



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:
**« Η ΟΖΩΔΗΣ ΚΝΗΦΗ ΩΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΤΗΣ
ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ »**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΣΠΑΝΟΥ ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΠΑΝΤΕΛΙΤΣΑ
(Α.Μ. 20200975)
ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΣΤΑΜΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ
ΑΘΗΝΑ, ΜΑΡΤΙΟΣ 2023



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

«Η ΟΖΩΔΗΣ ΚΝΗΦΗ ΩΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ
ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΠΑΝΟΥ ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΠΑΝΤΕΛΙΤΣΑ

(Α.Μ. 20200975)

ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Γρηγορίου Σταμάτης

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ρηγόπουλος Δημήτρης, Καθηγητής

Κατούλης Αλέξανδρος, Καθηγητής

Γρηγορίου Σταμάτης, Επίκουρος Καθηγητής

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2023

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	9
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
A.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
A.2 ΟΖΩΔΗΣ ΚΝΗΦΗ	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
A.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	12
A.2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14
A.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	15
A.2.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
A.2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	18
A.2.6 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	20
A.2.6.1 ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗ.....	22
A.2.6.2 ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	23
A.2.6.3 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ.....	24
A.2.6.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΤΑΣΗΣ ΚΝΗΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ.....	25
A.2.7 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΟΚ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
A.2.8 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	27
A.3 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	32
A.3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	32
A.3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	33
A.3.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	35
A.3.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	45
A.3.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΗΤΗΡΙΑ	51
A.3.6 ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΥΓΗΣ	54
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
B.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	70
B.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	70
B.2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	70
B.2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	71
B.2.3 ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΩΣ ΜΕΣΟ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΔ&ΟΚ	76
B.2.4 Η ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΣΤΟ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟ ΑΔ&ΟΚ.....	76
B.2.5 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ	77
B.2.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-31 ΩΣ ΣΥΝΔΕΤΗΣ Της ΑΔ&ΟΚ	79
B.2.7 ΕΚΦΡΑΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΕ ΑΔ&ΟΚ.....	81
B.2.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ NGF ΣΤΗΝ ΑΔ&ΟΚ.....	82
B.3 Η ΑΔ&ΟΚ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗΒΛΑΣΧΚΟ	83

B.4 ΚΟΙΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΚ&ΑΔ83

B.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ86

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΑΔ	ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ
ΟΚ	ΟΖΩΔΗΣ ΚΝΗΦΗ
AD	ATOPIC DERMATIDIS
PN	PRURINGO NODULARIS
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis SPT skin prick test
HIV	Human Immunodeficiency Virus-Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας
NGF	Νευρικός Αυξητικός Παράγοντας
ΥΟΛ	Υπερπλαστικός Ομαλός Λειχήνας
VAS	Κλίμακα Οπτικής Αναλογικής
WI-NRS	Κλίμακα Αριθμητικής Βαθμολόγησης Κνησμού
SSS	Σκορ Μέτρησης Εκδορών
PAS	Σκορ Δραστηριότητας Κνησμού
FLG	Φιλαγκρίνη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής μου εργασίας σηματοδοτείται η λήξη του "ταξιδιού-σταθμού" στο παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα για τη μετέπειτα επαγγελματική μου σταδιοδρομία ως μελλοντικού δερματολόγου-αφροδισιολόγου. Στο σημείο αυτό αισθάνομαι αδήριτη την ανάγκη να εκφράσω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή κύριο Γρηγορίου Σταμάτη, ο οποίος συνέβαλε τα μέγιστα με την καθοδήγηση, την επίβλεψη και την υπομονή του.

Επίσης, ευχαριστίες οφείλονται προς τον καθηγητή κύριο Ρηγόπουλο Δημήτρη, και τον καθηγητή κύριο Κατούλη Αλέξανδρο οι οποίοι μαζί με τον επιβλέποντα καθηγητή μου έκαναν την τιμή να μου παραχωρήσουν το "εισιτήριο" για το όμορφο αυτό "ταξίδι στη γνώση" με το να με συμπεριλάβουν στους συμμετέχοντες στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και την Αλλεργιολογία».

