

ΤΟΜΟΣ 34 • ΤΕΥΧΟΣ 1
VOLUME 34 • No 1

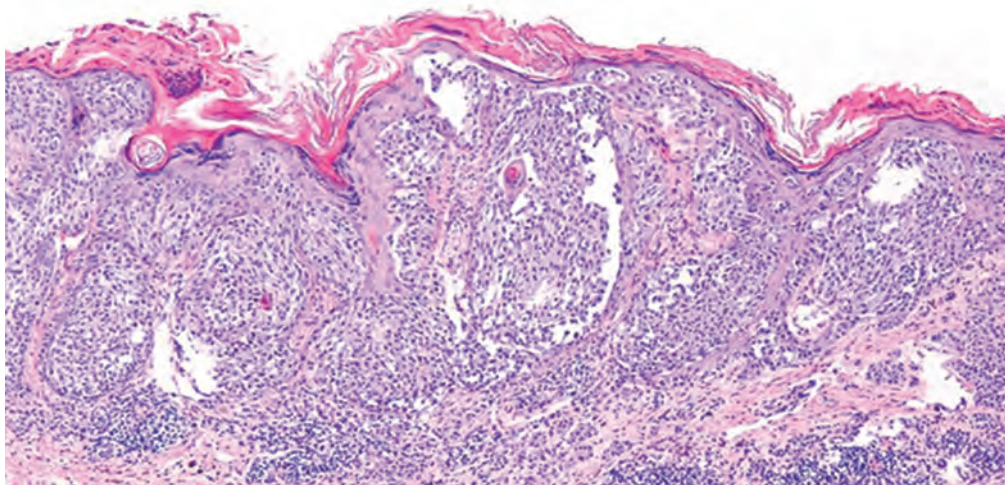
Ιανουάριος - Μάρτιος
January - March
2023



Τριμηνιαία Έκδοση
Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"
Quarterly Edition
"A. Syggros" Hospital

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

HELLENIC DERMATO-VENEREOLOGICAL REVIEW



Επεξεργασία - Εκτύπωση



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

ISSN: 1105-3828

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

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

Copyright

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

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

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

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

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ

Συντάκτης

Στρατηγός Α.

Βοηθοί Συντάκτη

Νικολαΐδου Η.

Γρηγορίου Σ.

Επιμέλεια Παραγωγής

Κόκλα Α.

Επίτιμοι Συντάκτες

Κατσάμπας Α.

Αντωνίου Χ.

Ρηγόπουλος Δ.

Συντακτική Επιτροπή

Απάλα Ζ.

Βακιρλής Ε.

Βλαβένη Τ.

Γαϊτάνης Γ.

Γεωργίου Σ.

Γκάγκαρη Ε.

Δασκαλάκης Ε.

Ευαγγέλου Γ.

Ζαφειρίου Ε.

Ζουριδάκη Ε.

Ιωαννίδης Δ.

Καρπούζης Α.

Κατούλης Α.

Κρασαγάκη 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

Κρασαγάκης Κ., Παπαδαυίδ Ε.

Δερματοχειρουργική – Επεμβατική

και Αισθητική Δερματολογία

Κατσαντώνης Ι., Μπαγιώργου Φ.

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Στεφανάκη Ε., Σουρά Ε.

Κλινική Δερματολογία

Ζουριδάκη Ε., Παπουτσάκη Μ., Πολίτου Μ.

Δερματολογία Παιδών

Ρεμουντάκη Ε., Στεφανάκη Χ.

Αναφορές κλινικών περιστατικών

Νικολάου Β.

Επιδημιολογία - Κατευθυντήριες οδηγίες

Δεσινιώτη Κ.

Quiz – Εικόνες στη Δερματολογία

Λιοπύρης Κ.

Εκπαιδευτικές εκδηλώσεις – Συνέδρια

Κόκλα Γ.

Ιδιοκτησία

Εφορεία Νοσοκομείου «Α. Συγγρός»

Κληροδότημα Ιφ. Συγγρούς

CONTRIBUTORS

Editor

Stratigos A.

Associate Editors

Nikolaidou H.

Gregoriou S.

Developmental Editor

Kokla A.

Honorary Editors

Katsambas A.

Antoniou Ch.

Rigopoulos D.

Editorial Board

Apala Z.

Vakirlis E.

Vlaveni T.

Gaitanis G.

Georgiou S.

Gagari E.

Daskalakis E.

Evagellou G.

Zafirou E.

Zouridaki E.

Ioannidis D.

Karpouzis A.

Katoulis A.

Krasagaki Kruger S.

Lazaridou E.

Lallas A.

Befon A.

Panagakis P.

Papadavid E.

Papakonstantis M.

Papoutsaki M.

Patmatzi E.

Patsatsi K.

Polidorou D.

Potouridou E.

Sotiriou E.

Taga A.

Chasapi V.

Section Editors

Sexually Transmitted Diseases

Nikolaidou H., Paparizos V.

Basic and translational research in Dermatology

Krasagakis K., Papadavid E.

Dermatology - Interventional

and Aesthetic Dermatology

Katsantonis I., Bagiorgou F.

Literature Update

Stefanaki E., Soura E.

Clinical Dermatology

Zouridaki E., Papoutsaki M., Politou M.

Pediatric Dermatology

Remoundaki E., Stefanaki Ch.

Clinical case reports

Nikolaou V.

Epidemiology - Guidelines

Desinioti Ch.

Quiz – Images in Dermatology

Λιοπύρης Κ.

Educational events - Conferences

Kokla G.

Property

Foundation of I.A. Sygros

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο Εκδότη5
Α. Στρατηγός

» ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΕΙΣ

Ανδρέας Δ. Κατσάμπας7

» ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας - Ευρωπαϊκή
Ακαδημία Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας11
Δημήτριος Ρηγόπουλος

Πρόληψη για τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα
Νοσήματα: Δυσχέρειες και εμπόδια13
Β. Παπαρίζος, Β. Βασάλου

» ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Αντιμετώπιση της κοινής και φυλλώδους
πέμφιγας με βάση τις επικαιροποιημένες
κατευθυντήριες οδηγίες SK2 της EADV19
Ε. Πάνου, Θ. Δούβαλη, Π. Κοτίτσας, Ε. Σουρά, Ε. Γκάγκαρη,
Β. Χασάπη, Α.Ι. Στρατηγός, Μ. Γεροχρήστου

» ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Δερματικό μελάνωμα αναπτυσσόμενο επί σπίλου ...29
Κ. Δεσινιώτη, Α.Ι. Στρατηγός

» ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Επιδημιολογία των πρωτοπαθών Β-δερματικών
λεμφωμάτων στην Ελλάδα (2009-2021)39
Σ. Καλλιάντου, Β. Νικολάου, Αικ. Νιφόρου, Ι. Κοτσιοπούλου,
Α. Παπανικολάου, Γ. Κανέλλης, Ε. Παπαδαυίδ, Α. Τσιμπιδάκης,
Ε. Πούλιου, Ε. Οικονομάκη, Α. Στρατηγός, Α. Νάσκα, Λ. Μαρίνος

» ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Νόσος Αδαμαντιαδη-Behçet – Παρουσίαση περιστα-
τικού με σημαντική προσβολή του δέρματος47
Φ-Σ. Δελλή, Μ. Σμαραγδή, Α-Σ. Μαγρίζου, Ε. Αγγελούδη,
Α. Γεωργιάδου, Θ. Δημητρώλας, Κ. Δημητράκοπουλος,
Έ. Σωτηρίου, Δ. Ιωαννίδης

Θεραπεία ψωρίασης με βιολογικούς παράγοντες σε
HIV θετικούς ασθενείς. Σειρά περιστατικών53
Θ. Ζαφειροπούλου, Β. Παπαρίζος, Ε. Παπαρίζου, Β. Βασάλου,
Α.Ι. Στρατηγός

CONTENTS

Editorial5
A. Stratigos

» INTERVIEWS

Andreas D. Katsambas7

» EDITORIALS

American Academy of Dermatology - European Academy
of Dermatology and Venereology11
Dimitrios Rigopoulos

Prevention of Sexually Transmitted Diseases
Diseases: Difficulties and obstacles13
V. Paparizos, V. Basalou

» GUIDELINES

Management of pemphigus vulgaris and foliaceus
based on the updated S2K guidelines of the European
Academy of Dermatology and Venereology (EADV) ...19
E. Panou, Th. Douvali, P. Kotitsas, E. Soura, E. Gagari,
V. Chasapi, A.I. Stratigos, M. Gerochristou

» REVIEW

Nevus-Associated melanoma29
C. Dessinioti, A.I. Stratigos

» ORIGINAL ARTICLE

Epidemiology of primary cutaneous B-cell
lymphomas in Greece from 2009 to 202139
S. Kalliabou, V. Nikolaou, Aik. Niforou, I. Kotsiopoulou,
A. Papanikolaou, G. Kanellis, E. Papadavid, A. Tsimbidakis,
E. Poulou, E. Oikonomaki, A. Stratigos, A. Naska, L. Marinos

» CASE PRESENTATION

Behçet's disease – a case report with significant
skin involvement47
F-S. Delli, M. Smaragdi, A-S. Magrizou, E. Aggeloudi,
A. Georgiadou, Th. Dimitroulas, K. Dimitrakopoulos, E. Sotiriou,
D. Ionnides

Treatment of psoriasis with biological agents in
HIV positive patients. A case series53
Th. Zafeiropoulou, V. Paparizos, E. Paparizou, V. Vasalou,
A. Stratigos

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Pseudo-acne fulminans σε ασθενή με ακμή υπό ισοτρετινοΐνη	59
<i>A. Μήλια-Αργύτη, E. Ποτούριδου, B. Χασάπη, A. Στρατηγός</i>	
Grand Rounds - Νοσοκομείο Α. Συγγρός. 81 ετών γυναίκα με υποδόρια οζίδια.....	67
<i>Σ. Καραμπάμπα, E. Πολυχρονάκη, B. Χασάπη, A. Στρατηγός</i>	
» ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	73
<i>E. Στεφανάκη</i>	
» ΚΟΥΙΖ ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗΣ	77
<i>K. Λιοπύρης</i>	
» ΙΣΤΟΡΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ Η κοινωνική διάσταση της σύφιλης: Μία ιστορική αναδρομή	81
<i>M. Καραμάνου, K. Λάιος</i>	
» ΠΡΟΣΕΧΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	85
» ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	87

CONTENTS

Pseudo-acne fulminans in an acne patient under oral isotretinoin	59
<i>A. Milia-Argyti, E. Potouridou, V. Chasapi, A. Stratigos</i>	
Grand Rounds - Andreas Sygros Hospital 81 year old female with subcutaneous modules...	67
<i>S. Karababa, E. Polychronaki, V. Chasapi, A. Stratigos</i>	
» LITERATURE REVIEW	73
<i>E. Stefanaki</i>	
» DERMOSCOPY QUIZ	77
<i>K. Liopyris</i>	
» HISTORY OF DERMATOLOGY-VENEREOLOGY The social dimension of syphilis: Historical perspective	81
<i>M. Karamanou, K. Laios</i>	
» UPCOMING DERMATOLOGY CONFERENCES	85
» GUIDELINES FOR AUTHORS	87

Διόρθωση λάθους προηγούμενου τεύχους: Το άρθρο με τίτλο
"Μελέτη γνώσης, στάσης και συμπεριφοράς γονέων σχετικά
με την έκθεση των παιδιών τους στον ήλιο" είναι ερευνητική
εργασία.



Προς τους Συναδέλφους και Αναγνώστες



Η Επιθεώρηση Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας το αρχαιότερο και εγκυρότερο ελληνικό περιοδικό της ειδικότητάς μας εκδίδεται σε πλήρως αναθεωρημένη και εκσυγχρονισμένη μορφή, στοχεύοντας να αποτελέσει ένα σύγχρονο, επικαιροποιημένο και δυναμικό εργαλείο στη διάθεση των Ελλήνων δερματολόγων-αφροδισιολόγων. Προσφορά του κληροδοτήματος «Ανδρέα και Ιφιγένειας Συγγρού» προς όλους τους Έλληνες συναδέλφους, η νέα δομή επιδιώκει να ενσωματώσει όλες τις σύγχρονες διεθνείς τάσεις της ειδικότητάς μας, να ενημερώσει για τις νεότερες εξελίξεις του γνωστικού μας αντικειμένου, να μεταφέρει απόψεις και γνώμες διακεκριμένων συναδέλφων και να δημοσιεύσει χρήσιμες ανασκοπήσεις και reviews για τους εκπαιδευόμενους. Ταυτόχρονα στοχεύει να αποτελέσει πλατφόρμα συζήτησης και παρουσίασης κλινικών περιστατικών, ερευνητικών δεδομένων και θεραπευτικών επιλογών που αντανακλούν την παράδοση, δυναμική και εξέλιξη της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας στον ελληνικό χώρο.

Επιθυμώ να ευχαριστήσω τους Επίτιμους Συντάκτες της Επιθεώρησης Ομότιμους Καθηγητές κκ Δημήτριο Ρηγόπουλο, Χριστίνα Αντωνίου και Ανδρέα Κατσάμπα οι οποίοι συνέβαλλαν διαχρονικά στην ποιοτική αναβάθμιση του περιοδικού και στη συνεχή λειτουργία της έκδοσής του, συχνά υπό δύσκολες συνθήκες.

Στους άμεσους στόχους μας προωθούνται η **δημιουργία συστήματος ηλεκτρονικής υποβολής των άρθρων και η δημιουργία ιστοσελίδας και on-line έκδοσης του περιοδικού** ενώ προγραμματίζεται η **μετατροπή της Επιθεώρησης σε πλήρως αγγλόφωνο περιοδικό για την είσοδό του στο Index Medicus** ώστε οι δημοσιεύσεις να αποτελέσουν μέρος της διεθνούς έγκριτης βιβλιογραφίας με την ανάλογη αναγνώριση.

Με τη συμβολή διακεκριμένων συναδέλφων που θα υπηρετήσουν την Επιθεώρηση ως Συντακτική Επιτροπή, Υπεύθυνοι Τομέων Σύνταξης και κριτές και μέσα από μία νέα διάρθρωση των επιμέρους ενότητων αναμένουμε με ιδιαίτερη χαρά τη δική σας συμμετοχή μέσα από άρθρα, παρουσιάσεις περιστατικών, γνώμες και γράμματα προς τη σύνταξη ώστε η Επιθεώρηση να γίνει το σύγχρονο βήμα όλων των συναδέλφων Δερματολόγων – Αφροδισιολόγων.

Στοιχεία επικοινωνίας και υποβολής άρθρων:

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

Με εκτίμηση,
Αλέξανδρος Στρατηγός
Διευθυντής Σύνταξης

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

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



Συνέντευξη



Καθηγητής Ανδρέας Δ. Κατσάμπας

Σύντομο Βιογραφικό

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1. Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)
2. Επισκέπτης Καθηγητής στο Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
3. Επισκέπτης Καθηγητής στο Wake Forest, Winston-Salem, North Carolina

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1. Διευθυντής στο νοσοκομείο Συγγρού
2. Πρόεδρος της European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)
3. Μέλος του διοικητικού συμβουλίου της International League of Dermatological Societies (ILDS)

ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1. Βραβεία της International Society of Dermatology, για επιστημονικές παρουσιάσεις
2. Επίτιμο μέλος των παρακάτω δερματολογικών εταιρειών: Αγγλίας, Γαλλίας, Γερμανίας, Βελγίου, Αργεντινής, Πολωνίας, Βουλγαρίας, Γιουγκοσλαβίας, Μάλτας, Βοημίας και Λετονίας.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Biological therapies in the Systematic Management of Psoriasis International Consensus Conference B.J. Dermatology Support 69;3-7, 2004.
2. Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne. Epidemiological trends and Clinical Practice Considerations Yale J. Biol Med 22;95 (4)429-443, 2022.
3. Complications of Botulinum Toxin and fillers: A narrative review. J. Cosmet. Dermol 19(3) 570-573, 2020.

1. Τι σας προσέλκυσε στη Δερματολογία-Αφροδισιολογία;

Ο πατέρας μου, Μίμης Κατσάμπας, ήταν δερματολόγος στη Πάτρα, κι έτσι το περιβάλλον στο οποίο μεγάλωσα με κατηύθυνε προς την ειδικότητα μας. Η εκτίμηση που έχαιρε ο πατέρας μου, λόγω της ειδικότητάς του, ήταν για εμένα ένα κίνητρο να «είμαι σαν αυτόν».

2. Ποιοι ήταν οι σημαντικότεροι δάσκαλοι/μέντορες σας;

Ιωάννης Καπετανάκης, Ιωάννης Στρατηγός, Ian Magnus, Charles Calnan, William Frain Bell.

- 3. Ποια θεωρείτε τα σημαντικότερα επιτεύγματά σας;**
α. Τη συμβολή μου στην αναγνώριση της Ελληνικής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας στην Ευρώπη και γενικότερα στο διεθνές δερματολογικό περιβάλλον.
β. Τη προώθηση και την ενδυνάμωση της European Academy of Dermatology and Venereology από τα πρώτα βήματα σε μία Ακαδημία με μεγάλη αναγνωσιμότητα, η οποία υποστήριξε και βοήθησε, τόσο ακαδημαϊκά, όσο και επαγγελματικά, τους μη προνομιούχους συναδέλφους στην Ελλάδα και την Ευρώπη.
- 4. Αναφέρατε τρία σημαντικά σας έργα που προσδιορίζουν τη συμβολή σας στην ελληνική δερματολογία-αφροδισιολογία.**
α. Η συγγραφή σημαντικών βιβλίων τόσο στα Ελληνικά, όσο και στα Αγγλικά, τα οποία ακόμη και σήμερα έχουν σημαντικό αναγνωστικό κοινό.
β. Η αναμόρφωση και βελτίωση του «Μουσείου Προπλάσμάτων» και του αμφιθεάτρου του Νοσοκομείου «Συγγρός».
γ. Η οργάνωση και εκτέλεση πολλών ελληνικών συνεδρίων και επίσης διεθνών συνεδρίων στην Ελλάδα. Αναφέρονται ενδεικτικά:
– 2^ο Συνέδριο της “European Academy of Dermatology”, Αθήνα, 2004 (Γενικός Γραμματέας)
– 15^ο Συνέδριο EADV, Ρόδος, 2004 (Πρόεδρος)
– 20^ο Συνέδριο IUST (International Unit of Sexually Transmitted Infections), Μύκονος, 2004 (Πρόεδρος)
- 5. Ποιους θεωρείτε τους σημαντικότερους δερματολόγους-αφροδισιολόγους που άφησαν το αποτύπωμά τους στο χώρο μας διεθνώς;**
Ιωάννη Στρατηγό, Martin Black, Κωνσταντίνος Ορφανός, Jean Paul Ortonne
- 6. Έχετε ενδιαφέροντα εκτός της Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας;**
Οικογένεια, Μουσική, Ταξίδια, Αθλητισμός
- 7. Τι θα συμβουλευάτε τους νεότερους Δερματολόγους-Αφροδισιολόγους;**
– Να μην παραλείπουν την επιστημονική επιμόρφωση ώστε να είναι πάντα ενημερωμένοι για τις τελευταίες εξελίξεις στην ειδικότητά μας, οι οποίες είναι συνεχείς και σημαντικότερες, τόσο στην κλινική δερματολογία όσο και στην αισθητική.
– Να παρέχουν την απαραίτητη φροντίδα με στοργή και ενδιαφέρον για τον ασθενή.
- 8. Τι προσδοκάτε για την ελληνική Δερματολογία-Αφροδισιολογία;**
Οι νέοι δερματολόγοι-αφροδισιολόγοι να διατηρήσουν το εξαιρετικό επίπεδο που έχουν σήμερα και να κρατήσουν και να ανυψώσουν ακόμα περισσότερο την εκτίμηση που η ελληνική κοινωνία και η διεθνής κοινότητα έχει για την ειδικότητά μας.

COOL AND CALM

Η ΠΡΩΤΗ ΣΕΙΡΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ
ΠΟΥ ΣΥΝΔΥΑΖΕΙ **ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ** ΤΗΣ
ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ **ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗ**

Δερματολογική σειρά που περιλαμβάνει
προϊόντα καθαρισμού, περιποίησης και
κάλυψης ειδικά σχεδιασμένα για τις ανάγκες
του δέρματος με τάση ερυθρότητας,
ευρυαγγείες και ροδόχρου ακμή. Συμβάλλει
στη μείωση της φλεγμονής, την ενίσχυση του
δερματικού φραγμού, την ενυδάτωση και την
προστασία από τις επιβλαβείς επιπτώσεις των
περιβαλλοντικών παραγόντων.



0%

Μικροπλαστικά σωματίδια
Άρωμα
Ορυκτέλαιο
Σιλικόνες



καθαριστικό γαλάκτωμα
150ml

κρέμα ημέρας
40ml

τονωτική λοσιόν
200ml

κρέμα cc
30ml

ορός
30ml

εντατική φροντίδα
30ml

EUBOS SENSITIVE ULTRA REPAIR & PROTECT HAND CREAM (75 ml)

Η εταιρεία **Pharmex** παρουσιάζει τη νέα κρέμα χεριών της **EUBOS** για πολύ απαιτητικά χέρια **SENSITIVE ULTRA REPAIR & PROTECT HAND CREAM** της σειράς SENSITIVE.



Προσφέρει εγγυημένη ανακούφιση στο ξηρό και σκασμένο δέρμα.

Μειώνει άμεσα την αίσθηση τραβήγματος και κνησμού σε τραχιές περιοχές.

Ιδανικό για εφαρμογή μετά από συχνό πλύσιμο χεριών ή κάτω από γάντια.

Κατάλληλο και για ελαφρά εγκαύματα.

Εφαρμογή στα προβληματικά σημεία τακτικά με μασάζ.

Κύριοι ενεργοί παράγοντες:

–**Ectoin®**, αποτρέπει τη βλάβη του δέρματος και των κυττάρων & προάγει την επιδιόρθωση και την αναγέννηση της επιδερμίδας

–**MicroSilver**, έχει ενισχυτική, ρυθμιστική και σταθεροποιητική δράση στη μικροχλωρίδα του δέρματος

–**Πανθενόλη και Αλλαντοΐνη**, καταπραΰνουν το δέρμα και παρέχουν υγρασία

*Χωρίς μικροπλαστικά, PEG, σιλικόνες, mineral oil, χρωστικές, άρωμα

ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ PHARMEX

Λεωφ. Κηφισού 132, Περιστερί 12131, Τηλ: 210 5199200, E-mail: info@pharmex.gr

www.eubos.gr



Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας - Ευρωπαϊκή Ακαδημία Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας

Δημήτριος Ρηγόπουλος

Ομότιμος Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Δερματολογικού-Αφροδισιολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «ΥΓΕΙΑ»

American Academy of Dermatology - European Academy of Dermatology and Venereology

Dimitrios Rigopoulos

Professor Emeritus of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, Director of Dermatology-Venereology Unit of Ygeia Hospital

Ένα θέμα το οποίο απασχολεί τους δερματολόγους- (αφροδισιολόγους) ή θα τους απασχολήσει στο μέλλον (άμεσο ή απώτερο), είναι η διατήρηση ή η κατάργηση της λέξης «αφροδισιολογία», από τον τίτλο της ειδικότητας. Και οι δύο πλευρές έχουν επιχειρήματα, σωστά για την κάθε πλευρά, αλλά η απόφαση διατήρησης ή κατάργησης του τίτλου, δεν φαίνεται να είναι εύκολη.

Ήδη πολλοί δερματολόγοι- (αφροδισιολόγοι) έχουν αφαιρέσει τον τίτλο, μια και θεωρούν ότι τους βλάπτει επαγγελματικά, ενώ οι ασθενείς οι οποίοι προσέρχονται στο ιατρείο τους, κατά κάποιο τρόπο στιγματίζονται. Άλλοι αντίθετα τον διατηρούν, δίνοντας έτσι ευρύτητα στο γνωστικό τους αντικείμενο, αλλά και ταυτόχρονα τηρούν την παράδοση, η οποία θέλει τον δερματολόγο-(αφροδισιολόγο) να ασχολείται με το νοσήματα αυτά, τα οποία εάν τα απαρνηθεί, τότε ποιος;

Στην χώρα μας, ο Βασίλειος Πρωτόπαπας, εξελέγη αρχικά Υφηγητής Συφιλιδολογίας το 1892 και μετέπειτα Καθηγητής αφροδισίων νοσημάτων και νοσημάτων του δέρματος (1902-1909). Ακολουθεί το 1910 ο Γεώργιος Φωτεινός, ως Καθηγητής αφροδισιολογία-δερματολογίας, ενώ την ίδια χρονιά εγκαινιάζεται το νοσο-

κομείο «Α. Συγγρός», ως νοσοκομείο προορισμένο ειδικά για την νοσηλεία πασχόντων από αφροδίσια νοσήματα.

Κατά βάση λοιπόν η νεοσύστατη στην χώρα μας ειδικότητα, βασίζεται στην μάστιγα της εποχής, τα αφροδίσια νοσήματα, τα οποία κυριαρχούν μια και δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία, ενώ η δερματολογία βρίσκεται μάλλον στο περιθώριο (;). Η ανακάλυψη της πενικιλίνης και η προοδευτική χρήση της ως θεραπευτική επιλογή για την σύφιλη (1945-1950), σταδιακά οδηγεί στην υποχώρηση αυτής της κατηγορίας των νοσημάτων, σε τέτοιο βαθμό μάλιστα, που οι περισσότεροι ειδικευόμενοι εγκαταλείπουν κυριολεκτικά την ειδικότητα. Η δερματολογία στην συνέχεια, διανύει μια δύσκολη περίοδο, με ελλείψεις στην διάγνωση και κυρίως με αδυναμίες στην θεραπευτική των νοσημάτων, όπου κυριαρχεί η κορτιζόνη και μόνον. Προοδευτικά όμως, η κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών, η προσθήκη καινοτόμων φαρμάκων, αλλά και η είσοδος της εξελιγμένης τεχνολογίας στην ειδικότητα, την οδηγεί σε άνθηση.

Η αφροδισιολογία, παρά την εμφάνιση του AIDS,



σταδιακά υποχωρεί και φθάνει στο ναδίρ του ενδιαφέροντος των ειδικών. Η δερματοχειρουργική προστίθεται στο γνωστικό αντικείμενο, δίνοντας νέα ώθηση στην ειδικότητα και αυξάνοντας το εύρος της, ενώ η αισθητική-κοσμητολογία έρχεται σιγά-σιγά να αντικαταστήσει (;) το κομμάτι αυτό της αφροδισιολογίας και πλέον, σε πολλές περιπτώσεις, μονοπωλεί το ενδιαφέρον ασθενών και γιατρών, σε τέτοιο σημείο, που θα έλεγε κάποιος τολμηρός ή και αιρετικός ακόμη, ότι θα πρέπει να φύγει τελείως, όχι μόνον η λέξη αφροδισιολογία, αλλά ίσως και η λέξη δερματολογία!

Η ειδικότητα προσπαθεί να βρει την ισορροπία της, μεταξύ όλων αυτών των νέων εξειδικεύσεων της, και κάποιοι πιστεύουν ότι η αποκοπή της αφροδισιολογίας είναι απαραίτητη ως δείγμα εξέλιξης, μοντερνισμού ή ακόμη και σαν απαλλαγή από το «βαρίδι» αυτό, το οποίο δεν αξίζει να μας απασχολεί πλέον, μια και δεν είναι πλέον ελκυστικό στους ειδικούς αλλά και στους ασθενείς τους, ή ότι οι πηγές εσόδων είναι άλλες και πλέον πιο προσοδοφόρες. Υπάρχει

όμως και ένα κομμάτι δερματολόγων, ίσως το ίδιο μεγάλο, το οποίο υποστηρίζει ακριβώς το αντίθετο, δηλαδή την παράδοση και την άρρηκτη σύνδεση των δυο γνωστικών αντικειμένων σαν ένα και μοναδικό κομμάτι, ενώ θεωρεί ότι οι νέες εξελίξεις έρχονται να προστεθούν στην ειδικότητα, χωρίς να διαταράσσουν τις ισορροπίες και προοδευτικά θα βρουν την θέση τους.

Η συζήτηση είναι μεγάλη και θα είναι επιπλέον και δύσκολη, όσο αντιλαμβάνονται οι διάφορες πλευρές ότι ο περιορισμός του εύρους της ειδικότητας, θα οδηγήσει σε μείωση του κύκλου ενδιαφέροντος των γιατρών και ενδεχομένως σε περιορισμό της ομάδας ασθενών, οι οποίοι αποτελούν τον «στόχο» της ειδικότητας.

Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση, είναι η πλήρης και σφαιρική εκπαίδευσης των νέων δερματολόγων-αφροδισιολόγων, αλλά και η διαρκής, πραγματική και επιμελής εκπαίδευση των παλαιότερων, σε όλο το φάσμα της σύγχρονης ειδικότητας μας.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Δημήτριος Ρηγόπουλος

Ομότιμος Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Διευθυντής Δερματολογικού-Αφροδισιολογικού Τμήματος

Νοσοκομείου «ΥΓΕΙΑ»

Email: dimitrisrigopoulos54@gmail.com



Πρόληψη για τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα: Δυσχέρειες και εμπόδια

Βασίλειος Παπαρίζος, Βαρβάρα Βασάλου

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Prevention of Sexually Transmitted Diseases: Challenges and Obstacles

Vasilios Paparizos, Varvara Basalou

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

Η σημερινή πραγματικότητα σχετικά με τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ) εμφανίζεται επισημάνει. Νοσήματα όπως η σύφιλη, η γονόρροια και οι χλαμυδιακές λοιμώξεις έχουν συνεχώς αυξανόμενη ετήσια επίπτωση. Τα κρούσματα της HIV λοίμωξης, αν και από το 2015 παρουσιάζουν ελαφρώς πτωτική τάση, εξακολουθούν να καταμετρώνται σε εκατοντάδες χιλιάδες κάθε χρόνο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2021 καταγράφηκαν περίπου 1.500.000 νέες μολύνσεις, ενώ 650.000 ήταν οι θάνατοι από τη νόσο.¹

Η εξέλιξη αυτή υποδεικνύει την αποτυχία της μεθοδολογίας πρόληψης μέσω της τροποποίησης της σεξουαλικής συμπεριφοράς. Η πρόληψη, ιδιαιτέρως μετά την εμφάνιση και ευρεία διασπορά του AIDS, στηρίχθηκε στους άξονες «ABC», δηλαδή εγκράτεια ή αποχή (Abstinence), μονογαμικοί δεσμοί με αμοιβαία πίστη (Be faithful) και χρήση προφυλακτικού (Condom). Η μεθοδολογία αυτή προφανώς απέτυχε σε βάθος χρόνου και τα ΣΜΝ συνεχίζουν την αυξητική τους πορεία.

Τα ΣΜΝ αποτελούν κατ' εξοχήν νοσήματα συμπεριφοράς, και η διαμόρφωση της συμπεριφοράς αυτής καθορίζεται από πολλαπλούς παράγοντες: δημογραφικούς (φύλο, φυλή, ηλικία), ήθη-έθιμα, παιδεία, θρησκεία, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, περιστάσεις και συγκυρίες. Ιστορικά, οι μεγάλες κοινωνικές αναστατώσεις (πόλεμοι, μεταναστεύσεις, οικονομικές κρίσεις) συνοδεύονται από αύξηση της νοσηρότητας και από ΣΜΝ.^{2,3}

Η εποχή μας χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια οικονομική ύφεση, μεγάλη αύξηση της ανεργίας και της ημι-απασχόλησης, μετακινήσεις πληθυσμών-μετανάστευση, τοπικούς πολέμους και σημαντική διεύρυνση των κοινωνικών ανισοτήτων.

Οι παράγοντες αυτοί αλληλεπιδρούν, συνιστώντας ευνοϊκό υπόστρωμα για την αύξηση της διασποράς των ΣΜΝ.

Η υποβάθμιση των οικονομικών δεδομένων για εκατομμύρια ανθρώπους, η αύξηση της ανεργίας και η ανασφάλεια για το μέλλον συμβάλλουν στην υποβάθμιση της ατομικής φροντίδας υγείας. Η οικονομική δυσπραγία αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα ανάπτυξης μόνιμων σχέσεων και οικογενειών, ενώ ωθεί σε αναζήτηση πρόχειρων, εφήμερων, αλλά συχνά και επικίνδυνων σχέσεων. Περαιτέρω, αποτελεί παράγοντα διόγκωσης του αριθμού των εκδιδομένων ατόμων.^{4,5}

Οι πολυάριθμοι μετανάστες συνιστούν ευπαθείς για τα ΣΜΝ πληθυσμούς. Η συγκέντρωση μειονοτήτων (φυλετικών, θρησκευτικών, πολιτισμικών), απομακρυσμένων από παραδοσιακές εστίες και αξίες, απομονωμένων από τον κοινωνικό περίγυρο, με πρόβλημα γλώσσας και χωρίς πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, διευκολύνει τη ανάπτυξη σεξουαλικών δικτύων και τη διασπορά των ΣΜΝ σε αυτά.^{6,7}

Η συγκέντρωση πληθυσμού στα μεγάλα αστικά κέντρα επάγει τη συγκρότηση και διεύρυνση των σεξουαλικών δικτύων, μέσω των οποίων συντηρούνται, και διασπείρονται πολλά ΣΜΝ.⁸

Οι τεχνολογικές εξελίξεις διευκολύνουν την ανα-



ζήτηση ερωτικών συντρόφων. Η φυσική παρουσία για την ανεύρεση συντρόφων δεν είναι πλέον αναγκαία, αφού η αναζήτηση αυτή διεξάγεται εύκολα ηλεκτρονικά, με τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Ακόμη, υπάρχει πληθώρα εφαρμογών κινητής τηλεφωνίας, για την ευχερή και άμεση ανεύρεση ερωτικών συντρόφων.⁹

Η πολιτισμική ομογενοποίηση της σύγχρονης εποχής της παγκοσμιοποίησης, προάγει, ή τουλάχιστον αποδέχεται, πρότυπα συμπεριφοράς ασύμβατα με την ασφαλή σεξουαλική συμπεριφορά. Παρατηρείται ευρεία αποδοχή και συμμετοχή σε τάσεις, που περιλαμβάνουν πολλαπλές ανταλλαγές συντρόφων (“swinging”), τυφλά ραντεβού για απροφύλακτο πρωκτικό σεξ (“barebacking”), ομαδικές συνευρέσεις με αγνώστους με ταυτόχρονη κατανάλωση διεγερτικών και άλλων ουσιών (“chemsex”) κ.λπ. Συχνά, οι συμπεριφορές αυτές θεωρούνται από τους συμμετέχοντες φυσιολογικές και οι σχετικές αντιλήψεις αποδεκτές, ενώ η χρήση προφυλακτικού αποτελεί μακρινή ανάμνηση.¹⁰⁻¹²

Η αποτυχία των κλασικών μεθόδων πρόληψης έστρεψε την προσοχή σε προσπάθεια πρόληψης μέσω φαρμάκων. Η άμεση έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας στους HIV-ασθενείς, που ισχύει από το 2015, αποσκοπεί, μεταξύ άλλων, στην ταχεία μείωση του ιικού φορτίου και επομένως στην ελαχιστοποίηση της μεταδοτικότητας. Εν τούτοις, μεγάλη αναλογία των

διαγνώσεων (39-65%) είναι όψιμη, ώστε μεταδόσεις μπορεί να έχουν ήδη συμβεί.^{13,14}

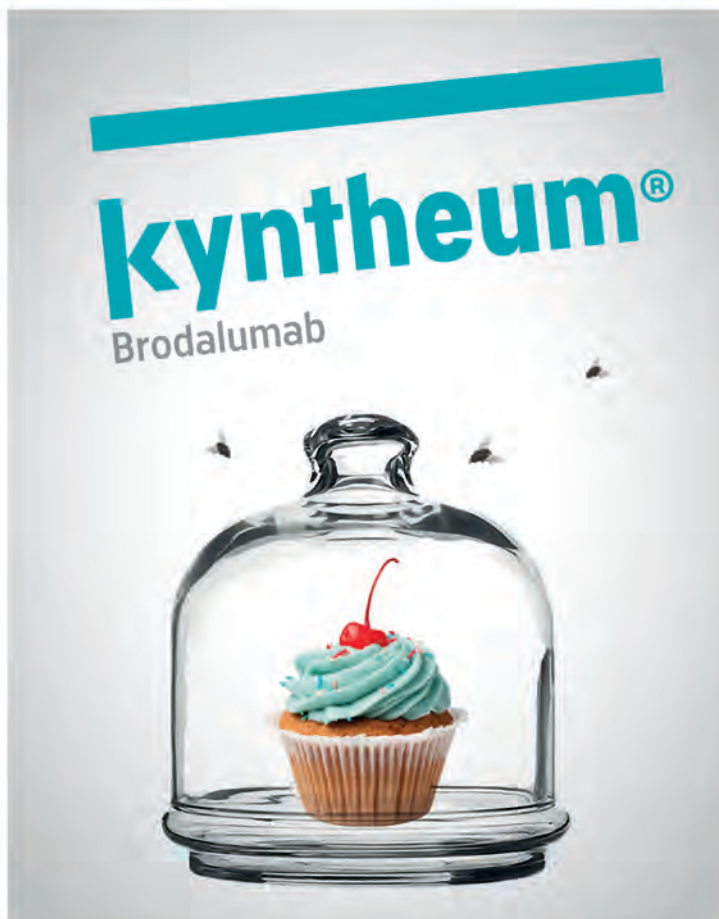
Περαιτέρω, η φαρμακευτική πρόληψη της HIV λοίμωξης μετά από έκθεση στον ιό (Post Exposure Prophylaxis, PEP) ή πριν από αυτήν (Pre Exposure Prophylaxis, PrEP) θεωρείται ως αρκετά αποτελεσματική μέθοδος. Όμως έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα που λαμβάνουν PrEP, εξ αιτίας του αισθήματος ασφάλειας από τον HIV, υπόκεινται σε σημαντικά μεγαλύτερους κινδύνους για ΣΜΝ όπως σύφιλη, γονόρροια κλπ.^{15,16}

Σημαντικός παράγοντας είναι επίσης η ουσιαστική απελευθέρωση του φόβου από τις βιολογικές συνέπειες της HIV λοίμωξης, λόγω της εξαιρετικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, αλλά και της ευκολίας της σύγχρονης αντιρετροϊκής θεραπείας.

