Med Pharm Rep* 2019; 92(1): 7-14
9. Stefan Kölker, Florian Gleich, Ulrike Mütze, and Thomas Opladen. Scientific Consortia of E-IMD Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. *Re-view Front Endocrinol* 2022;13:832063

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Αικατερίνη Λιάκου**

a.i.liakou@gmail.com

Καθώς πρόκειται για ένα νέο προϊόν στην κατηγορία του, το μοντέλο δεν έλαβε θεραπεία με HArmonyCa™.

# Δείτε το μέλλον με το HArmonyCa™

CaHA και HA έτοιμα για χρήση σε ένα *Υβριδικό Ενέσιμο* διπλής δράσης

Το HArmonyCa™ μπορεί να βελτιώσει την αρχιτεκτονική του δέρματος προσφέροντας *άμεση ανόρθωση* χάρη στο υαλουρονικό οξύ (HA) και *μακροχρόνια ανόρθωση και σύσφιξη* χάρη στη διέγερση παραγωγής κολλαγόνου από την παρουσία του υδροξυαπατίτη ασβεστίου (CaHA).<sup>1-3,\*†</sup>



CaHA, calcium hydroxyapatite; HA, hyaluronic acid.

\* Αποτελέσματα από μια προκλινική μελέτη σε ζώα για το HArmonyCa™ όπου παρουσιάστηκαν αποτελέσματα 12 εβδομάδων.<sup>2</sup>

† Αποτελέσματα από μια προκλινική μελέτη σε ζώα για το HArmonyCa™ όπου παρουσιάστηκαν αποτελέσματα 8 εβδομάδων.<sup>3</sup>

Το HArmonyCa™ με λιδοκαΐνη αναφέρεται ως HArmonyCa™.

Το HArmonyCa™ είναι δερματικό εμφύτευμα που προορίζεται για επαύξηση του μαλακού ιστού του προσώπου και θα πρέπει να εγχέεται στο δέρμα εν τω βάθει και υποδόρια.<sup>1</sup>

Μόνο για εξουσιοδοτημένους ιατρούς.

#### Βιβλιογραφία

1. Allergan Aesthetics. HArmonyCa™ Lidocaine Instructions For Use M049 V02 Oct 2022.
2. Allergan Aesthetics. Data on File. INT-HAR-2150036. HArmonyCa™ Lidocaine. Lift capacity. Jul 2021.
3. Allergan Aesthetics. Data on File. INT-HAR-2150040. HArmonyCa™ Lidocaine. Collagen stimulation. Jul 2021.

Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες πρέπει να αναφέρονται στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων στα τηλέφωνα: 2132040528/542 ή στην ιστοσελίδα: <https://www.eof.gr/web/guest/whiteneutral> ή μέσω email στο: [vigilancematerial@eof.gr](mailto:vigilancematerial@eof.gr) ή στην Allergan Aesthetics an AbbVie company (τηλ.: 2144165555, email: [greekpv@abbvie.com](mailto:greekpv@abbvie.com)).



**Aesthetics AWARDS**  
Winner 2023

**Allergan Aesthetics**  
an AbbVie company

Allergan Aesthetics an AbbVie company

Λεωφ. Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, ΤΚ. 14121, Αθήνα, Τηλ. 214 4165555

GR-HAR-230024 Sep 2023



## Λεμφαδερματική νοκαρδία από *Nocardia Brasiliensis* σε μη ανοσοκατεσταλμένο ασθενή

Ηλέκτρα Νικολαΐδου<sup>1</sup>, Στέλλα Καλιάμπου<sup>1</sup>, Γεωργία Βρυώνη<sup>2</sup>, Ελευθερία Χριστοφίδου<sup>3</sup>, Ευάγγελος Δασκαλάκης<sup>1</sup>,  
Ελένη Ρεμουντάκη<sup>1</sup>, Αλέξανδρος Στρατηγός<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός, Αθήνα

<sup>2</sup>Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Αθήνα

<sup>3</sup>Παθολογοανατομικό εργαστήριο, Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός, Αθήνα

## Lymphocutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis* in a non-immunocompromised patient

Electra Nicolaidou<sup>1</sup>, Stella Kaliampou<sup>1</sup>, Georgia Vrioni<sup>2</sup>, Eleftheria Christofidou<sup>3</sup>, Evangelos Daskalakis<sup>1</sup>,  
Eleni Remountaki<sup>1</sup>, Alexander Stratigos<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

<sup>3</sup>Department of Pathology, Andreas Sygros Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωτοπαθής δερματική νοκαρδία αποτελεί μια σπάνια λοίμωξη του δέρματος με συνηθέστερα παθογόνα τη *Nocardia brasiliensis* και τη *Nocardia asteroides*. Αναπτύσσεται έπειτα από άμεσο ενοφθαλμισμό του μικροοργανισμού στο δέρμα. Παρουσιάζουμε μία ενδιαφέρουσα περίπτωση λεμφοδερματικής νοκαρδίας από *Nocardia brasiliensis* σε άρρεν μη ανοσοκατεσταλμένο ασθενή 81 ετών που νοσηλεύτηκε στην κλινική μας. Η λοίμωξη αντιμετωπίστηκε αρχικά με ιτρακοναζόλη και έπειτα με συνδυασμό ιτρακοναζόλης και τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης με πλήρη υποστροφή των βλαβών και χωρίς σημεία υποτροπής στα πλαίσια πεντάμηνης επανεξέτασης του ασθενούς.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Λεμφοδερματική νοκαρδία, νοκάρδια, ιτρακοναζόλη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη

### ABSTRACT

Primary cutaneous nocardiosis is a rare skin infection mainly caused by *Nocardia brasiliensis* and *Nocardia asteroides*. The infection results from direct inoculation of microorganism into the skin. We present an interesting case of lymphocutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis* in a non-immunocompromised male patient, 81 years old who was admitted in our department. The infection was initially treated with itraconazole followed by a combination of itraconazole with trimethoprim/sulfamethoxazole with complete remission and without any signs of recurrence in a five-month patient's follow up.

**KEYWORDS:** Lymphocutaneous nocardiosis, nocardia, itraconazole, trimethoprim-sulfamethoxazole

Σύγκρουση συμφεροντών: καμία



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νοκάρδια είναι Gram (+) βάκιλλος που απαντάται στο χύμα, την αποδομημένη οργανική ύλη και το νερό.<sup>1</sup> Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για “ευκαιριακό” παθογόνο, με την πλειοψηφία των λοιμώξεων να συμβαίνουν στα πλαίσια ανοσοκαταστολής, περίπου το 1/3 των ασθενών με νοκαρδίωση είναι ανοσοεπαρκείς.<sup>2</sup> Η πρωτοπαθής δερματική νοκαρδίωση συνήθως αναπτύσσεται σε μη ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές με τη *Nocardia brasiliensis* να αποτελεί το συχνότερο αίτιο.<sup>1</sup> Έχουν περιγραφεί τρεις μορφές πρωτοπαθούς δερματικής λοίμωξης από νοκάρδια: (α) η εντοπισμένη δερματική νοκαρδίωση, (β) το μυκήτωμα και (γ) η λεμφοδερματική νοκαρδίωση.<sup>3</sup> Η λεμφοδερματική μορφή λόγω της κλινικής ομοιότητας με τη σποροτρίχωση μπορεί εύκολα να διαφύγει της διάγνωσης. Θεραπεία πρώτης γραμμής είναι οι σουλφοναμίδες όπως η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (TMP/SMX).<sup>4,5</sup>

Παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση μη ανοσοκατεσταλμένου ασθενούς που διαγνώστηκε με λεμφοδερματική νοκαρδίωση και αντιμετωπίστηκε αρχικά με ιτρακοναζόλη.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρεν 81 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής υπό ασενοκουμαρόλη, προσήλθε στο νοσοκομείο μας λόγω αποστηματοποιημένου