Τέλος, ιδιαίτερη μνεία αξίζει σε όλους τους ομιλητές, με την ιδιότητα των καθηγητών και επιστημονικών συνεργατών του Νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός" και τη γραμματέα του μεταπτυχιακού προγράμματος κ.Σοκολάκη Ρένα, οι οποίοι παρόλο το πρωτόγνωρο σε όλους καθεστώς εξ' αποστάσεως διεξαγωγής των μαθημάτων διαδικτυακά που επέβαλε η πανδημία του Covid-19, επιστράτευσαν κάθε δυνατό μέσο ώστε να καταστήσουν κάθε μάθημα άψογα οργανωμένο, απόλυτα κατανοητό και μεταδοτικό μετατρέποντας τα αυτόματα σε σημαντικό αρωγό στον ιατρικό μου τρόπο σκέψης.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

I. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: ΣΠΑΝΟΥ ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΠΑΝΤΕΛΙΤΣΑ

Ημερομηνία Γέννησης: 22 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1993

Διεύθυνση κατοικίας: Παναγιώτη Κανελλοπούλου 12,ΡΟΔΟΣ

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 6972839800

E-mail : spyla_spanou@hotmail.gr

II. ΣΠΟΥΔΕΣ

Το 2011 αποφοίτησα από το Γενικό Λύκειο Αφάντου Ρόδου και πέτυχα μέσω των Πανελλαδικών εξετάσεων την εισαγωγή μου στην Ιατρική Σχολή Αθηνών από όπου και αποφοίτησα το 2018 με βαθμό "Λίαν Καλώς". Από το 2020 φοιτώ στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα της Ιατρικής Σχολής του Νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός" με τίτλο "Σύγχρονη Διαγνωστική στην Δερματολογία και στην Αλλεργιολογία".

Είμαι κάτοχος του επιπέδου Γ2(ΑΡΙΣΤΗ ΓΝΩΣΗ) της Αγγλικής γλώσσας και του επιπέδου Γ1(ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ ΓΝΩΣΗ) της Γερμανικής γλώσσας καθώς και των πιστοποιήσεων ATLS & BLS.

III. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Από το Δεκεμβρίου του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2020 εργάστηκα ως ειδικευόμενη ιατρός στην Α' Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου καθώς και στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών για την διαχείριση παθολογικών περιστατικών. Από τον Μάρτιο του 2020 έως τον Μάιο του 2021 εργάστηκα ως ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Έμπωνας και στη συνέχεια τοποθετήθηκα στο ακριτικό νησί της Χάλκης όπου επιτέλεσα μέρος της θητείας μου. Από τον Μάιο του 2021 έως το Σεπτέμβριο του 2022 εργάστηκα ως γενική ιατρός σε ιδιωτική εταιρεία στη Ρόδο, για την διαχείριση τουριστών ασθενών και μετέπειτα ως ιατρός για την διαχείριση Covid-19 περιστατικών και την διενέργεια διαγνωστικών τεστ. Βρίσκομαι στην διαδικασία αναζήτησης θέσης στην Ελβετία,για την ολοκλήρωση της ειδικότητας Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας και παράλληλα σε λίστα αναμονής στο Π.Ν. "Ανδρέας Συγγρός" για τρία έτη ειδίκευσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κλινική Δερματολογία απαρτίζεται από ένα ευρύ φάσμα νοσολογικών οντοτήτων και φλεγμονωδών νοσημάτων. Συχνά, φλεγμονώδεις δερματοπάθειες παρουσιάζουν ομοιότητες, οι οποίες δημιουργούν στον κλινικό δερματολόγο διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα και ερωτήματα που χρήζουν επίλυσης προκειμένου να χορηγηθεί στοχευμένη ανακουφιστική θεραπεία. Η αύξηση των σύγχρονων διαθέσιμων διαγνωστικών μέσων, συμβάλλει να αποφευχθούν διαγνωστικά σφάλματα. Ωστόσο, οι κοινές οδοί που μοιράζονται συχνά κάποιες από αυτές τις δερματοπάθειες, καθιστούν την διάγνωση τους εξαιρετικά δύσκολη ακόμη και για τον έμπειρο δερματολόγο.