Συμπερασματικά, στην σύγχρονη εποχή συντρέχει πλήθος παραγόντων που συμβάλλουν στην άνοδο της επίπτωσης των ΣΜΝ. Η πρόληψη στηρίζεται σήμερα συνεχώς και περισσότερο σε φάρμακα, αφού οι προσπάθειες μεταβολής της επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς έχουν αποτύχει. Εν τούτοις, τα φάρμακα αφορούν μόνον την HIV λοίμωξη και με μάλλον αμφιλεγόμενη επιτυχία. Υπό αυτές τις συνθήκες, η ουσιαστική στροφή στην Αγωγή Υγείας με έναρξη σε όσο το δυνατόν μικρότερες ηλικίες, θα μπορούσε να αποτελέσει σε μακροχρόνια προοπτική ορθότερη και μοιμότερη λύση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Aral SO. Sexually transmitted diseases: magnitude, determinants and consequences. *International Journal of STD & AIDS* 2001; 12: 211-215
3. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st Century. *Lancet Infect Dis* 2008;8: 244-53
4. Aral SO. Determinants of STD epidemics: implications for phase appropriate intervention strategies. *Sex Transm Infect* 2002; 78(Suppl 1):i3-i13
5. Aral SO, St Lawrence JS, Tikhonova L, Safarova E, Parker KA, Shakarishvili A, et al. The Social Organization of Commercial Sex Work in Moscow, Russia. *Sex Transm Dis*. 2003 Jan;30(1):39-45.
6. Aral SO, Lipshutz J, Blanchard J. Drivers of STD/HIV epidemiology and the timing and targets of STD/HIV prevention. *Sex Transm Infect* 2007;83(Suppl 1):i1-i4.
7. Crawshaw AF, Pareek M, Were J, Schillinger S, Gorbacheva O, Wickramage KP, et al. Infectious disease testing of UK-bound refugees: a population-based, cross-sectional study. *BMC Med*. 2018 Aug 28; 16(1):143.
8. Doherty IA, Padian NS, Marlow C, Aral SO. Determinants and consequences of sexual networks as they affect the spread of sexually transmitted infections. *J Infect Dis*. 2005 Feb 1;191 Suppl 1:S42-54.
9. Hess KL, Crepaz N, Rose C, Purcell D, Paz-Bailey G. Trends in Sexual Behavior among Men who have Sex with Men (MSM) in High-Income Countries, 1990-2013: A Systematic Review. *AIDS Behav*. 2017 Oct;21(10):2811-2834
10. Whitfield THF, Rendina HJ, Grov C, Parsons JT. Sexually Explicit Media and Condomless Anal Sex Among Gay and Bisexual Men. *AIDS Behav*. 2018 Feb;22(2):681-689.
11. Drückler S, van Rooijen MS, de Vries HJC. Chemsex Among Men Who Have Sex With Men: a Sexualized Drug Use Survey Among Clients of the Sexually Transmitted Infection Outpatient Clinic and Users of a Gay Dating App in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2018 May; 45(5): 325-331.
12. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019 Jan; 63:74-89
13. The Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016. *BMC Infect Dis*. 2020 Oct 7;20(1):728.
14. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020-2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.
15. Zhou Q, Liu J, Li H, Han Y, Yin Y. Increased Risk of Sexually Transmitted Infections in Men Who Have Sex With Men Taking Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2022 Nov 1;49(11): 733-739.
16. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *AIDS*. 2016 Sep 10;30(14):2251-2.



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.¹⁻³

Καινοτόμος μηχανισμός δράσης³

Υψηλά επίπεδα δερματικής κάθαρσης⁴

Ταχεία έναρξη δράσης⁵

Παρατεταμένη ανταπόκριση⁶

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.



kyntheum®
Brodalumab

Κατηγορία/Όργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Σταματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια Νauseia
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων του ερυθρήματος, του άλγους, του κνησμού, του μωλάτισμού, της αιμορραγίας, στη θέση της ένεσης)

Παραρτήρα επιδεικνύουν ανισοτιμία εν ενεργεία: Θεραπευτικές ενδείξεις: Έχουν αναφερθεί περιστατικά άμεσης εμφάνισης ή επιδείνωσης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της Νόσου του Crohn και της κληθδίου κολίτιδας) με τους αναστολείς της IL-17 (βλ. παράγραφο 4.4). **Λοιμώξεις:** Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικών δοκιμών 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 28,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με brodalumab συγκριτικά με το 23,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, φαρυγγίτιδα, ουρολοιμώξεις, βρογχίτιδα, γρίπη και ηπαρίτιδα οι οποίες δεν έζησαν διακοπής της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με brodalumab και στο 0,1% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν μητέριλη ποσότητα μυκητιασικών λοιμώξεων, κυρίως με σοβαρών δερματικών και μυκητιασικών λοιμώξεων από Candida, σε ασθενείς που έλαβαν brodalumab συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σε ποσοστό 2,5% έναντι 1,0%, αντίστοιχα. Εξ των εβδομάδων 52, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά 100 ασθενείς-έτη ήταν 134,7 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με brodalumab και 124,1 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανά 100 ασθενείς-έτη) για τις σοβαρές λοιμώξεις ήταν 2,4 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με brodalumab και 1,2 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μία σοβαρή περίπτωση κροπιοκοκκικής μηνιγγιτίτιδας και μία σοβαρή περίπτωση λοίμωξης από κοκκιοειδή (βλ. παράγραφο 4.4). **Δυσανεξίες:** Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου κλινικών δοκιμών διάρκειας 12 εβδομάδων αναφέρθηκαν δυσανεξίες σε ποσοστό 0,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με brodalumab, συγκριτικά με το 0,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες δυσανεξίες που σχετίζονται με το brodalumab ήταν ήπιες, παροδικές και αναστρέψιμες. **Δυσανεξίες Βαθμού 3 (<1,0 x10⁹/l έως 0,5 x10⁹/l) αναφέρθηκε σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με brodalumab, συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκε δυσανεξία Βαθμού 4 (<0,5 x10⁹/l) σε ασθενείς που έλαβαν είτε brodalumab ή εικονικό φάρμακο, αλλά σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν ustekinumab. Δεν συσχετίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις με την δυσανεξία. **Ανοανογονότιση:** Αντινόσητα στο brodalumab αναπτύχθηκαν στο 2,2% (88/3935) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με brodalumab για έως και 52 εβδομάδες στα πλαίσια κλινικών δοκιμών για την ψωρίαση (το 0,3% από τους ασθενείς είχαν αντισώματα έναντι του brodalumab κατά την έναρξη). Από αυτούς τους ασθενείς, κανείς δεν είχε εξουδετερνώσιμα αντισώματα. Δεν υπήρξαν στοιχεία μεταβολής του φαρμακοκινητικού προφίλ, της κλινικής απόκρισης ή της προφίλ ασφαλείας να να σχετίζονται με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του brodalumab. **Ανταγόνα πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η ανταγόνα πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνέχιση παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. **Εθνικό Εθνικό Οργανισμό Υγείας, Μεσογίων 284, GR-15562 Κολακός, Αθήνα, Τηλ +30 21 32040380/337, Φαξ +30 21 06549525, Ιστοσελίδα: <http://www.esfa.eu> Για Κύπρο απευθύνει στο Φαρμακευτικό Υπουργείο, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Φαξ +357 22606649. **4.9 Υπερδόσολοξη:** Δόσεις έως και 700 mg ημερησίως (υπερδοσολογία) δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κλινική απόκριση ή στην ανοχή. **Ανταγωνισμός:** Σε πειράματα υποδοχής, αντισώματα η παραγωγή αντισωμάτων.****

Κατηγορία/Όργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Γρίπη Λοιμώξεις από δερματόφυτα (συμπεριλαμβανομένων της μυκητίασης του ποδιού, της ποικιλόχρους πιτυρίδας, της δερματοφυτίασης των μαχρονήτων(ητων) πτυχών)
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από Candida (συμπεριλαμβανομένων της στοματικής κακνίτιδας, της καντινίτιδας των γεννητικών οργάνων και της οσφυοφαγικής καντινίτιδας)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμμικού συστήματος	Όχι συχνές	Ουδέντεπανάμει
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Προβλητικές διαταραχές	Όχι συχνές	Εμφανισμοί κνίδας

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
PI - ανταποκρίσεις	220	222	624	1,236	613
PI - ανταποκρίσεις στην Εβδομάδα 12	209	212	601	1,205	594
PI - ανταποκρίσεις	84	83	Δ/Ε	339	590
PI - ανταποκρίσεις στην Εβδομάδα 52	2	74	Δ/Ε	236	300
PASI					
PASI - ανταποκρίσεις (μέση ± SD)	19,7 ± 7,7	19,4 ± 6,6	20,2 ± 8,4	20,3 ± 8,3	20,0 ± 8,4
PASI 75 Εβδομάδα 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 Εβδομάδα 52 (%)	0	87*	Δ/Ε	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 ή 1 Εβδομάδα 52	0	83*	Δ/Ε	65	45
PSI					
PSI - ανταποκρίσεις (μέση ± SD)	19,0 ± 6,7	18,9 ± 6,7	18,8 ± 6,9	18,7 ± 7,0	18,8 ± 6,9
PSI - ανταποκρίσεις (PASI 12) (%)	4	61*	7	64*	54*

(Q2W = κάθε 2 εβδομάδες)

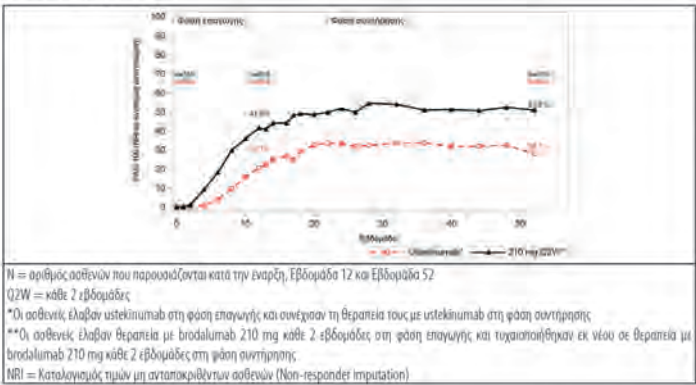
PSI = Κατάλογος Συμπτωμάτων Ψωρίασης, PSI ανταποκρίσεις: συνολική βαθμολογία ≤ 8 με καμία βαθμολογία στοιχείου > 1; SD: τυπική απόκλιση. Για τον καταλογισμό των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιείται καταλογισμός τιμών μη ανταποκρίντων ασθενών.

Λόγω της εκ νέου τυχαποίησης σε άλλα διερευνηθέντα δισολογικά σχήματα, ο αριθμός n-σε συντήρηση είναι ουσιαστικά χαμηλότερος του αριθμού n-τυχατοποιήθηκαν σε αρκετά σκέλη. Στη φάση συντήρησης των δοκιμών AMAGINE-2 και -3 δεν συμπεριλήφθηκε εικονικό φάρμακο.

*τιμή p έναντι αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου, προσαρμοσμένα για παράγοντες στρωματοποίησης <0,001

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

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



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 αποσυμπτωτικών βιολογικών θεραπειών δεν κατέδειξε διαφορές ως προς την ανταπόκριση σε όλα τα βασικά τελικά σημεία (PASI 75, PASI 100, sPGA επιτυχίας (0 ή 1) και sPGA κάθαρσης (0)). με το brodalumab μεταξύ αυτών των υποομάδων. Παρόμοια με τα πρυτεύοντα 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 Νύχτων (Nail Psoriasis Severity Index, NPSI) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 (AMAGINE-1, -2 και -3). **Ποιότητα ζωής/ανοχή:** Από τους ασθενείς εκδόθηκε: Η αναλογία ασθενών που σημείωσαν στον Κατάλογο Συμπτωμάτων Ψωρίασης (PSI) βαθμολογία 0 (καθόλου) ή 1 (λίγα) σε όλα τα στοιχεία (κόπωση, αίσθηση καύσου, αίσθηση νυχθί, άλγος, ερυθρότητα, αποβολή, διάβρωση και ξεφλούδισμα) την Εβδομάδα 12 εμφανίζονται στον Πίνακα 2. Το ποσοστό ασθενών που σημείωσαν στο δείκτη DLQI (Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής) βαθμολογία 0 ή 1 την Εβδομάδα 12 ήταν 56%, 61% και 59% για την ομάδα brodalumab 210 mg και 5%, 5% και 7% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στις δοκιμές AMAGINE-1, -2 και -3, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη τιμή p <0,001), ενώ 44% στις ομάδες ustekinumab (AMAGINE-2 και -3). **Παθολογικές πληροφορίες:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποβολή υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το brodalumab σε μία ή περισσότερες αποκαταστάσεις του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** **Απορρόφηση:** Με βάση τη φαρμακοκινητική 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 πλάκα έπειτα από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγησης 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 διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν 3,0 ημέρες (επίρος: 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*ημέρα/ml (SD = 64,4 mcg*ημέρα/ml). Η υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα του brodalumab, εκτιμώμενη με φαρμακοκινητική προτυποποίησης πληθυσμού, ήταν 55%. Οι παρατηρήσιμες φαρμακοκινητικές παραμετροί κατά τη διάρκεια της σταθερής κατάστασης (εβδομάδες 10-12) ήταν: η μέση περίοδος κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σταθερής κατάστασης κατά το δισολογικό διάστημα ($AUC_{0-\infty}$) ήταν 227,4 mcg*ημέρα/ml (SD = 191,7 mcg*ημέρα/ml) και ο στατιστικός σφάλμα συγκέντρωσης (C_{min}) 16,2 mcg/ml, η μέση C_{min} 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 φαρμακοκινητική προτυποποίησης πληθυσμού, ο εκπαιδευμένος μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης του brodalumab ήταν περίπου 7,24 L. **Βιομετασχηματισμός:** Οι ανιχνωμένοι μονοκλωνικοί αντισώματα IgG2, το brodalumab αναμένεται να διασπαστεί σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών με τρόπο παρόμοιο με την ενδογενή IgG. **Αποβολή:** Έπειτα από υποδόριες χορηγήσεις 210 mg, το brodalumab παρουσιάζει μη γραμμική φαρμακοκινητική, τυπική για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που υποβάλλεται σε διαμεσολαβούμενη από το στόχο διάθεση του φαρμάκου. Η κάθαρση του brodalumab μειώνεται με την αύξηση της δόσης και η έκθεση αυξάνεται σε επίπεδα μεγαλύτερα από μια αναλογική με τη δόση αύξηση. Για μια τριπλάσια αύξηση της υποδόριας (s.c.) δόσης brodalumab από 70 έως 210 mg, η 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 χορήγησης brodalumab 210 mg σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκα, η προφανής κάθαρση (CL/F) είναι 2,95 L/ημέρα. Η φαρμακοκινητική προτυποποίησης πληθυσμού προέβλεπε 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 (Κατώτερο Όριο Ποσοτικοποίησης) συσχετίστηκαν με κατάληψη υποδόριων IL-17 έως και 81%. Με βάση τη φαρμακοκινητική προτυποποίησης πληθυσμού, ο εκπαιδευμένος χρόνος ημίσειας ζωής του ήταν 10,9 ημέρες σε σταθερή κατάσταση έπειτα από τη χορήγηση υποδόριας δόσης 210 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. **Επίδραση του brodalumab στη φαρμακοκινητική:** Η φαρμακοκινητική προτυποποίησης πληθυσμού υπέδειξε ότι η έκθεση μειώνεται όσο αυξάνεται το ουσιαστικό βάρος. Δεν ανιχνεύεται καμία προσαρμογή της δόσης. **Ηλεκτρονικοί ασθενείς:** Η φαρμακοκινητική προτυποποίησης πληθυσμού υπέδειξε ότι η έκθεση δεν είχε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική του brodalumab. Αυτή η διαπίστωση βασίστηκε επίσης στο γεγονός ότι 259 ασθενείς (66%) ήταν 65-74 ετών και 14 (0,3%) ήταν ≥75 ετών, εντός συνολικού πληθυσμού φαρμακοκινητικής 4.271 ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκα. **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η νεφρική απεικόνιση του αμετάβλητου brodalumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται ότι θα είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Το brodalumab αναμένεται ότι θα αποβάλλεται κυρίως μέσω καταβολισμού και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση. **Άλλα πληθυσμιακά:** Η φαρμακοκινητική του brodalumab ήταν παρόμοια μεταξύ των Ισπανών και μη Ισπανών ασθενών με ψωρίαση. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υπέδειξε ότι το φύλο δεν είχε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική του brodalumab. **Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις:** Ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής πληθυσμού, το οποίο αναπτύχθηκε με τη χρήση όλων των διαθέσιμων δεδομένων υπέδειξε ότι με μια δόση 210 mg κάθε 2 εβδομάδες, το 90% του συνόλου των ασθενών θα μπορούσε να προβλεφθεί ότι θα διατηρήσει μια κατάσταση συγκέντρωσης μεγαλύτερη από την εκτιμώμενη τιμή IC_{50} της τάξεως του 7,51 mcg/ml. Με βάση μια διερευνητική περιγραφική ανάλυση, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση μεταξύ της έκθεσης και της επίπτωσης σοβαρών λοιμώξεων και παραρριζωμάτων, λοιμώξεων από candida, ιογενών λοιμώξεων και συμβάντων αυτοκαταστροφικού ιδεοστροφικού και συμφορητικού. Η ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης υποδεικνύει ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις brodalumab σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση PASI και sPGA. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (επικριλαμβανόμενων των τελικών σημείων φαρμακολογικής ασφάλειας και της αξιολόγησης των σχετιζόμενων με τη γονιμότητα τελικών σημείων) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ενδοχόμενης καρδιοτοξικής δράσης με το brodalumab. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν πολυπλοκαστικές μεταβολές σε πήκτους κυτταρίδια που λαμβάνουν εβδομαδιαίες υποδόριες δόσεις brodalumab 90 mg/kg για 6 μήνες (έκθεση AUC 47 φορές υψηλότερη από ό,τι στους ασθενείς που λαμβάνουν 210 mg brodalumab κάθε 2 εβδομάδες). Η μεταλλοχόνος δράση του brodalumab δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταβολούν το DNA ή το χρωμοσώμα. Σε πήκτους κυτταρίδια δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα σπινθηρικά και μυοκίτια αναπαραγωγικά όργανα και στην ποσότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπέρματος έπειτα από τη χορήγηση brodalumab σε δισολογικά επίπεδα έως και 90 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως για 6 μήνες (έκθεση AUC έως και 47 φορές υψηλότερη από ό,τι στους ασθενείς που λαμβάνουν 210 mg brodalumab κάθε 2 εβδομάδες). Σε πήκτους κυτταρίδια δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ή μεταγεννητική ανάπτυξη (έως και την ηλικία των 6 μηνών) με τη χορήγηση brodalumab υποδόριας καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης σε επίπεδα έκθεσης έως και 27 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν στους ασθενείς που λαμβάνουν 210 mg brodalumab κάθε 2 εβδομάδες, με βάση την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC). Οι συγκεντρώσεις στον ορό σε νεογνά πήκτους και σε έμβρυα κοτόπουλου υπέδειξαν αξιοσημείωτη διέλευση του brodalumab από τη μητέρα στο έμβρυο, στο τέλος της κύησης. Σε πήκτους κυτταρίδια, έπειτα από εβδομαδιαία υποδόρια χορήγησης brodalumab σε επίπεδα δόσης έως και 90 mg/kg για 6 μήνες, οι σχετιζόμενες με το brodalumab επιδράσεις περιορίζονταν σε αντιδράσεις στη θέση της ένεσης και βλεννογονοδερματική φλεγμονή, η οποία ήταν συμφορητική με τη φαρμακολογική ρύθμιση της παρακοιλιακής ζώνης στη συμβιωτική μικροκυκλοφορία. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην ανοσοαποανομοιοποίηση περιφερικού αίματος και στην εξαρτώμενη από T κύτταρα δοκιμασία αυτοαντισωματικής ανταπόκρισης. Σε μια δοκιμασία τοπικής ανοχής σε κοτόπουλα, παρατηρήθηκε μέτρια έως βαριά οίδημα έπειτα από υποδόρια ένεση ενός σκευάσματος που περιείχε brodalumab στην κλινική συγκέντρωση των 140 mg/ml. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόσεων:** Προλίνη. Πλασματομαζίκας. Πολυσυσκευαστικό 20. Ύψος ενέσιμου. **6.2 Λοιμωδότητες:** Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 4 χρόνια. **6.4 Ισχυρότερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύξετε. Φυλάσσετε την προγεωμένη 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 περιέκτη:** Διάλυμα 1,5 ml σε προγεωμένη σύριγγα από γυαλί τύπου Ι με βελόνη 27G x 1/2" από ανοξείδωτο χάλυβα, με ελαστομερές προστατευτικό κάλυμμα βελόνης. Το Kyntheum διατίθεται σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 2 προγεωμένες σύριγγες και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεωμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ισχυρότερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Για να αποφευχθεί την ενόχληση στη θέση της ένεσης, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 30 λεπτά ώστε η προγεωμένη σύριγγα να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την πραγματοποίηση της ένεσης. Η προγεωμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να θερμαίνεται με οποιοδήποτε άλλο τρόπο. Η προγεωμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Το κάλυμμα βελόνης δεν θα πρέπει να αφαιρεθεί από την προγεωμένη σύριγγα ενώ περιμένετε να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το Kyntheum πρέπει να υποβάλλεται σε οπτική επιθεώρηση για τυχόν σωματίδια ή απορριμματού πριν από τη χορήγηση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή απορριμματού ή περιέχει οβελούς, νιφάδες ή σωματίδια. Η προγεωμένη σύριγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει υποστεί πίεση ή σκληρή επήρραση. Κάθε απορριμματού φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK 2750 Ballerup, Δανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1155/001. EU/1/16/1155/002. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2017. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Απριλίου 2022. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Απρίλιος 2022. Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ
ΛΕΞΙΚΟ

ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΑΤΟΥΛΗΣ



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1128

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 80 €

www.brokenhill.com.cy



BROKEN HILL PUBLISHERS LTD

16 Zenas Kanther Princess De Tyras Str.

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

PO Box 27439, Lycavitos Post Office BO6, 1645 Nicosia

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

Email: info@brokenhill.com.cy



Αντιμετώπιση της κοινής και φυλλώδους πέμφιγας με βάση τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες SK2 της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας (EADV)

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

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ & Κλινική ΕΣΥ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Management of pemphigus vulgaris and foliaceus based on the updated S2K guidelines of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

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

1st Department of Dermatology-Venereology, NKUA & Department of the National Health System - Andreas Sygros Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας της πέμφιγας είναι χρόνιες, σοβαρές αυτοάνοσες παθήσεις. Οι βασικοί τύποι της πέμφιγας είναι η κοινή και η φυλλώδης. Χαρακτηρίζονται από ενδοεπιδερμικές πομφόλυγες και καθηλωμένα κυκλοφορούντα αυτοαντίσωματα IgG εναντίον της επιφάνειας των επιδερμικών κυττάρων. Η οικογένεια της πέμφιγας χαρακτηρίζεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους που συνδέονται με την καθυστερημένη διάγνωση ή λανθασμένη διάγνωση και την πιθανότητα αλληλεπικάλυψης των κλινικών χαρακτηριστικών, η διάγνωση της νόσου συχνά απαιτεί διεξοδική κλινική εκτίμηση και εργαστηριακή διερεύνηση. Πολλά θεραπευτικά σχήματα έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία με κυρίαρχη θεραπευτική επιλογή πλέον την Ριτουξιμάμπη.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Πέμφιγα, διάγνωση, θεραπεία, αντιμετώπιση

ABSTRACT

Autoimmune bullous dermatoses of the pemphigus group are chronic, severe autoimmune conditions. Two main clinical variants are known, pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. The pemphigus family is characterized by significant morbidity and mortality. Considering the risks associated with late diagnosis or misdiagnosis and the potential for overlapping clinical features, the diagnosis of the disease often requires a thorough clinical evaluation and laboratory investigation. Rituximab has been approved as first-line treatment for moderate and severe pemphigus vulgaris in Europe and the United States.

KEYWORDS: Pemphigus, diagnosis, treatment, management



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας της πέμφιγας είναι χρόνιες, σοβαρές αυτοάνοσες καταστάσεις. Οι βασικοί τύποι της πέμφιγας είναι η κοινή και η φυλλώδης. Χαρακτηρίζονται από ενδοεπιδερμικές πομφόλυγες και καθηλωμένα κυκλοφορούντα αυτοαντίσωματα IgG εναντίον της επιφάνειας των επιδερμικών κυττάρων. Η οικογένεια της πέμφιγας χαρακτηρίζεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους που συνδέονται με την καθυστερημένη διάγνωση ή λανθασμένη διάγνωση και την πιθανότητα αλληλεπικάλυψης των κλινικών χαρακτηριστικών, η διάγνωση της νόσου συχνά απαιτεί διεξοδική κλινική εκτίμηση και εργαστηριακή διερεύνηση. Πολλά θεραπευτικά σχήματα έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία με κυρίαρχη θεραπευτική επιλογή πλέον την Ριτουξιμάπη. ^{1,2,3} Τα τελευταία 15 χρόνια, περισσότεροι από 1.000 ασθενείς με πέμφιγα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rituximab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του μορίου CD20 στα Β λεμφοκύτταρα) έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Το rituximab χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία σοβαρών μορφών πέμφιγας και αργότερα ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Πρόσφατα, μια τυχαioποιημένη μελέτη με νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΚΠ και ΦΠ έδειξε ότι το 89% των ασθενών που ανατέθηκαν στην ομάδα του rituximab πέτυχαν πλήρη ύφεση εκτός θεραπείας έναντι 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μόνο με πρεδνιζόνη. ^{1,3}

ΚΟΙΝΗ ΠΕΜΦΙΓΑ

Συνήθως ξεκινά με βλάβες του στοματικού βλεννογόνου: επώδυνες, επίμονες διαβρώσεις της παρειάς ή/και των ούλων που παρεμποδίζουν την πρόσληψη τροφής. Λιγότερο συχνές είναι οι οφθαλμικές βλάβες, ενώ είναι επίσης πιθανή η εμφάνιση διαβρώσεων της μύτης, του λάρυγγα, του οισοφάγου, των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού. Η δερματική προσβολή (η οποία μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά την πρώτη εμφάνιση βλαβών του βλεννογόνου) εμφανίζεται με χαλαρές πομφόλυγες με διάφανο περιεχόμενο, που αναπτύσσονται σε μη ερυθηματώδες δέρμα και μετατρέπονται γρήγορα σε διαβρώσεις. Οι βλάβες μπορεί να είναι εντοπισμένες ή γενικευμένες και εντοπίζονται σε σημειοτροπικές περιοχές (στέρνο, πρόσωπο, τριχωτό της κεφαλής, μεσοπλατιαία περιοχή) και σε περιοχές με μηχανική καταπόνηση καθώς και στα άκρα. Η ασθένεια συνήθως δεν σχετί-

ζεται με κνησμό. Μπορεί να συνυπάρχει συμμετοχή των ονύχων. ^{1,2} [Εικόνα 1].

ΦΥΛΛΩΔΗΣ ΠΕΜΦΙΓΑ

Δερματική συμμετοχή: παροδικές, χαλαρές πομφόλυγες ή απολέπιση που μοιάζει με "ψίχουλα σφολιάτας" που μετατρέπεται σε εφελκίδες σε σημειοτροπικές περιοχές του δέρματος (στέρνο, τριχωτό της κεφαλής, πρόσωπο, μεσοπλατιαία περιοχή). Η πιο εκτεταμένη δερματική μορφή ΦΠ έχει σποραδικό και ενδημικό χαρακτήρα («Fogo Selvagem», βραζιλιάνικη πέμφιγα, τυνησιακή πέμφιγα). Στην ΦΠ δεν υπάρχει συμμετοχή των βλεννογόνων. ^{1,2} [Εικόνα 2]

Κύριοι στόχοι

Επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης

1. Αναζήτηση των παραγόντων κινδύνου και συννοσηροτήτων μέσω της λεπτομερούς λήψης ιστορικού και των πρώτων κλινικών εκδηλώσεων
2. Διευκρίνιση του τύπου με βάση τις αρχικές εκδηλώσεις (δέρμα, βλεννογόνοι) και της έκτασης της νόσου
3. Αξιολόγηση της πρόγνωσης με βάση την ηλικία και την γενική κατάσταση του ασθενούς
4. Μέτρηση της έκτασης και της κατανομής των βλαβών με βάση τα scores: Autoimmune Bullous Skin



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Κοινή πέμφιγα. (Αρχείο Νοσοκομείου Α. Συγγρός).



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Φυλλώδης πέμφιγα (Αρχείο Νοσοκομείο Α. Συγγρός).

Intensity and Severity Score (ABSIS) or Pemphigus Disease and Area Index (PDAI)

5. Εκτίμηση της επίπτωσης στην ποιότητα ζωής των ασθενών μέσω των ερωτηματολογίων (DLQI) όπως επίσης και εξειδικευμένων εργαλείων για αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα (ABQOL, TABQOL)
6. Έναρξη θεραπείας με στόχο τον έλεγχο και ύφεση της νόσου το συντομότερο δυνατό

Εμπλεκόμενες ειδικότητες¹

- Ειδικοί δερματολόγοι
- Οικογενειακός ιατρός
- Οποιαδήποτε άλλη ειδικότητα όπου η εξειδίκευση είναι απαραίτητη με βάση την κλινική εικόνα και τις συννοσηρότητες του όπως: παθολόγοι, καρδιολόγοι, στοματολόγοι, οφθαλμίατροι, ωτορινολαρυγγολόγοι, ογκολόγοι, ψυχίατροι κλπ.
- Νοσηλευτική φροντίδα στο σπίτι μετά το εξιτήριο για φροντίδα κοινωνικά ανήμπορων ασθενών σε περίπτωση υπολειπόμενης νόσου
- Διαιτολόγοι
- Φυσικοθεραπευτές

Λήψη ιστορικού¹

- Διευκρίνιση χρονικά την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων

- Διευκρίνιση των συμπτωμάτων π.χ.: άλγος, κνησμός, δυσφαγία, οφθαλμικά συμπτώματα, ΩΡΛ συμπτώματα, δυσουρία, εκδηλώσεις από τα γεννητικά όργανα και απώλεια βάρους
- Καταγραφή αιματολογικού, ογκολογικού, ενδοκρινολογικού, καρδιαγγειακού ιστορικού και ιστορικό λοιμώξεων για αναζήτηση παραγόντων κίνδυνου που σχετίζονται με τη λήψη εκ του στόματος κορτικοστεροειδών και εξελισσόμενων επιπλοκών ανοσοκατασταλτικής θεραπείας
- Αντισύλληψη και εκτίμηση πιθανής εγκυμοσύνης
- Πρόσφατη έναρξη νέων φαρμάκων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη νόσο όπως: AMEA, B-blockers, κεφαλοσπορίνες, ριφαμπικίνη κ.λπ.
- Έλεγχος εμβολιασμών. Ερώτηση για πιθανό ταξίδι σε χώρα του εξωτερικού όπου απαιτείται εμβολιασμός ούτως ώστε να προηγηθεί της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.
- Προτείνεται η συμπλήρωση DLQI και ABQOL, TABQOL ερωτηματολογίων

Κλινική εξέταση¹

Προτείνεται η εκτίμηση ως ακολούθως:

- Έκταση των δερματικών βλαβών και βλαβών των βλεννογόνων
- Εκτίμηση του βάθους των βλαβών στους βλεννο-



γόνους και τις επιπτώσεις (δυσφαγία, δυσφωνία, απώλεια βάρους, επιπλοκές στην όραση, δυσπαρεύνια)

- Προτείνεται η αξιολόγηση της έκτασης των βλαβών με βάση τα scores Pemphigus Disease Area Index (PDAI) or the Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score (ABSIS)
- Βάρος σώματος
- Αρτηριακή πίεση

*Στην βιβλιογραφία πλέον δεν προτείνεται η διενέργεια του σημείου Nikolsky, δεδομένου ότι υπάρχουν άλλα εργαλεία αξιολόγησης της νόσου (PDAI και ABSIS scores)

Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται σε τέσσερα κριτήρια: ^{1,2,15}

- Κλινική εικόνα
- Ιστολογική εξέταση
- Άμεσος ανοσοφθορισμός ιστού πέριξ της βλάβης ή βιοψία βλεννογόνου
- Elisa
- Έμμεσος ανοσοφθορισμός

*Η ανίχνευση με ELISA των anti-Dsg IgG αυτοαντισωμάτων είναι θετική σε >95% των περιπτώσεων

Προτείνεται να γίνεται η διάγνωση της πέμφιγας όταν:

- Συμβατή κλινική εικόνα + θετικός άμεσος ανοσοφθορισμός
- Εάν άμεσος ανοσοφθορισμός αρνητικός προτείνεται επανάληψη.

Εάν η επανάληψη είναι αδύνατη ή ξανά αρνητική προτείνεται η διάγνωση να γίνεται με βάση την:

- συμβατή κλινική εικόνα + χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα με ακανθόλυση + σημαντικός θετικός έμμεσος ανοσοφθορισμός
- συμβατή κλινική εικόνα + χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα με ακανθόλυση + ορολογική αντίδραση Dsg 1 ή/και 3 στην ELISA ή στον έμμεσο ανοσοφθορισμό Dsg1/Dsg3

Διερεύνηση πριν την έναρξη κορτικοστεροειδών η ανοσοκατασταλτικής θεραπείας:¹

- Γενική αίματος
- Βιοχημικός έλεγχος
- Μέτρηση γλυκόζης νηστείας
- Hep B, C και HIV
- IgA (σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με ανοσοσφαιρίνες)
- G6PD, χολερουθρίνη και ΔΕΚ (σε περίπτωση έναρξης θεραπείας με Δαψόνη)

- Thiopurine methyltransferase (TPMT) σε περίπτωση έναρξης Αζαθειοπρίνης
- Οφθαλμολογική εκτίμηση για αποκλεισμό γλαυκώματος και καταρράκτη
- Ακτινογραφία θώρακος και quantiferon τεστ σε περίπτωση αυξημένου κινδύνου για φυματίωση
- Υπέρηχος κοιλίας
- Τεστ εγκυμοσύνης
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας πριν την έναρξη κορτικοστεροειδών

Θεραπεία ¹⁻¹⁵

Ήπια (εντοπισμένη πέμφιγα)

Ορισμός:

- **Φυλλώδης πέμφιγα (ΦΠ):** Προσβολή <5% της επιφάνειας σώματος
- **Κοινή πέμφιγα (ΚΠ):** Προσβολή <5% της επιφάνειας σώματος και περιορισμένη στοματική νόσος που δεν επηρεάζει την πρόσληψη φαγητού και δεν απαιτείται η λήψη αναλγητικών
- PDAI score ≤ 15.23

Μέτριου και σοβαρού βαθμού μορφών πέμφιγας (ΚΠ, ΦΠ)

Ορισμός:

- Πολλαπλές βλάβες βλεννογόνων στην κοινή πέμφιγα: στοματικές, ρινοφαρυγγικές, επιπεφυκότα, γεννητικών οργάνων
 - Σοβαρού βαθμού στοματικές βλάβες ή δυσφαγία με απώλεια βάρους
 - Σημαντικού βαθμού άλγος
 - Και/ή δερματικές βλάβες σε >5% επιφάνειας σώματος
- Μέτριου βαθμού πέμφιγα: PDAI score ≤ 45
Σοβαρού βαθμού πέμφιγα: PDAI score > 45.23

Εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία¹

- Οι ασθενείς με πέμφιγα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς και για την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας
- Η πέμφιγα είναι χρόνια νόσος και η διαχείριση της απαιτεί συχνές προσαρμογές της θεραπείας
- Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογείται κυρίως μέσω της κλινικής εικόνας
- Μόλις η δραστηριότητα της νόσου τεθεί υπό έλεγχο θα πρέπει να ξεκινήσει η σταδιακή μείωση των

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΠΙΑΣ (ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ) ΦΥΛΛΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΑΣ

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Δαψόνη: 50-100mg/μέρα έως 1,5mg/kg συνήθως σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή
Τοπικά κορτικοστεροειδή: μόνο σε περίπτωση μεμονωμένων βλαβών
Συστηματικά κορτικοστεροειδή: Prednisone 0,5mg/kg/μέρα
Ριτουξιμάμπη: Δύο εγχύσεις του 1g 1^η και 14^η μέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg/μέρα

Θεραπεία 2^{ης} γραμμής

Ριτουξιμάμπη: Δύο εγχύσεις του 1g 1^η και 14^η μέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή ή Πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg σβ/μέρα σε ασθενείς προηγουμένως θεραπευθείς με δαψόνη ή τοπικά κορτικοστεροειδή
Συστηματικά κορτικοστεροειδή: Πρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/g/μέρα με/χωρίς AZA (1-2,5mg/kg/μέρα) ή Mycophenolate mofetil 2g/μέρα ή Mycophenolate sodium 1440mg/μέρα όταν η Ριτουξιμάμπη αντενδείκνυται ή δεν είναι διαθέσιμη

Έλεγχος της νόσου

ΟΧΙ

ΝΑΙ

Επιτυχής έλεγχος της νόσου

Συνέχιση ίδιας αγωγής:
 Δαψόνη 1,5mg/kg/μέρα
 ή
 Πρεδνιζολόνη
 ή
 Τοπικά κορτικοστεροειδή

Ανεπιτυχής έλεγχος της νόσου

- Προσθήκη Ριτουξιμάμπη
- Προσθήκη Πρεδνιζολόνη 0.5-1mg/kg/μέρα
- Και/ή
 AZA (1-2,5mg/kg/μέρα)
 ή
 Mycophenolate mofetil 2g/μέρα
 ή
 Mycophenolate sodium 1440mg/μέρα

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΠΙΑΣ (ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ) ΚΟΙΝΗΣ ΠΕΜΦΙΓΑΣ

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Ριτουξιμάμπη: Δύο εγχύσεις του 1g 1^η και 14^η μέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg/μέρα με ταχεία μείωση της δόσης και διακοπή κορτικοστεροειδών σε 3-4 μήνες
Συστηματικά κορτικοστεροειδή (CS): Πρεδνιζολόνη 0,5-1mg/kg/μέρα με ή χωρίς AZA (2mg/kg/μέρα) ή Mycophenolate mofetil 2g/day ή Mycophenolate sodium 1440mg/μέρα

Επιτυχής έλεγχος της νόσου

Συνέχιση θεραπείας με σκοπό την διακοπή των CS σε 5-4 μήνες (εάν συνδυάζεται με ριτουξιμάμπη) ή πιο σταδιακή μείωση της δόσης σε περίπτωση μονοθεραπείας

Θεραπεία 2^{ης} γραμμής

(Ανεπιτυχής έλεγχος της νόσου ή παρενέργειες CS ή παρενέργειες κλασσικών ανοσοκατασταλτικών)

Σε ασθενείς που αρχικά χορηγήθηκε CS ως μονοθεραπεία (πρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg/μέρα):

Προσθήκη ριτουξιμάμπης. Δύο εγχύσεις του 1g 1^η και 14^η μέρα με ταχεία μείωση της δόσης και διακοπή των CS σε 3-4 μήνες.