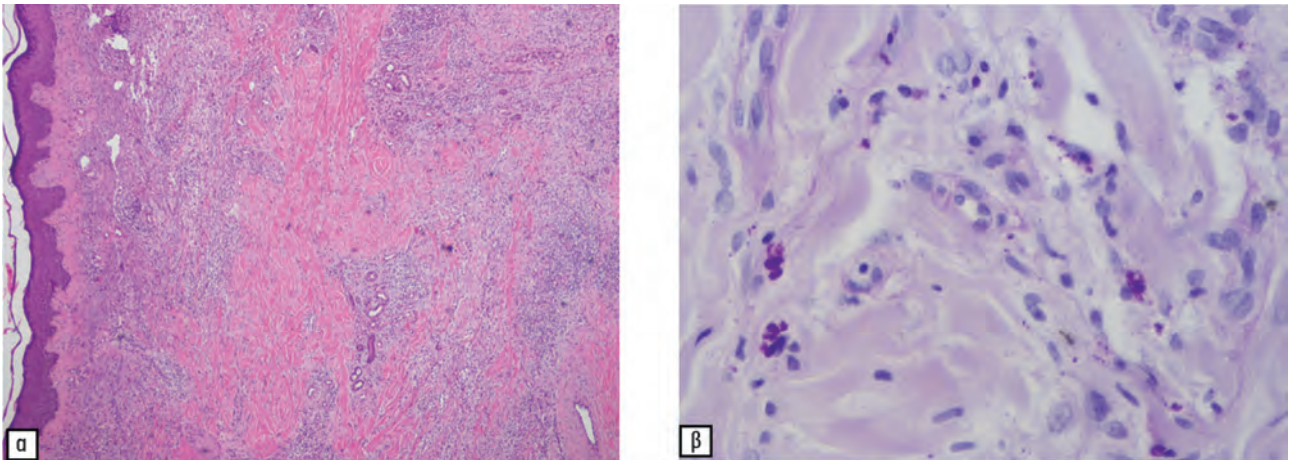
εξελκομένου οζιδίου ραχιαίας επιφάνειας δεξιού αντιβραχίου και σύστοιχα επώδυνα ερυθματώδη οζίδια στο βραχίονα με γραμμοειδή διάταξη. Τα παρεμβαλλομένα λεμφαγγεία παρουσιάζονταν σκληρά, οζώδη και παχυσμένα. Ο ασθενής ήταν απύρετος με απουσία συμπτωμάτων από αλλά συστήματα. Εκ του εργαστηριακού ελέγχου παρατηρήθηκε ήπια αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ:26, CRP:21). Από το ιστορικό διαπιστώθηκε τραυματισμός από αγκάθι τριανταφυλλιάς δέκα ημέρες πριν την εμφάνιση της πρωτοπαθούς βλάβης. Ο ασθενής είχε λάβει αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ για τέσσερις ημέρες χωρίς ανταπόκριση.

Στα πλαίσια διαγνωστικής διερεύνησης αρχικά εστάλησαν καλλιέργειες πύου για κοινά μικρόβια και μύκητες. Πραγματοποιήθηκε χειρουργική εξαίρεση οζιδίου και δείγματα εστάλησαν για ιστολογική εξέταση και καλλιέργειες. Λόγω αυξημένης πιθανότητας μικροβιακής ή μυκητιασικής λοίμωξης ο ασθενής τέθηκε σε εμπειρική αγωγή με σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη και ιτρακοναζόλη. Οι καλλιέργειες για μικρόβια αναδείχθηκαν στείρες μετά από επώαση 72 ωρών. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε φλεγμονώδη διήθηση του χορίου από λεμφοϊστοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα με περιαγγειακή, περιεξαρτηματική και διάχυτη κατανομή με θέσεις αποστηματοποίησης. Η χρώση PAS αποκάλυψε την ύπαρξη κόκκων.