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται δυο συχνές φλεγμονώδεις κνησμώδεις δερματοπάθειες, την ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) και την οζώδη κνήφη(ΟΚ), το συσχετισμό και την αλληλοεπικάλυψή τους ως προς την κλινική εκδήλωση, εντόπιση και συμπτωματολογία, τα ιδιαίτερα κοινά ιστοπαθολογικά τους χαρακτηριστικά, πιθανούς κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τέλος την θεραπευτική και φαρμακευτική τους προσέγγιση. Ο συσχετισμός των δυο αυτών δερματικών νόσων στηρίζεται κυρίως στην παράλληλη πορεία που διαγράφουν σε χρόνια βάση, η οποία πιθανόν να χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, δημιουργώντας έτσι σημαντική φυσική και ψυχοκοινωνική επιβάρυνση των ατόμων που νοσούν. Αναφορές γίνονται ολοένα και περισσότερο σε πρόσφατες έρευνες στη συνύπαρξη των 2 νόσων με την ΟΚ να αποτελεί εξελικτική φάση της ΑΔ, σε χρόνια βάση σε κάποιες περιπτώσεις. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η ορθή χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων είναι βοηθητικά στην αναγνώριση των περιπτώσεων ΟΚ που μπορούν να ενταχθούν στο φάσμα της ατοπικής δερματίτιδας.

ABSTRACT

Clinical Dermatology consists of a wide range of pathological entities and inflammatory diseases. Often, inflammatory diseases present similarities, which raise differential diagnostic problems and questions that need resolution in order to prescribe treatment. The increase of modern diagnostic tools, contributes in avoidance of misdiagnosis. However, the common pathophysiology pathways that some of these skin diseases share makes their diagnosis difficult even for experienced dermatologists in some cases. This overview analyzes two of the most common inflammatory pruritic dermatoses, atopic dermatitis (AD) and prurigo nodularis (PN), investigating their correlation and overlap in terms of clinical manifestation, location and symptomatology, their particularly common histopathological features, possible common pathophysiological mechanisms and in conclusion of their parallel pharmaceutical and therapeutic approach. The association of these two skin diseases is mainly based on the parallel course they trace over time, which is likely to be characterized by outbreaks and recessions, thus creating a significant physical and psychosocial burden on the patients. References are increasingly being made in recent research on the coexistence of the 2 diseases with PN being an evolutionary phase of AD, on a chronic basis. Based on the in-depth understanding of the two diseases, and proper use of diagnostic criteria can help diagnose when PN might be considered as part of the spectrum of AD.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 Εισαγωγή

Η ΟΚ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που κλινικά εμφανίζεται ως πολλαπλά, οζίδια με χρωματική ποικιλομορφία που εκτείνεται από το ιδιαίτερο χρώμα της επιδερμίδας του κάθε ατόμου έως έντονα μελαγχρωματικό. Συνήθης εντόπιση των βλαβών αποτελούν οι εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων, συνήθως συμμετρικά σε ομάδες σε αντιβράχια και κνήμες, με πιο έντονες αυτές στις έξω επιφάνειες των άκρων (1). Οι βλάβες είναι πολύ κνησμώδεις και η κατάσταση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα. Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου παραμένουν άγνωστοι αν και η ανοσολογική και νευρική απορρύθμιση ενδείκνυται για την έκλυση του κύκλου του κνησμού. Συγκεκριμένα, τα μονοπάτια της ιντερλευκίνης-4 και της ιντερλευκίνης-31 έχουν πρόσφατα εμπλακεί στη μετάδοση της αίσθησης κνησμού (2). Συσχετίζεται συνήθως με μια άλλη διαταραχή της δερματικής υπερευαισθησίας, όπως η ατοπική δερματίτιδα ή ο χρόνιος κνησμός διαφόρων παραγόντων. Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική αν και ορισμένα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου μπορεί να το προσομοιώνουν με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις εξεργασίες του δέρματος απαιτώντας περαιτέρω διαφοροδιάγνωση. Σε αυτό το σημείο απαραίτητη κρίνεται η χρήση της δερματοσκόπησης και των ιδιαίτερων ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών της κάθε νόσου για την επιβεβαίωση και την έγκαιρη διάγνωσή τους. Παρόλο που δεν πρόκειται για μια πάθηση άμεσα απειλητική για τη ζωή, η ΟΚ σχετίζεται με σημαντική σωματική και ψυχολογική επιβάρυνση, η οποία επηρεάζει σημαντικά τη ζωή των ασθενών και συχνά ανθεκτική στις θεραπείες. Μπορεί να χρειαστεί μια ολόκληρη σειρά γενικών μέτρων, φαρμακολογικών προσεγγίσεων και ψυχολογικών θεραπειών σε έναν ασθενή με χρόνια ΟΚ (3).