Σε ασθενείς που αρχικά χορηγήθηκε CS (0,5-1mg/kg/μέρα) και ριτουξιμάμπη:

Αύξηση της δόσης της Πρεδνιζολόνης έως 1mg/kg/μέρα



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΠΕΜΦΙΓΑΣ (ΚΠ, ΦΠ)

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Ριτουξιμάμπη: Δύο εγχύσεις του 1g 1^η και 14^η μέρα σε συνδυασμό με Πρεδνιζολόνη 1mg/kg/μερα με σταδιακή μείωση της δόσης και διακοπή κορτικοστεροειδών σε 6 μήνες

Συστηματικά κορπικιστεροειδή(CS): Πρεδνιζολόνη 1-1,5mg/kg/μερα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με AZA (1-2,5mg/kg/μερα) ή Mycophenolate mofetil 2g/μερα ή Mycophenolate sodium 1440mg/μερα

Ανεπιτυχής έλεγχος της νόσου μετά από 3-4 εβδομάδες

Επιτυχής έλεγχος της νόσου μετά από 3-4 εβδομάδες
Συνέχιση θεραπείας

- **Αρχική θεραπεία με ριτουξιμάμπη και κορτιζόνη:**
 - ✓ αύξηση πρεδνιζολόνης έως 1,5mg/kg/μερα ΣΥΝ
 - ✓ εφάπαξ δόσεις iv CS
- **Αρχική θεραπεία με συστηματικά CS (1mg/kg/μερα):**
 - ✓ αύξηση της δόσης έως 1,5mg/kg/μερα ΣΥΝ
 - ✓ προσθήκη ριτουξιμάμπης (2X1g) ή
 - ✓ προσθήκη AZA (1-2,5mg/kg/μερα) ή Mycophenolate mofetil 2g/day ή Mycophenolate sodium 1440mg/μέρα
- **Αρχική θεραπεία με συστηματικά CS (1,5mg/kg/μερα):**
 - ✓ προσθήκη ριτουξιμάμπης (2X1g) ή
 - ✓ προσθήκη AZA (1-2,5mg/kg/μερα) ή Mycophenolate mofetil 2g/μερα ή Mycophenolate sodium 1440mg/μέρα

Θεραπεία συντήρησης στους 6 μήνες:

- Ριτουξιμάμπη 500mg ή 1 g
 - ✓ Σε ασθενείς με πλήρη ύφεση της νόσου ON/OFF
- ΚΑΙ**
- ✓ Σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με σοβαρή νόσο κακή έχουν υψηλό τίτλο αντισωμάτων Anti-Dsg στον τρίτο μήνα
 - Ριτουξιμάμπη 2g (Δύο εγχύσεις του 1 g 1η και 14η μέρα)
 - ✓ Σε ασθενείς χωρίς πλήρη ύφεση με ON/OFF θεραπεία

Θεραπεία συντήρησης στους 12 και 18 μήνες:

- Ριτουξιμάμπη 500mg στον 12^ο και 18^ο μήνα
- ✓ Σε ασθενείς με πλήρη ύφεση της νόσου ON/OFF
- ✓ Σε ασθενείς με υψηλό τίτλο αντισωμάτων Anti-Dsg

γλυκοκορτικοειδών, με στόχο την επίτευξη της χαμηλότερης δόσης που απαιτείται για να διατηρηθεί η νόσος υπό έλεγχο

Έλεγχος νόσου^{1,14}

Όταν για δυο βδομάδες έχουμε:

- Διακοπή σχηματισμού νέων πομφολύγων,
- Επούλωση 80% των παλαιών βλαβών
- Το σημάδι Nikolsky είναι απών

Σε αυτό το σημείο **ξεκινάμε την σταδιακή μείωση (tapering) των γλυκοκορτικοειδών με στόχο την επίτευξη της χαμηλότερης δόσης που απαιτείται για τη διατήρηση της νόσου υπό έλεγχο.**

Η βέλτιστη μέθοδος σταδιακής μείωσης των γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με πέμφιγα δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί. Οι προσεγγίσεις του tapering των γλυκοκορτικοειδών ποικίλλουν. Η προσέγγισή μας για έναν ενήλικα 70 κιλών έχει ως εξής:¹⁴

- Μόλις σταματήσει ο σχηματισμός νέων βλαβών για επτά ημέρες, μειώνουμε την πρεδνιζόνη από 1 mg/kg ημερησίως σε 0,75 mg/kg ημερησίως.
- Εάν έχουν παρέλθει τουλάχιστον επτά ημέρες από τη μείωση της πρώτης δόσης και δεν έχουν σχημα-

τιστεί νέες βλάβες, μειώνουμε τη δόση πρεδνιζόνης στα 0,5 mg/kg την ημέρα.

- Εάν έχουν παρέλθει τουλάχιστον 14 ημέρες από τη μείωση σε 0,5 mg/kg ημερησίως και δεν έχουν σχηματιστεί νέες βλάβες για τουλάχιστον μία εβδομάδα, μειώνουμε τη δόση πρεδνιζόνης στα 30 mg την ημέρα.
- Στη συνέχεια, συνεχίζουμε τις μειώσεις της δόσης σταδιακά ανά 14 ημέρες με απαραίτητη προϋπόθεση να μην σχηματίζονται νέες βλάβες εντός επτά ημερών πριν από την επόμενη μείωση. Η σειρά μείωσης της δόσης μας έχει ως εξής: 30, 25, 20, 15, 10, 7,5, 5, 2,5 και 0 mg την ημέρα.
- Άλλοι ειδικοί έχουν προτείνει τη μείωση της πρεδνιζόνης κατά 25 τοις εκατό κάθε δύο εβδομάδες μέχρι τη δόση 20 mg την ημέρα, στη συνέχεια μειώνοντας κατά 2,5 mg την εβδομάδα μέχρι τη δόση 10 mg την ημέρα και μειώνοντας κατά 1 mg την ημέρα στη συνέχεια.

Tapering της επικουρικής θεραπείας^{1,14}

Η καλύτερη προσέγγιση για την σταδιακή μείωση της επικουρικής θεραπείας είναι ασαφής. Συνεχίζουμε την επικουρική θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινο-

λάτη μέχρι τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την πλήρη και επιτυχή διακοπή της πρεδνιζόνης. Στη συνέχεια, αρχίζουμε να μειώνουμε τη δόση του επικουρικού φαρμάκου.

Μειώνουμε την **αζαθειοπρίνη** κατά 50 mg κάθε οκτώ εβδομάδες, τη **μυκοφαινόλη μοφετίλ** κατά 500 mg κάθε οκτώ εβδομάδες ή τη **νατριούχο μυκοφαινόλη** κατά 360 mg κάθε οκτώ εβδομάδες μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. Μερικοί κλινικοί γιατροί συνεχίζουν την ανοσοενισχυτική θεραπεία πλήρους δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Πλήρης ύφεση (μετά τη διακοπή της θεραπείας)^{1,14}

Πλήρης ύφεση εκτός θεραπείας θεωρείται η απουσία νέων και/ή εδραιωμένων βλαβών για τουλάχιστον δύο μήνες μετά τη διακοπή της συστηματικής θεραπείας

Πρόσθετη υποστηρικτική θεραπεία¹

- Σύσταση για ενέσεις κορτικοστεροειδών (triamcinolone acetonide) για μεμονωμένες βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, των χειλιών και του δέρματος.
- Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τοπικής επικουρικής θεραπείας με υπερσχυρά κορτικοστεροειδή (clobetasol propionate ή triamcinolone acetonide) απευθείας σε διαβρώσεις του στόματος σε συνδυασμό με συστηματική θεραπεία.
- Η χρήση λουτρών που περιέχουν αντισηπτικά όπως η χλωρεξιδίνη μπορεί να συνιστάται σε ασθενείς με εκτεταμένες δερματικές βλάβες.
- Συνιστάται η κάλυψη των διαβρωτικών βλαβών με επιδέσμους (χαμηλής αυτοκόλλητης ικανότητας) ή τοπικά μαλακτικά και κομπρέσες.
- Όπου απαιτείται, συνιστώνται αναλγητικά (παρακεταμόλη, μεταμιζόλη και οπιοειδή).
- Τοπικά αναισθητικά σε μορφή γέλης συνιστώνται για εφαρμογή στις επιφάνειες του βλεννογόνου.
- Συνιστάται η σωστή οδοντιατρική φροντίδα.
- Εκτεταμένες οδοντιατρικές επεμβάσεις, π.χ. οδοντικά εμφυτεύματα, δεν συνιστάται πριν από την επούλωση των στοματικών βλαβών.
- Συνιστάται η βοήθεια διαιτολόγου ή διατροφολόγου εάν συνυπάρχει υποσιτισμός που σχετίζεται με εμπλοκή του στόματος ή συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Προληπτικά μέτρα για την παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή¹

- Συνιστάται η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου κατά την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή για την πρόληψη της οστεοπόρωσης
- Συνιστάται η χρήση διφωσφονικών (δηλαδή αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη) σε ασθενείς σε κίνδυνο (μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες >50 ετών, με παθολογικό αρχικό έλεγχο οστεοπόρωσης) για την πρόληψη της οστεοπόρωσης
- Σύσταση για διενέργεια τακτικών οφθαλμολογικών εκτιμήσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή
- Χρήση συστηματικών αντιμυκητιασικών, αντιικών και αντιβιοτικών θεραπειών μόνο όταν ενδείκνυται κλινικά
- Σύσταση για χορήγηση αναστολέων H₂ ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων για την πρόληψη γαστρικών/δωδεκαδακτυλικών ελκών.
- Συνιστάται η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης εάν απαιτείται και η προσοχή σε συμπτώματα κατάθλιψης ως επακόλουθο της θεραπείας με κορτικοστεροειδή
- Σύσταση για φυσιοθεραπεία εάν απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- Σύσταση για χρήση αντιθρομβωτικής προφύλαξης σε περίπτωση υψηλού κινδύνου θρόμβωσης

Παρακολούθηση ασθενών¹

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα και τα συμπτώματα.

- Η συχνότητα της παρακολούθησης του ασθενούς με πέμφιγα (κλινική εξέταση, πρόσθετες εξετάσεις) πρέπει να προσαρμοστεί με βάση:
- Την κλινική κατάσταση του ασθενούς.
- Την σοβαρότητα και την πορεία της νόσου (αξιολόγηση με ABSIS ή PDAI)
- Τα χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά μέσα (παρακολούθηση, ανοχή, παρενέργειες)
- Συνιστώνται επισκέψεις παρακολούθησης κάθε 2-4 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος της νόσου
- Στη συνέχεια, συνιστώνται επισκέψεις παρακολούθησης κάθε 4-8 εβδομάδες μέχρι την διακοπή των κορτικοστεροειδών
- Στη συνέχεια, συνιστώνται επισκέψεις παρακολούθησης κάθε 8-16 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί πλήρης ύφεση εκτός θεραπείας και να ομαλοποιηθούν τα αντισώματα κατά του Dsg ορού



Εργαστηριακή παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου^{1,11,12}

Συνιστάται ο προσδιορισμός του επιπέδου των αυτοαντισωμάτων ορού κατά την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 μήνες και κάθε 3 έως 6 μήνες με βάση την εξέλιξη, ή σε περίπτωση υποτροπής με ELISA: anti-Dsg1 και/ή Dsg3 IgG.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη η ELISA, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο άμεσος ή έμμεσος ανοσοφθορισμός.

Οι συγκεντρώσεις στον ορό των αυτοαντισωμάτων IgG έναντι του Dsg1 και σε μικρότερο βαθμό, του Dsg3 συσχετίζονται με την κλινική δραστηριότητα της πέμφιγας και μπορεί επομένως να βοηθήσουν στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Παρ'όλα αυτά, λόγω της χαμηλής ειδικότητάς τους, τα anti-Dsg3 Abs θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή για τη διαχείριση της πέμφιγας, καθώς μόνο οι υψηλοί τίτλοι είναι καλός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση υποτροπής.

Η διακοπή της θεραπείας βασίζεται κυρίως στα κλινικά συμπτώματα σε συνδυασμό με τα ευρήματα της ELISA και/ή ανοσοφθορισμού

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής των συστηματικών κορτικοστεροειδών μετά τη διενέργεια δοκιμής ACTH σε ασθενείς σε πλήρη ύφεση με ελάχιστη θεραπεία (πρεδνιζολόνη ≤ 10 mg/ημέρα) με αρνητικά κυκλοφορούντα αντισώματα anti-Dsg

Συνιστάται η διακοπή των λοιπών συστηματικών θεραπειών 6–12 μήνες μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης

Ενημέρωση των ασθενών¹

- Συνιστάται η ενημέρωση των ασθενών και των οικογενειών τους για τη νόσο, την κλινική πορεία και την πρόγνυσή της, τη θεραπεία, τα σημεία υποτροπής, πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία
- Γραπτές πληροφορίες είναι διαθέσιμες από την ιστοσελίδα του EADV και τις ομάδες υποστήριξης ασθενών
- Συνιστάται η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τις ομάδες υποστήριξης ασθενών με πέμφιγα
- Σκοπός αυτών των ομάδων είναι η προώθηση της γνώσης για τη νόσο, η ανταλλαγή εμπειριών των ασθενών με πέμφιγα και η γενικότερη παροχή πληροφοριών
- Μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη συνολική διαχείριση της νόσου προωθώντας τη συνεργασία μεταξύ ασθενών και επαγγελματιών υγείας.
- Συνιστάται η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με πιθανούς παράγοντες αναζωπύρωσης της νόσου,

όπως ορισμένα φάρμακα, επεμβάσεις, λοιμώξεις, ακτινοβολία και έκθεση στον ήλιο

- Δεν συνιστώνται διαιτητικοί περιορισμοί

Ομάδες υποστήριξης πέμφιγας

- International Pemphigus and Pemphigoid foundation: www.pemphigus.org
- Pemfriends: www.pemfriends.co.uk

Νέες υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές¹³

Η βελτουζουμάμπη (Veltuzumab) είναι μέχρι στιγμής το μόνο νέας γενιάς anti-CD20 μονοκλωνικό mAb) αντίσωμα που έχει αναφερθεί στη θεραπεία ανθεκτικών ασθενών με πέμφιγα. Το σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του rituximab είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως σε χαμηλές δόσεις, καθιστώντας το πιο εύκολο στην χορήγηση.

Η οφατουμουμάμπη (Ofatumumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου, anti-CD20, το οποίο στοχεύει έναν επίτοπο CD20 διαφορετικό από τη θέση δέσμευσης του rituximab και έχει αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό για τη θεραπεία λεμφοϋπερπλαστικών και άλλων αυτοάνοσων διαταραχών. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III της υποδόριας οφατουμουμάμπης στην πέμφιγα τερματίστηκε το 2018 (NCT01920477) και τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί.

Επιπλέον, η ocrelizumab, η obinutuzumab/GA-101, η ocaratuzumab (AME-133v) και η PRO131921, οι οποίες είναι η τρίτης γενιάς αντι-CD20 mAbs που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ), είναι πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές για την πέμφιγα στο μέλλον.

Επιπλέον, το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD19, η inebilizumab, θεωρείται αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με πέμφιγα που παρουσίασαν ανοχή στη θεραπεία με rituximab λόγω της έκφρασης του CD19 τόσο στα Β κύτταρα όσο και στους πλασματοβλάστες.

BTK αναστολείς

Η κινάση της βρουτονικής τυροσίνης (BTK) είναι ένα ένζυμο που παίζει ζωτικό ρόλο στη μεταγωγή σηματοδότησης στα περισσότερα λευκά αιμοσφαίρια εκτός από τα Τ κύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Οι αναστολείς BTK (BTKI) είναι μικρά μόρια που ρυθμίζουν δραστηριότητες των Β-κυττάρων όπως τον κυτταρικό

πολλαπλασιασμό. Έτσι, οι BTKI είναι ικανοί να καταστείλουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων της πέμφιγας. Επιπλέον, το PRN1008 (rilzabrutinib) είναι ένας αναστολέας της BTK που ήταν ασφαλής και καλά ανεκτός μετά από χορήγηση *pos* και η αναφορά μιας μελέτης φάσης Ι με PRN1008 έδειξε ότι θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική θεραπεία στην πέμφιγα.

Θεραπείες με στόχο την αλληλεπίδραση T κυττάρων και T-B κυττάρων

Η σημασία των T κυττάρων στην ενορχήστρωση αυτοάνοσων αντιδράσεων και στην αποτελεσματική παραγωγή αυτοαντισωμάτων έχει επισημανθεί στην βιβλιογραφία. Η δακλιζουμάμπη (Daclizumab) και η βασιλιξιμάμπη (basiliximab) mAbs έναντι cd25, έχουν αναπτυχθεί ως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για ασθενείς μετά από μεταμόσχευση. PV ασθενής ανταποκρίθηκε θετικά στο daclizumab σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη μετά την αποτυχία συνδυασμού συμβατικών θεραπειών.

Αναστολείς κυτοκινών (cytokine inhibitors)

Καθώς η συγγέντρωση του TNF-α στις δερματικές βλάβες είναι αυξημένη, η αναστολή του TNF-α από το infliximab ή την etanercept θα μπορούσε να είναι μια επιτυχημένη θεραπευτική επιλογή για την πέμφιγα σύμφωνα με ορισμένες μελέτες. Ωστόσο, υποτροπή της νόσου έχει αναφερθεί σε ασθενείς με PV που συγχρηγήθηκε με πρεδνιζόνη και infliximab μετά την σταδιακή μείωση της πρεδνιζόνης.

Αναστολέας συνδέτη FAS

Μια πειραματική μελέτη έδειξε ότι ο διαλυτός συνδέτης Fas, ο οποίος απελευθερώνεται από τα κερατινοκύτταρα, παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της πέμφιγας. Σύμφωνα με αυτή την μελέτη, το νέο μονοκλωνικό αντίσωμα Fas ligand (PC111) έχει δοκιμαστεί για θεραπεία με πέμφιγα λόγω του χαμηλού δυναμικού ανοσογονικότητας, της ευνοϊκής χημικής και φυσικής σταθερότητας και της υψηλής συγγένειας σύνδεσης.

Νεογνικός αναστολέας των υποδοχέων Fc (Neonatal Fc Receptor Inhibitor)

Λόγω του ρόλου του νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, η FcRn θα μπορούσε να είναι ένας πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για τη θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών που προκαλούνται από IgG, αποτρέποντας την επίμονη παραγωγή αυτοαντιγόνων και, κατά συνέπεια, αναστέλλοντας τη μακροπρόθεσμη παραγωγή αυτοαντισωμάτων.

Επιπλέον, η ευγκαρτιγκίμουδη (efgartigimod) είναι ένα κατασκευασμένο θραύσμα Fc που προέρχεται από το ανθρώπινο IgG. Μια ανοικτή μελέτη φάσης II της efgartigimod σε ασθενείς με pemphigus vulgaris και pemphigus foliaceus έδειξε ότι προκάλεσε πρόωρη μείωση των αυτοαντισωμάτων κατά της δεσμογλεΐνης 1 και 3 στον ορό, αντιπροσωπεύοντας μια καλά ανεκτή επιλογή επίτευξης πρώιμου ελέγχου της νόσου και πλήρους κλινικής ύφεσης της πέμφιγας κατά την σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV) Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Aug 24;doi: 10.1111/jdv.16752
2. Enno Schmidt, Michael Kasperkiewicz, Pascal Joly. Pemphigus. Lancet. 2019 Sep7; 394(10201):882-894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7.
3. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C 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 Lond Engl 2017; 389: 2031–2040
4. Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard-Dahan C et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. Br J Dermatol 2016; 175: 142–149.
5. Almugairen N, Hospital V, Bedane C et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. J Am Acad Dermatol 2013
6. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 2008
7. Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J Guilhou JJ. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. Arch Dermatol 1987
8. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C 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 Lond Engl 2017;
9. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, Bernard P. Rituximab as Single Long-term Maintenance Therapy in Patients With Difficult-to-Treat Pemphigus. JAMA Dermatol 2018
10. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol 2010



11. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. Arch Dermatol. 2009; 145:529–535.
12. Enno Schmidt et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients, doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01069.
13. Immunotherapy for Pemphigus: Present and Future, Huijie Yuan, 1 Meng Pan, 2 Hongxiang Chen and Xuming Maocorresponding author, doi: 10.3389/fmed. 2022. 901239
14. www.uptodate.com

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ε. Πάνου

Ειδ. Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Α. Συγγρός

email: ev.panou@yahoo.gr



Δερματικό μελάνωμα αναπτυσσόμενο επί σπίλου

Κλειώ Δεσινιώτη, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Nevus-associated melanoma

Clio Dessinioti, Alexander I. Stratigos

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιστολογική ανεύρεση μελανοκυτταρικού σπίλου στο δερματικό μελάνωμα (μελάνωμα επί σπίλου) έχει θέσει το ερώτημα αν το μελάνωμα επί σπίλου είναι διαφορετική οντότητα από το μελάνωμα που αναπτύσσεται de novo, και επιπλέον υποδηλώνει πως μπορεί να υπάρχει διαφορετικό μονοπάτι παθογένεσης του μελανώματος ξεκινώντας από τον μελανοκυτταρικό σπίλο ως πρόδρομη βλάβη. Σε αυτή την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας περιγράφονται τα κλινικά, δερματοσκοπικά, ιστολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπίλου σε σχέση με το de novo μελάνωμα, τα οποία έχουν μελετηθεί ξεχωριστά και για τα λεπτά μελανώματα. Επιπλέον, η απάντηση στο ερώτημα αν το μελάνωμα επί σπίλου αναπτύσσεται συχνότερα σε κοινό ή σε δυσπλαστικό μελανοκυτταρικό σπίλο δυσχεραίνεται από την ετερογένεια των σχετικών μελετών και τα διαφορετικά παθολογοανατομικά κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του δυσπλαστικού σπίλου.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Μελάνωμα επί σπίλου, επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι, συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι, δυσπλαστικός, κοινός σπίλος

ABSTRACT

The presence of nevus remnants in histological contiguity with cutaneous melanoma (nevus-associated melanoma, NAM) has raised the question whether NAM is a distinct entity from melanoma developing de novo. Furthermore, it suggests that may be a divergent pathway of melanomagenesis in NAM from a nevus acting as the precursor lesion. In this literature review, we will discuss the clinical, dermatoscopic, histological and prognostic characteristics of NAM compared to melanoma de novo, that have also been studied separately in thin melanomas. In addition, answering the question if NAM develops more frequently in a common or in a dysplastic nevus, is hindered by the heterogeneity of published studies and the variability of the histological criteria used for the diagnosis of dysplastic nevus.

KEYWORDS: Nevus-associated melanoma, acquired melanocytic nevi, congenital melanocytic nevi, dysplastic, common nevus



- ▶ Το δερματικό μελάνωμα αναπτύσσεται *de novo* σε 70% των περιπτώσεων, ενώ στο 30% αναπτύσσεται επί προϋπάρχοντος μελανοκυτταρικού σπίλου (μελάνωμα επί σπίλου).
- ▶ Ο δια βίου κίνδυνος, σε έναν άνθρωπο 20 ετών, ένας επίκτητος μελανοκυτταρικός σπίλος να εξαλλαγεί σε μελάνωμα έχει εκτιμηθεί πως είναι περίπου 0.03% (1 σε 3164) στους άνδρες και 0.009% (1 σε 10800) στις γυναίκες.
- ▶ Το μελάνωμα επί σπίλου εμφανίζει διαφορετικά κλινικά, δερματοσκοπικά, και ιστολογικά χαρακτηριστικά σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα, τα οποία έχουν περιγραφεί και σε λεπτά μελανώματα επί σπίλου, υποδηλώνοντας διαφορετικά μονοπάτια αιτιοπαθογένεσης.
- ▶ Η επιβίωση για το μελάνωμα επί σπίλου φαίνεται να μην διαφέρει από αυτήν του *de novo* μελανώματος στις υπάρχουσες μελέτες, μετά από διόρθωση για τους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες πάχους κατά Breslow και εξέλιξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δερματικό μελάνωμα παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση και αποτελεί έναν από τους συχνότερους καρκίνους.¹ Η αιτιοπαθογένεση του δερματικού μελανώματος είναι σύνθετη και οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικιακή έκθεση (υπεριώδη ακτινοβολία), φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της μελάγχρωσης, οικογενειακό ιστορικό μελανώματος, και τον συνολικό αριθμό των μελανοκυτταρικών σπύλων.²⁻⁴ Έχει αποδειχθεί πως ο υψηλότερος αριθμός των κοινών ή των δυσπλαστικών μελανοκυτταρικών σπύλων αποτελούν δύο σημαντικούς ανεξάρτητους δείκτες αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση ενός δερματικού μελανώματος.² Οστόσο, η πιθανότητα εξαλλαγής ενός μελανοκυτταρικού σπίλου σε μελάνωμα, έχει εκτιμηθεί πως είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Ο δια βίου κίνδυνος, σε έναν άνθρωπο 20 ετών, ένας επίκτητος μελανοκυτταρικός σπίλος να εξαλλαγεί σε μελάνωμα έχει εκτιμηθεί πως είναι περίπου 0.03% (1 σε 3164) στους άνδρες και 0.009% (1 σε 10800) στις γυναίκες. Ο ετήσιος ρυθμός εξαλλαγής ενός σπίλου σε μελάνωμα εκτιμάται πως είναι περίπου 0.0005% ή και λιγότερο (δηλαδή 1 σε 200.000) σε άνδρες και γυναίκες κάτω των 40 ετών, και 0.003% σε άνδρες μεγαλύτερους των 60 ετών.⁵

Το δερματικό μελάνωμα αναπτύσσεται *de novo* σε 70% των περιπτώσεων, ενώ στο 30% αναπτύσσεται επί προϋπάρχοντος μελανοκυτταρικού σπίλου (μελάνωμα επί σπίλου, *nexus-associated melanoma*), όπως διαπιστώνεται από τα παθολογοανατομικά ευρήματα κατά την ιστολογική εξέταση.⁶ Το δερματικό μελάνωμα

μπορεί να αναπτυχθεί επί συγγενούς ή επίκτητου (κοινού ή δυσπλαστικού) μελανοκυτταρικού σπίλου (ο μελανοκυτταρικός σπίλος θα αναφέρεται ως σπίλος εις το εξής). Η περίπτωση της ανάπτυξης μελανώματος επί σπίλου παρουσιάζει ενδιαφέρον σε κλινικό και βιολογικό επίπεδο. Το μελάνωμα επί σπίλου έχει βρεθεί πως παρουσιάζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά σε σχέση με το μελάνωμα που αναπτύσσεται *de novo*, υποδηλώνοντας διαφορετικό μονοπάτι αιτιοπαθογένεσης.

Σε αυτή την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, θα περιγραφεί το δερματικό μελάνωμα επί σπίλου, και θα παρουσιαστούν τα κλινικά, δερματοσκοπικά, ιστολογικά και προγνωστικά του χαρακτηριστικά.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΕΠΙ ΣΠΙΛΟΥ: ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

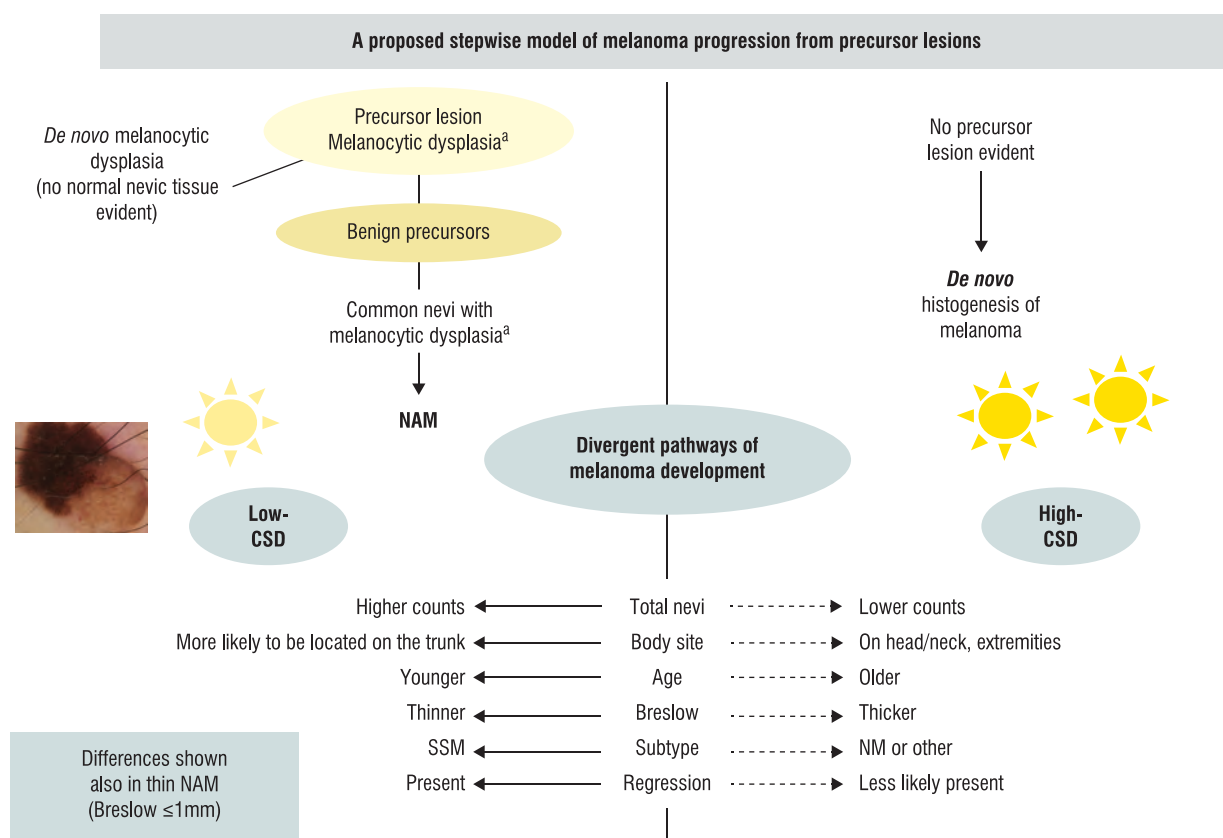
Οι Clark και συν., διατύπωσαν το μοντέλο σταδιακής εξέλιξης του μελανώματος του επιφανειακώς επεκτεινόμενου ή οζώδους τύπου από πρόδρομες βλάβες.⁷ Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η αρχική μελανοκυτταρική βλάβη είναι ο επίκτητος μελανοκυτταρικός σπίλος, ο οποίος μπορεί να παραμείνει σταθερός, ή να διαφοροποιηθεί με την πάροδο της ηλικίας, ή να συνεχίσει να αναπτύσσεται ή να πρωτοεμφανιστεί ως άτυπη μελανοκυτταρική υπερπλασία/μελανοκυτταρική δυσπλασία (Εικόνα 1).⁷ Διατύπωσαν 5 διακριτά ιστολογικά χαρακτηριστικά στους μελανοκυτταρικούς σπύλους με δυσπλασία: 1) επίμονη εφηλιδοειδής μελανοκυτταρική υπερπλασία, 2) άτυπη μελανοκυτταρική υπερπλασία (μελανοκυτταρική πυρηνική

ατυπία), 3) φυλλώδης ινοπλασία, 4) συγκεντρική ηωσινοφιλική ινοπλασία, και 5) αραιά, κατά τόπους διηθήματα λεμφοκυττάρων. Διατύπωσαν την υπόθεση πως η μελανοκυτταρική δυσπλασία μπορεί να αποτελεί ενδιάμεσο βήμα της εξέλιξης του μελανώματος συνδέοντας τις πρόδρομες καλοήθεις βλάβες με το μελάνωμα. Ωστόσο επισήμαναν πως οι περισσότερες δυσπλαστικές βλάβες δεν δρουν ως πρόδρομες βλάβες.⁷

Η μελέτη του Whiteman και συν., το 1998 και το 2003, περιέγραψε δύο αποκλίνοντα μονοπάτια (divergent pathways) κατά την ανάπτυξη του δερματικού μελανώματος ανάλογα με την προδιάθεση για σπίλους και την ανατομική εντόπιση του μελανώματος.^{8,9} Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, το μελάνωμα της κεφαλής/τραχήλου είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε άτομα με λιγότερους σπίλους, πολλές ακτινικές υπερκερατώσεις και με υψηλή επαγγελματική ηλιακή έκθεση. Αντίθετα, τα μελάνωματα που αναπτύσσονται στον κορμό είναι

πιο πιθανό να εμφανίζονται σε άτομα με πολλούς σπίλους, λίγες ακτινικές υπερκερατώσεις και χαμηλή επαγγελματική ηλιακή έκθεση. Προτάθηκε πως στα άτομα με πολλούς σπίλους, τα μελανοκύτταρα είναι πιο επιρρεπή να πολλαπλασιαστούν και να εξαλλογούν με λίγη επιπλέον ηλιακή έκθεση. Αντίθετα, σε άτομα με μικρή προδιάθεση σπίλων, χρειάζεται περισσότερη ηλιακή έκθεση για να αναπτυχθεί μελάνωμα, το οποίο έτσι σχετίζεται με εντόπιση σε σημεία συνεχόμενης ηλιακής έκθεσης⁹ (Εικόνα 1).

Πιο πρόσφατα, προτάθηκαν επιπλέον χαρακτηριστικά για το μοντέλο ανάπτυξης μελανώματος κατά αποκλίνοντα μονοπάτια και τη θέση του μελανώματος επί σπίλου σε αυτό το μοντέλο. Η εξαλλαγή σπίλων σε μελάνωμα μπορεί να συμβαίνει συχνότερα στις περιοχές σώματος μη μη-αθροιστική ηλιακή έκθεση (non-chronically sun damaged, non-CSD), όπως ο κορμός και τα άκρα.^{10,11} Σε διάφορες μελέτες, το μελάνωμα επί



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Το μοντέλο εξέλιξης του μελανώματος τύπου SSM και NM από πρόδρομες βλάβες που προτάθηκε από τους Clark και συν.,⁷ και τα προτεινόμενα αποκλίνοντα μονοπάτια (divergent pathways) ανάπτυξης του μελανώματος επί σπίλου (NAM) και του *de novo* μελανώματος^{8,67,68}. (Από: Dessinioti C, Geller AC, Stratigos AJ. A review of nevus-associated melanoma: What is the evidence? J Eur Acad Dermatol Venereol 2022;36:1927-1936, με άδεια αναδημοσίευσης⁶⁹)

CSD: cumulative sun damage, NAM: nevus-associated melanoma, SSM: superficial spreading melanoma, NM: nodular melanoma

^amelanocytic dysplasia: persistent lentiginous melanocytic hyperplasia and melanocytic nuclear atypia⁷

σπίλου έχει συσχετιστεί με το μονοπάτι “σχετικό με σπίλους” (‘nevus-prone’), το οποίο χαρακτηρίζεται συχνότερα από εντόπιση σε περιοχές σώματος διαλείπουσας ηλιακής έκθεσης (κορμός), υψηλότερο αριθμό σπίλων, νεότερη ηλικία, και επιφανειακώς επεκτεινόμενο τύπο μελανώματος.¹²⁻¹⁶ Σύμφωνα με το εναλλακτικό “μη-σχετικό με σπίλους” μονοπάτι ανάπτυξης μελανώματος, το μελάνωμα είναι περισσότερο πιθανό να είναι *de novo* και να εντοπίζεται σε περιοχές σώματος συνεχούς αθροιστικής ηλιακής έκθεσης (κεφαλή/τράχηλος), να σχετίζεται με χαμηλότερο αριθμό σπίλων, μεγαλύτερη ηλικία, τον τύπο οζώδους μελανώματος, και με παχύτερο Breslow.¹⁷⁻¹⁹ (Εικόνα 1) Επιπρόσθετα από αυτά τα χαρακτηριστικά, το μελάνωμα επί σπύλου σχετίστηκε συχνότερα με την παρουσία μετάλλαξης *BRAF*^{V600E}, σε σχέση με το μελάνωμα που αναπτύσσεται *de novo*.^{17,20} Οι Bastian και συν., προσέθεσαν γενετικά χαρακτηριστικά που χαρακτηρίζουν το μελάνωμα που αναπτύσσεται σε δέρμα με αθροιστική ηλιακή βλάβη (cumulative solar damage, CSD), όπως η κεφαλή και ο τράχηλος, και το μελάνωμα που αναπτύσσεται σε δέρμα με μη-αθροιστική ηλιακή βλάβη (non-CSD), όπως ο κορμός.^{10,20}

Ειδικά χαρακτηριστικά για το μελάνωμα επί σπύλου έχουν φανεί και σε λεπτά πρωτοπαθή μελανώματα (T1, πάχος κατά Breslow ≤ 1 mm) σταδίου I ή II (μη-μεταστατικά).¹⁶ Με αυτόν τον τρόπο, παρακάμφθηκε το αμφιλεγόμενο ζήτημα της μελέτης του μελανώματος επί σπύλου σε παχύτερα μελανώματα, καθώς έχει αναφερθεί πως το κομμάτι του σπύλου μπορεί να εξαφανιστεί/επικαλυφθεί από τον όγκο του μελανώματος στα παχεία μελανώματα, με αποτέλεσμα μια συνολική υπο-εκτίμηση του μελανώματος επί σπύλου.²¹⁻²³

Η ταξινόμηση του μελανώματος κατά WHO το 2018, περιγράφει εννέα μονοπάτια παθογένεσης του μελανώματος.²⁴ Το μελάνωμα που αναπτύσσεται σε ηλιοεκτεθειμένο δέρμα μπορεί να προκύψει από τα μονοπάτια I, II, ή III. Το μονοπάτι I αφορά το μελάνωμα χαμηλής αθροιστικής ηλιακής βλάβης (low cumulative sun damage, low-CSD), που περιλαμβάνει το επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα και το οζώδες μελάνωμα χαμηλής αθροιστικής ηλιακής βλάβης. Το μονοπάτι II αφορά το μελάνωμα υψηλής αθροιστικής ηλιακής βλάβης (high cumulative sun damage, high-CSD), που περιλαμβάνει το μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής και το οζώδες μελάνωμα υψηλής αθροιστικής ηλιακής βλάβης. Το μονοπάτι III περιγράφει το δεσμοπλαστικό μελάνωμα. Από την άλλη μεριά, οι τύποι μελανώματος που αναπτύσσονται σε μη-ηλιοεκτεθειμένο δέρμα ή που δεν έχουν γνωστή αιτιολογική συσχέτιση με την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να προκύ-

ψουν από τα μονοπάτια IV έως IX. Το μονοπάτι IV περιγράφει το μελάνωμα Spitz, το μονοπάτι V περιγράφει το μελάνωμα των άκρων, το μονοπάτι VI περιγράφει το μελάνωμα των βλεννογόνων, το μονοπάτι VII περιγράφει το μελάνωμα που αναπτύσσεται σε συγγενή σπύλο, το μονοπάτι VIII περιγράφει το μελάνωμα που αναπτύσσεται σε κυανό σπύλο, και το μονοπάτι IX περιγράφει το οφθαλμικό μελάνωμα.²⁴

ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ ΕΠΙ ΣΠΥΛΟΥ

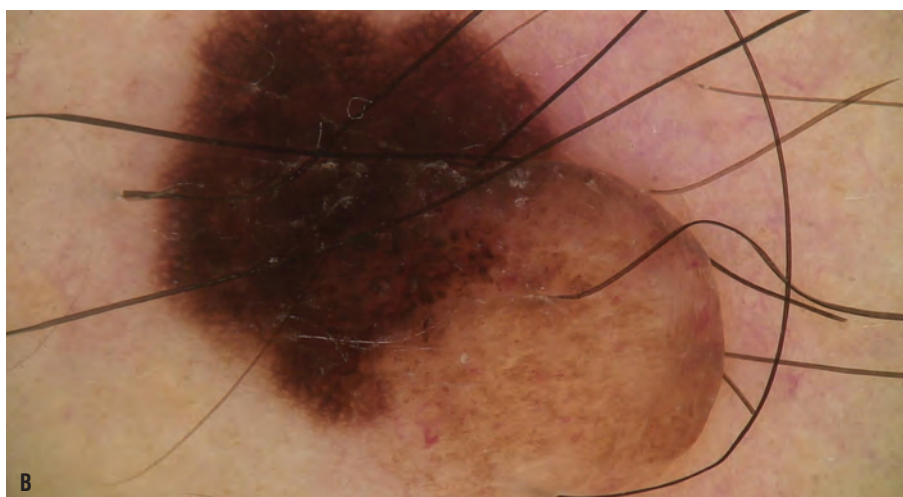
Τα κλινικά, δερματοσκοπικά, ιστολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπύλου έχουν διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες. και απεικονίζονται στην Εικόνα 1.

Σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, όσον αφορά στην ηλικία εμφάνισης, το μελάνωμα επί σπύλου διαγιγνώσκεται σε νεαρότερους ασθενείς σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα.^{12,14,16,17,25,26} Επίσης, το μελάνωμα επί σπύλου προσβάλλει περισσότερο γυναίκες και έχει συχνότερα εντόπιση στον κορμό, σε σχέση με το μελάνωμα *de novo*.^{12,14,17,25,27-36} Το μελάνωμα επί σπύλου εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς που φέρουν υψηλότερο συνολικό αριθμό σπίλων, σε σχέση με το μελάνωμα *de novo*.^{14,17,25,37} Η νεαρότερη ηλικία, και η εντόπιση στον κορμό επίσης σχετίστηκε με το μελάνωμα επί σπύλου σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα, σε μελέτες λεπτών εντοπισμένων μελανωμάτων.^{16,25} (Πίνακας 1) (Εικόνα 2A).

Σχετικά με τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπύλου, το κομμάτι του σπύλου δεν είναι πάντα διακριτό κατά την δερματοσκόπηση, όπως στην μελέτη των Reiter και συν., το 2021. Σε αυτή την μελέτη, το αρνητικό δίκτυο χρωστικής συσχετίστηκε με το μελάνωμα επί σπύλου. Επίσης, τα *in situ* μελανώματα επί σπύλου ήταν 2 φορές πιο πιθανό να έχουν δερματοσκοπική περιοχή χωρίς ειδικές δομές και καφετιές περιοχές χωρίς δομή (tan structureless areas), σε σχέση με τα *de novo* μελανώματα.³⁸ Ωστόσο, στην μελέτη της Zalaudek και συν., το κομμάτι του σπύλου ήταν διακριτό δερματοσκοπικά σε 111 από τα 165 μελανώματα επί σπύλου (67%). Το κομμάτι του σπύλου χαρακτηριζόταν από ομαλά κοκκία/σφαιρίδια (dots/clods) και καφετιές περιοχές χωρίς δομή (structureless). Σε αυτή την μελέτη, υπήρχαν δερματοσκοπικές διαφορές ανάλογα με τον τύπο του σπύλου του μελανώματος επί σπύλου. Το μελάνωμα επί συγγενούς σπύλου αναπτυσσόταν μέσα/πάνω στον συγγενή σπύλο και είχε συχνότερα ομαλά κοκκία/σφαιρίδια (dots/globules), ενώ το



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Α. Κλινική και Β. δερματοσκοπική εικόνα μελανώματος επί σπίλου αναπτυσσόμενο στη ράχη, επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου, με πάχος κατά Breslow 0.5 mm.



μελάνωμα επί μη-συγγενούς σπίλου αναπτυσσόταν δίπλα στον επίκτητο σπίλο και είχε κυρίως υπομελαγχρωματικές περιοχές χωρίς δομή (structureless).³⁹ (Εικόνα 2B). Τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπίλου παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Σχετικά με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, το πάχος κατά Breslow είναι συχνότερα λεπτότερο στο μελάνωμα επί σπίλου σε σχέση με το μελάνωμα *de novo*, πιθανώς και λόγω της καταστροφής του τμήματος του σπίλου από τον όγκο στα παχύτερα μελάνωμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Σύνοψη των διαφορών στα κλινικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπίλου (nevus-associated melanoma, NAM) σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα

Κλινικά χαρακτηριστικά του NAM (σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα)

- Το NAM σχετίζεται συχνότερα με νεότερη ηλικία^{12,14,17,27-29,31-33,35}, και εντόπιση στον κορμό^{12,14,17,25,27-36}
- Το NAM σχετίζεται με την παρουσία υψηλότερου αριθμού σπλών σώματος^{14,17,25,37}
- Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) σχετίστηκε ανεξάρτητα με πιο προχωρημένη ηλικία¹⁶, και εντόπιση σε κεφαλή/τράχηλο¹⁶
- Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) σχετίστηκε με πιο προχωρημένη ηλικία, και εντόπιση σε άκρα²⁶
- Υπήρχαν διαφορές ανάλογα με την εντόπιση του μελανώματος στο σώμα, για το *de novo* μελάνωμα σε σχέση με το NAM^{16,25}
- Σε λεπτά T1 μελάνωματα: επιβεβαιώθηκαν οι διαφορές σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα²⁵
- Σε λεπτά T1 μελάνωματα: Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) σχετίστηκε ανεξάρτητα με πιο προχωρημένη ηλικία, εντόπιση σε κεφαλή/τράχηλο¹⁶
- Σε λεπτά T1 μελάνωματα: το NAM σχετίστηκε με νεότερη ηλικία και εντόπιση στον κορμό⁴⁴



ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Σύνοψη των διαφορών στα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπίλου (nevus-associated melanoma, NAM) σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα

Μελέτη	Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του NAM (σε σχέση με το <i>de novo</i> μελάνωμα)
Reiter, 2021 ³⁸	Δεν ήταν δυνατόν να αναγνωριστεί δερματοσκοπικά ο σπίλος στο NAM. Πιο πιθανό να σχετίζεται με το NAM: αρνητικό δίκτυο χρωστικής. Στα μελανώματα <i>in situ</i> , πιο πιθανό να σχετίζεται με το NAM: καφέ περιοχές χωρίς δομή (structureless areas), περιοχές χωρίς συγκεκριμένη δομή.
Pampena, 2020 ⁶³	Χωρίς διαφορές σε δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά κατά την πρώτη επίσκεψη χαρτογράφησης.
Alvarez-Martinez, 2018 ⁶⁴	Σχέση με το NAM: λευκές γραμμές Σχέση με το <i>de novo</i> μελάνωμα: καφέ-μαύρες περιοχές χωρίς δομή (structureless) ή σφαιρίδια (clods), ή κοκκία (dots).
Shitara, 2015 ⁶⁵	Σχέση με το NAM: Σφαιρίδια (globules), streaks, αρνητικό δίκτυο χρωστικής. Σχέση με το <i>de novo</i> μελάνωμα: κυανόλευκο πέπλο.
Stante, 2003 ⁶⁶	Σχέση με το NAM: άτυπο δίκτυο χρωστικής, υποστροφή.

τα.^{6,16,22,23} Από τους ιστολογικούς τύπους μελανώματος, ο επιφανειακώς επεκτεινόμενος τύπος σχετίζεται ανεξάρτητα με το μελάνωμα επί σπίλου, υποδηλώνοντας πως οι σπίλοι τείνουν να εξελίσσονται στον τύπο του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος.^{11,12,16,25,31-33,40,41} Έχει αναφερθεί οζώδους τύπου μελάνωμα επί σπίλου σε μερικούς ασθενείς, αλλά σε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα σε σχέση με το επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου.^{7,12,14,16,17,22,23,25, 26,30,31,33,34,42,43} Σχετικά με τον τύπο του μελανώματος της κακοήθους φακής (LMM), κάποιες μελέτες δεν ανέφεραν κανένα τέτοιο περιστατικό μελανώματος επί σπίλου^{12,34,36}, ενώ άλλες

μελέτες έχουν αναφέρει πως ένας μικρός αριθμός από τα μελανώματα επί σπίλου ήταν LMM^{14,17,25,26, 30,33,44,45}. Μια μελέτη με μέθοδο τεχνητής νοημοσύνης, αναγνώρισε δύο διακριτές κατηγορίες μελανώματος, το μελάνωμα επί επίκτητου μελανοκυτταρικού σπίλου, και το μελάνωμα *de novo* το οποίο είχε περισσότερες μιτώσεις, συχνότερα εξέγκωση και ήταν παχύτερο σε σχέση με το μελάνωμα επί σπίλου.⁴⁶ Αυτές οι διαφορές στα ιστολογικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπίλου έχουν βρεθεί και σε μελέτες σε λεπτά μελανώματα, υποδηλώνοντας πως πρόκειται για διακριτούς τύπους μελανώματος^{16,25} (Πίνακας 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Σύνοψη των διαφορών στα ιστολογικά χαρακτηριστικά του μελανώματος επί σπίλου (nevus-associated melanoma, NAM) σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα

Ιστολογικά χαρακτηριστικά του NAM (σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα)

- Το NAM σχετίστηκε συχνότερα με λεπτότερο πάχος Breslow^{17,22,23,27,28,30,31,34,35,42}, παρουσία υποστροφής ιστολογικά²⁷, απουσία εξέγκωσης^{27,30,33}
- Το NAM σχετίστηκε με λιγότερη ελάστωση στο χόριο¹⁷
- Το NAM ήταν συχνότερα SSM τύπου^{12,14,25,30,32-34}
- Το NAM ήταν πιο πιθανό να είναι SSM ή NM τύπου σε σχέση με LMM³⁰
- Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) σχετίστηκε ανεξάρτητα με παχύτερο πάχος¹⁶, NM τύπο¹⁶, εξέγκωση¹⁶, και απουσία υποστροφής¹⁶
- Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) είχε περισσότερες μιτώσεις, ήταν πιο πιθανό να έχει εξέγκωση, να είναι παχύτερο και να έχει διαφορές στην οριζόντια και την κάθετη φάση ανάπτυξης⁴⁶
- Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) σχετίστηκε με παχύτερο breslow²⁶, NM τύπο²⁶, εξέγκωση²⁶
- Σε T1 μελανώματα: Το NAM σχετίστηκε με τον ιστολογικό τύπο⁴⁴
- Σε T1 μελανώματα: το *de novo* μελάνωμα σχετίστηκε ανεξάρτητα με την απουσία υποστροφής

¹⁶SSM: superficial spreading melanoma- επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, NM: nodular melanoma- οζώδες μελάνωμα, LMM: lentigo ma-

Σχετικά με την προγνωστική σημασία του μελανώματος επί σπίλου, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει πως δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση μεταξύ του μελανώματος επί σπίλου και του μελανώματος *de novo*, επιβεβαιώνοντας την προγνωστική σημασία του πάχους κατά Breslow και της εξέλκωσης σε συμφωνία με την AJCC σταδιοποίηση του μελανώματος.^{14,16,30,43} (Πίνακας 4).

Η γενετική μελέτη των μελανωμάτων επί σπίλου και του ιστολογικά γειτονικού καλοήθους σπίλου παρέχει στοιχεία που υποστηρίζουν πως τα κύτταρα του μελανώματος μπορεί να προέρχονται από τα κύτταρα του σπίλου.^{11,47-51} Οι Bastian και συνεργάτες, στην γενετική μελέτη 37 πρωτοπαθών μελανωμάτων που είχαν ιστολογικά γειτονικές μελανοκυτταρικές βλάβες, διερεύνησε το είδος και την σειρά των μεταλλάξεων. Οι μεταλλάξεις που επάγουν τον πολλαπλασιασμό ήταν οι πρωιμότερες μεταλλάξεις και στη συνέχεια τα μελανοκύτταρα είχαν κίνδυνο εξαλλαγής σε μελάνωμα μετά τη συσσώρευση επιπλέον γενετικών αλλαγών (κυρίως *TERT* και *CDKN2A* μεταλλάξεις).⁵² Οι μεταλλάξεις του *TERT* promoter διαπιστώθηκαν νωρίς στις ενδιάμεσες βλάβες και στα μελάνωματα *in situ*. Τα μελάνωματα με μεταλλάξεις *BRAFV600E* σχετιζόνταν με σπίλους, ενώ τα μελάνωματα με μεταλλάξεις *NRAS* ή *BRAFV600K* ή *K601E* σχετιζόνταν συχνότερα με ενδιάμεσες βλάβες ή μελάνωματα *in situ*.⁵² Επιπλέον, ένα δοσο-εξαρτώμενο φαινόμενο μεταλλάξεων έχει περιγραφεί στην εξέλιξη του μελανώματος.^{53,54} Ο αριθμός των μεταλλάξεων σε γονίδια που ενεργοποιούν το μονοπάτι MAPK αύξανε κατά την εξέλιξη από τις προκαρκινικές βλάβες προς το μελάνωμα.⁵³ Επίσης, το φορτίο σημειακών μεταλλάξεων αύξανε σε κάθε ιστολογική οντότητα, από τους καλοήθεις σπίλους, στις ενδιάμεσες βλάβες, το μελάνωμα *in situ*, και τέλος στο διηθητικό μελάνωμα.^{52,53}

Από την άλλη μεριά, σχετικά με την πιθανή ανάπτυξη ενός μελανώματος *de novo*, έχει προταθεί πως σε περίπτωση που ένα μελανοκύτταρο ήδη έχει *TERT* και *CDKN2A* μεταλλάξεις, εάν αργότερα αποκτήσει μια

μετάλλαξη που επάγει τον πολλαπλασιασμό, τότε πιθανώς η πορεία εξέλιξης σε μελάνωμα να μην περιλαμβάνει κάποια πρόδρομη βλάβη.⁵⁵ Μια μελέτη εστίασε στα μελανοκύτταρα του φυσιολογικού δέρματος, προσπαθώντας να αποσαφηνίσει τις πρώιμες αλλαγές κατά την ανάπτυξη του μελανώματος *de novo*.⁵⁶ Το φορτίο μεταλλάξεων των μελανοκυττάρων ήταν διαφορετικό στον ίδιο άνθρωπο ανάλογα με την ανατομική τους εντόπιση σε ηλιοεκτεθειμένες ή μη περιοχές. Επίσης, τα μελανοκύτταρα δίπλα σε μελάνωμα είχαν συγκρίσιμο φορτίο μεταλλάξεων με το μελάνωμα, αν και χωρίς κοινές μεταλλάξεις. Τα μελανοκύτταρα του φυσιολογικού δέρματος είχαν μεταλλάξεις σχετικές με ασθενή ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης MAPK που δεν θεωρούνται επαρκείς για οδηγήσουν σε καρκινογένεση. Επιπλέον, ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις σε άλλα μονοπάτια σηματοδότησης, όπως μεταλλάξεις που ρυθμίζουν την αναδιάρθρωση χρωματίνης και τον κυτταρικό κύκλο. Αυτές οι μεταλλάξεις πιθανώς να επιταχύνουν την εξαλλαγή εάν το κύτταρο που τις φέρει στη συνέχεια αποκτήσει μια μετάλλαξη στο μονοπάτι MAPK.⁵⁶ Οι συγγραφείς πρότειναν πως αυτά τα μελανοκύτταρα πιθανώς να εξελιχθούν σε *de novo* μελάνωμα απουσία προϋπάρχοντος σπίλου.⁵⁶

ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΕΠΙ ΣΠΙΛΟΥ: ΚΟΙΝΟΣ, ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟΣ Ή ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΠΙΛΟΣ

Η εξέλιξη του μελανώματος από συγγενή σπίλο και το μονοπάτι του μελανώματος που αναπτύσσεται σε συγγενή σπίλο έχει περιγραφεί στην τρέχουσα ταξινόμηση δερματικών όγκων κατά WHO.²⁴ Ο κίνδυνος εξαλλαγής συγγενούς σπίλου σε μελάνωμα αναφέρεται σε συστηματικές ανασκοπήσεις.^{57,58} Οι Krengel και συν., συμπεριέλαβαν 14 μελέτες, και σε σύνολο 6571 ασθενών με συγγενή μελανοκυτταρικό σπίλο που παρακολούθηθηκαν για 3-23 έτη, 46 ασθενείς (0.7%) ανά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Σύνοψη των διαφορών στην επιβίωση του μελανώματος επί σπίλου (nevus-associated melanoma, NAM) σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα

Επιβίωση του NAM (σε σχέση με το *de novo* μελάνωμα)

- Το NAM δεν σχετίστηκε την ειδική για το μελάνωμα επιβίωση^{14,16,30,43}
- Το NAM δεν σχετίστηκε με την επιβίωση ελεύθερη-νόσου^{27,30} ή με την ολική επιβίωση^{27,32,33}
- Σε λεπτά T1 μελάνωματα: Το NAM δεν σχετίστηκε την ειδική για το μελάνωμα επιβίωση¹⁶
- Το *de novo* μελάνωμα (σε σχέση με το NAM) σχετίστηκε ανεξάρτητα με πτωχότερη ολική επιβίωση στην μία ομάδα ασθενών που μελετήθηκε (NYU2 cohort) αλλά όχι στην δεύτερη ομάδα ασθενών που μελετήθηκε (NYU1 cohort)²⁶



πτύξαν 49 μελανώματα. Τα μελανώματα αυτά ήσαν πρωτοπαθή μελανώματα επί συγγενούς σπίλου στο 67%, μεταστατικά μελανώματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας στο 14%, και εξωδερματικά μελανώματα στο 8%.⁵⁷ Οι Scard και συν., συμπεριέλαβαν 31 μελέτες, και σε σύνολο 7915 ασθενών με συγγενή μελανοκυτταρικό σπίλο, διαγνώστηκαν 91 μελανώματα (1.15%) και εξ' αυτών τα 73 μελανώματα (1.04%, 95% CI: 0.82-1.31) είχαν διαθέσιμο χρόνο παρακολούθησης (μέση διάρκεια 18.4 έτη). Αυτά τα ποσοστά δεν αφορούν τον δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος καθώς η διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης ήταν περιορισμένη. Τα περισσότερα μελανώματα εμφανίστηκαν σε ασθενείς με μεγάλους και γιγαντιαίους συγγενείς μελανοκυτταρικούς σπίλους (>20 εκατοστά ενήλικου μεγέθους).⁵⁸ Έχει αναφερθεί πως ο κίνδυνος μελανώματος σε συγγενείς μελανοκυτταρικούς σπίλους μικρού (≤ 1.5 cm) και μεσαίου μεγέθους (1.5-19.9 cm) φαίνεται πιθανώς να είναι μικρότερος από 1%. Για μεγάλους συγγενείς σπίλους μεγέθους ³ 20 cm, αναφέρεται μεγάλο εύρος στον εκτιμώμενο κίνδυνο λόγω της ετερογένειας και της σπανιότητας των μεγάλων συγγενών μελανοκυτταρικών σπλών, ο οποίος ενδεχομένως να είναι μικρότερος από 5%.⁵⁹

Η αποσαφήνιση εάν το μελάνωμα επί σπίλου αναπτύσσεται συχνότερα σε κοινό ή σε δυσπλαστικό σπίλο θα μπορούσε να δώσει επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την οντογένεση του δερματικού μελανώματος, με κλινικές προεκτάσεις στην παρακολούθηση των ατόμων με σπίλους με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος. Η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος επί σπίλου σε κοινό ή σε δυσπλαστικό σπίλο μελετήθηκε σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.⁶⁰ Συμπεριελήφθησαν 22 μελέτες με 2174 μελανώματα επί επίκτητου σπίλου (δυσπλαστικού ή κοινού). Υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό δυσπλαστικού σπίλου στο μελάνωμα επί επίκτητου σπίλου στις δημοσιευμένες μελέτες, το οποίο κυμαινόταν από 0% σε 100%. Αν και η μετα-ανάλυση στις 22 (n = 2174)

έδειξε παρόμοιο ποσοστό 51% ύπαρξης δυσπλαστικού σπίλου (σε σχέση με κοινό σπίλο) στο μελάνωμα επί επίκτητου σπίλου, όταν η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε τις 12 μελέτες με 30 ή περισσότερα μελανώματα επί επίκτητου σπίλου (n = 2023), υπήρχε μεγαλύτερο ποσοστό 65% (95% CI: 51%-77%) μελανώματος επί δυσπλαστικού σπίλου. Η ξεχωριστή μετα-ανάλυση για τα διηθητικά και τα *in situ* μελανώματα επί επίκτητου σπίλου έδειξε πως το ποσοστό του δυσπλαστικού σπίλου ήταν 56% (95% CI: 36%-75%) και 71% (95% CI: 63%-78%), αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με επιφύλαξη καθώς υπάρχει η πιθανότητα συστηματικού σφάλματος ταξινόμησης στα *in situ* μελανώματα επί σπίλου. Τα υψηλότερα ποσοστά δυσπλαστικού σπίλου στα *in situ* μελανώματα, ενδεχομένως υποδηλώνουν κάποιο συστηματικό σφάλμα ταξινόμησης που μπορεί να προέρχεται από την «αναβάθμιση» της ιστολογικής διάγνωσης ενός δυσπλαστικού σπίλου σε μελάνωμα *in situ*.¹ Αυτή η «υπερδιάγνωση» μπορεί να οφείλεται σε πίεση νομικής ευθύνης, αλλά και στις γκρίζες ζώνες και τις προκλήσεις της ιστολογικής διαφορικής διάγνωσης των δυο οντοτήτων.^{61,62} Επιπλέον, οι διαθέσιμες μελέτες είχαν υψηλή ετερογένεια και σημαντική αβεβαιότητα.⁶⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ύπαρξη διαφορών μεταξύ του μελανώματος επί σπίλου και του *de novo* μελανώματος υπήρξε αντικείμενο αμφισβήτησης. Η συμπερίληψη των παχειών μελανωμάτων στην μελέτη των μελανωμάτων επί σπίλου είχε θέσει την πιθανότητα υποεκτίμησης του μελανώματος επί σπίλου και έτσι την πιθανότητα επισφαλών συμπερασμάτων. Η δημοσίευση νέων μελετών καθώς και η ανάδειξη διαφορών στα λεπτά μελανώματα επί σπίλου σε σχέση με τα *de novo* μελανώματα, όσον αφορά σε κλινικά, δερματοσκοπικά, ιστολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά τους, υποδηλώνει πως πρόκειται για διαφορετικούς τύπους μελανώματος με διαφορετικό μονοπάτι ανάπτυξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med*. 2021;384(1):72-79.
2. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28-44.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2040-2059.
5. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol*. 2003;139(3):282-288.
6. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5): 938-945 e934.
7. Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry Dt, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular

- melanoma. *Hum Pathol.* 1984;15(12): 1147-1165.
8. Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int J Cancer.* 1998;77(6):843-848.
9. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(11): 806-812.
10. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nature reviews Cancer.* 2016;16(6):345-358.
11. Shitara D, Tell-Marti G, Badenas C, et al. Mutational status of naevus-associated melanomas. *Br J Dermatol.* 2015;173(3): 671-680.
12. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 2003; 139(12):1620-1624; discussion 1624.
13. Purdue MP, From L, Armstrong BK, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):2015-2022.
14. Bosch-Amate X, Podlipnik S, Riquelme-Mc Loughlin C, et al. Clinicopathological, Genetic and Survival Advantages of Naevus-associated Melanomas: A Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(3): adv00425.
15. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(4): 549-557.
16. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, et al. A multicentre study of naevus-associated melanoma vs. de novo melanoma, tumour thickness and body site differences. *Br J Dermatol.* 2021;185(1): 101-109.
17. Pandeya N, Kvaskoff M, Olsen CM, et al. Factors Related to Nevus-Associated Cutaneous Melanoma: A Case-Case Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(8):1816-1824.
18. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, et al. Nevus Count Associations with Thinner Nodular or Superficial Spreading Melanoma. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(6): 614-615.
19. Dessinioti C, Geller AC, Whiteman DC, et al. Not all melanomas are created equal: A review and call for more research into nodular melanoma. *Br J Dermatol.* 2021.
20. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9:239-271.
21. Pampena R, Lai M, Piana S, Lallas A, Pellacani G, Longo C. Nevus-associated melanoma: facts and controversies. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia.* 2020; 155(1): 65-75.
22. Manrique-Silva E, Reyes-Garcia D, Folgado B, et al. The proportion of nevus-associated invasive melanoma differs with Breslow thickness: A cross-sectional study of 1087 cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):852-854.
23. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(3):322S-325S.
24. Elder D, Barnhill RL, Bastian BC, et al. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. *WHO Classification of Skin Tumours.* Vol 11. 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018:66-71.
25. Purdue MP, From L, Armstrong BK, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):2015-2022.
26. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10).
27. Tas F, Erturk K. De Novo and Nevus-Associated Melanomas: Different Histopathologic Characteristics but Similar Survival Rates. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(4): 2483-2487.
28. Scalvenzi M, Megna M, Costa C, Fabbrocini G, Villani A, Greco V. Cutaneous melanoma associated with naevi prevalence: A 15-year cross-sectional retrospective study. *The Australasian journal of dermatology.* 2020; 61(1):39-42.
29. Alendar T, Kittler H. Morphologic characteristics of nevi associated with melanoma: a clinical, dermatoscopic and histopathologic analysis. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(2):104-108.
30. Martin-Gorgojo A, Requena C, Garcia-Casado Z, Traves V, Kumar R, Nagore E. Dysplastic vs. Common Naevus-associated vs. De novo Melanomas: An Observational Retrospective Study of 1,021 Patients. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98(6): 556-562.
31. Pan Y, Adler NR, Wolfe R, McLean CA, Kelly JW. Nodular melanoma is less likely than superficial spreading melanoma to be histologically associated with a naevus. *Med J Aust.* 2017;207(8):333-338.
32. Sheen YS, Liao YH, Lin MH, et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan. *PloS one.* 2017;12(5):e0177126.
33. Lin WM, Luo S, Muzikansky A, et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):54-58.
34. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, et al. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol.* 2014; 142(4):485-491.
35. Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H. Melanoma with benign melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res.* 2002; 12(3):271-278.
36. Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res.* 1999;9(1):85-91.
37. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(3):291-298.
38. Reiter O, Kurtansky N, Nanda JK, et al. The differences in clinical and dermoscopic features between in situ and invasive nevus-associated melanomas and de novo melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021.
39. Zalaudek I, Conforti C, Guarneri F, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and noncongenital nevus-associated melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1080-1087.
40. Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(6):763-770.
41. Bauer J, Buttner P, Murali R, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(2):345-351.
42. Manganoni AM, Farisoglio C, Gavazzoni F, Facchetti F, Zanotti F, Calzavara-Pinton P. Nodular melanomas associated with nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5): e97.
43. Vu M, Adler NR, Wee E, et al. Impact of naevus association on survival for nodu-



- lar and superficial spreading melanomas. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):761-762.
44. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33(6): 1000-1007.
 45. Hacker E, Olsen CM, Kvaskoff M, et al. Histologic and Phenotypic Factors and MC1R Status Associated with BRAF (V600E), BRAF(V600K), and NRAS Mutations in a Community-Based Sample of 414 Cutaneous Melanomas. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(4):829-837.
 46. Rashid S, Klebanov N, Lin WM, Tsao H. Unsupervised Phenotype-Based Clustering of Clinicopathologic Features in Cutaneous Melanoma. *JID Innov*. 2021; 1(4):100047.
 47. Tschandl P, Berghoff AS, Preusser M, et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma-associated nevi and uninvolved nevi. *PLoS one*. 2013;8(7):e69639.
 48. Dadzie OE, Yang S, Emley A, Keady M, Bhawan J, Mahalingam M. RAS and RAF mutations in banal melanocytic aggregates contiguous with primary cutaneous melanoma: clues to melanomagenesis. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):368-375.
 49. Kakavand H, Crainic O, Lum T, et al. Concordant BRAFV600E mutation status in primary melanomas and associated naevi: implications for mutation testing of primary melanomas. *Pathology*. 2014; 46(3):193-198.
 50. Bogdan I, Smolle J, Kerl H, Burg G, Boni R. Melanoma ex naevo: a study of the associated naevus. *Melanoma Res*. 2003; 13(2):213-217.
 51. Demunter A, Stas M, Degreef H, De Wolf-Peeters C, van den Oord JJ. Analysis of N- and K-ras mutations in the distinctive tumor progression phases of melanoma. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1483-1489.
 52. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015; 373(20):1926-1936.
 53. Shain AH, Joseph NM, Yu R, et al. Genomic and Transcriptomic Analysis Reveals Incremental Disruption of Key Signaling Pathways during Melanoma Evolution. *Cancer cell*. 2018;34(1):45-55 e44.
 54. Zeng H, Judson-Torres RL, Shain AH. The Evolution of Melanoma - Moving beyond Binary Models of Genetic Progression. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):291-297.
 55. Shain AH, Bastian BC. The Genetic Evolution of Melanoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(10):995-996.
 56. Tang J, Fewings E, Chang D, et al. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin. *Nature*. 2020; 586(7830): 600-605.
 57. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2006; 155(1):1-8.
 58. Scard C, Aubert H, Wargny M, Martin L, Barbarot S. Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):32-39.
 59. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(4):495 e491-417; quiz 512-494.
 60. Dessinioti C, Befon A, Stratigos AJ. The Association of Nevus-Associated Melanoma with Common or Dysplastic Melanocytic Nevus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3):856.
 61. Nufer KL, Raphael AP, Soyer HP. Dermoscopy and Overdiagnosis of Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(4): 398-399.
 62. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol*. 1996;27(6):528-531.
 63. Pampena R, Manfreda V, Kyrgidis A, et al. Digital dermoscopic changes during follow-up of de-novo and nevus-associated melanoma: a cohort study. *International journal of dermatology*. 2020;59(7):813-821.
 64. Alvarez Martinez D, Boehncke WH, Kaya G, Merat R. Recognition of early melanoma: a monocentric dermoscopy follow-up study comparing de novo melanoma with nevus-associated melanoma. *International journal of dermatology*. 2018; 57(6):692-702.
 65. Shitara D, Nascimento M, Ishioka P, et al. Dermoscopy of Naevus-associated Melanomas. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(6): 671-675.
 66. Stante M, Carli P, Massi D, de Giorgi V. Dermoscopic features of naevus-associated melanoma. *Clinical and experimental dermatology*. 2003;28(5):476-480.
 67. Yeh I, Bastian BC. Melanoma pathology: new approaches and classification. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):282-293.
 68. Elder D, Barnhill RL, Bastian BC, et al. Dysplastic naevus. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. *WHO Classification of Skin Tumours*. Vol 11. 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018:82-86.
 69. Dessinioti C, Geller AC, Stratigos AJ. A review of nevus-associated melanoma: What is the evidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(11):1927-1936.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Κλειώ Δεσινιώτη

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επισημονικός συνεργάτης

1η Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική,

Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Ι. Δραγούμη 5, 16 121, Καισαριανή, Αθήνα, Ελλάδα

cliodes@hotmail.com



Επιδημιολογία των πρωτοπαθών Β-δερματικών λεμφωμάτων στην Ελλάδα (2009-2021)

Στέλα Καλλιάμπου¹, Βασιλική Νικολάου¹, Αικατερίνη Νιφόρου¹, Ιωάννα Κοτσιοπούλου¹, Ασημίνα Παπανικολάου², Γεώργιος Κανέλλης², Ευαγγελία Παπαδαυίδ³, Αντώνης Τσιμπιδάκης¹, Ευδοξία Πούλιου², Ελισάβετ Οικονομάκη², Αλέξανδρος Στρατηγός¹, Ανδρονίκη Νάσκα⁴, Λεωνίδας Μαρίνος²

¹Α Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

²Αιμοπαθολογοανατομικό εργαστήριο νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

³Β Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

⁴Τομέας Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Στατιστικής, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Epidemiology of primary cutaneous B-cell lymphomas in Greece from 2009 to 2021

Stella Kalliabou, Vasiliki Nikolaou, Aikaterini Niforou, Ioanna Kotsiopoulos, Asimina Papanikolaou, Georgios Kanellis, Evaggelia Papadavid, Antonis Tsimbidakis, Evdoxia Pouliou, Elisavet Oikonomaki, Alexandros Stratigos, Androniki Naska, Leonidas Marinos

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα πρωτοπαθή δερματικά Β-κυτταρικά λεμφώματα (CBCLs) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα non-Hodgkin λεμφωμάτων προερχόμενα από Β λεμφοκύτταρα με ελάχιστα επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμιο επίπεδο.

Στόχος: Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή των χαρακτηριστικών των πρωτοπαθών δερματικών Β κυτταρικών λεμφωμάτων, ο υπολογισμός των ετήσιων δεικτών επίπτωσης και των χρονικών τάσεων κατά την περίοδο μελέτης.

Μέθοδος: Αναδρομική ανασκόπηση ασθενών με διάγνωση CBCL κατά το χρονικό διάστημα 2009-2021 στο Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός που αποτελεί κέντρο αναφοράς για τα δερματικά λεμφώματα στην Αττική.

Αποτελέσματα: Συνολικά καταγράφηκαν 210 νέες διαγνώσεις δερματικών Β λεμφωμάτων εκ των οποίων 101 εντοπίστηκαν σε άνδρες και 109 σε γυναίκες. Η συνολική επίπτωση υπολογίστηκε σε 0.4 νέες περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμού ανά έτος. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 61 έτη. Το πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου ήταν ο πιο συχνός υπότυπος. Οι δείκτες επίπτωσης παρουσίασαν σταδιακή ανοδική πορεία κατά την περίοδο μελέτης.

Σύγκρουση συμφερόντων: Καμμία



Συμπέρασμα: Η ετήσια επίπτωση των πρωτοπαθών δερματικών Β λεμφωμάτων στην Ελλάδα ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με άλλες χώρες σε Ευρώπη και Αμερική. Η αυξητική τάση νέων διαγνώσεων καθώς και των δεικτών επίπτωσης για τα συγκεκριμένα λεμφώματα μπορεί να οφείλεται στη πρόοδο στη διαγνωστική πρακτική που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια, καθώς και στην καλύτερη κατανόηση αυτών των σπάνιων κλινικών οντοτήτων.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Πρωτοπαθή δερματικά Β κυτταρικά λεμφώματα, επιδημιολογία, επίπτωση

ABSTRACT

Background: Primary cutaneous B-cell lymphomas (CBCLs) are a heterogenous group of non-Hodgkin lymphomas arising from B lymphocytes with limited epidemiological data worldwide. **Objectives:** The aim of this study was to describe the disease characteristics and estimate annual incidence rates and temporal trends of CBCLs during the study period.

Methods: This is a retrospective review analysis of patients diagnosed with CBCL from 2009 to 2021 at Hemopathology Department, Evangelismos Hospital, the major hemopathology referral center for cutaneous lymphomas in Attica.

Results: In total 210 new CBCL diagnoses were recorded including 101 males and 109 females. The overall crude incidence rate was 0.4 new cases per 100,000 person-years. The median age at diagnosis was 61 years. Among the CBCL subtypes, primary cutaneous follicle centre lymphoma (PCFCL) was the most prevalent. A steady increase of incidence rates during the study period was detected.

Conclusions: The annual CBCL incidence rates in Greece were higher than those reported in other countries from Europe and America. Increasing diagnoses and incidence rates of this type of lymphoma may reflect advances in diagnostic practices, as well as a better understanding of these rare clinical entities.

KEYWORDS: Primary cutaneous B-cell lymphomas, epidemiology, incidence

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα αποτελούν μια σπάνια ετερογενή ομάδα non-Hodgkin εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων, το 20-25% των οποίων προέρχονται από τα Β-λεμφοκύτταρα.¹ Σύμφωνα με την 2005 ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) τα πρωτοπαθή δερματικά Β-κυτταρικά λεμφώματα (CBCLs) ταξινομούνται σε 3 υποτύπους: το πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου, το πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα οριακής ζώνης και το πρωτοπαθές δερματικό διάχυτο Β-κυτταρικό λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων, τύπου άκρου ποδός.² Η επίπτωση των Δερματικών Β λεμφωμάτων υπολογίζεται σε 3.1 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού.³ Η διάγνωση και η ταξινόμηση ενός CBCL

προϋποθέτει την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση του βιοπτικού υλικού.⁴

Λόγω της σπανιότητας των δερματικών λεμφωμάτων, οι επιδημιολογικές βιβλιογραφικές αναφορές είναι ελάχιστες. Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής επιδημιολογικής μελέτης των πρωτοπαθών δερματικών Β-κυτταρικών λεμφωμάτων στην Ελλάδα.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι διαγνώσεις των πρωτοπαθών δερματικών Β λεμφωμάτων από την 01η Ιανουαρίου 2009 έως την 31η Δεκεμβρίου 2021 αναζητήθηκαν ηλεκτρονικά και συλλέχθηκαν από το Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός που αποτελεί κέντρο αναφοράς για τα δερματικά λεμφώματα στην Αττική.

Τα δεδομένα ελέγχθηκαν και οι διπλές καταγραφές διαγράφηκαν. Δευτεροπαθή δερματικά λεμφώματα προερχόμενα από άλλο όργανο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Για το σύνολο των ασθενών καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με τον τύπο του Β-λεμφώματος, την ηλικία διάγνωσης, το φύλο και την ημερομηνία πρώτης διάγνωσης. Για τη εκτίμηση των δεικτών επίπτωσης, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς εκτός Αττικής (6.6% του δείγματος).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με STATA SE, έκδοση 13.0 (StataCorp). Ο υπολογισμός των δεικτών επίπτωσης βασίστηκε στον αριθμό των μόνιμων κατοίκων Αττικής την 1^η Ιανουαρίου κάθε έτους, που παραχωρήθηκε από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ) κατόπιν αιτήματος. Η τιμή p -value<0.05 χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της στατιστικής σημαντικότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά δεδομένα των νέων διαγνώσεων CBCL ανά ιστολογικό τύπο κατά την περίοδο 2009-2021 παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά κατα-

γράφηκαν 210 ασθενείς με πρωτοπαθές δερματικό Β-κυτταρικό λέμφωμα. Το πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου (primary cutaneous follicle centre lymphoma-PCFCL) ήταν ο πιο συχνός υπότυπος, με 99 νέες διαγνώσεις (47.1% του συνόλου του δείγματος). Το δεύτερο συχνότερο Β-λέμφωμα ήταν το πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα οριακής ζώνης (primary cutaneous marginal zone lymphoma-PCMZL).