Λόγω ισχυρής υποψίας για σποροτρίχωση και εν αναμονή των καλλιέργειών για μύκητες, έγινε διακοπή των αντιβιοτικών την τέταρτη ημέρα νοσηλείας και πα-



**ΕΙΚΟΝΑ 1 |** (α) Δερματικές βλάβες δεξιού άνω άκρου κατά την εισαγωγή του ασθενούς με (β) εξελκωμένο, αποστηματοποιημένο οζίδιο δεξιού αντιβραχίου (πρωτοπαθής βλάβη) και (γ) σύστοιχα επώδυνα ερυθματώδη υποδόρια οζίδια σε γραμμοειδή διάταξη.



**ΕΙΚΟΝΑ 2** | Ιστολογική εξέταση πρωτοπαθούς βλάβης. **(α)** Χρώση H&E (x10). Φλεγμονώδης διήθηση του χορίου από λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα με περιγγειακή, περιεξαρτηματική και διάχυτη κατανομή με θέσεις αποστηματοποίησης. **(β)** Χρώση PAS (x60) Κόκκοι μεμονωμένοι ή σε μικρές αθροίσεις.



**ΕΙΚΟΝΑ 3** | Πρωτοπαθής βλάβη και υποδόρια οζίδια **(α)** κατά την εισαγωγή του ασθενούς, **(β)** μετά από 7 ημέρες αγωγής με ιτρακοναζόλη και **(γ)** μετά από 5 εβδομάδες αγωγής με ιτρακοναζόλη και 4 εβδομάδες αγωγής με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη.

ραμονή της ιτρακοναζόλης σε δόση 200mg ημερησίως με σταδιακή βελτίωση τις επόμενες ημέρες και πτώση των δεικτών φλεγμονής. Την 10η ημέρα νοσηλείας, σε τρυβλίο με αιματούχο άγαρ, αναπτύχθηκαν λευκές αποικίες και ταυτοποιήθηκε ο βάκιλλος *nocardia brasiliensis*. Στην αγωγή του ασθενούς προστέθηκε TMP/SMX (180/800) mg 3 φορές ημερησίως.

Ο ασθενής εξήλθε με αρκετά βελτιωμένη κλινική εικόνα μετά από δεκατέσσερις ημέρες νοσηλείας και το θεραπευτικό σχήμα εξόδου περιελάμβανε από του στόματος ιτρακοναζόλη 200mg ημερησίως και TMP/SMX (180/800)mg ανά 8ώρο. Επανεξετάστηκε στο εξω-

τερικό ιατρείο του νοσοκομείου μας δέκα ημέρες μετά το εξιτήριο οπότε και διαπιστώθηκε πλήρης υποστρόφη των βλαβών.

Λόγω αλληλεπίδρασης της θεραπευτικής αγωγής με την ασενοκουμαρόλη και παράτασης του χρόνου προθρομβίνης αποφασίστηκε πρόωρη ολοκλήρωση της θεραπείας με ιτρακοναζόλη στις πέντε εβδομάδες και της τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης στις τέσσερις εβδομάδες. Έκτοτε ο ασθενής επανεξετάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα στα εξωτερικά ιατρεία χωρίς επανεμφάνιση των βλαβών έως και σήμερα, 5 μήνες μετά τη λοίμωξη.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νοκαρδία είναι σπάνια ευκαιριακή λοίμωξη με συνήθεις εντοπίσεις τους πνεύμονες, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα και ιστολογικά χαρακτηριστικά διαπυητικής και κοκκιωματώδους φλεγμονής.<sup>6</sup> Η πνευμονική λοίμωξη αποτελεί την πιο συχνή κλινική εκδήλωση νοκαρδίας καθώς η αναπνευστική είναι η συνηθέστερη οδός προσβολής.<sup>1</sup> Άτομα με επηρεασμένη κυτταρική ανοσία όπως ασθενείς με αιματολογική δυσκрасία, κακοήθεια συμπαγών οργάνων, λοίμωξη από HIV, μεταμοσχευθέντες και όσοι λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο προσβολής από νοκάρδια.<sup>7,8</sup>

Η επίπτωση της νοκαρδίας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίζεται σε 500 έως 1000 νέες περιπτώσεις ανά έτος.<sup>9</sup> Παρόλα αυτά η συχνότητα της συγκεκριμένης λοίμωξης στην Ελλάδα παραμένει άγνωστη λόγω μη καταγραφής των περιστατικών.