Η ΑΔ (ατοπικό έκζεμα) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος του δέρματος που επηρεάζει έναν στους 10 ανθρώπους στη ζωή του. Η ΑΔ προκαλείται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση ανοσολογικής απορρύθμισης, μεταλλάξεων επιδερμικών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων που διαταράσσουν τον επιδερμικό φραγμό προκαλώντας έντονα κνησμώδεις δερματικές αλλοιώσεις. Ο συνεχής κνησμός συντηρεί ένα κύκλο κνησμού-ξεσμού, ο οποίος μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του

ασθενούς. Η Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας έχει δημιουργήσει απλά διαγνωστικά κριτήρια με βάση τα συμπτώματα και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης (SCORAD) (4). Ο κλινικός φαινότυπος της ΑΔ είναι διακριτός και αλλάζει με την ηλικία κατά την πορεία της νόσου στην πάροδο του χρόνου της ζωής των ασθενών. Το εκζεματώδες δέρμα παρουσιάζει βλάβες οι οποίες εκδηλώνονται ως οξείες (συρρέουσες, υπερκερατωσικές συχνά διαρρηγνύομενες βλατίδες, ή βλατίδες σε ερυθματώδεις πλάκες), υποξείες (φολιδωτές ερυθματώδεις βλατίδες ή πλάκες) και χρόνιες (λειχνοποιημένες, ελαφρώς χρωματισμένες ή απολεπισμένες πλάκες) χαρακτηριστικά, με κνησμό ως κύριο σύμπτωμα του ασθενούς. Υπάρχουν τρία κλινικά διακριτά ηλικιακά στάδια της ΑΔ στη βρεφική ηλικία, παιδική ηλικία και εφηβεία/ενηλικίωση. Η διάγνωση της ΑΔ βασίζεται στο ιστορικό και τις κλινικές εκδηλώσεις του ατόμου, όπως η μορφολογία και η κατανομή των δερματικών βλαβών που ποικίλουν αναλογία με την ηλικία του κάθε ασθενή. (5)