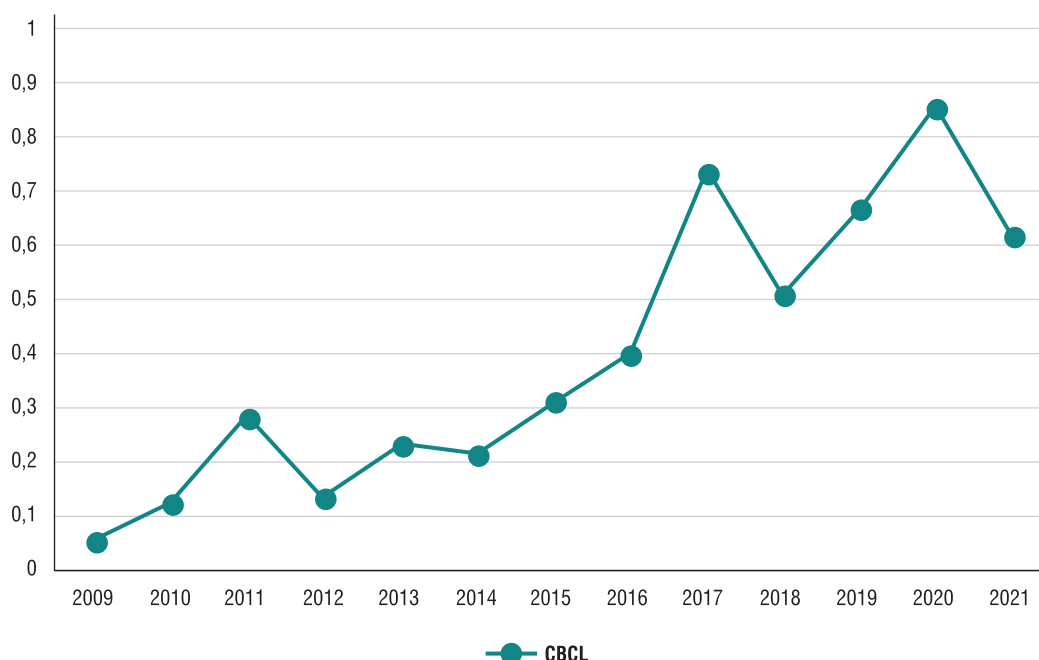
Ο δείκτης επίπτωσης για τα Β-λεμφώματα υπολογίστηκε σε 0.4 νέες περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμού ανά έτος και βρέθηκε να είναι ίδιος στους άνδρες και στις γυναίκες. Οι περισσότεροι ασθενείς με δερματικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου (PCFCL) ήταν άντρες (αναλογία ανδρών:γυναικών=1.33) ενώ το λέμφωμα οριακής ζώνης ήταν συνηθέστερο στις γυναίκες (αναλογία ανδρών:γυναικών=0.78). Οι άλλες περιπτώσεις CBCL περιελάμβαναν 18 περιστατικά πρωτοπαθούς δερματικού διάχυτου Β-κυτταρικού λεμφώματος εκ μεγάλων κυττάρων, άκρου ποδός (PCDLBCL, LT) και έναν ασθενή με Epstein-Barr Virus EBV (+) βλεννογονοδερματικό έλκος. Η πλειοψηφία των ασθενών με PCDLBCL, LT ήταν θηλυκού γένους με αναλογία ανδρών:γυναικών 0.28 (4:14).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Δημογραφικά δεδομένα των νέων διαγνώσεων πρωτοπαθών δερματικών Β λεμφωμάτων

	Σύνολο n (%)	Διάμεση ηλικία διάγνωσης (Q1-Q3)	Άνδρες n (%), διάμεση ηλικία διάγνωσης (Q1-Q3)	Γυναίκες n (%), διάμεση ηλικία διάγνωσης (Q1-Q3)
Δερματικά Β-κυτταρικά Λεμφώματα CBCLs	210 (17.6%)	61(47,73)	101 (48.1%) 55 (44,68)*	109 (51.9%) 64 (54, 75)
Πρωτοπαθές δερματικό Β-κυτταρικό λέμφωμα οριακής ζώνης (PCMZL)	91 (7.6%)	59 (44,72)	40 (44.0%) 52.5 (40, 65.5)*	51 (56.0%) 64 (50, 75)
Πρωτοπαθές δερματικό Β-κυτταρικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου (PCFCL)	99 (8.3%)	58 (47,69)	56 (56.6%) 55 (43.5, 68.5)	42 (43.4%) 60 (52, 70)
Πρωτοπαθές δερματικό διάχυτο Β-κυτταρικό λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων, άκρου ποδός (PCDLBCL, LT)	18 (1.5%)	78(70,82)	4 (22.2%) 77 (67, 80.5)	14 (77.8%) 78 (70,88)
EBV+ βλεννογονοδερματικό έλκος	1 (0.1%)	60	1 (100%) 60	
EBV+ DLBCL- NOS	1 (0.1%)	75		1 (100%) 75

PCMZL: Primary cutaneous marginal zone B cell lymphoma, PCFCL: Primary cutaneous follicle center lymphoma, PCDLBCL, LT: Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type, EBV + Epstein-Barr virus, NOS: not otherwise specified

* p <0.05 (Mann Whitney U test): whether age at diagnosis (dependent variable) significantly differs between males and females (independent variable)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 | Μεταβολές στους δείκτες επίπτωσης (περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού) των CBCL στην Αθήνα και την ευρύτερη περιοχή της Αττικής από το 2009 έως το 2021.

Η διάμεση ηλικία διάγνωσης (Q1,Q3) ήταν τα 61 (47,73) έτη και διέφερε σημαντικά μεταξύ ανδρών (55 έτη) και γυναικών (64 έτη). Οι ασθενείς με PCMZL και PCFCL διαγιγνώσκονταν σε νεότερη ηλικία [διάμεση ηλικία τα 59 (44, 72) και 58 (47,69) έτη, αντίστοιχα] σε σχέση με τους ασθενείς με PCDLBLC, LT [διάμεση ηλικία 78 (70, 82) έτη]. Οι γυναίκες με PCMZL διαγιγνώ-

σκονταν σε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη ηλικία (64 έτη) σε σχέση με τους άντρες (52.5 έτη). Όπως αναφέρεται και στη διεθνή βιβλιογραφία, οι διαγνώσεις και ο δείκτης επίπτωσης των CBCL αυξάνονταν με την ηλικία, με τις μεγαλύτερες τιμές να ανευρίσκονται στην ηλικιακή ομάδα 70-79 έτη.

Το Διάγραμμα 1 απεικονίζει τη χρονική τάση των

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Δείκτες επίπτωσης των CBCL στην Αττική, Ελλάδα, κατά την περίοδο 2009 έως 2021, συνολικά, ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο

	Περιπτώσεις CBCL ανά 100,000 πληθυσμού, Νο.					
	Περίοδος μελέτης 2009-2021	2009-2011	2012-2014	2015-2017	2018-2019	2020-2021
CBCL						
Συνολική επίπτωση						
Crude	0.4	0.2	0.2	0.5	0.6	0.8
Age-adjusted	0.3	0.1	0.2	0.3	0.4	0.6
Ηλικία, έτη						
0-49	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.5
50-59	0.6	0.3	0.5	0.7	0.8	0.9
60-69	0.8	0.3	0.3	0.9	1.3	1.2
70-79	0.9	0.2	0.3	1.1	1.8	1.6
≥80	0.8	0.2	0.3	1.6	1.1	0.6
Φύλο						
Άνδρες	0.4	0.2	0.2	0.5	0.6	0.8
Γυναίκες	0.4	0.1	0.2	0.5	0.6	0.7

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Ετήσιες ποσοστιαίες μεταβολές (APC) στους δείκτες επίπτωσης των CBCL στην Αθήνα και στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής συνολικά, ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα. (2009-2021)

Annual Percent Change (APC)		
	APC (95%CI)	First Joinpoint Year (95%CI)
CBCL		
Συνολικά, και στα δύο φύλα	17.2* (10.4 to 24.5)	
Φύλο		
Άνδρες	16.0* (7.5 to 25.2)	
Γυναίκες	16.8* (9.2 to 25.0)	
Ηλικία, έτη		
0-49	17.6* (9.1 to 26.7)	
50-59	9.9* (1.6 to 18.9)	
60-69	15.4* (8.2 to 23.2)	
70-79	25.1* (12.8 to 38.8)	2019 (2017 to 2019)
	-17.5 (-57.4 to 59.7)	
≥80	38.1* (14.2 to 66.9)	2017 (2016 to 2018)
	-29.7* (-49.2 to -2.7)	

CBCL: Cutaneous B-cell lymphoma. Trend analysis was performed using the Joinpoint Regression Program (version 4.9.1.0) provided by the NCI

*significantly different from 0 ($p < 0.05$)

νέων διαγνώσεων στην Αττική κατά την περίοδο μελέτης. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, ο ετήσιος δείκτης επίπτωσης των CBCL παρουσίαζε σταθερή αυξητική τάση από 0.2 διάγνωση ανά 100,000 πληθυσμού το διάστημα 2009-2014 σε 0.5 τα έτη 2015-2017 και σε 0.8 ανά 100,000 πληθυσμού το διάστημα 2020-2021. Η ανοδική πορεία των νέων διαγνώσεων επιβεβαιώνεται και από την ανάλυση Joinpoint, με μόνες εξαιρέσεις τις ηλικίες 70-79 όπου παρατηρήθηκε αλλαγή στην τάση το έτος 2019, και την ηλικιακή ομάδα ³80 όπου τα ποσοστά νέων διαγνώσεων μειώθηκαν μετά το 2017 (Πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βασιζόμενοι στις ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές διαγνώσεις που αναδρομικά συλλέχθηκαν από το μεγαλύτερο αιμοπαθολογοανατομικό τμήμα για δερματικά λεμφώματα στην Αττική για τη χρονική περίοδο 2009-2021, υπολογίσαμε τις συχνότητες των διάφορων τύπων CBCL, τους ετήσιους δείκτες επίπτωσης και την τάση τους κατά την περίοδο μελέτης.

Η ετήσια επίπτωση για τα CBCL συνολικά βρέθηκε να είναι 0.4 νέες διαγνώσεις ανά 100,000 πληθυσμού

χωρίς διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Μια παρόμοια Αμερικανική μελέτη από τον Bradford και τους συνεργάτες, υπολόγισαν τον δείκτη επίπτωσης των CBCL σε 0.31/100,000 πληθυσμού-έτος.³ Στην Ευρώπη οι αναφορές σχετικά με την επιδημιολογία των Β λεμφωμάτων είναι περιορισμένες. Ο δείκτης επίπτωσής τους υπολογίστηκε σε 0.3/100,000 πληθυσμού/έτος σε έρευνα από την Ιταλία.⁵ Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνών σχετικά με το ποιος τύπος εκ των CBCL είναι επικρατέστερος. Στην μελέτη μας βρέθηκε μια μικρή υπεροχή του δερματικού λεμφώματος βλαστικού κέντρου όπως και σε άλλες μελέτες από Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.^{1,3,6,7}

Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 61 έτη, παρόμοια με άλλες ευρωπαϊκές μελέτες σε Ιταλία (65 έτη) και Αυστρία (57.9 έτη) από Ευρώπη.^{5,8} Οι δείκτες επίπτωσης αυξάνονται με την ηλικία και κορυφώνονται στην ηλικιακή ομάδα των 70-79 ετών (0.9 νέες διαγνώσεις ανά 100,000 πληθυσμού ανά έτος), υποδηλώνοντας αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στους ηλικιωμένους. Η γήρανση και η σχετιζόμενη με την προχωρημένη ηλικία δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος πιθανόν να εμπλέκονται αιτιολογικά στη ανάπτυξη δερματικών Β λεμφωμάτων σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.⁹



Μια σταδιακή αυξανόμενη τάση νέων διαγνώσεων CBCL διαπιστώθηκε κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης (2009-2021). Ο Dobos και οι συνεργάτες σε μια παρόμοια επιδημιολογική μελέτη στη Γαλλία κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα καθώς οι νέες περιπτώσεις CBCL αυξήθηκαν από 515 κατά την χρονική περίοδο 2005-2009, σε 738 κατά τα έτη 2010-2014 και σε 1013 κατά τη χρονική περίοδο 2015-2019.¹⁰ Στις ΗΠΑ μια τέτοια αυξανόμενη τάση παρατηρήθηκε από το 1992 έως το 2003 με περισσότερες διαγνώσεις να σημειώνονται το διάστημα 2001-2003.³ Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν μερικώς να εξηγηθούν από τη συνολική αυξανόμενη επίπτωση των NHL παγκοσμίως.¹¹ Επιπρόσθετα, τα τελευταία έτη μεγάλη πρόοδος έχει σημειωθεί στη διάγνωση και ταξινόμηση αυτών των κλινικών οντοτήτων. Η διαγνωστική επάρκεια των δερματολόγων και των παθολογοανατόμων με σημαντικές βελτιώσεις

στην μοριακή διάγνωση και την ανοσοϊστοχημεία πιθανόν να έχει οδηγήσει σε πρόωπη διάγνωση των συγκεκριμένων λεμφωμάτων.^{4,12} Παράλληλα, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης πιθανόν να συμβάλλει στην αυξανόμενη επίπτωση των CBCL. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αύξηση σε νέες διαγνώσεις δεν επηρεάστηκε από την έλευση της COVID-19 πανδημίας καθώς η ανοδική πορεία συνεχίστηκε και κατά τα έτη 2020-2021.

Η απουσία ενός εθνικού συστήματος καταγραφής των περιστατικών δερματικών λεμφωμάτων στην Ελλάδα και η αδυναμία να γενικεύσουμε τα αποτελέσματα αποτελούν μέγιστους περιορισμούς της παρούσας μελέτης. Παρόλα αυτά, αυτή είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη δερματικών λεμφωμάτων στην Ελλάδα επιτρέποντας την παρακολούθηση αυτών των νοσημάτων και τη σύγκριση με επιδημιολογικές μελέτες από άλλες χώρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
3. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5064-73. Lee MW; Korean Dermatopathology Research Group.
4. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020 Aug 20.
5. Maurelli M, Tessari G, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Incidence and ten-year follow-up of primary cutaneous lymphomas: a single-centre cohort study. *Eur J Dermatol*. 2018 Feb 1;28(1):44-49.
6. Jenni D, Karpova MB, Seifert B et al. Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2011 May;164(5):1071-7.
7. Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Wechsler J, Bagot M. Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas: data from a single-centre study of 203 patients. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1206-7.
8. Eder J, Kern A, Moser J, Kitzwögerer M, Sedivy R, Trautinger F. Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria: retrospective data from a dermatology referral centre between 2006 and 2013. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Aug;29(8):1517-23.
9. Mancuso S, Carlisi M, Santoro M, Napolitano M, Raso S, Siragusa S. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immun Ageing*. 2018 Sep 21;15:22.
10. Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol*. 2021 Jun;184(6):1059-1067.
11. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019 May;30(5):489-499.
12. Zhang Y, LeWitt TM, Louissaint A Jr, Guittart J, Zhou XA, Choi J. Disease-Defining Molecular Features of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: Implications for Classification and Treatment. *J Invest Dermatol*. 2023 Feb;143(2):189-196.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Στέλλα Καλλιάρη

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης
1η Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός
Ι. Δραγούμη 5, 16 121, Καισαριανή, Αθήνα, Ελλάδα
stella.kal@windowslive.com

the skin pharmacist

YOUR SKIN SOLUTIONS

SENSITIVE SKIN

anti-redness cream



the skin pharmacist

DAILY SOLUTIONS
SENSITIVE SKIN

anti-redness cream



Soothing and hydrating cream for sensitive skin with redness.

Crème apaisante et hydratante pour peaux sensibles avec rougeur.

50 mL e

Καταπραϋντική και ενυδατική κρέμα για το ευαίσθητο δέρμα με τάση ερυθρότητας. Κατάλληλη για δέρματα με ροδόχρους νόσο.

95% Μειώνεται η αίσθηση τραβήγματος.**

75% Το ερεθισμένο δέρμα καταπραϋνείται.*

* % Συμμετεχόντων. Κλινική αξιολόγηση σε 20 άτομα ηλικίας 25-50 ετών με ευαίσθητη επιδερμίδα και ροδόχρους νόσο. Εφαρμογή 2 φορές την ημέρα.

** % Συμμετεχόντων. Αυτοαξιολόγηση σε 20 άτομα ηλικίας 25-50 ετών με ευαίσθητη επιδερμίδα και ροδόχρους νόσο. Εφαρμογή 2 φορές την ημέρα.

παιδιατρική ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης
Ανδρέας Κατσάμπας
Αλέξανδρος Στρατηγός
Γεώργιος Χρούσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

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

€80



ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

Δερματολογική Ογκολογία

ISBN: 960-399-354-9

Σελ. 772



€100

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξορμήματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φωτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοϊστοχημία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνοι Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδας • Συμπτωματολογικές Υπερκερατώσεις • Κερατοακάνθωμα • Όγκοι εξ Ενοπλάσματος • Ξανθελόματα • Πολυκεντρική Διχτυοειδής Εκτίναξη • Νευροϊνωμάτωση • Τενοντοεπιπληκτίτιδες • Υμενικές Κύστεις, Ορογόνοι θύλακοι, Γάγγλια, Οζίδια/Τόφοι • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρο του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αυξητικοί Παράγοντες • Νέοτερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφοπρωτοπαθών Εξορμημάτων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλατίδα • Σύνδρομο Sezary • Σπαγγειώδης Μυκηρίωση • Λιγνερχανώσεως • Όγκοι των Εξορμημάτων Δέρματος • Μεταγχευματικό Ξηρόδερμα • Αιμαγγείωματα και Αγγειακές Διαστάσεις Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Το Πόλυμο Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμολύσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μεταγχευματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO₂ και ND: YAG Laser • Προ-

φύλαξης στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα και Δινητικά Παρανεοπλασματικά Δερματικά Εκδηλώσεις • Δερματομυοσίτιδα-Πολυμυοσίτιδα: Ό,τι Νέότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδας • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τριχόπου της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης - Καρκίνου του Έξω Οτός - Καρκίνου του Χειλίου • Ο Καρκίνος της Παρείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκογόνοι Σχηματισμοί των Μολακών Μορίων των Άνω Άκρων • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρενος - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεος • Ρινώμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γίγαντιοι Μελαγγειωματικοί Σπύλοι • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χώρας • Μασχαλιαίος Λεμφαδενικός Καθαρισμός • Λαγονητροφιβρωτική Λεμφοδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοειδών, των Προσχόντων Δερματοϊνδορριζοειδών και των Σαρκοματικών των Μολακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.

βιβλιοπωλείο

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



BROKEN HILL
Publishers Ltd

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες

Βιβλιοπωλείο Επιστημών

Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,

Fax.: 210 7759 141

e-mail: info@inbooks.gr

site: www.inbooks.gr



Νόσος Αδαμαντιαδη-Behçet – Παρουσίαση περιστατικού με σημαντική προσβολή του δέρματος

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

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

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

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

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

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet αποτελεί μια σπάνια, πολυσυστηματική, χρόνια υποτροπιάζουσα αγγειίτιδα. Η κλινική πορεία χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις με ετερογενείς κλινικές εκδηλώσεις. Η διάγνωση στηρίζεται στα κριτήρια International Criteria for Behçet Disease (ICBD), τα οποία είναι ειδικά, έχουν υψηλή ευαισθησία και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: διπολική άφθωση (στοματικού και γεννητικού βλεννογόνου), οφθαλμικές βλάβες, δερματικό εξάνθημα, νευρολογικές διαταραχές, αγγειακές εκδηλώσεις, καθώς και θετικό τεστ παθεργίας. Ασθενείς με συνολικό σκορ πάνω από 3 έχουν πιθανή, ενώ πάνω από 4, επιβεβαιωμένη νόσο Behçet. Σας παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός 66χρονου άντρα με τυπική δερματική προσβολή. Αναλύονται οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τις βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Νόσος Αδαμαντιάδη Behçet, διαγνωστικά κριτήρια, στοματική άφθωση, γεννητική άφθωση, δερματικό εξάνθημα

ABSTRACT

Behçet's disease is a systemic, rare, chronic-recurrent vasculitis with a multisystemic involvement. The clinical course usually follows a relapsing-remitting course with heterogenous manifestations. The diagnosis is based on the International Criteria for Behçet Disease, which are specific and sensitive for Behçet and considered to be the gold standard criteria for the diagnosis of this challenging disease and include the following: oral aphthosis, genital aphthosis, ocular lesions, skin lesions, neurological manifestations, vascular manifestations and positiv pathergy test (PPP). Patients with a score of 3 are considered probable for BD, whereas a score of equal or above 4 indicates a definitive diagnosis of BD. We present the case of a 66-year-old man with typical skin involvement. A review of disposable therapies for mucocutaneous involvement is analyzed.

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



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιαδη-Behcet (ΣΑΒ) αποτελεί μία σπάνια χρόνια υποτροπιάζουσα συστηματική αγγειίτιδα, με ετερογενή κλινική εικόνα, που τα τελευταία χρόνια συζητείται η αυτοφλεγμονώδης φύση της.¹ Στην αναθεωρημένη ταξινόμηση των αγγειϊτιδων Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, το ΣΑΒ συμπεριλαμβάνεται στην κατηγορία των «μεταβλητών αγγειακών νοσημάτων» (“variable vessel disease”).² Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι τα υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη του στοματικού βλεννογόνου και της περιγεννητικής περιοχής. Ενίοτε εκδηλώνεται με συμπτωματολογία που συνεπάγεται από την προσβολή των αρθρώσεων, των οφθαλμών, των αγγείων, του νευρικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Για τη διάγνωση χρησιμοποιούνται ως gold standard τα International Criteria for Behcet Disease (ICBD) (Πίνακας 1). Σε ασθενείς με σκορ κάτω του 3 αποκλείεται η νόσος, σε ασθενείς με σκορ 3 θεωρείται πιθανή, ενώ σε ασθενείς με σκορ ίσο ή άνω του 4 επιβεβαιώνεται.

Το ΣΑΒ καταγράφεται σε όλον τον κόσμο, όμως ο επιπολασμός της είναι ιδιαίτερα υψηλός στις χώρες της Μέσης και Άπω Ανατολής, καθώς και στη Μεσόγειο.¹ Στην Τουρκία σημειώνεται ο υψηλότερος επιπολασμός.³

Παρατηρείται και στα δύο φύλα, με την υπεροχή του ενός ή του άλλου σύμφωνα με την γεωγραφική περιοχή. Η μέση ηλικία είναι 45-49 ετών, αλλά περιγράφεται και στον παιδιατρικό πληθυσμό,⁴ και σε μεγαλύτερες ηλικίες.⁵ Στην Ελλάδα, η μεγαλύτερη κλινική και δημογραφική μελέτη που δημοσιεύθηκε αφορά στοιχεία που συλλέχθηκαν στην Αθήνα, όπου η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 1.8:1 και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 42-45 ετών.⁶ Τόσο από παλιότερες (6), όσο και από πρόσφατες μελέτες,⁷ φαίνεται ότι στην Ελλάδα, η κλινική εικόνα των ασθενών με ΣΑΒ, τη στιγμή της

διάγνωσης και ιδιαίτερα στις υποτροπές, έχει ως κύρια εκδήλωση την άφθωση και τη ψευδοθυλακίτιδα.

Μια ισχυρή συσχέτιση με το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA –B51/5 έχει πλέον αποδειχθεί, κυρίως σε Ιάπωνες, Κορεάτες και Τούρκους, όπως και σε άλλους κατοίκους της Μέσης Ανατολής.⁸ Στην μελέτη που αφορά τον ελλαδικό χώρο, το HLA-B5 βρέθηκε σε 77% των ασθενών. Η θετικότητα του αποτελεί αρνητικός προγνωστικός δείκτης για τους περισσότερους ασθενείς, ιδιαίτερα όταν η νόσος εκδηλώνεται αρχικά χωρίς στοιχεία αγγειϊτιδας.^{6,7}

Σας παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενή με τυπικές δερματικές εκδηλώσεις και συζητάμε την θεραπευτική αντιμετώπιση τους.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρεν ασθενής ηλικίας 66 ετών εισήχθη στην Β' Παθολογική Κλινική του Α.Π.Θ. -Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο για περαιτέρω διερεύνηση εμπυρέτου, μονοαρθρίτιδας της δεξιάς ποδοκνημικής άρθρωσης και αναιμίας. Η κλινική εικόνα έδειξε την παρουσία επώδυνης αφθώδους στοματίτιδας με πολλαπλά έλκη στόματος (Εικόνα 1), παρουσία ελκών γεννητικών οργάνων (Εικόνα 2) και ψευδοθυλακίτιδας προσώπου (Εικόνα 3). Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται ορθόχρωμη, ορθοκυταρική αναιμία (αιμοσφαιρίνη 8,5 g/d) και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CPR=197, ΤΚΕ>140). Η αρνητική προκαλσιτονίνη και οι αρνητικές καλλιέργειες αίματος και ούρων απομάκρυναν την πιθανότητα ενός λοιμώδους νοσήματος. Ο ιολογικός έλεγχος για HSV, CMV, EBV ήταν αρνητικός, καθώς και ο ανοσολογικός έλεγχος (ANA, APCA, Anti-Ena, Jo-1, La, Ro, Scl-70, CCP-S). Στον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (SGPT=49, γGT=144). Στα πλαίσια της διερεύνησης της αναιμίας εστάλει έλεγχος φερριτίνης, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, η υψηλή τιμή της φερριτίνης αποδόθηκε στα πλαίσια της οξείας φλεγμονής.

Διενεργήθηκε ολοσωματική αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό, όπου διαπιστώθηκε πάχυνση του τοιχώματος της έλικας του τελικού ειλεού και του άνω ειλεού (μήκος προσβεβλημένου ειλεού), καθώς και μία ανευρυσματική διάταση της ανιούσης θωρακικής αορτής. Η υπόλοιπη διερεύνηση του γαστρεντερικού συστήματος (γαστρο- και κολονοσκόπηση), ανέδειξαν την εικόνα ατροφικής γαστρίτιδας θόλου και γαστρίτιδα σώματος, χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα, με αρνητικές ιστοπαθολογικές εξετάσεις από τις ληφθείσες βιοψίες. Στην βυθοσκόπηση απουσίαζαν παθολογικά ευρήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Τα International Criteria for Behcet Disease κριτήρια για τη νόσο Behcet

Σημεία και συμπτώματα	Βαθμοί
Οφθαλμικές βλάβες	2
Γεννητική άφθωση	2
Στοματική άφθωση	2
Δερματικές βλάβες	1
Νευρολογικές εκδηλώσεις	1
Αγγειακές εκδηλώσεις	1
Θετική δοκιμασία παθέρειας	1



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Πολλαπλές επώδυνες εξελκώσεις ποικίλου μεγέθους (Από 6 έως 14 mm).



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Εξελκώσεις, διαβρώσεις και φυσαλίδες στο όσχεο.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Μονόπλευρο φλυκταινώδες εξάνθημα προσώπου.



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



ΕΙΚΟΝΑ 5 | Ίαση του εξανθήματος του οσχέου.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω δεδομένα και με βάση τα ICBD κριτήρια, τέθηκε η διάγνωση της νόσου Αδαμαντιάδη-Behcet, καθώς η συνολική ICBD βαθμολογία ήταν 6 (στοματικά και γεννητικά έλκη, ψευδοθυλακίτιδα προσώπου, ανευρυσματική διάταση της ανιούσης θωρακικής αορτής). Ο συνδυασμός της κολχικίνης 1mg ημερησίως με τα συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (30mg πρεζολόνη / ημερησίως) έφεραν ταχεία και σημαντική κλινικοεργαστηριακή βελτίωση, ιδιαίτερα της δερματικής προσβολής (Εικόνες 4, 5 και 6), με πτώση των δεικτών της φλεγμονής και απυρρεξία του ασθενούς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet αποτελεί διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, λόγω της έλλειψης παθολογικών κλινικής ή εργαστηριακής δοκιμασίας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η αναιμία, η λευκοκυττάρωση και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, είναι συνήθως μη ειδικές. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν καθορίζονται σύμφωνα με το όργανο που έχει προσβληθεί, ενώ συμπεριλαμβάνουν ακτινογραφίες και αρθροσκόπηση, CT-scan για την εκτίμηση της αιμορραγίας, της θρόμβωσης και της ισχαιμίας, αγγειογραφία για τα ανευρύσματα και



ΕΙΚΟΝΑ 6 | Πλήρης ύφεση της ψευδοθυλακίτιδας προσώπου.

οσφυονωτιαία παρακέντηση για την εκτίμηση της πιθανής μηνιγγίτιδας. Κατ' επέκταση, όταν η προσβολή είναι πολυσυστηματική και ιδιαίτερα όταν υπάρχει αρθρίτιδα, συνιστάται ο αποκλεισμός άλλων συστηματικών νοσημάτων, όπως τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η αντιδραστική αρθρίτιδα.

Όταν στην κλινική εικόνα κυριαρχεί η προσβολή των βλεννογόνων, είτε η μονοπολική, είτε η διπολική άφθωση, είναι απαραίτητη η διαφορική διάγνωση από μία ενδεχόμενη ερπητική λοίμωξη, αλλά και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους, όπως η σύφιλη. Για τους παραπάνω λόγους δημιουργήθηκαν τα κριτήρια ICBD, τα οποία αποτελούν το πλέον ειδικό και ευαίσθητο εργαλείο για την κλινική πράξη.

Ο μη ειδικός χαρακτήρας της αρθρίτιδας πολλές φορές καθυστερεί τη διάγνωση.⁹

Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, η παρουσία της διπολικής άφθωσης και της ψευδοθυλακίτιδας υπήρξαν καθοριστικά για τη διάγνωση. Όταν απουσιάζουν, οι μη ειδικές οφθαλμικές, καρδιαγγειακές, μυοσκελετικές, νευρολογικές και γαστρεντερικές εκδηλώσεις, περιπλέκουν και καθιστούν ακόμα πιο δύ-

σκολη την τεκμηρίωσης της διάγνωσης. Τα στοματικά αφθώδη έλκη είναι συνήθως τρία ή λιγότερα σε αριθμό, με διάμετρο από 1 έως 5 χιλιοστά. Η οπίσθια ραγοειδίτιδα, η πρόσθια ραγοειδίτιδα και η πανραγοειδίτιδα είναι συχνές οφθαλμολογικές εκδηλώσεις της νόσου. Ακολουθεί κατά σειρά φθίνουσας συχνότητας η προσβολή των γεννητικών οργάνων, με επώδυνα έλκη του αιδοίου, του πέους και του οσχέου. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά λιγότερα συχνά είναι το οσφυϊκό άλγος, η προσβολή των αρθρώσεων με συννηθέστερη τη μη διαβρωτική και μη συμμετρική ολιγοαρθρίτιδα, καθώς και ποικίλα δερματικά εξανθήματα, όπου συμπεριλαμβάνονται το οζώδες ερύθημα, η ψευδοθυλακίτιδα, το σύνδρομο Sweet, βλάβες τύπου γαγγραινώδους πυοδέρματος, ψηλαφητή πορφύρα και νεκρωτική αγγειίτιδα. Στις γαστρεντερικές διαταραχές συμπεριλαμβάνονται η διάρροια, η ναυτία, η ορθορραγία και γενικότερα αιμορραγία του κατωτέρου πεπτικού συστήματος, έλκη στην ειλεοτυφλική συμβολή καθώς και αφθώδη έλκη σε όλη την έκταση του πεπτικού συστήματος. Στις νευρολογικές διαταραχές, οι επιληπτικές κρίσεις είναι οι πιο συχνές, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, καλοήγησ ενδοκρανιακή υπέρταση, παραλύσεις κρανιακών νεύρων, βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους, πυραμιδικές και εξωπυραμιδικές βλάβες, καθώς και ψύχωση. Στις καρδιαγγειακές βλάβες συμπεριλαμβάνονται ανευρύσματα, αποφράξεις αρτηριών, φλεβική θρόμβωση, κίρσοι και αιμόπτυση από ανευρύσματα της πνευμονικής αρτηρίας, αγγειίτιδα των στεφανιαίων αγγείων, μυοκαρδίτιδα, στεφανιαία αρτηρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και βαλβιδοπάθεια.

Η συσχέτιση της νόσου με την γονιδιακή έκφραση καλά μελετημένων περιοχών HLA είναι αποδεδειγμένη και γνωστή ως σχετιζόμενη με την εθνικότητα. Σε κάποιες μελέτες προσδιορίζονται τα αντιγόνα HLA-B5, HLA-B51 και HLA-B27. Εξαιτίας όμως της χαμηλής ειδικότητας και του ετερογενή επιπολασμού μεταξύ των διαφορετικών εθνικοτήτων, κανένα από αυτά δεν συμπεριλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια.

Παραμένουν άγνωστοι οι παράγοντες που καθορίζουν τις κλινικές εκδηλώσεις, την βαρύτητά τους και τη συνολική τους προγνωστική αξία σε κάθε ασθενή. Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι το άρρεν φύλο, η εκδήλωση της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία και οι δερματικές εκδηλώσεις (κυρίως η ψευδοθυλακίτιδα και το

οζώδες ερύθημα), σχετίζονται με βαρύτερη νόσο.¹⁰ Αντίστοιχα, φαίνεται ότι η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος είναι συχνότερη στους άντρες με Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) ≥ 2 , TKE $\geq 15\text{mm/ώρα}$, CRP >10 , Hb <13 και IL6 $>7\text{pg/ml}$.¹¹

Όταν η δερματική νόσος έχει περιορισμένη έκταση, συνήθως η τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή σκευάσματα σουκραλφάτης επαρκεί. Το σιρόπι φαινοτοίνης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό από την τριαμκινολόνη,¹² ενώ η τοπική χρήση της κυκλοσπορίνης άφησε ανεπηρέαστα τα στοματικά έλκη.¹³ Όταν η βλεννογονοδερματική προσβολή είναι σημαντική, ενδείκνυται η συστηματική θεραπεία με κολχικίνη, δαψόνη, θαλιδομίδη, μεθοτρεξάτη, πρεδνιζόνη, αζαθειοπρίνη, ετανερσέπτη, ρεμπαμπίδη ή ιντερφερόνη-α.^{14,15} Η απρεμιλάστη έχει πάρει ένδειξη για τη θεραπεία των ελκών του στοματικού βλεννογόνου το 2019.¹⁶

Το δερματικό εξάνθημα του ασθενή που παρουσιάζεται ανταποκρίθηκε άμεσα στην αρχική χορήγηση της κολχικίνης, ενώ η συμπτωματολογία βελτιώθηκε συνολικά όταν προστέθηκαν τα κορτικοστεροειδή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΒ εξατομικεύεται, σύμφωνα με την κυρίαρχη συμπτωματολογία του κάθε ασθενούς, καθότι υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές. Ως εκ τούτου, για τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπισή του είναι απαραίτητη η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων και ειδικών. Η τελευταία αναθεώρηση των συστάσεων για την θεραπεία του ΣΑΒ έγινε το 2018 από την Ευρωπαϊκή Ένωση EULAR (European League Against Rheumatism),¹⁷ ενώ για τις δερματικές εκδηλώσεις και την προσβολή των αρθρώσεων η τελευταία συστηματική ανασκόπηση και αναθεώρηση δημοσιεύθηκε το 2019.¹⁵ Παρατηρητικές μελέτες έδειξαν ότι μερικοί ασθενείς επωφελούνται από την χορήγηση του mycophenolate mofetil,¹⁸ της αζιθρομυκίνης¹⁹ και του anakinra,²⁰ ενώ το tocilizumab προκάλεσε μια παράδοξη αύξηση των βλεννογονοδερματικών βλαβών.²¹ Παρότι για την κολχικίνη τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα,¹⁵ στην καθημερινή κλινική πράξη αποδεικνύεται αποτελεσματική για την θεραπεία των συχνότερων δερματικών εκδηλώσεων του ΣΑΒ, όπως στην περίπτωση μας, της αφθώσης και του ακμοειδούς εξανθήματος.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adil A, Goyal A, Quint JM. Behcet Disease. 2022 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29262080.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170.
- Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanli M, Ulkü BY, Müftüoğlu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984 Dec;43(6):783-9.
- Hu YC, Chiang BL, Yang YH. Clinical Manifestations and Management of Pediatric Behçet's Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct;61(2):171-180. doi: 10.1007/s12016-020-08809-2. PMID: 32767171.
- Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. One year in review 2021: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39 Suppl 132(5):3-13. doi: 10.55563/clinexpheumatol/Inv9k. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34524077.
- Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis PH. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24(4):434-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03435.x. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19758264.
- Vaiopoulos AG, Kapsimali V, Kanakis MA, Vaiopoulos G, Samarkos M, Zouboulis CC, Kaklamanis PG. The frequency of arthritis in Adamantiades-Behçet's disease in Greek patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Feb;33(2):416-420. doi: 10.1111/jdv.15326. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30394611.
- de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1287-96.
- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadj A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Faridar A, Ashofteh F, Sadeghi Abdollahi B. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug;29(8):823-33. doi: 10.1007/s10067-010-1430-6. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20354748.
- Serpa Pinto L, Xavier Pires S, Silva B, Farinha F, Vasconcelos C, Araújo Correia J. Predictive Factors of Severe Behçet's disease: A Longitudinal, Prospective Cohort Followed Between 1981-2020. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021 May 19:S1699-258X(21)00121-2. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2021.03.009. Epub ahead of print. PMID: 34023233.
- Hou CC, Ye JF, Ma HF, Guan JL. Clinical characteristics and risk factors of intestinal involvement in Behçet's syndrome patients: a cross-sectional study from a single center. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Mar 17;16(1):132. doi: 10.1186/s13023-021-01772-x. PMID: 33731182; PMCID: PMC7972242.
- Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the Effect of Phenytoin Syrup and Triamcinolone Acetonide Ointment on Aphthous Ulcers in Patients with Behçet's Syndrome. *Iran Red Crescent Med J*. 2012 Feb;14(2):75-8. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22737559; PMCID: PMC3372045.
- Ergun T, Gürbüz O, Yurdakul S, Hamuryudan V, Bekiroğlu N, Yazici H. Topical cyclosporine-A for treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol*. 1997 Sep;36(9):720. doi: 10.1111/j.1365-4362.1997.tb03133.x. PMID: 9352422.
- Ozguler Y, Ozdede A, Hatemi G. Recent Insights into the Management of Behçet Syndrome. *J Inflamm Res*. 2021 Jul 20;14:3429-3441. doi: 10.2147/JIR.S285400. PMID: 34321904; PMCID: PMC8313432.
- Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gül A, Kötter I, Mahr A, Moots RJ, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H, Hatemi G. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):752-762. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008. Epub 2018 May 19. PMID: 29954598.
- Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928. doi: 10.1056/NEJMoa1816594. PMID: 31722152.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr A, Moots R, Ozguler Y, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29625968.
- Köse O, Simsek I, Pay S. Mycophenolate sodium in the treatment of mucocutaneous Behçet's diseases. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7):895-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04505.x. PMID: 21699532.
- Mumcu G, Inanc N, Özdemir FT, Tulunay A, Ekşioğlu-Demiralp E, Ergun T, Direskeneli H. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2013 Dec;52(12):1561-6. doi: 10.1111/ijd.12144. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23879671.
- Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, Joyal E, Goldbach-Mansky R, Sibley CH. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 24;19(1):69. doi: 10.1186/s13075-017-1222-3. PMID: 28335798; PMCID: PMC5364674.
- Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, Coladonato L, Rigante D, Lucherini OM, Lapadula G, Iannone F. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun;34(6):1141-3. doi: 10.1007/s10067-014-2589-z. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24733249.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Φ. Σ. Δελλής

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος,
Επιμελήτρια Α', Νοσοκομείο Αφροδισίων και
Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης –
Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο
Δελφών 124, ΤΚ 546 43
Τηλ. 2313 308875



Θεραπεία ψωρίασης με βιολογικούς παράγοντες σε HIV θετικούς ασθενείς. Σειρά περιστατικών

Θεοδώρα Ζαφειροπούλου, Βασίλειος Παπαρίζος, Ελένη Παπαρίζου, Βαρβάρα Βασάλου, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Treatment of psoriasis with biological agents in HIV positive patients. A case series

Theodora Zafeiropoulou, Vasilios Paparizos, Eleni Paparizou, Varvara Vasalou, Alexandros Stratigos

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση της ψωρίασης σε HIV θετικούς ασθενείς αποτελεί πρόκληση. Η χορήγηση βιολογικών παραγόντων φαίνεται αναγκαία για να επιτευχθεί κλινική ύφεση. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αυτών των παραγόντων σε HIV θετικούς ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα. Παραθέτουμε μία σειρά περιστατικών ψωρίασης σε HIV θετικούς ασθενείς υπό HAART, στους οποίους χορηγήθηκε ουστεκινουμάμπη ή γκουσελκουμάμπη. Ο έλεγχος των ψωριασικών βλαβών ήταν επιτυχής σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς μας δεν εμφάνισαν λοιμώξεις ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, και επιπλέον δεν παρατηρήθηκε να επηρεάζονται οι εργαστηριακές παράμετροι της HIV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης βιολογικών παραγόντων. Θεωρούμε ότι τέτοιοι παράγοντες θα μπορούσαν να αποτελούν τόσο αποτελεσματική όσο και ασφαλή επιλογή θεραπείας για αυτήν την υποομάδα ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: HIV, ψωρίαση, βιολογικοί παράγοντες, θεραπεία

ABSTRACT

Treatment of HIV positive patients with psoriasis is challenging. The use of biological agents seems necessary to achieve clinical remission. Efficacy and safety data of biological agents in HIV patients is very limited. Herein, we present a case series of HIV positive patients receiving HAART, with psoriasis, treated with ustekinumab or guselkumab. All patients achieved excellent response of the psoriatic lesions. Infections or other side effects were not observed. Furthermore, the use of biological agents did not impair the laboratory parameters of HIV infection. We conclude that such agents could potentially be an effective and safe treatment choice for this subgroup of patients.