Η δερματική λοίμωξη συνήθως αναπτύσσεται έπειτα από άμεσο τραυματικό ενοφθαλισμό στο δέρμα συχνά στα πλαίσια ενασχόλησης με την κηπουρική, καθώς και μετά από χειρουργική πράξη, τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα ή δήγμα εντόμου.<sup>2,10,11</sup> Στο δικό μας ασθενή ο άμεσος ενοφθαλισμός της νοκάρδιας έγινε μετά από τραυματισμό με αγκάθι τριανταφυλλιάς. Η λεμφοδερματική μορφή νοκαρδίας αναπτύσσεται όταν η πρωτοπαθής δερματική λοίμωξη επεκτείνεται στα επιχώρια λεμφαγγεία προκαλώντας οζώδη λεμφαγγειίτιδα με κλινική εικόνα όμοια με αυτή της σποτοτρίχωσης. Ο τύπος αυτός νοκαρδίας που παρατηρήθηκε και στον δικό μας ασθενή αναφέρεται και ως “σποροτριχοειδική” νοκαρδία.<sup>12</sup>

Η κλινική εικόνα της δερματικής νοκαρδίας πολλές φορές είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από λοίμωξη από κοινά παθογόνα όπως ο σταφυλόκοκκος ή ο στρεπτόκοκκος.<sup>2</sup> Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη σπανιότητα της νοκαρδίας οδηγεί σε χαμηλή κλινική υποψία με αποτέλεσμα πολλές φορές να διαφεύγει της διάγνωσης. Καθώς οι περισσότερες επιφανειακές δερματικές λοιμώξεις αντιμετωπίζονται με εμπειρική αγωγή άνευ αντιβιογράμματος, είναι πιθανό η πραγματική επίπτωση της δερματικής νοκαρδίας παγκοσμίως να υποεκτιμάται. Θα πρέπει να τίθεται υποψία δερματικής νοκαρδίας σε περιπτώσεις οζώδους λεμφαγγειίτιδας μετά από τραυματισμό.<sup>13</sup>

Η οριστική διάγνωση τίθεται με την καλλιέργεια και την ταυτοποίηση της νοκάρδιας. Λόγω της αργής ανάπτυξης του συγκεκριμένου βακίλλου σε μέσα καλλιέργειας, απαιτείται χρόνος επώασης 5 έως 21 ημερών

προκειμένου να αναπτυχθεί.<sup>14</sup> Καθώς πολλές καλλιέργειες για μικρόβια ολοκληρώνονται μετά από χρόνο επώασης 48 ή 72 ωρών, το εργαστήριο μικροβιολογίας που θα αποσταλεί το δείγμα θα πρέπει να είναι ενήμερο για την κλινική υποψία νοκαρδίας ώστε να εξασφαλιστεί ο απαραίτητος χρόνος επώασης. Οι καλλιέργειες θα πρέπει να διατηρηθούν για ένα συνολικό χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων.<sup>15</sup> Στο δικό μας περιστατικό, η νοκάρδια αναπτύχθηκε μετά από επώαση δέκα ημερών.