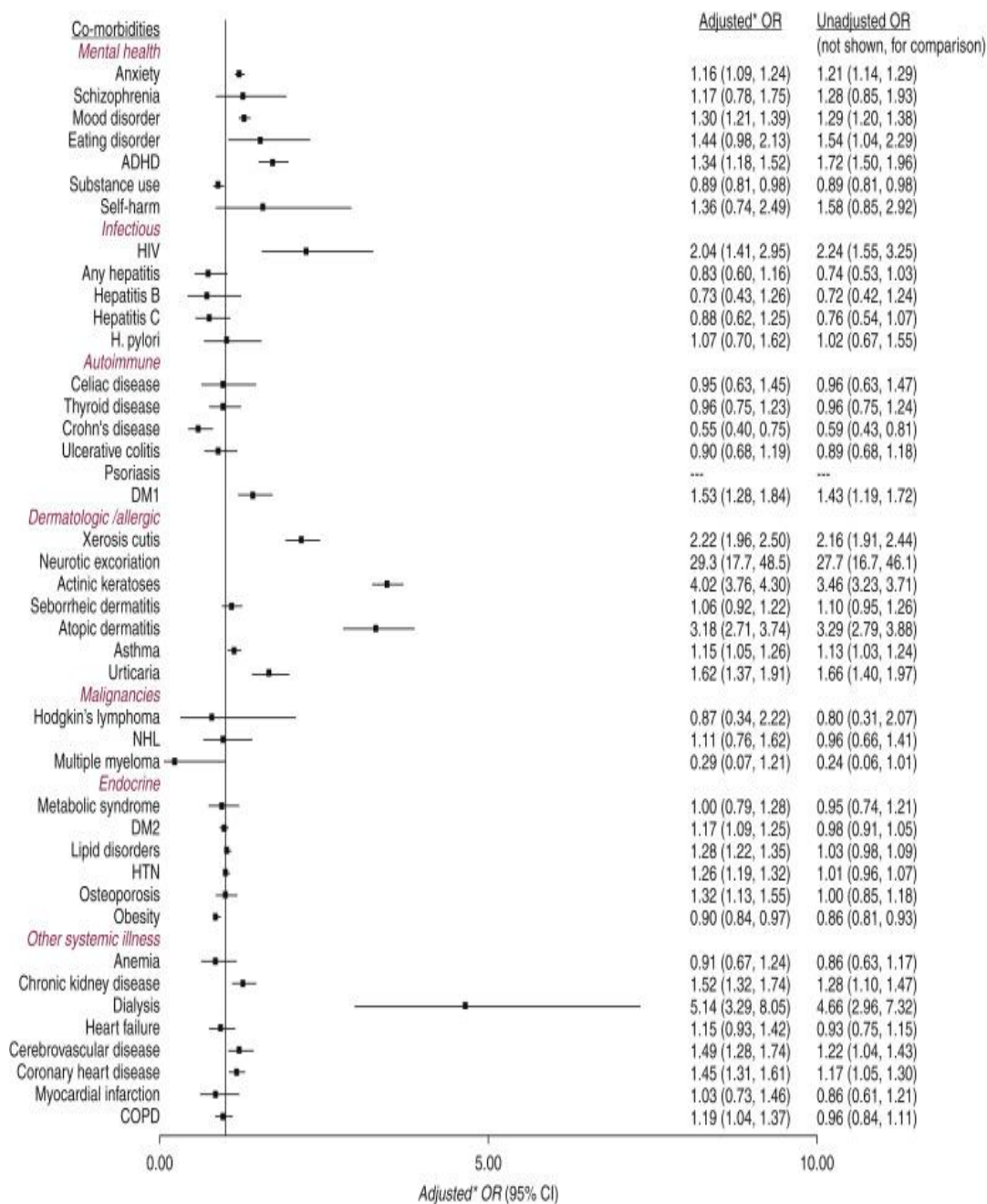
Η παρούσα διπλωματική εργασία βασίζεται στη συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας ερευνητικής βιβλιογραφίας από τις μηχανές αναζήτησης PubMed και Google Scholar προκειμένου να διευκρινιστεί η κάθε δερματοπάθεια ξεχωριστά και στη συνέχεια επιχειρείται συσχετισμός και σύγκριση των δύο με βάση τη χρονιότητα και τα αποτελέσματα όσον αφορά τις διαταραχές του δερματικού φραγμού. Και στις δύο ομάδες ασθενειών, βρέθηκε στη συνέχεια έντονη μειωμένη περιεκτικότητα σε νερό και αυξημένη απώλεια νερού μέσω του δέρματος, πάχυνση και φλεγμονή του δέρματος, αλλοιωμένα επίπεδα ορισμένων πρωτεϊνών και μειωμένα στρώματα λίπους, τα οποία υποδεικνύουν μια σοβαρή διαταραχή του δερματικού φραγμού. Η κύρια θεραπευτική συνέπεια είναι η βασική αποκατάσταση του φραγμού, όπως καθιερώθηκε για ασθενείς με ΑΔ με τη μορφή σταθερής φροντίδας του δέρματος, θα μπορούσε επίσης να είναι κρίσιμη για ασθενείς και με ΟΚ εξαιτίας ακριβώς αυτής της επαληθευμένης βλάβης του δερματικού φραγμού. (6) Σκοπός λοιπόν της εργασίας αυτής είναι η διερεύνηση της σχέσης της ΑΔ και ΟΚ προκειμένου να αποσαφηνιστούν μηχανισμοί με τους οποίους η μια πάθηση επιδρά πάνω στην άλλη.

A.2 ΟΖΩΔΗΣ ΚΝΗΦΗ

A 2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ΟΚ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από έντονα κνησμώδη, συμμετρικά κατανεμημένα υπερκερατωσικά οζίδια και πλάκες. Ο κνησμός είναι βασανιστικός και ενώ νέες βλάβες εμφανίζονται, παλιότερες μπορεί να υποχωρούν αυτόματα καταλείποντας ουλή ή μελαγχρωματική βλάβη. Ο κνησμός έχει ταξινομηθεί σε περιφερικό κνησμό, σε νευροπαθητικό, σε νευρογενή και σε ψυχογενή. (1) Αν και η αιτία της νόσου είναι άγνωστη, η ΟΚ συχνά αναπτύσσεται στο πλαίσιο συστηματικών, δερματολογικών και νευροψυχιατρικών καταστάσεων. Παρόλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της ΟΚ και την έκταση των σχετιζόμενων με αυτήν ασθενειών. Έρευνα που διεξήχθη και δημοσιεύθηκε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Johns Hopkins το Σεπτέμβριο-Δεκέμβριο του 2016, χρησιμοποιώντας τον πληθυσμό των ΗΠΑ το 2016 ηλικίας 18 έως 64 ετών ως αναφορά, υπολόγισε τον επιπολασμό της ΟΚ σε 72 ανά 100.000, ενώ η μέση ηλικία ήταν η υψηλότερη στα 50,9 έτη, με τις γυναίκες να αποτελούν την πλειοψηφία. Στα αποτελέσματα της δημογραφικής αυτής έρευνας συμπεριλήφθηκε μια λίστα συστηματικών, λοιμωδών, νευροψυχιατρικών και άλλων νοσολογικών παραμέτρων που σχετίζονται με την εμφάνιση της ΟΚ. Οι ασθενείς με ΟΚ είχαν αυξημένη πιθανότητα διαταραχών πρόσληψης τροφής, αυτοτραυματισμού, συνδρόμου ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας διαταραχών διάθεσης και διαταραχών χρήσης ουσιών. Παρουσίαζαν επίσης αυξημένη πιθανότητα μόλυνσης από HIV και λεμφώματος non-Hodgkin. Όσον αφορά δερματολογικές καταστάσεις, οι ασθενείς αυτοί είχαν αυξημένες πιθανότητες για εκδήλωση ψυχογενούς-νευρωτικού κνησμού και ψωρίασης. Η ΟΚ συσχετίστηκε επίσης με την παχυσαρκία, την υπέρταση και τον διαβήτη τύπου 2. Τέλος φάνηκε πως ασθενείς με ΟΚ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν μελλοντικά αιμοκάθαρση με πιθανή εξέλιξη την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλική αγγειοπάθεια, στεφανιαία νόσο και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Τα αιτιολογικά αυτά δεδομένα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. (ΠΙΝΑΚΑΣ 1) (7)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 :