KEYWORDS: HIV, psoriasis, biological agents, treatment



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση είναι μία συχνή, χρόνια, αυτοάνοση φλεγμονώδης δερματοπάθεια, που οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η επίπτωση της ψωρίασης στους HIV θετικούς ασθενείς στις ΗΠΑ είναι 1-3%, αντίστοιχα με το ποσοστό επίπτωσής της στον γενικό πληθυσμό^{1,2}. Η HIV λοίμωξη μπορεί να αποτελεί τόσο εκλυτικό όσο και επιβαρυντικό παράγοντα της ψωρίασης, καθώς μπορεί να επιδεινώσει την κλινική εικόνα ή να επιβαρύνει την πορεία και την πρόγνωσή της³. Ο θεραπευτικός χειρισμός της ψωρίασης στους HIV θετικούς ασθενείς αποτελεί μια πρόκληση, καθώς η εκδήλωση της νόσου είναι συχνά σοβαρή, προοδευτικά επιδεινούμενη και δεν ανταποκρίνεται στις πρώτης και δεύτερης γραμμής θεραπείες, όπως τοπική αγωγή, φωτοθεραπεία ή ασιτρετίνη⁴. Παράλληλα, άλλες συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ψωρίασης, όπως η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη, είναι ανοσοκατασταλτικές και δεν ενδείκνυται η χρήση τους σε ήδη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς^{4,5}. Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως στην αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης, ωστόσο δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους σε HIV ασθενείς καθώς η θετικότητα στον HIV αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού από τις κλινικές μελέτες χορήγησης βιολογικών παραγόντων. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η εμπειρία χρήσης βιολογικών παραγόντων σε τέτοιους ασθενείς προέρχεται από μεμονωμένα περιστατικά και σειρές περιστατικών^{3,5-9}. Σημαντικό αναπάντητο ερώτημα αποτελεί η πιθανή επίδραση των βιολογικών παραγόντων στην εργαστηριακή και κλινική πορεία της HIV λοίμωξης. Η τακτική μέτρηση CD4 θετικών κυττάρων αλλά και ιικού φορτίου στο αίμα των ασθενών αποτελεί βασικό στοιχείο της παρακολούθησης των HIV θετικών ασθενών που λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή¹⁰. Ως εκ τούτου, η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που παρεμβαίνουν στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην ψωρίαση, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε εάν και σε ποιο βαθμό ενδέχεται να επηρεάσουν τα CD4 στο αίμα των ασθενών ή να προκαλέσουν αναζωπύρωση του ιικού φορτίου μέσω ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών, γεγονότα που μπορούν να οδηγήσουν σε αποτυχία της αντιρετροϊκής αγωγής και κλινική εμφάνιση ή επιδείνωση της HIV λοίμωξης.

Παρακάτω παραθέτουμε μια σειρά επτά περιπτώ-

σεων HIV θετικών ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση, που έλαβαν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός».

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΕΙΡΑΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Επτά HIV θετικοί ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη με μέση ηλικία τα 55 έτη. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, η οποία προϋπήρχε της διάγνωσης με HIV λοίμωξη. Σε τρεις εξ αυτών η διάγνωση της ψωρίασης οδήγησε στη διάγνωση του HIV. Όλοι είχαν λάβει τουλάχιστον τρία διαφορετικά είδη θεραπείας για την ψωρίαση, όπως UVB, μεθοτρεξάτη, ασιτρετίνη και απρεμιλάστη καθώς και τοπική θεραπεία. Ένας εξ αυτών έλαβε και κυκλοσπορίνη, προ της διάγνωσης HIV. Όλοι οι ασθενείς τέθηκαν σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα λόγω μη ανταπόκρισης στις προηγούμενες θεραπείες ή πολύ σύντομης υποτροπής. Τέσσερις εκ των ασθενών έλαβαν ουστεκινουμάμπη, δύο γκουσελκουμάμπη, και ένας ασθενής έλαβε διαδοχικά και τους δύο βιολογικούς παράγοντες, αρχικά ουστεκινουμάμπη και στη συνέχεια λόγω μη περαιτέρω ανταπόκρισης έγινε αλλαγή σε γκουσελκουμάμπη. Τα δοσολογικά σχήματα που χορηγήθηκαν ήταν για την ουστεκινουμάμπη 45mg η πρώτη δόση, 45 mg η δεύτερη δόση τέσσερις εβδομάδες μετά και στη συνέχεια 45mg κάθε 12 εβδομάδες. Για την γκουσελκουμάμπη το σχήμα ήταν 100mg υποδορίως αρχική δόση, η δεύτερη δόση σε 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 100mg υποδορίως κάθε 8 εβδομάδες. Κατά τη συλλογή των δεδομένων η διάμεση διάρκεια χορήγησης βιολογικού παράγοντα ήταν 26 μήνες.^{5,113} Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART) κατά την έναρξη και καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης του βιολογικού παράγοντα. Ο ακριβής συνδυασμός αντιρετροϊκών φαρμάκων, η διάρκεια χορήγησης βιολογικών παραγόντων, οι συννοσηρότητες καθώς και τα λοιπά χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν ανωτέρω παρουσιάζονται αναλυτικά για τον κάθε ασθενή στον Πίνακα 1.

Όλοι οι ασθενείς είχαν πολύ καλή ανταπόκριση στη θεραπεία. Μία ασθενής μετά από 42 μήνες αγωγής με ουστεκινουμάμπη εμφάνισε σταθεροποίηση των ψωριασικών βλαβών μετά από αρχική βελτίωση και αποφασίστηκε η αλλαγή θεραπείας σε γκουσελκουμάμπη, με περαιτέρω σημαντική ανταπόκριση. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων που να σχετίζονται με την θεραπεία με τον βιολογικό παράγοντα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

	ΗΛΙΚΙΑ	ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ	ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (ΜΗΝΕΣ)	ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ Β.Π.	ΑΡΙΘΜΟΣ CD4 (ΠΡΟ ΕΝΑΡΞΗΣ, ΥΠΟ Β.Π.) κύτταρα/mm ³	ΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ HIV (ΠΡΟ ΕΝΑΡΞΗΣ, ΥΠΟ Β.Π.) αντίγραφα/ml	ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ
Ι.Π.	43	ABC/TDF/DTG	ΝΑΙ	U	5	Πολύ καλή	17/24	31000/34	Κατάθλιψη
Τ.Κ.	47	FTC/TDF/EFV	ΝΑΙ	G	14	Πολύ καλή	496/966	0/0	Καμία
Α.Γ.	74	FTC/TDF/NVP	ΝΑΙ	U	113	Πολύ καλή	555/251	0/0	Κατάθλιψη, ΑΥ, ΣΝ, ΧΑΠ, Parkinson
Ζ.Ε.	44	FTC/TDF/RAL	ΝΑΙ	U	38	Πολύ καλή	528/966	0/0	Καμία
Σ.Κ.	64	FTC/TAF/EVG	ΝΑΙ	U	103	Πολύ καλή	480/510	0/0	ΑΥ, ΥΛ, Κατάθλιψη
Ρ.Χ.	67	FTC/TAF/EVG	ΝΑΙ	G	24	Πολύ καλή	436/478	0/0	ΑΥ, ΥΛ, Κατάθλιψη
Μ.Σ.	48	FTC/TAF/EVG	ΝΑΙ	U,G	41/25	Πολύ καλή	680/675	0/0	Ψυχωσική συνδρομή

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΒΠ: Βιολογικός παράγοντας ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΥΛ: Υπερλιπιδαιμία, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, G: Γκουσελκουμάμπη, U: Ουστεκινουμάμπη FTC: Emtricitabine, TDF: Tenofovir Disoproxil, TAF: Tenofovir Alafenamide, NVP: Nevirapine, RAL: Raltegravir, EFV: Efavirenz, ABC: Abacavir, DTG: Dolutegravir, EVG: Elvitegravir

και κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε να διακόψει για οποιονδήποτε λόγο τη χορήγηση του βιολογικού παράγοντα. Μόνο ένας ασθενής νόσησε με λοίμωξη από Covid-19, η οποία ήταν ήπια. Ένας ασθενής διέκοψε τόσο τη θεραπεία με ουστεκινουμάμπη όσο και την αντιρετροϊκή του αγωγή μετά από 5 μήνες λόγω κακής συμμόρφωσής και μη προσέλευσης στις προγραμματισμένες επισκέψεις για θεραπεία και ενώ είχε επιτευχθεί πολύ καλή ανταπόκριση της ψωρίασης. Ως εκ τούτου τα δεδομένα εκτίμησης της πορείας της ψωρίασης του ασθενούς αυτού είναι ελλιπή. Ωστόσο, δεν επιδεινώθηκαν οι τιμές των CD4 και του ιικού φορτίου του ασθενούς κατά τη διάρκεια χορήγησης του βιολογικού παράγοντα, καθώς και δεν ανέπτυξε καμία λοίμωξη.

Όλοι οι ασθενείς βρισκόταν υπό τακτική παρακολούθηση των CD4 θετικών κυττάρων και του ιικού φορτίου HIV στο αίμα. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις προ της έναρξης βιολογικού παράγοντα και κατά τακτά χρονικά διαστήματα 3 έως 6 μηνών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι μετρήσεις CD4 και ιικού φορτίου σε δύο χρονικά σημεία. Προ της έναρξης βιολογικού παράγοντα καθώς και κατά την τελευταία τακτική μέτρηση υπό αγωγή. Όλοι πλην ενός ασθενείς παρουσίασαν σταθερή πορεία CD4 τα οποία παρέμειναν σε ασφαλή επίπεδα μετά την έναρξη βιολογικού παράγοντα χωρίς να παρατηρείται ελάττωση εκτός των ορίων της συνήθους διακύμανσής τους υπό HAART. Για έναν ασθενή τα δεδομένα CD4 είναι ανεπαρκή καθώς ο ασθενής διέκοψε τόσο την HAART όσο και την αγωγή για την ψωρίαση, όπως προαναφέρθηκε, λόγω κακής συμμόρφωσης και επιπλέον

δεν ήταν συνεπής με τους τακτικούς κλινικοεργαστηριακούς ελέγχους του. Το ικό φορτίο στο σύνολο των ασθενών παρέμεινε μη ανιχνεύσιμο για όλο το χρονικό διάστημα χορήγησης βιολογικών παραγόντων και δεν παρουσιάστηκαν περιπτώσεις αύξησης του που να οδήγησαν σε διακοπή του βιολογικού παράγοντα ή της αντιρετροϊκής αγωγής. Οι έξι από τους επτά ασθενείς συνεχίζουν να παρακολουθούνται σε σταθερά χρονικά διαστήματα με κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο και βρίσκονται ακόμα υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους HIV θετικούς ασθενείς η ψωρίαση συχνά εμφανίζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα, ταχύτερη εξέλιξη καθώς και ανθεκτικότητα στις τοπικές θεραπείες. Ισχυροί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιούνται με μεγάλη επιφυλακτικότητα σε HIV θετικούς ασθενείς οι οποίοι είναι ήδη ανοσοκατεσταλμένοι¹¹. Στους ασθενείς αυτούς, μέσω της δράσης ειδικών ιικών πρωτεϊνών προάγεται η έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως οι ιντερλευκίνες και ο TNFα, οι οποίες με τη σειρά τους αποτελούν σημαντικούς διαμεσολαβητές στην παθογένεση και εξέλιξη της ψωρίασης¹²⁻¹⁴. Ως εκ τούτου, η χρήση νεότερων βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν τόσο τον TNFα όπως η ετανερσέπτη, η ινφλιξιμάμπη και η ανταλινουμάμπη αλλά και τις ιντερλευκίνες όπως η ουστεκινουμάμπη (αναστολέας IL-12/23) και η γκουσελκουμάμπη (αναστολέας IL-23) καθίσταται αναγκαία



ώστε να επιτευχθεί ο έλεγχος των ψωριασικών βλαβών σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Παρά ταύτα, ο κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων εξαιτίας της λήψης τέτοιων παραγόντων σε HIV θετικούς ασθενείς, οδήγησε στον αποκλεισμό αυτής της ομάδας ασθενών από τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες των αντιψωριασικών βιολογικών παραγόντων^{4,15}. Ωστόσο, οι εκλεκτικοί αναστολείς ιντερλευκινών όπως η ουστεκινουμάμπη και η γκουσελκουμάμπη, παρά την αρχική τους σύνδεση με ανάπτυξη λοιμώξεων, φαίνεται να μην οδηγούν σε βαριά ανοσοκαταστολή και αντιθέτως να εμπλέκονται θετικά στον έλεγχο ευκαιριακών λοιμώξεων, φλεγμονής και καρκινογένεσης που σχετίζονται με τη HIV λοίμωξη¹⁶. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των παραγόντων αυτών είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από δημοσιευμένες σειρές περιστατικών.

Η παρούσα σειρά προστίθεται στην υπάρχουσα περιορισμένη βιβλιογραφία. Αξίζει να σημειωθεί ότι 16 δημοσιευμένα περιστατικά χορήγησης ουστεκινουμάμπης⁷ και μόλις μία περίπτωση χρήσης γκουσελκουμάμπης⁶ αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία ενώ τρεις ασθενείς στην παρούσα μελέτη έλαβαν θεραπευτική αγωγή με γκουσελκουμάμπη. Όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζουμε εμφάνισαν εξαιρετική ανοχή στους βιολογικούς παράγοντες χωρίς εμφάνιση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ιδιαίτερη σημασία έχει η μη εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια χορήγησης του βιολογικού παράγοντα, ακόμη και στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία και παρακολουθούνται για διαστήματα αρκετών ετών. Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα δημοσιευμένα περιστατικά στα οποία επίσης δεν περιγράφονται ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ως προς τον έλεγχο των ψωριασικών βλαβών, όλα τα περιστατικά που δημοσιεύουμε εμφάνισαν εξαιρετική ανταπόκριση με σχεδόν πλήρη εξάλειψη των βλαβών. Σημειώνεται ότι και ο ασθενής μας ο οποίος διέκοψε τη θεραπεία με ουστεκινουμάμπη μετά από μόλις πέντε μήνες χορήγησης, εμφάνισε σημαντικότητα βελτίωση της νόσου. Ένας ασθενής μετά από αρχική βελτίωση των ψωριασικών βλαβών με χρήση ουστεκινουμάμπης εμφάνισε στασιμότητα και αποφασίστηκε η αλλαγή θεραπείας σε γκουσελκουμάμπη με σημαντική περαιτέρω βελτίωση. Επίσης τα δεδομένα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα δεδομένα από τη βιβλιο-

γραφία, όπου η ανταπόκριση στην ψωρίαση ήταν εξαιρετική. Ένας ασθενής, από τη μελέτη των Montes-Torres και συν. εμφάνισε υποτροπή της ψωρίασης μετά από αρχική βελτίωση με ουστεκινουμάμπη και χρειάστηκε η προσθήκη ταυτόχρονης φωτοθεραπείας με σημαντική εκ νέου βελτίωση⁹.

Σε αρμονία με τις άλλες δημοσιευμένες σειρές περιστατικών, η χορήγηση βιολογικών παραγόντων δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τον αριθμό των CD4 θετικών κυττάρων, ούτε να συνδέεται με αύξηση του ιικού φορτίου στο αίμα των ασθενών. Η διακύμανση των τιμών αυτών διατηρήθηκε στα ασφαλή επίπεδα που αναμένονται για ασθενείς που λαμβάνουν HAART. Σαφώς η μέτρηση των ανωτέρω παραμέτρων είναι επιβεβλημένη τόσο πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα όσο και κατά τη διάρκεια χορήγησής του, χωρίς να έχουμε δεδομένα ότι στις περιπτώσεις τέτοιων ασθενών χρειάζεται συχνότερη μέτρηση τους συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν μόνο HAART.

Περιορισμούς στη συνολική εκτίμηση των αποτελεσμάτων όλων των δημοσιευμένων περιστατικών αποτελούν οι διαφορές στη χρονική διάρκεια χορήγησης των βιολογικών παραγόντων και στους τρόπους εκτίμησης της αποτελεσματικότητας στην ψωρίαση. Επιπλέον, η ανομοιογένεια στον αριθμό και το είδος των προηγηθέντων θεραπειών για την ψωρίαση. Ακόμη, σημαντική ετερογένεια παρουσιάζουν τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών, καθώς και το είδος της αντιρετροϊκής αγωγής που ελάμβαναν οι ασθενείς.

Συμπερασματικά, η παρούσα δημοσίευση αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών στη διεθνή βιβλιογραφία, με σημαντικά ικανή διάρκεια παρακολούθησης (follow up). Βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας, θεωρούμε ότι πέρα από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους αναστολείς του TNFα, οι αναστολείς ιντερλευκινών ουστεκινουμάμπη και γκουσελκουμάμπη φαίνεται να επιτυγχάνουν σημαντικές κλινικές ανταποκρίσεις, καλή ανοχή και ασφαλή διατήρηση των επιπέδων CD4+ κυττάρων σε HIV θετικούς ασθενείς υπό HAART και συνυπάρχουσα μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση. Τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα, και η περαιτέρω εδραίωση τους μέσα από την καθημερινή κλινική πρακτική είναι απαραίτητη για να καταστήσει τους παράγοντες αυτούς ως βασική θεραπευτική επιλογή σε αυτήν την υποομάδα ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDs*. 2000; 14(5):239–246. doi:10.1089/108729100317696
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
3. Vasileios Paparizos, Efstathios Rallis, Leuow Kirsten, Kyriakos Kyriakis. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012 Dec;23(6):398-9. doi: 10.3109/09546634.2011.579085
4. Menon K, Van Vorhees AS, Bebo BF, et al; National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:291-299.
5. Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, Bhutani T. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis*. 2018 Jan;101(1):38;42;56.
6. Gregory Bartos, Abigail Cline, Kourosh Beroukham, Barbara A Burrall, Steven R Feldman. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of gesulkumab used and review. *Dermatol Online J* 2018 Nov 15;24(11):13030/qt3db748cg.
7. Bridget Myers, Quinn Thibodeaux, Vidhatha Reddy, Stephanie Chan, Nicholas Brownstone, Wilson Liao, Tina Bhutani. Biologic Treatment of 4 HIV-Positive Patients: A Case Series and Literature Review. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2021 Jan;6(1):19-26. doi: 10.1177/2475530320954279.
8. Federico Bardazzi, Michela Magnano, Anna Campanati, Francesco Loconsole, Antonio Carpentieri, Concetta Potenza, Nicoletta Bernardini, Vito Di Lernia, Carlo Carrera, Beatrice Raone, Annalisa Patrizi, Camilla Loi. Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience. *Acta Derm Venereol* 2017 Aug 31;97(8):989-990. doi: 10.2340/00015555-2698
9. Andrea Montes-Torres, Gloria Aparicio, Raquel Rivera, et al. Safety and effectiveness of conventional systemic therapy and biological drugs in patients with moderate to severe psoriasis and HIV infection: a retrospective multicenter study. *J Dermatolog Treat*. 2019 Aug; 30(5): 461-465. doi: 10.1080/09546634.2018.1535690
10. Lv T, Cao W, Li T. HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. *J Immunol Res*. 2021 Sep 29; 2021:7316456. doi: 10.1155/2021/7316456
11. Plachouri K-M, Georgiou S Challenges in the treatment of psoriasis with biologics: vaccination, history of malignancy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and pediatric psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58(9):1008–1013. doi: 10.1111/ijd.14436
12. Amit Kumar, Wasim Abbas, Georges Herbein. TNF and TNF Receptor Superfamily Members in HIV infection: New Cellular Targets for Therapy? *Mediators of Inflammation Volume 2013, Article ID 484378*
13. H C Shin 1, N Benbernou, H Fekkar, S Esnault, M Guenounou. Regulation of IL-17, IFN-gamma and IL-10 in human CD8(+) T cells by cyclic AMP-dependent signal transduction pathway. *Cytokine*. 1998 Nov;10(11):841-50. doi: 10.1006/cyto.1998.0375
14. M Duvic. Immunology of AIDS related to psoriasis. *Review J Invest Dermatol* 1990 Nov;95(5 Suppl):38S-40S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12505743.
15. Jasvinder A Singh, George A Wells, Robin Christensen, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;2011(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794
16. Yannam GR, Gutti T, Poluektova LY. IL-23 in infections, inflammation, autoimmunity and cancer: possible role in HIV-1 and AIDS. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7: 95–112.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Βασίλειος Παπαρίζος

Διευθυντής ΕΣΥ

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων

και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”

email: vpararizos@yahoo.gr.

FREZYDERM ac-norm medilike effect*

||||||| ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΑΚΜΗΣ |||||



Οσμωτικά ελεγχόμενη
κερατολυτική δράση

Μείωση φλεγμονωδών
επαρμάτων

Σμίκρυνση διεσταλμένων
θυλάκων

optimized delivery **technology**
ΑΥΞΗΣΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ
• σταδιακή απελευθέρωση συστατικών • άμεσα διαθέσιμη δράση

ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ | ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

*ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ:
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στη συσκευασία του προϊόντος.

www.frezyderm.gr



Pseudo-acne fulminans σε ασθενή με ακμή υπό ισοτρετινοΐνη

Αδαμαντία Μήλια-Αργύτη, Ελένη Ποτουρίδου, Βαρβάρα Χασάπη, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Pseudo-acne fulminans in an acne patient under oral isotretinoin

Adamantia Milia-Argyti, Eleni Potouridou, Varvara Chasapi, Alexandros Stratigos

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σοβαρή οξιδιοκυστική ακμή (acne conglobata) και η κεραυνοβόλος ακμή (acne fulminans) συχνά συγχέονται. Η acne fulminans αποτελεί μια σπάνια αλλά εξαιρετικά σοβαρή μορφή ακμής, που χαρακτηρίζεται από την απότομη εμφάνιση οζιδίων και ελκωτικών βλαβών ακμής, σε συνδυασμό με συστηματικά συμπτώματα, στοιχείο που βοηθά στη διαφοροδιάγνωση από την acne conglobata. Υπάρχει μια υποομάδα ασθενών, που εμφανίζει ξαφνική επιδείνωση της ακμής, συνήθως κατά τη διάρκεια θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, χωρίς την παρουσία συστηματικής συμμετοχής. Για τους ασθενείς αυτούς προτείνεται ο όρος “pseudo-acne fulminans” ή “acne fulminans sine fulminans”. Εδώ παρουσιάζουμε ένα περιστατικό pseudo-acne fulminans σε νεαρό ασθενή, υπό αγωγή με ισοτρετινοΐνη από μηνών, που ανταποκρίθηκε στη χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Σοβαρή οξιδιοκυστική ακμή, κεραυνοβόλος ακμή, ισοτρετινοΐνη

ABSTRACT

Acne conglobata and acne fulminans are often confused. Acne fulminans is a rare but serious form of acne, which is characterized by the sudden onset of nodular and ulcerative acne lesions along with systemic symptoms, important clue to differentiate from acne conglobata. There is a subset of patients with a sudden worsening of acne lesions, often during treatment with oral isotretinoin, without systemic involvement. For patients with these features the term “pseudo-acne fulminans” or “acne fulminans sine fulminans” is proposed. Here we report a pseudo-acne fulminans case, in a young patient under oral isotretinoin, with a good response to systemic corticosteroids.

KEYWORDS: Acne conglobata, acne fulminans, isotretinoin



- ▶ Η acne conglobata και η acne fulminans οδηγούν σε σημαντική ουλοποίηση και αποτελούν σοβαρές μορφές ακμής.
- ▶ Η διαφοροδιάγνωσή τους δεν είναι πάντοτε εύκολη, είναι ωστόσο σημαντική για τη σωστή αντιμετώπισή τους.
- ▶ Υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών με χαρακτηριστικά acne fulminans χωρίς συστηματικά συμπτώματα, η οποία καλείται pseudo-acne fulminans.
- ▶ Για την πρόληψη της pseudo-acne fulminans συστήνεται έναρξη θεραπείας με χαμηλές δόσεις ισοτρετινοΐνης σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή από του στόματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η acne conglobata αποτελεί μια ασυνήθιστη, αλλά σοβαρής μορφής οζιδιοκυστική ακμή (nodulocystic acne), η οποία προσβάλλει συχνότερα νέους άνδρες, συνήθως μετά την εφηβεία, και μπορεί να παραταθεί χρονικά, διαρκώντας για πολλές δεκαετίες έως και την ενήλικη ζωή. Οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν προϋπάρχουσα ακμή.¹ Χαρακτηριστικό γνώρισμα της acne conglobata αποτελεί η διαπύηση, αλλά και οι δύσμορφες ουλές που εγκαταλείπει η ολοκλήρωση της διαδικασίας επούλωσης, με σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχολογία των ασθενών.² Η θεραπεία της αποτελεί κατά συνέπεια μια πρόκληση για τον δερματολόγο, όπως και η διάκρισή της από την κεραυνοβόλο ακμή (acne fulminans), καθώς οι δύο σοβαρές αυτές μορφές ακμής εύκολα συγχέονται. Η κεραυνοβόλος ακμή (acne fulminans) είναι μια σπάνια αλλά εξαιρετικά σοβαρή μορφή κυστικής ακμής, που χαρακτηρίζεται από την οξεία εμφάνιση επώδυνων, ελκωτικών και αιμορραγικών βλαβών, συνήθως σε νεαρούς άνδρες ασθενείς ηλικίας μεταξύ 13 και 22 ετών. Συνήθως σχετίζεται με την παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων, όπως πυρετό και πολυαρθρίτιδα.³

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άρρενος ασθενούς, 16 ετών, ο οποίος νοσηλεύτηκε στο Νοσοκομείο Α. Συγγρός μετά από επίσκεψη στα Εξωτερικά Ιατρεία, με ιστορικό βλατιδοφλυκταίνωδους ακμής στο πρόσωπο από Ζετίας και αναφερόμενη σταδιακή επέκταση των βλαβών του στη ράχη από μηνών. Επισκέφθηκε το νοσοκομείο μας, λόγω της επιμονής των βλαβών στη ράχη και της μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης του στη λαμβανόμενη αγωγή.

Ο ασθενής λάμβανε ισοτρετινοΐνη από 4μήνου, ενώ είχε προηγηθεί η λήψη τοπικής αγωγής, αλλά και π.ο. αντιβιοτικής αγωγής με δοξυκυκλίνη επί μηνών. Ένα μήνα μετά την έναρξη της ισοτρετινοΐνης (αναφερόμενη δοσολογία έναρξης στα 0,35mg/kg ΣΒ) ανέφερε επιδείνωση της αρχικής κλινικής του εικόνας, οπότε και έλαβε επιπλέον κεφουροξίμη επί 10ημέρου, ενώ μετά από διάστημα 2,5μηνών ακολούθησε αύξηση της δοσολογίας της ισοτρετινοΐνης στα 0,5mg/kg ΣΒ για 15ημέρες και ακολούθως περαιτέρω αύξηση στα 0,7mg/kg ΣΒ.

Κλινικά παρατηρήθηκαν πολλαπλά, επώδυνα, φλεγμονώδη οζίδια, κατά τόπους συρρέοντα σε ομάδες, και κύστες σε ράχη, ώμους, πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και τράχηλο έως και την κάτω γνάθο, με κατά τόπους πυορροή και εφελκιδopoποίηση (Εικόνες 1, 2). Τόσο στο θώρακα, όσο και στο πρόσωπο παρατηρήθηκαν πολλαπλές ατροφικές αλλά και ερυθηματώδεις ουλές (Εικόνες 3, 4). Το υπόλοιπο σώμα ήταν ελεύθερο βλαβών κατά την κλινική εξέταση. Ο ασθενής δεν ανέφερε επιπλέον συμπτώματα, πλην άλγους των βλαβών τοπικά, δεν εμφάνισε αρθραλγίες, μυαλγίες, ούτε εμπύρετο και η ακτινογραφία θώρακος δεν εμφάνισε παθολογικά ευρήματα. Από τον εργαστηριακό του έλεγχο κατά τη νοσηλεία διαπιστώθηκε ήπια λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλικό τύπο (WBC 10.600 /μl, Neu 70,3%, Lymph 21,1%, Mono 7,3%, Eos 1,1%), ήπια αναιμία και αύξηση των αιμοπεταλίων (Hct 39,4%, Hgb 13 g/dL, PLT 434 K/μL), καθώς και ήπια αύξηση των δεικτών φλεγμονής (TKE 48mm, CRP 11,3mg/l). Εν συνεχεία λήφθηκε καλλιέργεια πύου από πυορροόν οζίδιο της αυχενικής χώρας, η οποία ανέδειξε αρκετές αποικίες *S.aureus*.

Ο ασθενής έλαβε αγωγή με ενδομυϊκή βηταμεθαζόνη εφάπαξ, και έγινε έναρξη π.ο. πρεδνιζολόνης

(0,3mg/kg ΣΒ) καθώς και τοπικής αντιβιοτικής αγωγής με γέλη ερυθρομυκίνης στα οζίδια και αλοιφή μουπιροσίνης στις πυορροούσες βλάβες. Διενεργήθηκε κρυοθεραπεία σε ευμεγέθες, ευκίνητο, κυστικό οζίδιο της αυχενικής χώρας. Η ισοτρετινοΐνη παρέμεινε στα 0,7mg/kg ΣΒ.

Η κλινική βελτίωση του ασθενούς υπήρξε άμεση εντός ολίγων ημερών και εξήλθε από το νοσοκομείο με βελτίωση και των τιμών του εργαστηριακού του ελέγχου.

Η πρεδνιζολόνη συνεχίστηκε στην ίδια δοσολογία για συνολικά 15 ημέρες, οπότε και ξεκίνησε η σταδιακή μείωσή της, ενώ η ισοτρετινοΐνη συνεχίστηκε ως είχε. Λόγω της έκθυσης νέων οζιδίων κατά τη μείωση των κορτικοστεροειδών (Εικόνες 5, 6), η πρεδνιζολόνη αυξήθηκε σε 0,5 mg/kg/d και η ισοτρετινοΐνη μειώθηκε στα 0,5mg/kg ΣΒ. Ο ασθενής βρίσκεται υπό τακτική παρακολούθηση στα Εξωτερικά Ιατρεία του Νοσοκομείου.



ΕΙΚΟΝΕΣ 1, 2 | Πολλαπλά φλεγμονώδη οζίδια και κύστες στη ράχη του ασθενούς.



ΕΙΚΟΝΕΣ 3, 4 | Ερυθηματώδεις και ατροφικές ουλές σε πρόσωπο και τράχηλο.



ΕΙΚΟΝΕΣ 5, 6 | Μετά την αρχική έναρξη κορτικοστεροειδών. Παρατηρείται ουλοποίηση στα σημεία των αποδραμυσών βλαβών και έκλυση νέων οζιδίων και κύστεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η acne conglobata δεν αποτελεί συνηθισμένη μορφή ακμής, είναι εντούτοις σοβαρή, καθώς αποτελεί χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα που οδηγεί αναπόφευκτα σε σχηματισμό ουλών και δυσμορφιών.^{1,2} Συναντάται συνήθως σε νέους ενήλικες, ενώ συχνά σχετίζεται με χρήση αναβολικών ουσιών, στοιχείο σημαντικό κατά τη λήψη του ιστορικού, προκειμένου με τη διακοπή τους να έχουμε επιτυχή θεραπεία.²

Χαρακτηρίζεται από πολυάριθμους φαγέσωρες (διπλοί ή τριπλοί, με τάση συσώρευσης, που δύνανται να επικοινωνούν μεταξύ τους), κύστες, φλεγμονώδη οζίδια και βαθιά επικοινωνούντα αποστήματα. Οι κύστες εντοπίζονται συνήθως σε γλουτούς, ράχη, θώρακα, μέτωπο, πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, τράχηλο, περιέχουν δε, ένα παχύρρευστο, κολλώδες, δύσοσμο, κιτρινόχροο, ινώδες υγρό, κεχωρωμένο από αίμα. Οι οζώδεις βλάβες είναι ευαίσθητες, μαλακές και θολωτές, ενώ συχνά ρήγνυνται με έκκριση δύσοσμου πύου, επακόλουθη εφελκισμοποίηση και κατόπιν σχηματισμό μεγάλων, ανώμαλων ουλών.¹

Όταν αναπτύσσεται μετά την εφηβεία, παρατηρείται μια αύξηση των οζιδίων, τα οποία τείνουν σταδιακά να συνενώνονται και να αυξάνονται σε σοβαρότητα τα επόμενα χρόνια. Ο ενεργός σχηματισμός των οζιδίων συνήθως επιμένει για τις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής και μετά καθίσταται αδρανής. Μπορεί να ακολουθεί επιδείνωση προϋπάρχουσας βλατιδοφυλκταινώδους ακμής ή να συμβεί σταδιακά και να έπεται υποτροπής ακμής που ήταν ανενεργός επί ετών.^{1,4,5}

Η acne conglobata αποτελεί μέρος της τετράδας θυλακικής απόφραξης, μαζί με τη διαχωριστική κυτταρίτιδα του τριχωτού της κεφαλής, τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS) και την κύστη κόκκυγος, ενώ συναντάται και σε πλαίσια συνδρόμων, όπως SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne), PASH (pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis) και PAPASH (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis).^{1,6}

Η απότομη εμφάνιση σοβαρής ακμής με ορορροή και ελκωτικές βλάβες σε συνδυασμό με αυτά τα σύνδρομα ή με τη χρήση ισοτρετινοΐνης καλείται κεραυνοβόλος ακμή (acne fulminans), μια οξεία, επώδυνη, ελκωτική και αιμορραγική μορφή ακμής, η οποία κατά κανόνα συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα, όπως εμπύρετο, κακουχία, απώλεια βάρους και πολυαρθραλγία. Έχει αναφερθεί συνοδός εμφάνιση καταστροφικής αρθρίτιδας, μυοπάθειας, ενώ μπορεί να παρατηρηθούν εστιακές οστεολυτικές βλάβες.⁷

Η διάκριση της acne conglobata από την acne fulminans δεν είναι πάντοτε εύκολη. Η κλινική εικόνα των δύο οντοτήτων είναι παρόμοια, με πολυάριθμα φλεγμονώδη οζίδια στον κορμό, τα οποία συχνά είναι επώδυνα κατά την ψηλάφηση, εξελκωμένα, αιμορραγικά και καλυπτόμενα από εφελκίδες. Υπάρχουν κύστες και φλεγμαίνουσες βλάβες, αλλά στην acne fulminans δεν συναντάμε τους πολύπορους φαγέσωρες της acne conglobata. Τα οζίδια και οι κύστες στην acne fulminans περιέχουν αίμα και ρήγνυνται γρήγορα σχηματίζοντας ανοιχτές πληγές, ενώ στην acne conglobata οι

βλάβες μπορεί να επαίρονται του δέρματος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.^{1,7} Βασικό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο των δύο αυτών σοβαρών μορφών ακμής αποτελεί η πολύ απότομη εμφάνιση, συχνά ελκωτικών βλαβών ακμής, σε συνδυασμό με την εμφάνιση συστηματικής συμπτωματολογίας, που χαρακτηρίζουν την *acne fulminans*.^{7,8} Οι Burns και Colville έχουν προτείνει πέντε κριτήρια για τη διάγνωση της *acne fulminans*: απότομη εμφάνιση των βλαβών, σοβαρή ελκωτική ακμή που οδηγεί σε ουλτικές βλάβες, συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός και πολυαρθραλγία, απουσία ανταπόκρισης στα αντιβιοτικά και καλή ανταπόκριση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.⁹

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μια υποομάδα ασθενών, στους οποίους παρατηρείται μια ξαφνική επιδείνωση ακμής, χωρίς συστηματικά συμπτώματα, που καλείται "*pseudo-acne fulminans*" ή "*acne fulminans sine fulminans*".¹⁰ Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν δερματικές βλάβες σοβαρότητας συγκρίσιμης με την *acne fulminans*, χωρίς ωστόσο να εμφανίζουν τα συστηματικά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα.^{10,11,12}

Στην περίπτωση του συγκεκριμένου ασθενούς, είχαμε μια αναφερόμενη ατελή αντιμετώπιση και αντίσταση της ακμής στη θεραπεία με τα αντιβιοτικά, καθώς και επιδείνωση των βλαβών μετά την αρχική έναρξη της ισοτρετινοΐνης, στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της κεραυνοβόλου ακμής και μας οδήγησαν στη νοσηλεία προς παρακολούθηση και εργαστηριακό έλεγχο, καθώς ο ασθενής διαμένει στην επαρχία. Ωστόσο η εμφάνιση των βλαβών του στη ράχη δεν ήταν οξεία, αλλά σταδιακή και επίμονη, ενώ δεν εμφάνισε κανένα συστηματικό σύμπτωμα, ούτε πριν, ούτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.