Η ισχυρή κλινική υποψία για μυκητιασική λοίμωξη και συγκεκριμένα για σποροτρίχωση και η μη απομόνωση μικροβίου στις καλλιέργειες για κοινά μικρόβια μετά από επώαση 72 ωρών οδήγησε στην θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς μας με ιτρακοναζόλη καθώς και στην διακοπή των αντιβιοτικών την τέταρτη ημέρα νοσηλείας. Παρόλα αυτά ο ασθενής ανταποκρίθηκε στη μονοθεραπεία με ιτρακοναζόλη με σταδιακή υποχώρηση των βλαβών και πτώση των δεικτών φλεγμονής. Για πάνω από 40 χρόνια θεραπεία εκλογής της λοίμωξης από νοκάρδια αποτελεί η TMP/SMX.<sup>4</sup> Εντούτοις περιπτώσεις αντοχής της νοκάρδιας σε αυτά τα αντιβιοτικά έχουν αναφερθεί.<sup>16,17</sup> Αλλά αντιβιοτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σουλφοναμίδες είναι η ιμιπενέμη, η κεφτριαζόνη, η λινεζολίδη, η λεβοφλοξασίνη, η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, η κλαριθρομυκίνη και η κεφοταξίμη.<sup>5</sup> Αντιμυκητιασικά φάρμακα όπως η ιτρακοναζόλη δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για λοίμωξη από νοκάρδια.

Το βέλτιστο χρονικό διάστημα θεραπείας της νοκαρδίας δεν έχει καθοριστεί. Η δερματική λοίμωξη όταν δεν συνοδεύεται από συστηματική προσβολή απαιτεί συνήθως θεραπεία 2 έως 4 μηνών.<sup>11</sup> Στο ασθενή μας η αγωγή 5 εβδομάδων με ιτρακοναζόλη και 4 εβδομάδων με TMP/SMX φάνηκε να είναι αρκετή καθώς οδήγησε σε πλήρη υποστροφή των βλαβών χωρίς υποτροπή μέχρι σήμερα.

Εν κατακλείδι, αναφέρουμε περίπτωση μη ανοσοκαστέλμενου ασθενούς με κλινική εικόνα οζώδους λεμφαγγειίτιδας μετά από τραυματισμό. Η λεμφοδερματική νοκαρδία αποδείχθηκε με την απομόνωση της *nocardia brasiliensis* έπειτα από “αργή” ανάπτυξη του μικροοργανισμού σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό. Η λοίμωξη αντιμετωπίστηκε αρχικά με μονοθεραπεία με ιτρακοναζόλη και εν συνεχεία συνδυαστικά με TMP/SMX, με αποτέλεσμα πλήρη ύφεση αυτής και χωρίς συστηματική επέκταση. Ο ασθενής μέχρι σήμερα, 5 μήνες μετά τη λοίμωξη, παραμένει ελεύθερος βλαβών και χωρίς στοιχεία υποτροπής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc.* 2012 Apr;87(4):403-7.
2. Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev.* 1994 Apr;7(2):213-64.
3. Fukuda H, Saotome A, Usami N, et al. Lymphocutaneous type of nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*: a case report and review of primary cutaneous nocardiosis caused by *N. brasiliensis* reported in Japan. *J Dermatol.* 2008 Jun;35(6):346-53
4. Smego RA Jr, Moeller MB, Gallis HA: Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. *Arch Intern Med* 1983, 143:711-718.
5. Chen Y, Liu Y, Ding XJ et al. Diagnosis and treatment of lymphocutaneous dermatosis caused by *Nocardia brasiliensis*: a case report. *Ann Palliat Med.* 2020 Sep;9(5): 3663-3667
6. Baek JO, Kim JS, Lee SK, et al. Two cases of primary cutaneous nocardiosis caused by intralesional injection. *Dermatol Ther.* 2019 Jan;32(1):e12775.
7. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main *Nocardia* species in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(3):754-761.
8. Long PF. A retrospective study of *Nocardia* infections associated with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Infection.* 1994;22(5):362-364.
9. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, et al: Nocardial infections in the United States, 1972–1974. *J Infect Dis* 1976, 134:286-289.
10. Baek JO, Kim JS, Lee SK, et al. Two cases of primary cutaneous nocardiosis caused by intralesional injection. *Dermatol Ther.* 2019 Jan;32(1):e12775.
11. Paredes BE, Hunger RE, Braathen LR, Brand CU. Cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis* after an insect bite. *Dermatology.* 1999;198(2):159-61.
12. Belliveau RR, Geiger F. Lymphocutaneous nocardia *Brasiliensis* infection simulating sporotrichosis. *West J Med.* 1977 Sep; 127(3):245-6
13. Maraki S, Scoulica E, Alpantaki et al. Lymphocutaneous nocardiosis due to *Nocardia brasiliensis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 Sep;47(1):341-4.
14. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 2004 Sep;83(5):300-313
15. Kalb, R. E., Kaplan, M. H., & Grossman, M. E. (1985). Cutaneous nocardiosis: case reports and review. *J Am Acad Dermatol* 13, 125– 133.
16. Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E. Pulmonary Diseases with Imaging Findings Mimicking Aspergilloma. *Lung* 2014;192: 347-57
17. Boamah H, Puranam P, Sandre RM. Disseminated *Nocardia farcinica* in an immunocompetent patient *IDCases* 2016;6: 9-12