Στη διαφοροδιάγνωση των βλαβών της ράχης του ασθενούς μας, συμπεριλήφθηκαν και τα πυογόνα κοκκιώματα, ως ανεπιθύμητη ενέργεια της λήψης ισοτρετινοΐνης, σκέψη η οποία απορρίφθηκε λόγω της κλινικής εικόνας των οζιδίων, τα οποία ήταν μαλακής σύστασης, εύθρυπτα, με οροαιματηρό περιεχόμενο και διαπύηση. Η ανταπόκριση του ασθενούς στη χορήγηση κορτικοειδών και την τοπική περιποίηση των βλαβών ήταν άμεση. Η ισοτρετινοΐνη δεν διακόπηκε καθώς ο ασθενής τη λάμβανε ήδη επί 4μήνου, αρχικά διατηρήθηκε στην ίδια δοσολογία και κατόπιν λόγω συνέχισης εμφάνισης νέων βλαβών μειώθηκε σε χαμηλότερη δοσολογία.

Η ισοτρετινοΐνη (σε δοσολογία 0,5-1 mg/kg/d), για μεγάλα χρονικά διαστήματα, 5 έως 7 μήνες, ή και περισσότερο σε κάποιες περιπτώσεις, αποτελεί θεραπεία εκλογής για την *acne conglobata*. Η χρήση των κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη 1mg/kg/d) συστήνεται προ

της έναρξης χορήγησης της ισοτρετινοΐνης, προς αποφυγή των εξάρσεων κατά την αρχική χορήγηση του ρετινοειδούς.

Σε περιπτώσεις *acne fulminans*, η ισοτρετινοΐνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να γίνεται έναρξη κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις (0.5-1 mg/kg/d) για τουλάχιστον δύο εβδομάδες (τέσσερις εβδομάδες επί συστηματικής συμπτωματολογίας), έως επούλωσης των βλαβών. Κατόπιν μπορεί να ξεκινήσει η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη σε δόση 0,1 mg/kg/d, μαζί με τα κορτικοστεροειδή για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια να αυξηθεί σταδιακά η δόση της ισοτρετινοΐνης, ενώ μειώνεται σταδιακά η δόση των κορτικοστεροειδών.^{1,13,14}

Εναλλακτικά για την *acne conglobata* μπορούν να χρησιμοποιηθούν τετρακυκλίνες (μινοκυκλίνη ή δοξυκυκλίνη, όχι σε συνδυασμό με ισοτρετινοΐνη).^{1,2} Θεραπεία που στην περίπτωση του ασθενούς μας είχε προηγηθεί και ήταν αναποτελεσματική. Η χρήση αντιβιοτικών συστήνεται και προς αντιμετώπιση των δευτεροπαθών επιμολύνσεων. Θεραπεία με αναστολείς του TNF-α (infliximab, adalimumab, etanercept) υποστηρίζεται από κάποιες αναφορές περιστατικών, ιδίως επί εμφάνισης *acne conglobata* σε πλαίσιο τριάδας ή τετράδας θυλακικής απόφραξης.¹⁵ Η χρήση βιολογικών παραγόντων (etanercept, infliximab) έχει αναφερθεί και σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κεραυνοβόλου ακμής.⁷

Τοπικά για τα μεγάλα επίμονα οζίδια έχουν χρησιμοποιηθεί αναρρόφηση μεμονωμένων βλαβών, κρυοθεραπεία ή ενδοβλαβική χορήγηση τριαμσινολόνης, ακόμη και χειρουργική εκτομή.¹ Στον ασθενή μας η κρυοθεραπεία μεμονωμένης, επίμονης και επώδυνης, λόγω τριβής, βλάβης στην αυχενική χώρα οδήγησε σε άμεση σμίκρυνση της βλάβης και ανακούφιση του από τον πόνο.

Η χρήση των κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση αλλά και αποφυγή της *acne fulminans*, σε συνδυασμό με τις χαμηλές δόσεις ισοτρετινοΐνης είναι γνωστή,^{16,17} γι' αυτό και συνηθίζεται η ταυτόχρονη χορήγηση στην αρχή της αντιμετώπισης μιας σοβαρής φλεγμονώδους ακμής. Έτσι, κατά τους Kaminsky et al., η *pseudo-acne fulminans* δεν είναι παρά μια επιπλοκή της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη που μπορεί να προβλεφθεί.^{7,18}

Στις περιπτώσεις που οι εκδηλώσεις εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, όπως στο παρόν περιστατικό, οι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση πρεδνιζόνης σε δόση 0,5-1 mg/kg/d για 4 με 6 εβδομάδες, με σταδιακή και αργή μείωση και διατήρηση της ισοτρετινοΐνης σε δόση 0,5 mg/kg/d, με σταδιακή αύξηση ταυτόχρονα με τη μείωση των κορτικο-



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ACNE CONGLOBATA ^(1,10)

- **Θεραπεία εκλογής:** Ισοτρετινοΐνη για 20-28 εβδομάδες
- Προ έναρξης ισοτρετινοΐνης:πρεδνιζόνη 1mg/kg/d για 2-4 εβδομάδες
 - Επί ξαφνικής επιδείνωσης της κλινικής εικόνας με ορορροή και εξελκώσεις που συνοδεύονται από συστηματική συμπτωματολογία (acne fulminans): προσωρινή διακοπή ισοτρετινοΐνης και έναρξη πρεδνιζόνης 0.5-1 mg/kg/d για 2-4 εβδομάδες
- ↓
- Επανεναρξη ισοτρετινοΐνης αργά (0,1mg/kg/d) και συνέχιση πρεδνιζόνης για άλλες 4 εβδομάδες
- ↓
- Σταδιακή αύξηση δόσης ισοτρετινοΐνης με παράλληλη σταδιακή μείωση δόσης πρεδνιζόνης
- ↓
- Επί επιδείνωσης της κλινικής εικόνας κατά τη διάρκεια θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, χωρίς συστηματική συμπτωματολογία (pseudo-acne fulminans): χορήγηση πρεδνιζόνης σε δόση 0.5-1 mg/kg/d για 4 με 6 εβδομάδες
- ↓
- Διατήρηση ισοτρετινοΐνης (0,5 mg/kg/d)
- ↓
- Σταδιακή αύξηση ισοτρετινοΐνης, ταυτόχρονα με αργή και σταδιακή μείωση πρεδνιζόνης
- Τοπικά ρετινοειδή μπορούν να χορηγηθούν συμπληρωματικά (όχι τόσο αποτελεσματικά, όσο τα συστηματικά)
- Εναλλακτικά: μινουκυκλίνη ή δοξυκυκλίνη 100mg x2/d (όχι σε συνδυασμό με ισοτρετινοΐνη, δυνητικά σύνδρομο ψευδοόγκου)
 - Επί μη ανταπόκρισης:
 - ▶ Δοσώνη 50 – 150mg/d
 - ▶ Αναστολείς TNF-α (infliximab, adalimumab, etanercept), ιδίως επί εμφάνισης ως μέρος τριάδας/τετράδας θυλακικής απόφραξης (αναφορές περιστατικών)
 - ▶ Θεραπεία με laser (κλασματικά και αφαιρετικά CO₂ laser, Nd:YAG, αγγειακά laser, αναφορές περιστατικών)
 - Επί μη ανταπόκρισης σε όλες τις ανωτέρω θεραπευτικές προσεγγίσεις:
 - ▶ Εξωτερική ακτινοβολήση (external beam radiation)
 - Χειρουργική προσέγγιση:
 - ▶ Σε μεγάλα επίμονα οζίδια: αναρρόφηση, κρυοθεραπεία, ενδοβλαβικές εγχύσεις τριαμσινολόνης, χειρουργική εκτομή έχουν χρησιμοποιηθεί.
 - ▶ Μετά την επούλωση των βλαβών, δερματικά εμφυτεύματα για βελτίωση των ουλών.

στεροειδών,¹⁸ όπως στην πορεία εφαρμόσαμε και στον ασθενή μας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η acne conglobata, όπως και acne fulminans είναι σοβαρές μορφές ακμής που συνοδεύονται από ουλοποίηση και σημαντικού βαθμού δυσμορφίες για τους ασθενείς, με επακόλουθη επιβάρυνση της ψυχικής τους υγείας.^{1,2,7} Η διαφοροδιάγνωση των δύο καταστάσεων δεν είναι πάντοτε εύκολη και απαιτεί την επαγρύπνηση του δερματολόγου για τη σωστή διά-

κριση και διαχείριση των δύο οντοτήτων. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζουμε την υποομάδα αυτή των ασθενών που εμφανίζει χαρακτηριστικά κεραυνοβόλου ακμής χωρίς συστηματικά συμπτώματα (pseudo-acne fulminans), ώστε να τροποποιείται η διαχείριση τους προς αποφυγή των παραμορφωτικών ουλών.^{10,12} Ως τρόπος πρόληψης της pseudo-acne fulminans προτείνεται η προγενέστερη αντιμετώπιση των μακροφαγεσώρων και η έναρξη χαμηλών δόσεων ισοτρετινοΐνης με ή χωρίς το συνδυασμό κορτικοστεροειδών από του στόματος, έως υποχώρησης των συμπτωμάτων.^{10-14,16-18}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hafsi W, Arnold DL, Kassardjian M. Acne Conglobata. [Updated 2022 Nov 22], StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459219>
2. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Dis Mon.* 2021 Apr;67(4):101103
3. Gualtieri B, Panduri S, Chiricozzi A, Romanelli M. Isotretinoin-triggered acne fulminans: a rare, disabling occurrence. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020 Jun;155(3):361-362.
4. Al-Kathiri L, Al-Najjar T. Severe Nodulocystic Acne not Responding to Isotretinoin Therapy Successfully Treated with Oral Dapsone. *Oman Med J.* 2018 Sep;33(5):433-436.
5. Sotoodian B, Kuzel P, Brassard A, Fiorillo L. Disfiguring ulcerative neutrophilic dermatosis secondary to doxycycline and isotretinoin in an adolescent boy with acne conglobata. *Cutis.* 2017 Dec; 100(6): E23-E26.
6. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2021 Mar-Apr;39(2): 240-247
7. Zito PM, Badri T. Acne Fulminans. [Updated 2022 Aug 25], StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459326>
8. Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twentyfour patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28:572-9.
9. Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. *Arch Dermatol.* 1959; 79:361-3.
10. Grando LR, Leite OG, Cestari TF. Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(4):657-9.
11. Moreno GJ, Feliu MM, Camacho F. Pseudo-acne fulminans caused by isotretinoin. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1988;16:59-60.
12. Thomson KF, Cunliffe WJ. Acne fulminans "sine fulminans". *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:299-301.
13. Fakhri A, Goens J, Grozdev I, Dangoisse C, Richert B. Acne fulminans induced by a low dose isotretinoin: case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2020 Dec 15;26(12)
14. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, Eichenfield LF, Levin MH, Leyden JJ, Thiboutot DM, Webster GF, Friedlander SF. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jul;77(1):109-117
15. Yiu ZZ, Madan V, Griffiths CE. Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor-α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Jun;40(4):383-6.
16. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol.* 1999;141:307-9.
17. Mehra T, Borelli C, Burgdorf W, Röcken M, Schaller M. Treatment of severe acne with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:247-8.
18. Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology.* 2003; 206:68-73.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

A. Μήλια-Αργύτη

Ειδ. Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων

και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

email: adamantia.milia.argyti@gmail.com

ANTHELIOS UVMUNE 400 spf 50+

ΜΕ ΤΟ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟ ΦΙΛΤΡΟ: **MEXORYL 400**

ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΟ
ΦΙΛΤΡΟ ΕΝΑΝΤΙΑ
ΣΤΙΣ ΠΙΟ ΕΠΙΒΛΑΒΕΙΣ
ΑΚΤΙΝΕΣ UV.

ΤΩΡΑ ΚΑΙ
ΓΙΑ ΤΟ **ΛΙΠΑΡΟ ΔΕΡΜΑ.**



Κλινικές επιδείξεις - Νοσοκομείο Α. Συγγρός 81 ετών γυναίκα με υποδόρια οζίδια

Συλβάνα Καράμπαμπα, Ελένη Πολυχρονάκη, Βασιλική Χασάπη, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Grand Rounds - Andreas Sygros Hospital 81 year old female with subcutaneous modules

Silvana Karababa, Eleni Polychronaki, Vasiliki Chasapi, Alexandros Stratigos

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

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Θα παρουσιάσουμε την περίπτωση γυναίκας 81 ετών που προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του δερματολογικού νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός" τον Δεκέμβριο του 2022 λόγω εμφάνισης από 2μήνου πολλών υποδόριων οζιδίων σε κοιλιά, ράχη και πρόσθια επιφάνειας (ΔΕ) κνήμης. Κατά την κλινική εξέταση τα

οζίδια παρουσιάζονται ερυθροϊώδη, ανώδυνα, ψυχρά, τα οποία υποχωρούν αυθόρμητα, ορισμένα αφήνοντας ατροφία (Εικόνα 1.) Επίσης ψηλαφάται ένα ευμέγεθες, σκληρό, ανώδυνο, καθηλωμένο οζίδιο στον (ΑΡ) μαστό (μεταξύ 4ης και 5ης ώρας). Μασχαλιαίοι λεμφαδένες δεν ψηλαφώνται και η ασθενής δεν εμφανίζει συστηματική συμπτωματολογία (πυρετό, κακουχία κλπ.).



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Υποδόρια ερυθροϊώδη οζίδια.



Από το ατομικό της αναμνηστικό εμφανίζει: Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή με μετφορμίνη, Αρτηριακή Υπέρταση υπό αγωγή με ολμεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, και Δυσλιπιδαιμία υπό αγωγή με ατορβαστατίνη, ενώ λαμβάνει και ομεπραζόλη ως γαστροπροστασία.

Από το χειρουργικό της ιστορικό αναφέρει ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων προ 30ετίας λόγω ινομυωμάτων.

Σε τακτικό εργαστηριακό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε προ 6μήνου βρέθηκε Ca 125>100 U/ml (Φ.Τ. <35 U/mL), το οποίο διερευνήθηκε με U/S άνω-κάτω κοιλίας, U/S μαστού και μαστογραφία χωρίς αξιόλογα ευρήματα. Η ασθενής εισήχθη στην κλινική για περαιτέρω διερεύνηση, με διάγνωση εισαγωγής: Υποδερματίτιδα.

Στη Διαφορική Διάγνωση μπήκαν τα παρακάτω νοσήματα:

1. Οζώδες ερύθημα, ως η πιο συχνή αιτία υποδερματίτιδας
2. Μεταστάσεις, λόγω του αυξημένου Ca-125 και του ψηλαφητού ευμεγέθους οζιδίου στο μαστό
3. Νοσήματα συνδετικού ιστού
4. Λέμφωμα
5. Σαρκοείδωση

Πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω διαγνωστικές εξετάσεις:

- Χειρουργική βιοψία από υποδόριο οζίδιο (Δε) κνήμης για ιστολογική εξέταση και ανοσοϊστοχημικό και μοριακό έλεγχο
- Τακτικός εργαστηριακός έλεγχος (ε/ε), ANA, Anti ds-DNA, C3, C4, ASTO, Quantiferon
- Α/Α θώρακος
- U/S άνω-κάτω κοιλίας και U/S μαστού,
- ενώ προγραμματίστηκαν σε εξωτερική βάση CT άνω-κάτω κοιλίας, CT θώρακος

Αποτελέσματα εξετάσεων

Από τον ε/ε: TKE: 60 mm (0-20 mm), LDH: 343 U/L (81-234 U/L), ενώ ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος και η γενική ούρων ήταν φυσιολογικά. Quantiferon: αρνητική, ANA=1/160 (+), Anti ds-DNA=1/10 (-), C3=1.259 g/L (0.811-1.570), C4=0.344 g/L (0.123-0.392), ASTO (-)

Από τον απεικονιστικό έλεγχο: Η Α/α θώρακος δεν παρουσίαζε αξιόλογα ευρήματα.

Από τον U/S άνω-κάτω κοιλίας έχουμε μία ήπια λιπώδη διήθηση ήπατος, χολόλιθος 2cm στη χολ. Κύστη, χοληδόχος πόρος κ.φ, πάγκρεας-σπλήνας-νεφροί κ.φ.

Ο U/S μαστών ανέδειξε ευμεγέθη εστία 3,78x2.45 cm με ομαλά όρια, ανομοιογενής, με υποηχογενή στοιχεία

που σχηματίζουν διακλαδώσεις, με υποηχογενή άλω και αγγείωση στην περιφέρεια. Η εστία αυτή παρουσιάζει εξέλιξη από τον τελευταίο υπερηχογραφικό έλεγχο. Σύσταση για περαιτέρω έλεγχο με μαστογραφία.

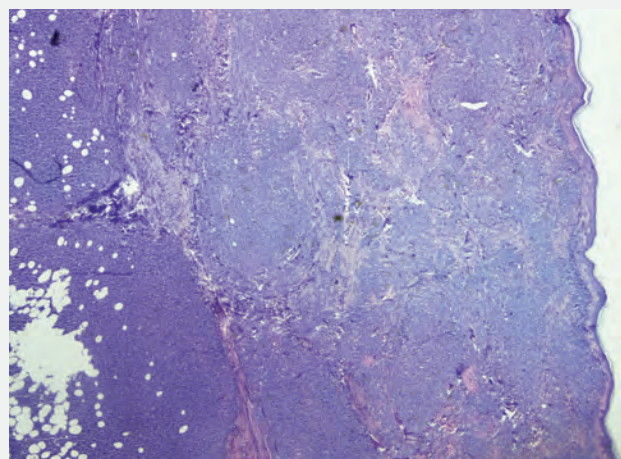
Από την CT θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας δεν προκύπτουν ευρήματα με σαφή παθολογική σημασία

Ιστολογική εξέταση

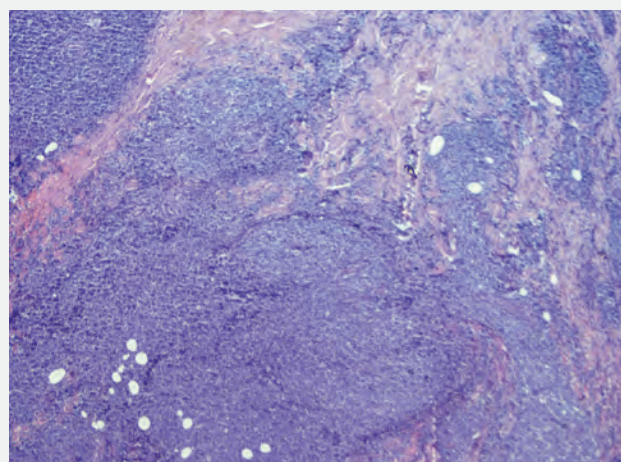
ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Υφή τεμαχίου δέρματος κατά το χόριο και υποδόριο ιστό του οποίου παρατηρείται η παρουσία λεμφοϋπερπλαστικής εξεργασίας (Εικόνα 2) αποτελούμενης από μεσαίου-μεγάλου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα, με διάχυτη κατανομή, οζώδη διαμόρφωση (Εικόνα 3) και έντονη μιτωτική δραστηριότητα (Εικόνα 4).

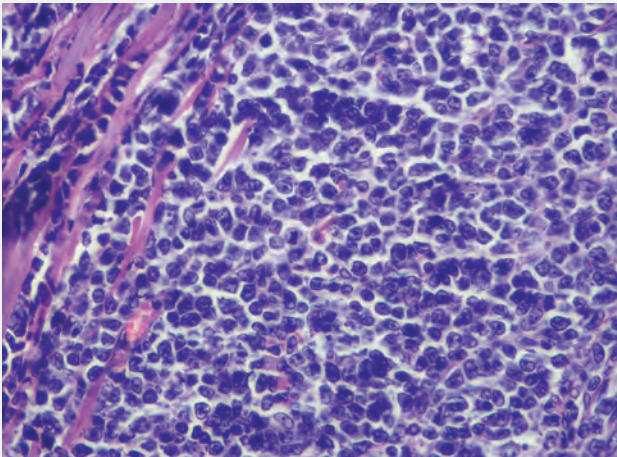
Για την ακριβή τυποποίηση της αλλοίωσης κρίνεται σκόπιμος ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Πυκνή, διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση χορίου και υποδόριου λίπους.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Οζώδης διαμόρφωση.



ΕΙΚΟΝΑ 4 | Μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα με έντονες μιτώσεις.

Ανοσοϊστοχημεία και μοριακός έλεγχος

Εκτεταμένη διήθηση από μη-Hodgkin λέμφωμα με επί μέρους γνωρίσματα:

- εντόπιση: χόριο και υποδόριος λιπώδης ιστός χωρίς επιμέτρηση της επιδερμίδας
- αρχιτεκτονική κατανομή: διάχυτη
- μορφολογία: μεγάλα λεμφοκύτταρα με μορφολογία κεντροβλάστης ή ανοσοβλάστης
- ανοσοϊστοχημεία: CD20+, CD79a+, CD10+, MUM1 (-), **BCL-2+**, **c-myc+(100%)**, CD3-, CD4-, CD5-, CD8-, CD56-, CD123-, TCL1-, Clg/k+
- ρυθμός κυτταρικού πολ/σμού: 100%
- In situ υβριδισμός: ανίχνευση MYC γονιδιακών μεταθέσεων χωρίς ταυτόχρονη συνύπαρξη BCL2 μεταθέσεων (single hit lymphoma).

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα η όλη ιστολογική εικόνα αντιστοιχεί σε διήθηση δέρματος από **επιθετικό B-μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα λεμφοκύτταρα, NOS και φαινότυπο προέλευσης βλαστικού κέντρου (GC-type)**. Η παρουσία MYC γονιδιακής μετάθεσης (single hit) δεν επηρεάζει την πρόγνωση, αλλά η συνέκφραση c-myc/BCL2 σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα (χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με διάχυτο B-μη Hodgkin λέμφωμα, NOS και ελαφρώς καλύτερη από τα double hit λεμφώματα).

Αναφορικά με το πρωτοπαθές ή μη της ανατομικής εντόπισης στο δέρμα, φαίνεται να ενισχύεται η θέση των δευτεροπαθών εντοπίσεων συστηματικού λεμφώματος (πολλαπλές εστίες, σπανιότατα πρωτοπαθούς προέλευσης για το συγκεκριμένο τύπο λεμφώματος).

Διάγνωση: επιθετικό B-μη-Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα λεμφοκύτταρα, NOS και φαινότυπο προέλευσης βλαστικού κέντρου (GC-type)

Η ασθενής παραπέμφθηκε σε εξειδικευμένο αιματολογικό-ογκολογικό κέντρο για περαιτέρω διερεύνηση με PET-CT, σταδιοποίηση και αντιμετώπιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο όρος υποδερματίτιδα αναφέρεται σε μία ομάδα καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του υποδόριου λίπους¹. Η διάγνωση της υποδερματίτιδας αποτελεί πρόκληση για τον δερματολόγο, διότι οι περισσότερες μορφές υποδερματίτιδας εμφανίζουν την ίδια κλινική εικόνα: υποδόρια μονήρη ή πολλαπλά οζίδια ή πλάκες, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν κλινικά και έλκη, ατροφία ή σκλήρυνση του δέρματος. Η διάγνωση τίθεται κυρίως με βιοψία δέρματος, καθώς υπάρχουν χαρακτηριστικά μικροσκοπικά ευρήματα ανάλογα με την αιτία. Η χειρουργική βιοψία αποτελεί την ιδανικότερη μέθοδο για τη λήψη ιστοτεμαχίου που θα περιλαμβάνει και το υποδόριο λίπος.²

Η υποδερματίτιδα ταξινομείται είτε ως διαφραγματική είτε ως λοβιακή, ανάλογα με το αν μικροσκοπικά η φλεγμονή εντοπίζεται στα διαφραγμάτια ή στα λοβία του υποδόριου λίπους. Η περαιτέρω ταξινόμηση βασίζεται στο εάν συνυπάρχει ή όχι αγγειίτιδα, αλλά και στον τύπο των κυττάρων που επικρατούν στο φλεγμονώδες διήθημα (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, κοκκιωματώδης ιστός).³

Η πιο συχνή υποδερματίτιδα είναι το οζώδες εύθημα. Η υποδερματίτιδα μπορεί να σχετίζεται επίσης με λοιμώξεις, νοσήματα του συνδετικού ιστού, τραύμα, ενζυμικές ανεπάρκειες και διάφορες κακοήθειες, όπως λευχαιμίες, λεμφώματα κ.ά.⁴

Τα δερματικά λεμφώματα (CL) αποτελούν σπάνια νοσήματα που χαρακτηρίζονται από διήθηση του δέρματος από νεοπλασματικά T (CTCL) ή B-λεμφοκύτταρα (CBCL) και κλινικά μπορεί να εμφανίζονται με μορφή κηλίδων, βλατίδων, πλακών, οζιδίων, ερυθροδερμίας κ.ά. Τα πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα ορίζονται ως non-Hodgkin λεμφώματα και χαρακτηρίζονται από την απουσία προσβολής άλλων οργάνων κατά τη διάγνωση, ενώ αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή αιτία εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων μετά τα λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα.⁵

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας (European Society of Medical Oncology – ESMO) για το πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα που εκδόθηκαν τον Ιούνιο του 2018, στη Δύση, τα CTCL αποτελούν το 75- 80% όλων των πρωτοπαθών δερματικών λεμφωμάτων (με πιο κοινό τύπο την σπογγοειδή μυκητίαση [MF]) και τα CBCL το 20 με 25%.⁵



Η διάγνωση τους πολλές φορές είναι δύσκολη καθώς αναπτύσσονται αργά και τα κλινικά χαρακτηριστικά τους ομοιάζουν με πολλές άλλες κοινές δερματολογικές παθήσεις.⁶

Κατά την ταξινόμηση της WHO-EORTC για τα πρωτοπαθή δερματικά T-κυτταρικά λεμφώματα διακρίνονται οι παρακάτω τύποι (Πίνακας 1)⁷

Στην ταξινόμηση κατά WHO-EORTC για τα CBCL, διακρίνονται τρεις κύριοι τύποι: πρωτοπαθές δερματικό B-κυτταρικό λέμφωμα οριακής ζώνης (PCMZL), πρωτοπαθές δερματικό B-κυτταρικό λέμφωμα από κύτταρα των βλαστικών κέντρων (PCFCL) και πρωτοπαθές δερματικό διάχυτο B-κυτταρικό λέμφωμα από μεγάλα B κυττάρων, τύπου ποδός (PCDLBCL-LT). Το PCMZL και το PCFCL έχουν καλή πρόγνωση με τη 10ετή επιβίωση να υπερβαίνει το 90%, ενώ αντίθετα το PCDLBCL-LT έχει δυσμενέστερη πρόγνωση με τη 5ετή επιβίωση να βρίσκεται περίπου στο 50%.⁷

Στα πρωτοπαθή CBCL, δεν αναμένονται παθολογικά ευρήματα στον εργαστηριακό έλεγχο. Μία γενική αίματος ρουτίνας είναι σημαντική προκειμένου να αποκλειστεί η λευχαιμία.

Η διάγνωση των δερματικών B κυτταρικών λεμφωμάτων γίνεται με τη διενέργεια χειρουργικής βιοψίας, στην οποία είναι πολύ σημαντικό να ληφθεί ιστοτεμάχιο που να περιλαμβάνει και τον υποδόριο ιστό, ενώ

η τελική ταξινόμηση θα βασιστεί στο αποτέλεσμα του ανοσοϊστοχημικού και μοριακού ελέγχου. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από άλλα T-κυτταρικά λεμφώματα, από ψευδολεμφώματα και από δερματικές εντοπίσεις συστηματικών λεμφωμάτων. Επομένως είναι πολύ σημαντική η άμεση σταδιοποίηση της νόσου.⁸

Σε ασθενείς με PCFCL και PCDLBCL θα πρέπει να γίνεται βιοψία μυελού των οστών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η πρωτοπαθής δερματική προέλευση και να αποκλειστεί η εξωδερματική προέλευση της λεμφοϋπερπλαστικής διεργασίας. Σε ασθενείς με PCMZL είναι προαιρετική.

Επιπλέον διαγνωστικός έλεγχος περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία κοιλίας και περιφερικών λεμφαδένων. Η αξονική τομογραφία της κοιλίας και των περιφερικών λεμφαδένων είναι χρήσιμη σε ασθενείς με προχωρημένη δερματοπάθεια και ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια, για την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου. Όταν έχουμε και ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια τότε θα πρέπει να γίνει και βιοψία λεμφαδένων.⁹

Το περιστατικό που παρουσιάσαμε αφορούσε δερματικό διάχυτο B-κυτταρικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, στο οποίο η πρώτη κλινική εκδήλωση ήταν πολλαπλά υποδόρια ανώδυνα οζίδια σε κορμό και κάτω άκρα τα οποία εγκαταστάθηκαν σε σύντομο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Ταξινόμηση δερματικών T-λεμφωμάτων

- Mycosis fungoides
- Mycosis fungoides variants
 - Folliculotropic MF
 - Pagetoid reticulosis
 - Granulomatous slack skin
- Sézary syndrome
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders
 - Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 - Lymphomatoid papulosis
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Chronic active EBV infection
- Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes
 - Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma
 - Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive T-cell lymphoma (provisional)
 - Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell LPD (provisional)
 - Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)
- Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS

χρονικό διάστημα, σε έναν κατά τα άλλα κλινικά υγιή ασθενή.

Καθώς η κλινική εικόνα της υποδερματίτιδας μπορεί να σχετίζεται με μία πληθώρα νοσημάτων για την διάγνωση προχωρήσαμε αρχικά σε χειρουργική βιοψία, η οποία ανέδειξε διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση από μεγάλα κύτταρα στο χόριο και στον υποδόριο ιστό, ενώ στη συνέχεια για την ακριβή τυποποίηση της αλλοίωσης προχωρήσαμε σε ανοσοϊστοχημικό και μοριακό έλεγχο. Λόγω της γρήγορης εξέλιξης της νόσου, αλλά και της ιστολογικής εικόνας με την πυκνή και διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση από μεγάλα κύτταρα με έντονες μιτώσεις κρίνεται εξαιρετικά σημαν-

τική η άμεση διενέργεια περαιτέρω ελέγχου με οστεομυελική βιοψία, CT και PET-CT για την σταδιοποίηση και το αποκλεισμό συστηματικής νόσου.

Συμπερασματικά, η υποδερματίτιδα αποτελεί μια μη ειδική κλινική οντότητα που μπορεί να οφείλεται σε πληθώρα καλοήθων ή μη καταστάσεων, όπως τα δερματικά λεμφώματα. Για την διάγνωση είναι σημαντική η διενέργεια χειρουργικής βιοψίας. Λόγω της πολυπλοκότητας τόσο της διάγνωσης όσο και της θεραπευτικής προσέγγισης των δερματικών λεμφωμάτων συστήνεται το λέμφωμα να αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένα κέντρα με ειδικούς δερματολόγους, αιματολόγους και παθολογοανατόμους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000; 22:530.
2. Χ. Αντωνίου, Α. Κατσάμπας, Α. Στρατηγός. Δερματολογία-Αφροδισιολογία. 2η έκδοση. 2022. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
3. Luis Requena. Normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes and classification of the panniculitides. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Jun;26(2):66-70. doi: 10.1016/j.sder.2007.02.001.
4. Wick MR. Panniculitis: A summary. *Semin Diagn Pathol*. 2016 Dec 27. pii: S0740-2570(16)30110-1. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004.
5. R. Willemze, E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht & M. Ladetto Primary Cutaneous Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv30–iv40.
6. Werner Kempf, Anne-Katrin Zimmermann, Christina Mitteldorf. Cutaneous lymphomas-An update 2019. *Hematol Oncol* 2019 Jun;37 Suppl 1:43-47. doi: 10.1002/hon.2584.
7. R Willemze, L Cerroni, W Kempf, E Berti, F Facchetti, SH Swerdlow, *et al*. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 133 (2019), pp. 1703-1714.
8. Paola Vitiello, Antonello Sica, Andrea Ronchi, Stefano Caccavale, Renato Franco, Giuseppe Argenziano. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Frontiers in Oncology* 2022.
9. Ryan A Wilcox. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Σ. Καράμπαμπα

Ειδ. Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας
Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων
και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
email: sylvana.karamampa@gmail.com



ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ
ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ

BLEMISH CONTROL

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ
ΜΕ ΚΕΡΑΜΙΔΙΑ



Blemish Control
Cleanser



Blemish
Control Gel

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΙ ΤΗΝ ΑΚΜΗ
ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΙ
ΤΟΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ



3 ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ
ΚΕΡΑΜΙΔΙΑ
Συμβάλλουν στην επανόρθωση
του επιδερμικού φραγμού



ΧΩΡΙΣ ΑΡΩΜΑ
ΚΑΙ PARABENS



ΜΗ
ΦΑΓΕΣΩΡΟΓΟΝΟ



ΕΛΕΓΜΕΝΑ
ΓΙΑ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ



Βιβλιογραφική ανασκόπηση πρόσφατων δερματολογικών άρθρων

Ειρήνη Στεφανάκη

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

Literature review

Eirini Stefanaki

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

1. Reiter O, Kurtansky NR, Musthaq ST, Dusza S, Halpern AC, Marchetti MA, Marghoob AA, Scope A, Rotemberg V. The long-term evolution of melanocytic nevi among high-risk adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36:2379-2387. doi: 10.1111/jdv.18470.

Τίτλος: Μακροχρόνια εξέλιξη μελανοκυτταρικών σπύλων μεταξύ ενηλίκων υψηλού κινδύνου.

Συγγραφείς: Reiter O, Kurtansky NR, Musthaq ST, Dusza S, Halpern AC, Marchetti MA, Marghoob AA, Scope A, Rotemberg V.

Βιβλιογραφική αναφορά: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36:2379-2387.

Περίληψη: Εισαγωγή: Η μακροχρόνια φυσική πορεία των μελανοκυτταρικών σπύλων στους ενήλικες δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Σκοπός: Η περιγραφή της μακροχρόνιας φυσικής πορείας σπύλων που εντοπίζονται στον κορμό ενηλίκων υψηλού κινδύνου. Μέθοδοι: Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που εξετάστηκαν στο Memorial Sloan Kettering Cancer Center 2 φορές με ολόσωμη φωτογράφιση (total body photography -TBP), με χρονική απόσταση μεταξύ των 2 εξετάσεων τουλάχιστον 15 ετών («αναδρομική» ομάδα). Για να διορθωθεί τυχόν μεροληψία επιλογής, συμπεριλήφθηκαν επίσης ασθενείς που είχαν κάνει TBP πριν 15 έτη και συναίνεσαν να υποβληθούν σε νέα εξέταση («προοπτική» ομάδα). Συγκρίθηκαν οι φωτογραφίες του κορμού από την 1^η και 2^η TBP και εξετάστηκε ο συνολικός αριθμός των σπύλων, ο αριθμός των νέων σπύλων και των σπύλων που είχαν εξαφανιστεί, ο αριθμός ακτινικών και σμηγματορροϊκών υπερκερατώσεων, η διάμετρος και η αλλαγή χρώματος κάθε σπύλου στις δύο χρονικές στιγμές, η παρουσία κλινικής ατυπίας, και τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά όταν υπήρχε διαθέσιμη δερματοσκοπική εικόνα. Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 106 ασθενείς. Ο μέσος όρος σπύλων στην αρχική TBP ήταν 40, και οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν νέους σπύλους μεταξύ των 2 TBP (μέσο χρονικό διάστημα επανεξέτασης 16.4 χρόνια), με μέσο όρο 2.6 (SD = 4.8) νέους σπύλους ανά ασθενή. Ο μέσος όρος των σπύλων που εξαφανίστηκαν ήταν 0.3 (SD = 0.6). 62/106 (58%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση, και 9/106 (8%) ασθενείς παρουσίασαν μείωση στο συνολικό αριθμό σπύλων. Περίπου οι μισοί (49%: 1416/2890) από τους σπύλους που είχαν εκτιμηθεί στις 2 εξετάσεις, αυξήθηκαν σε διάμετρο κατά τουλάχιστον 25%. Μόνο 6%

(159/2890) των σπύλων μειώθηκαν σε διάμετρο κατά τουλάχιστον 25%. Οι ασθενείς με ιστορικό μελανώματος είχαν μεγαλύτερο ποσοστό σπύλων που εξαφανίστηκαν, και οι σπύλοι τους ήταν πιθανότερο να μεγαλώσουν σε διάμετρο. Οι περισσότεροι σπύλοι δεν εμφάνισαν δερματοσκοπικές αλλαγές. Συμπεράσματα: Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου παρουσιάζουν νέους σπύλους κατά τη διάρκεια της ζωής, ενώ πολύ λίγοι σπύλοι εξαφανίζονται. Σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές, οι περισσότεροι σπύλοι στους ενήλικες αυξάνουν σε διάμετρο, ενώ λίγοι σπύλοι συρρικνώνονται.

Σχολιασμός: Παρότι η αλλαγή είναι σημαντικό στοιχείο που εγείρει υποψία για μελάνωμα, οι σπύλοι μπορεί επίσης να αλλάζουν μέσα στο χρόνο. Η γνώση της φυσικής πορείας των σπύλων μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη διάκριση μεταξύ σπύλων και μελανώματος. Στην παιδική ηλικία, η εμφάνιση νέων σπύλων είναι πολύ συνηθισμένη και υπερβαίνει την τάση κάποιων σπύλων να ατονούν ή να εξαφανίζονται. Στους ενήλικες, η επικρατούσα άποψη είναι ότι ο αριθμός των σπύλων τείνει να αυξάνεται έως την 4^η δεκαετία, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες τείνει να μειώνεται. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη διαφορά στην έκθεση σε UV ακτινοβολία μεταξύ διαφορετικών ηλικιών, και στα διαφορετικά παθογενετικά μονοπάτια μεταξύ διαφορετικών τύπων σπύλων. Για παράδειγμα, οι συνδεσμικοί σπύλοι που μειώνονται στις μεγάλες ηλικίες μπορεί να ακολουθούν ένα εξωγενές μονοπάτι ανάπτυξης που σχετίζεται με τη UV ακτινοβολία, ενώ οι χοριακοί σπύλοι που συνήθως επιμένουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής, μπορεί να ακολουθούν ένα ενδογενές μονοπάτι.