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Στέλλα Καλιάμπου**

Ειδικεύομενη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας

Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

email:stella.kal@windowslive.com

ΑΝΩ ΤΜΗΜΑ  
ΠΡΟΣΩΠΟΥ

ΠΟΙΟΤΗΤΑ  
ΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΜΕΣΟ ΤΜΗΜΑ  
ΠΡΟΣΩΠΟΥ

ΧΕΙΛΗ

ΚΑΤΩ ΤΜΗΜΑ  
ΠΡΟΣΩΠΟΥ

## ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΣΤΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ

Αναγνωρίζουμε τα **μοναδικά χαρακτηριστικά** των θεραπευόμενων που τους **κάνουν ξεχωριστούς**. Κάθε filler στη συλλογή JUVÉDERM® έχει σχεδιαστεί προσεκτικά, με συγκεκριμένες ιδιότητες, για τη βελτίωση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών κάθε περιοχής του προσώπου.



Juvéderm Greece

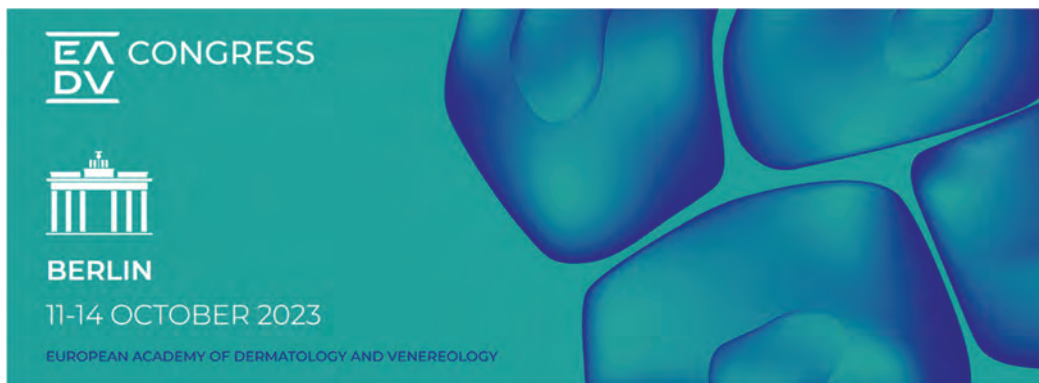
Μάθετε περισσότερα στο  
[www.juvederm.gr](http://www.juvederm.gr)



## Προσεχή δερματολογικά συνέδρια

---

- **EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY 32nd EADV Congress**  
11 - 14 Οκτωβρίου 2023 Berlin, Germany  
[www.eadv.org/events/calendar/](http://www.eadv.org/events/calendar/)



- **1ο Διεθνές Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας**  
Ιωάννινα, 2 – 5 Νοεμβρίου 2023



- **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



- **IMCAS World Congress 2024**  
1 February - 3 February 2024, Paris, Palais des Congrès  
<https://www.imcas.com/en/attend/imcas-world-congress-2024>



# 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 Σύntαξη του περιοδικού.