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ασθενών που παρακολούθηθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα, και αποσκοπεί στην καλύτερη κατανόηση της φυσικής πορείας των σπύλων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για μελάνωμα. Σύμφωνα με τα ευρήματα, οι ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν νέους σπύλους με την πάροδο του χρόνου, ενώ ο αριθμός των σπύλων που εξαφανίστηκαν ήταν μικρός. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ασθενείς με ιστορικό μελανώματος ή σε αυτούς που εμφάνισαν μελάνωμα μετά την πρώτη εκτίμηση παρατηρήθηκε έντονη αστάθεια/δυναμικότητα των σπύλων, δηλαδή είχαν αυξημένο αριθμό νέων σπύλων σε βάθος χρόνου ή εξαφάνιση προϋπάρχοντων σπύλων, και ήταν πιο πιθανή η αύξηση της διαμέτρου των σπύλων. Πιθανολογείται ότι σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει γενετική προδιάθεση για μελανοκυτταρικό πολλαπλασιασμό που αφορά και τα μελανοκύτταρα των σπύλων. Εάν σε αυτούς τους σπύλους δεν παρατηρούνται δερματοσκοπικά στοιχεία κακοήθειας, η παρακολούθηση με δερματοσκόπηση αποτελεί εναλλακτική της άμεσης χειρουργικής αφαίρεσης.

2. Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:388-394. doi: 10.1016/j.jaad.2022.10.031.

Τίτλος: Ισοτρετινοΐνη και κίνδυνος ψυχιατρικών διαταραχών: μία παγκόσμια μελέτη που διαφωτίζει μία αμφισβητήσιμη ιστορία

Συγγραφείς: Khalaf Kridin, Ralf J. Ludwig

Βιβλιογραφική αναφορά: *J Am Acad Dermatol* 2023;88:388-94

Περίληψη: Εισαγωγή: Η συσχέτιση της ισοτρετινοΐνης με κατάθλιψη και αυτοκτονική συμπεριφορά είναι θέμα ακόμα υπό συζήτηση. Υπάρχει ένα κρίσιμο κενό γνώσης στον προσδιορισμό της συσχέτισης της ισοτρετινοΐνης με άλλες ψυχιατρικές συνοσηρότητες. Σκοπός: Να διερευνηθεί ο κίνδυνος ψυχιατρικών συμβαμάτων μεταξύ ασθενών με ακμή που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη σε σύγκριση με ασθενείς με ακμή που λαμβάνουν αντιβίωση από του στόματος. Μέθοδοι: Η παγκόσμια αναδρομική μελέτη κοόρτης συμπεριέλαβε 2 ομάδες ασθενών με ακμή, που αντιμετωπίστηκαν η μία ομάδα με ισοτρετινοΐνη ($n = 75.708$) και η άλλη με από του στόματος αντιβιοτικά ($n = 75.708$). Οι ασθενείς συγκρίθηκαν

σε σχέση με τον κίνδυνο 9 ψυχιατρικών συμβαμάτων. Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν αντιβιοτικά, οι ασθενείς που έπαιρναν ισοτρετινοΐνη είχαν μικρότερο κίνδυνο κατάθλιψης (hazard ratio [HR] 0.90, 95% CI 0.87-0.93, $P < .001$), αλλά συγκρίσιμο κίνδυνο σοβαρής καταθλιπτικής συνδρομής (HR 0.97, 95% CI 0.92-1.03, $P = .318$). Ο κίνδυνος απόπειρας αυτοκτονίας ήταν συγκρίσιμος στις 2 ομάδες (HR 0.97, 95% CI 0.85-1.11, $P = .663$), παρά τον αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού σε όσους έπαιρναν ισοτρετινοΐνη (HR 1.41, 95% CI 1.32-1.50, $P < .001$). Οι ασθενείς που λάμβαναν ισοτρετινοΐνη είχαν μικρότερο κίνδυνο διαταραχής μετατραυματικού στρες (HR 0.75, 95% CI 0.68-0.82, $P < .001$), αγχώδους συνδρομής (HR 0.84, 95% CI 0.82-0.87, $P < .001$), διπολικής διαταραχής (HR 0.65, 95% CI 0.59-0.72, $P < .001$), σχιζοφρένειας (HR 0.60, 95% CI 0.48-0.76, $P < .001$) και διαταραχής προσαρμογής (HR 0.82, 95% CI 0.77-0.87, $P < .001$). Περιορισμοί: Αναδρομική συλλογή δεδομένων. Συμπεράσματα: Η ισοτρετινοΐνη προσδίδει μικρότερο κίνδυνο για 6 ψυχιατρικές συνοσηρότητες και συγκρίσιμο κίνδυνο απόπειρας αυτοκτονίας.

Σχολιασμός: Υπάρχει μία μακρόχρονη συζήτηση πάνω στο ερώτημα κατά πόσο η χρήση ισοτρετινοΐνης στην ακμή προδιαθέτει τους ασθενείς να εμφανίσουν ψυχιατρικές διαταραχές, κυρίως κατάθλιψη και αυτοκτονική συμπεριφορά, ενώ στη βιβλιογραφία αναφέρονται πολλές φορές αντικρουόμενα συμπεράσματα. Το ενδιαφέρον στην παρούσα μελέτη είναι ότι ανέλυσε μέσω της διαδικτυακής πλατφόρμας TriNetX τα ηλεκτρονικά ιατρικά δεδομένα 117,5 εκατομμυρίων ατόμων από ένα παγκόσμιο δίκτυο 86 διαφορετικών ασφαλιστικών οργανισμών υγείας, και συμπεριέλαβε τελικά περισσότερους από 150.000 ασθενείς με ακμή, εκ των οποίων οι μισοί είχαν λάβει ισοτρετινοΐνη και οι άλλοι μισοί αντιβιοτικά. Παρότι η άντληση στοιχείων από ηλεκτρονικούς ιατρικούς φακέλους μπορεί να οδηγήσει σε υπερ- ή υποεκτίμηση διαγνώσεων και δεν λαμβάνει υπόψη πιθανούς άλλους συγχυτικούς παράγοντες, τα ευρήματα της μελέτης είναι ενθαρρυντικά καθώς διαπιστώθηκε μικρότερος κίνδυνος κατάθλιψης, και παρόμοιος κίνδυνος σοβαρής καταθλιπτικής συνδρομής και απόπειρας αυτοκτονίας στην ομάδα της ισοτρετινοΐνης έναντι της ομάδας που πήρε αντιβιοτικά. Επίσης η ομάδα της ισοτρετινοΐνης είχε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης άλλων ψυχιατρικών διαταραχών. Εντούτοις ο αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού που καταγράφηκε σε ασθενείς που πήραν ισοτρετινοΐνη, παρότι ευτυχώς δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχα αυξημένο κίνδυνο απόπειρας, δικαιολογεί μία συνετή στάση στη χορήγηση ισοτρετινοΐνης, με λήψη σχετικού ιστορικού και συζήτηση με τον ασθενή.

3. Abduelmula A, Mufti A, Chong DH, Sood S, Sachdeva M, Yeung J. Management of vitiligo with topical janus tyrosine kinase inhibitor therapy: An evidence-based review. *JAAD Int.* 2022;9:156-158. doi: 10.1016/j.jdin.2022.09.003.

Τίτλος: Αντιμετώπιση λεύκης με τοπική θεραπεία με αναστολείς κινασών Janus: Μία τεκμηριωμένη συστηματική ανασκόπηση.

Συγγραφείς: Abduelmula A, Mufti A, Chong DH, Sood S, Sachdeva M, Yeung J.

Βιβλιογραφική αναφορά: *JAAD Int.* 2022;9:156-158.

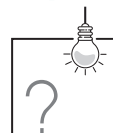
To the Editor: Vitiligo is an acquired depigmenting skin disorder due to the absence of functional melanocytes affecting up to 1% of the general population. Initial treatment typically involves topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, and phototherapy; however, topical Janus kinase inhibitors (JAKi) are being explored as a potential treatment option. This systematic review examines the efficacy and safety of topical JAKi therapies in vitiligo.

Η λεύκη είναι μία επίκτητη διαταραχή της μελάγχρωσης, που οφείλεται σε απουσία λειτουργικών με-



λανοκυττάρων, και προσβάλλει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού. Η αρχική θεραπεία τυπικά περιλαμβάνει τοπικά κορτικοστεροειδή, τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης και φωτοθεραπεία. Εντούτοις, δοκιμάζονται πλέον και οι τοπικοί αναστολείς κινασών Janus (JAKi) σαν δυνητική θεραπεία. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των τοπικών αναστολέων JAK στη λεύκη.

Σχολιασμός: Οι αναστολείς JAK αποτελούν πρόσφατη προσθήκη στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της ατοπικής δερματίτιδας ενώ δοκιμάζονται στη θεραπεία και άλλων ανοσο-διαμεσολαβούμενων νοσημάτων. Οι τοπικές μορφές αυτών των θεραπευτικών παραγόντων έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς συνδυάζουν αποτελεσματικότητα με καλό προφίλ ασφάλειας. Το άρθρο των Abduelmula et al στο JAAD International εξετάζει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τοπικών αναστολέων JAK στη λεύκη. Παρότι οι σχετικές μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια στο σχεδιασμό και δεν ήταν δυνατό να γίνει μετα-ανάλυση, προέκυψε ότι οι τοπικοί JAKi, ιδιαίτερα το ruxolitinib και το tofacitinib, είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί, ενώ απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να καθιερωθεί η χρήση τους στη λεύκη.



Quiz δερματοσκόπησης

Κωνσταντίνος Λιοπύρης

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

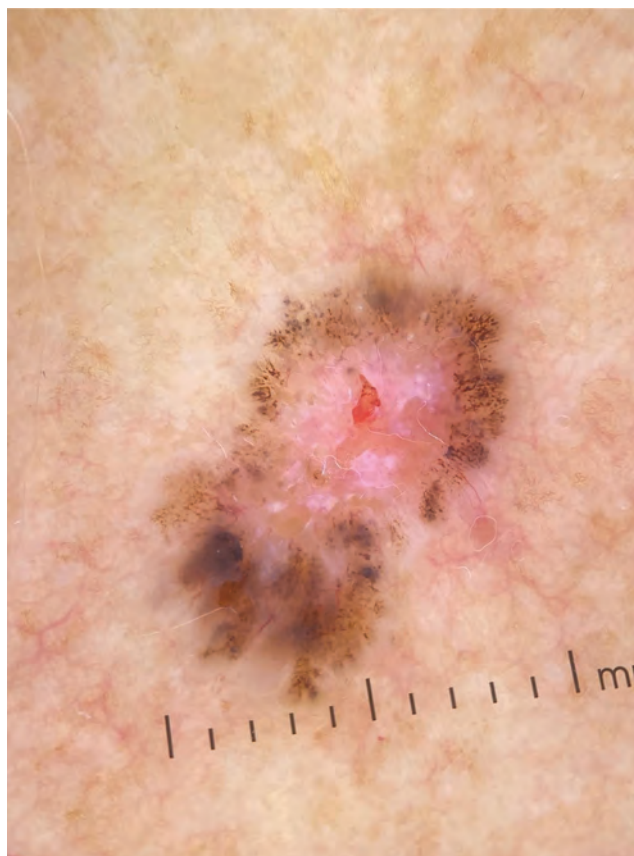
Dermoscopy quiz

Konstantinos Liopyris

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

1. Άρρεν Ασθενής, 56 ετών, προσέρχεται στα Εξωτερικά μας ιατρεία με αυτή τη βλάβη Αριστερής Ωμικής ζώνης, αναφερόμενα από διαιτία με αύξηση μεγέθους. Ποια είναι η διάγνωση σας;

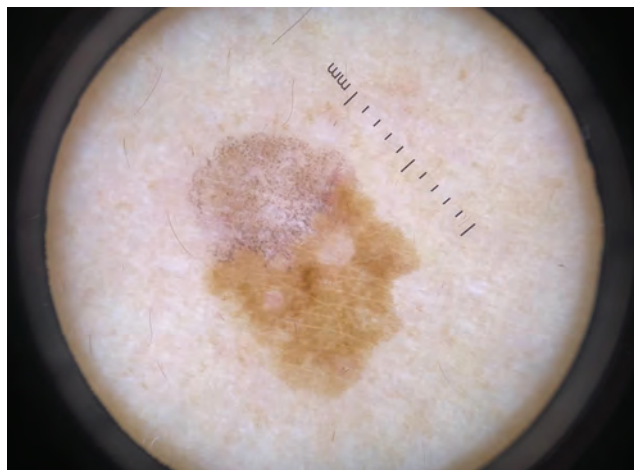
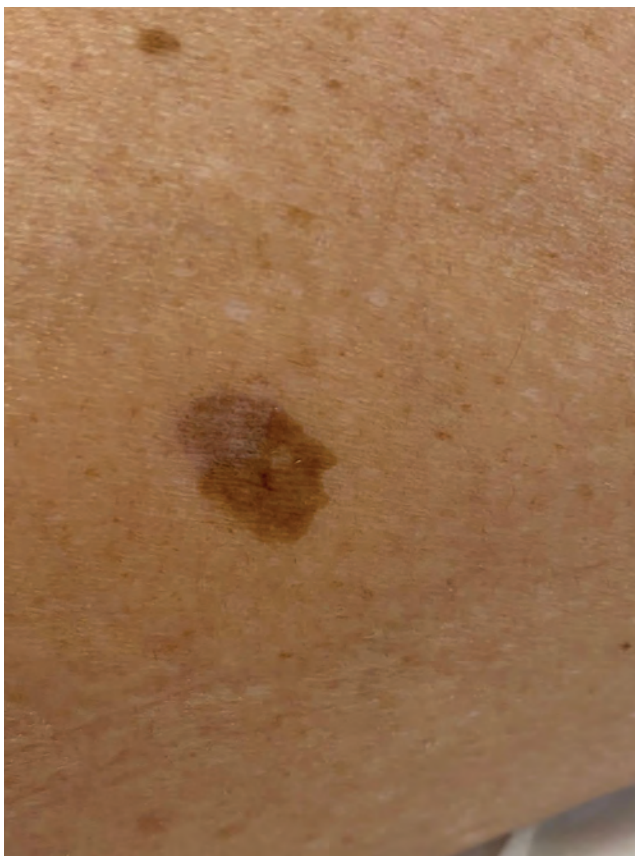
1. Κακόηθες Μελάνωμα Δέρματος
2. Μελαγχρωματικό Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα Δέρματος
3. Σμηγματορροϊκή Υπερκεράτωση
4. Μελανοκυτταρικός Σπίλος





2. Ασθενής, θήλυ, 72 ετών, προσέρχεται με κνησμώδη βλάβη Δεξιού Μηρού. Αναφερόμενα προϋπάρχουσα από 5ετίας, με μεταβολή χρώματος από 3μήνου και έναρξη κνησμού.

1. Ποια είναι η διάγνωση σας;
2. Κακόηθες Μελάνωμα Δέρματος
3. Βασιλοκυτταρικό Καρκίνωμα
4. Λειχηνοειδής Υπερκεράτωση
5. Μελανοκυτταρικός Σπίλος



3. Ασθενής 46 ετών προσέρχεται για ολόσωμη δερματολογική εξέταση. Κατά τη Δερματοσκόπηση ανευρίσκεται η κάτωθι βλάβη – ο ασθενής δεν γνωρίζει την ύπαρξη της βλάβης. Ποια είναι η διάγνωση σας;

1. Κακόηθες Μελάνωμα
2. Συνδεσμικός Μελανοκυτταρικός Σπίλος
3. Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα Δέρματος
4. Σμηγματοροϊκή Υπερκεράτωση





ΣΩΣΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ:

1. 2 – στην 7η ώρα βλέπουμε μία blue-gray onoid nest, ενώ τα πολλαπλά κοκκία τα οποία διακρίνονται καθ' όλη την έκταση της βλάβης αποτελούν multiple, aggregated, blue-gray dots in a buckshot manner, δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά που οδηγούν στη διάγνωση του μελαγχρωματικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος.
2. 3 – λειχηνοειδής υπερκεράτωση: στην 4η ώρα διακρίνουμε τα χαρακτηριστικά moth-eaten borders μιας ηλιακής φακής και το perippling στο ήμισυ της βλάβης αποτελείται από fine and coarse granules, τα οποία αντιστοιχούν στα μελανινοφάγα που διηθούν τη βλάβη.
3. 2 – το κεντρικό blotch αντιστοιχεί σε κεντρική ελεύθερη μελανίνη και κερατίνη, που βρίσκεται ψηλά στην επιδερμίδα, και με tape stripping βλέπουμε ότι αφαιρείται εύκολα αναδεικνύοντας τις δομές κάτωθεν, όπως φαίνεται στις συνημμένες φωτογραφίες.



Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Κωνσταντίνος Λιοπύρης, MD, PhD

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης, ΕΚΠΑ

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών

Νόσων, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

email: konstantinosliopyris@gmail.com



Η κοινωνική διάσταση της σύφιλης: Μία ιστορική αναδρομή

Μαριάννα Καραμάνου¹, Κωνσταντίνος Λάιος²

¹Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Καθηγήτρια Επιστημολογίας, Ιστορίας και Ηθικής της Ιατρικής, Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής και Ιατρικής Ηθικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

²Αρχαιολόγος, Ιατρός, Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής και Ιατρικής Ηθικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

The social dimension of syphilis: Historical perspective

Marianna Karamanou, Konstantinos Laios

¹Department of History of Medicine and Medical Ethics, NKUA Medical School

²Archeologist, Medical Doctor, Department of History of Medicine and Medical Ethics, NKUA Medical School

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύφιλη, λοιμώδης νόσημα οφειλόμενο στο *Treponema pallidum var. pallidum*, εμφανίστηκε στην Ευρώπη στα τέλη του 15ου αιώνα. Οι ιατροί και οι χρονικογράφοι της εποχής, αδυνατώντας να ερμηνεύσουν την εμφάνιση της νόσου κατέφυγαν στις δεισιδαιμονίες, αποδίδοντάς την στα άστρα ή στη θεία τιμωρία για το αμάρτημα της ακολασίας. Μέσα στους αιώνες η σύφιλη αποτέλεσε μια ξεχωριστή ηθικο-κλινική οντότητα, μια ατομική δυστυχία και ένα αντικείμενο ηθικολογικών κηρυγμάτων. Έθνη κατηγορήθηκαν ενώ κοινωνικές ομάδες και πρακτικές έφεραν στίγμα που διατηρήθηκε για αιώνες.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Σύφιλη, κοινωνική διάσταση, ιστορία

KEYWORDS: Syphilis, social dimensions, history

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύφιλη, λοιμώδης νόσημα οφειλόμενο στο *Treponema pallidum var. pallidum*, εμφανίστηκε στην Ευρώπη στα τέλη του 15ου αιώνα. Η εμφάνισή της συνέπεσε με την επιστροφή του Χριστόφορου Κολόμβου (1451-1506) από την Αμερική, το 1493, κάνοντας πολλούς να πιστέψουν ότι η ασθένεια μεταφέρθηκε στην ευρωπαϊκή ήπειρο με τα πληρώματα των πλοίων του Κολόμβου¹. Το γεγονός ότι η επιδημική της μορφή δεν απαντάται πριν από τις 4 Μαρτίου 1493, έκανε τον Ελ-

βετό ιατρό Christoph Girtanner (1760-1800) να χαρακτηρίσει εκείνη τη μέρα ως τη χειρότερη της Ευρώπης (dies Europae fatalis)². Το νόσημα εξαπλώθηκε με ταχύτατο ρυθμό και όπως προκύπτει, από το 1494 έως το 1497, συναντάται σε όλες τις χώρες του κόσμου ενώ αν συνυπολογίσει κανείς τα ελεύθερα ήθη της εποχής, τις στρατιωτικές εκστρατείες και την μεγάλη ανάπτυξη του εμπορίου, θα κατανοήσει εύκολα τον λόγο της ταχείας εξάπλωσης¹.

Οι ιατροί και οι χρονικογράφοι της εποχής, αδυνατώντας να ερμηνεύσουν την εμφάνιση της σύφιλης,



κατέφυγαν στις δεισιδαιμονίες, αποδίδοντάς την στα άστρα ή στη θεία τιμωρία για το αμάρτημα της ακολασίας. Άλλωστε και στη θεραπευτική της νόσου δίδεται μια τιμωρητική διάσταση. Το πρώτο φάρμακο που χορηγήθηκε ήταν το φυτό γουαϊάκη που εισήχθη στην Ευρώπη από τον Άγιο Δομίνικο το 1508 και στο οποίο αποδόθηκαν μαγικές, θεραπευτικές και τονωτικές ιδιότητες. Λίγο αργότερα, χορηγήθηκε ο υδράργυρος, και παρά την τοξική του δράση κυριάρχησε στην θεραπεία για περισσότερο από 450 χρόνια. Στις αρχές του 20ου αιώνα δυο νέες ουσίες προστίθενται στη θεραπευτική της σύφιλης, η αρσеноβενζόλη που ανακαλύφθηκε από τον Paul Ehrlich (1854-1915), και το βισμούθιο από τους Constantin Levaditi (1874-1953) και Robert Sazérac. Το 1943, ο John Mahoney (1889-1957) και οι συνάδελφοί του χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την πενικιλίνη που έμελλε να καθιερωθεί ως το μόνο αποτελεσματικό μέσο θεραπείας³. Ωστόσο, η αδυναμία των ιατρών, για περισσότερο από 400 χρόνια, να αντιληφθούν την φυσική πορεία της νόσου και η έλλειψη αποτελεσματικής αγωγής οδήγησε σε μια αδιάκοπη εξάπλωση της σύφιλης και στην δημιουργία έντονου κοινωνικού στίγματος.

Η ΣΥΦΙΛΗ, ΜΙΑ ΕΞΩΘΕΝ ΕΙΣΒΟΛΗ

Οι ιατροί του 15^{ου} αιώνα αδυνατώντας να αντιστοιχίσουν τη σύφιλη με μια ασθένεια του παρελθόντος στράφηκαν στην υιοθέτηση κάποιου «εθνικού ονόματος», όπως η ναπολιτάνικη νόσος, η πολωνική ή η γαλλική, σε μια προσπάθεια μετάθεσης του στίγματος⁴.

Στα μέσα του 16ου αιώνα, ο όρος «morbus gallicus» (γαλλική νόσος), είχε περιέλθει πλέον σε κοινή χρήση, με δεδομένη την αντίληψη για τη σεξουαλική ελευθερία των Γάλλων⁵. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το παρακάτω απόσπασμα από το βιβλίο του άγγλου ιατρού Philip Barrrough (- π. 1590) με τίτλο: «The sixth book, containing the cure of the disease called Morbus Gallicus» («Το έκτο βιβλίο, που περιλαμβάνει τη θεραπεία της ασθένειας που ονομάζεται γαλλική νόσος»): «Αρχικά, οι Ισπανοί την κόλλησαν από τους Ινδιάνους και την έφεραν μαζί τους αντί για χρυσό, και μετά ο Κάρολος Η', βασιλιάς της Γαλλίας, που ήταν ένας άνδρας πολύ ισχυρός και απολάμβανε τον σκοτωμό αδιακρίτως ανδρών, γυναικών και παιδιών, κατέστρεψε μεγάλο μέρος της Ιταλίας και τέλος έφτασε στη Ρώμη και τη Νάπολη με το στρατό του, καταστρέφοντας τα πάντα στο πέρασμά του, και γι' αυτό η αρρώστια άρχισε να εξαπλώνεται ανάμεσα στους στρατιώτες του, καθώς αυτοί ήταν πολύ φιλήδονοι»⁶. Και αν η φιληδονία των Γάλλων ευθυνόταν για την

εξάπλωση της σύφιλης στην Ευρώπη, η ακολασία των Ισπανών, ευθύνεται για την εμφάνιση της σύφιλης. Όπως αναφέρει άγγλος ιατρός Gideon Harvey (1636-1702): «δεν υπάρχει πραγματικός Ισπανός που θα μπορούσε να διατηρήσει την αγνότητά του ούτε δυο εικοσιτετράωρα μετά από ένα τέτοιο ταξίδι...άνθρωποι ακόλαστοι που αν στερηθούν τις γυναίκες για εικοσιτέσσερις ώρες, μοιάζουν να λιμοκτονούν»⁷. Τον 16ο αιώνα, σε μια προσπάθεια αποστιγματισμού των Γάλλων, ο Jacques de Béthencourt, εισάγει πρώτος τον όρο «αφροδίσιο νόσημα» (morbus venereus) αντί της γαλλικής νόσου (morbus gallicus) ενώ ο Thierry de Héry (1505-1585) προτείνει την ονομασία «maladie vénérienne» (αφροδίσιο νόσημα)⁸. Δυο αιώνες αργότερα, τον 18^ο αιώνα θα πάψει να χρησιμοποιείται η ονοματοδοσία της ασθένειας ως μέσο για την απόδοση του στίγματος σε κάποια άλλη εθνική ομάδα.

ΟΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ, Η ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ Η ΕΞΑΠΛΩΣΗ ΤΟΥ «ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ»

Μέσα στους αιώνες η σύφιλη αποτέλεσε μια ξεχωριστή ηθικο-κλινική οντότητα, μια ατομική δυστυχία και ένα αντικείμενο ηθικολογικών κηρυγμάτων. Οι γυναίκες, η πορνεία και η σεξουαλικότητα γρήγορα βρέθηκαν στο επίκεντρο ιατρών, πολιτικών και συγγραφέων και κατηγορήθηκαν ως οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες εξάπλωσης της νόσου.

Τον 15ο αιώνα στην Αγγλία, η σύφιλη αποδίδεται στη «μόδα των δημόσιων λουτρών». Τα «δηλητηριώδη κορίτσια» στα δημόσια λουτρά μετέδιδαν τη σύφιλη στους άντρες και αυτοί με την σειρά τους στις γυναίκες τους⁹. Αυτές οι «ζεστές κατσαρόλες», όπως χαρακτηρίζονται σε κείμενα της εποχής, μετετράπησαν σε πραγματικούς οίκους ανοχής και αποτελούσαν πρόσφορο έδαφος για κάθε είδους ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης και της σύφιλης. Διάφοροι άγγλοι μονάρχες προσπάθησαν ανεπιτυχώς να κλείσουν τα λουτρά όμως, παρά τις αποφάσεις τους, συνέχισαν να λειτουργούν παράνομα έως το τέλος του 16ου αιώνα¹.

Παράλληλα οι ευρωπαίοι βασιλείς επιχείρησαν να ελέγξουν τη σύφιλη απομονώνοντας τους πάσχοντες σε ειδικά νοσοκομεία ή εξορίζοντάς τους εκτός κοινότητας¹⁰. Το 1497, το δημοτικό συμβούλιο του Aberdeen αποφάσισε: «για την προστασία από την ασθένεια που προήλθε από την Γαλλία, όλες οι γυναίκες της νύχτας θα απέχουν από την αμαρτία της λαγνείας και θα ερ-

γάζονται σε δημόσια έργα, αλλιώς θα σημαδεύονται με πυρωμένο σίδερο στο μάγουλο και θα εξορίζονται από την πόλη». Αντίστοιχα διατάγματα εκδόθηκαν σε πολλές άλλες ευρωπαϊκές πόλεις στα τέλη του 15ου αιώνα¹¹. Στις αρχές του 16ου αιώνα, ο φόβος του αφροδίσιου νοσήματος οδήγησε στην αύξηση της σκληρότητας των τιμωριών που επιφυλάσσονταν για τις ιερόδουλες και όποιον άλλον παρέβαινε τους κανονισμούς. Ωστόσο, και πάλι, παρά τις αυστηρές και συχνά ταπεινωτικές τιμωρίες, η πορνεία και το αφροδίσιο νόσημα συνέχισαν να εξαπλώνονται¹¹.

Αν και οι δημόσιες αρχές αντιλήφθηκαν νωρίς πως οι ιερόδουλες και οι στρατιωτικοί ήταν οι βασικοί παράγοντες εξάπλωσης της σύφιλης, ωστόσο μόνοι οι ιερόδουλες αποτέλεσαν στόχο πολλών εκστρατειών εγκλεισμού κατά τον 17ο και 18ο αιώνα. Έγκλειστες στο νοσοκομείο Salpêtrière των Παρισίων - με αποτέλεσμα να συσταθεί εκεί τον 18ο αιώνα ένα από τα μεγαλύτερα αφροδισιολογικά τμήματα της Ευρώπης - μετά το 1764, εκείνες που «ακολουθούσαν το στρατό», απομονώνονται στα ιδρύματα των μεγάλων πόλεων¹².

Παράλληλα μέσα από τα συγγράμματα τους ιατροί του 16^{ου} αιώνα στοχοποιούν τις γυναίκες ως υπεύθυνες για το νόσημα. Ο Παράκελσος (1493-1541) πίστευε πως η πρωταρχική μόλυνση της σύφιλης οφείλεται «στην ακάθαρτη συνεύρεση ενός γάλλου λεπρού με μία πόρνη που είχε αφροδίσιους βουβωνικούς λεμφαδένες. Η τελευταία μόλυνε όλους όσους ήρθαν σε επαφή μαζί της. Με αυτόν τον τρόπο λοιπόν, η σύφιλη εξαπλώθηκε με τη σεξουαλική επαφή σε όλο τον κόσμο»⁹. Ο ισπανός ιατρός Joannes Almenar θεωρεί τη σύφιλη ως «μια έκφυλη ασθένεια που κάνει τις γυναίκες να άγουν έκλυτο βίο μακριά από τον Θεό»¹³.

Αντίστοιχα παραδείγματα συναντούμε στα λογοτεχνικά κείμενα του 19^{ου} και 20^{ου} αιώνα. Ο André Cournreur (1865-1944), ιατρός και μυθιστοριογράφος, στο έργο του «Les Mancenilles» (Φαρμακερά δέντρα των Αντιλλών) που δημοσιεύτηκε το 1900, εξιστορεί την πορεία ενός ανώτατου δημόσιου υπάλληλου που, παρά το ότι έπασχε από τριτογενή σύφιλη, νυμφεύθηκε μια νεαρή κοπέλα και απέκτησε συφιλιδικό τέκνο ενώ ο ιατρός-φίλος του ήρωα τον συμβουλεύει: «Απόφυγε τις γυναίκες. Ο σπόρος της σύφιλης είναι θανάσιμος



και σκορπίζει την καταστροφή»¹⁴. Στο ίδιο διαβάζει κανείς: «Θυμάσαι το hippomane mancinella, το δέντρο που σε σκοτώνει αν κοιμηθείς κάτω από τα άνθη του; Ε, λοιπόν, το Παρίσι είναι ένα hippomane mancinella.... Τα δέντρα αυτά είναι οι γυναίκες που χύνουν το δηλητηριασμένο υγρό από το οποίο πεθαίνουμε»¹⁴. Στον André Cournreur, χαρακτηριστικά, απαντώνται χωρία που φτάνουν μέχρι το παραλήρημα όπως: «Αυτές οι γυναίκες! Τα εξαγοράσιμα χέρια τους σπέρνουν το μίσημα, τα χείλη τους είναι πιο βρόμικα, πιο πλημμυρισμένα από βρομιά από ότι τα κόπρανα»¹⁴. Ωστόσο, καλύ-

τερο παράδειγμα λογοτεχνικής μεταφοράς δεν θα μπορούσε να υπάρχει από το έργο «Nana» (1879) του Émile Zola (1840-1902), όπου η κεντρική ηρωίδα Nana¹⁵ πεθαίνει νέα από ευλογιά (vérole), ενώ, σύμφωνα με τον κύριο αναλυτή του έργου του Zola και σύγχρονό του Charles-Marie-Georges Huysmans (1848-1907), ο θάνατός της οφείλεται μάλλον σε σύφιλη (grosse vérole). Στη Nana, το σύμβολο της «χρυσής μύγας», δηλαδή η θανατηφόρος δράση της εταίρας, είναι μια αλληγορία του νοσηρού έργου της σύφιλης. Η πόρνη «δηλητηριάζει» τους άνδρες, «διαφθείρει και αποδιοργανώνει το Παρίσι μέσα στους χιονάτους μηρούς της»¹⁶. Το 1913, η επιτυχημένη θεατρική παράσταση «Les anariés» (Οι κατεστραμμένοι), του γάλλου θεατρικού συγγραφέα Eugène Brieux (1838-1952), που ανέβηκε στο θέατρο Broadway με τον τίτλο Damaged goods (Κατεστραμμένα αγαθά), περιέγραφε την ιστορία ενός νεαρού άνδρα που κολλάει σύφιλη, ενώ πρόκειται να παντρευτεί. Παρόλο που ο ιατρός του τον συμβουλεύει να μην προχωρήσει σε γάμο, ο ίδιος δεν τον λαμβάνει υπόψη του με αποτέλεσμα να μεταδώσει τη νόσο στη σύζυγό του και αργότερα, στο παιδί τους¹⁷. Η πεποίθηση ότι οι αμαρτίες των άσωτων ανδρών παιδεύουν τις συζύγους τους και τα παιδιά τους, οδήγησε στη μετονομασία της σύφιλης από «σαρκική μάστιγα», σε «δηλητήριο της οικογένειας»¹⁸.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από την εμφάνισή της, η σύφιλη αντανακλούσε την κατάπτωση των αξιών. Οι θεωρίες γύρω από την μετάδοση της φανέρωναν βαθιά ριζωμένες φοβίες για



τις ασθένειες και τη σεξουαλικότητα ενώ πλήθος ιατρικής, ηθικής, λογοτεχνικής και πολιτικής βιβλιογραφίας αποδεικνύει την πραγματική ψύχωση για την σύφιλη που κυριάρχησε σε όλη την Ευρώπη. Στα

πλαίσια αυτά, έθνη κατηγορήθηκαν ενώ κοινωνικές ομάδες και πρακτικές έφεραν στίγμα που διατηρήθηκε για αιώνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καραμάνου Μ. Πέντε αιώνες θεραπευτικού αγώνα κατά της σύφιλης. Πέντε αιώνες θεραπευτικού αγώνα κατά της σύφιλης. Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα 2012.
2. Girtanner C. Abhandlung über die venerische krankheit. Gottingen, Dieterich, 1789.
3. Karamanou M, Kyriakis K, Tsoucalas G, Androutsos G. Hallmarks in history of syphilis therapeutics. *Infez Med*. 2013; 21(4):317-9.
4. Kousoulis AA, Stavrianeas N, Karamanou M, Androutsos G. Social aspects of syphilis based on the history of its terminology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77:389-91.
5. Καλογιάννη Ε. Η σύφιλη: Προνεωτερικές αφηγήσεις περί νοσηρής σεξουαλικότητας. Αθήνα, Ταξιδευτής, 2008. σσ. 56-61.
6. Barrough P. The sixth booke, containing the cure of the disease called morbus gallicus. In: *The Methode of Phisicke*. London, 1617.
7. Harvey G. Venus unmasked or a more exact discovery of the venereal evil, or French disease. London, Brook, 1672.
8. Brabant H. Médecins, malades et maladies de la Renaissance. Bruxelles, La Renaissance du livre, 1966.pp.19-20.
9. Gauthier LPA. Recherches nouvelles sur l'histoire de la syphilis. Paris, Baillière, 1842.pp.27-57.
10. Burford EJ. The horrible synne. A look at London Lechery from Roman to Cromwellian times. London, Calder and Boyars, 1973.pp.74, 123-204.
11. Bullough V., Bullough B. The history of prostitution. New York, University Books, 1964. pp.132-140.
12. Bloch C. L'assistance et l'état en France à la veille de la révolution. Paris, Picard, 1908.pp.60-78.
13. Lancereaux E. Traité historique et pratique de la syphilis. Paris, Baillière, 1866. pp.8-25
14. Couvreur A. Les Mancenilles. Paris, Pion, 1900.
15. Zola E. Nana. Paris, Gallimard, 2002.
16. Noira J. Huysmans critique de Zola et du naturalisme (1884- 1907). *Modernités* 2004 ;20: 121-139.
17. Briex E. Les avariés. Pièce en trois actes. Paris, Stock, 1921.
18. Davidson R, Hall LA, eds. Sex, Sin and Suffering: Venereal disease and European Society Since 1870. London and New York, Routledge, 2001.pp.77-100.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Μαριάννα Καραμάνου

Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής και Ιατρικής Ηθικής,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,
Μικράς Ασίας 72, Γουδή, 11527, Αθήνα,
Τηλ: 697-3606804

Προσεχή δερματολογικά συνέδρια

- 2η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ Innovation@ASygos «ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ - ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ & ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ 5 & 6 Μαΐου 2023 Μέγαρο Μουσικής Αθηνών (Αίθουσα ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ), Αθήνα.

www.innovationasygos.gr



- ΕΑΡΙΝΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΕΔΑΕ 2023 7-9 Απριλίου 2023 Ξενοδοχείο Olympic Royal, Αθήνα



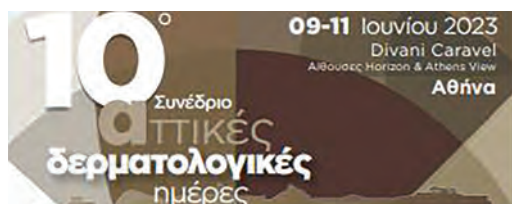
- EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY EADV SYMPOSIUM 2023 18 - 20 May, Seville, Spain Discover the new rhythm of dermatology and venereology

www.eadvsymposium2023.org



- 10ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΤΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΗΜΕΡΕΣ 9 - 11 Ιουνίου 2023 Divani Caravel, Αθήνα Αίθουσες Horizon & Athens View

www.tmg.gr/event/10osinedrio-attikesdermatologikes-imeres



- 9th mediterranean congress of phlebology 9 - 11 Ιουνίου 2023 Elite city Resort, Καλαμάτα



-
- IMCAS ASIA 2023 9 - 11 Ιουνίου 2023 Bangkok

www.imcas.com/en

- ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΝΕΑ ΟΠΤΙΚΗ 25 - 25 Ιουνίου 2023 Ξενοδοχείο Aquila Atlantis, Ηράκλειο Κρήτης

www.dermagoespop.gr



-
- IMCAS AMERICAS 2023 20 - 22 Ιουλίου 2023 Cartagena de Indias

www.imcas.com/en

- 6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: ΠΑΡΕΛΘΟΝ, ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ 4 - 17 Σεπτεμβρίου 2023 Καλαμάτα Ξενοδοχείο Grecotel Filoxenia

www.free-spirit.gr

- ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ 2023 22 - 24 Σεπτεμβρίου 2023, Ερμούπολη Σύρου Hermes Hotel

www.tmg.gr/event/exelixis-stidermatologiaafrodisiologia-2023

- EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY 32nd EADV Congress 11 - 14 Οκτωβρίου 2023 Berlin, Germany

www.eadv.org/events/calendar/

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 διεθνές ιατρικό τύπο. Στόχος είναι η ιατρική πληροφόρηση όσο το δυνατόν ευρύτερου ιατρικού κοινού, που δεν έχει τη δυνατότητα προσπέλασης στο διεθνές 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 συγγραφέα που είναι υπεύθυνος/η για την επικοινωνία. Οι οδηγίες προς τους συγγραφείς αναθεωρούνται συνεχώς και δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος κάθε χρόνου.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

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

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση

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

Ό,τι 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 σύνταξη του περιοδικού.