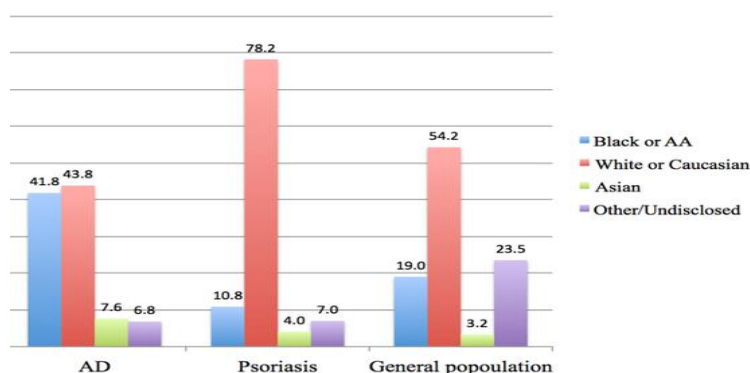


A 2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Υπάρχουν περιορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα και τον επιπολασμό της ΟΚ. Με βάση τις παρατηρήσεις από σειρές περιπτώσεων, όλες οι ηλικιακές ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών μπορούν να

επηρεάζονται από την ΟΚ, αλλά οι ηλικιωμένοι είναι οι πιο συχνά επηρεαζόμενοι από τη νόσο (51-65 ετών) , με βάση και τις συσχετιζόμενες συννοσηρότητες που φαίνεται να αφορούν την αιτιοπαθογένεια της ΟΚ. Επιπλέον, όσον αφορά τη φυλετική διαφοροποίηση της νόσου, οι νόσου, οι με ατομικό αναμνηστικό ατομικού εκζέματος, φαίνεται να φέρουν περισσότερες βλάβες ΟΚ από άλλες φυλετικές ομάδες .Δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για διαφορές μεταξύ των φύλων, καθώς αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν αναφερθεί εκτενώς, δεδομένα όμως δείχνουν υπεροχή του γυναικείου φύλου σε μικρό ποσοστό έναντι των ανδρών. (8). Ανάμεσα σε 909 ασθενείς με ΟΚ που επισκέφθηκαν το Σύστημα Υγείας του νοσοκομείου Johns Hopkins, οι Αφροαμερικανοί ασθενείς αποτελούσαν το 49.4% και είχαν 3,4 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν ΟΚ από τους λευκούς ασθενείς που καταλάμβαναν το 41.8% και τους Ασιάτες με 3.4% . Οι μαύροι ασθενείς με ΟΚ είχαν 10,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν HIV σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες με ΑΔ και 8 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν HIV από ότι οι Αφροαμερικανοί ασθενείς με ψωρίαση. Η έρευνα κατέληξε λοιπόν πως η ΟΚ επηρεάζει δυσανάλογα τους Αφροαμερικανούς και σχετίζεται με διάφορες συστηματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου HIV, της χρόνιας νεφρικής νόσου και του διαβήτη. (9)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : Φυλετικό υπόβαθρο όλων των ασθενών με διάγνωση ΟΚ εντός του γενικού πληθυσμού που παρουσιάστηκαν στο Νοσοκομείο Johns Hopkins το 2013-2018.

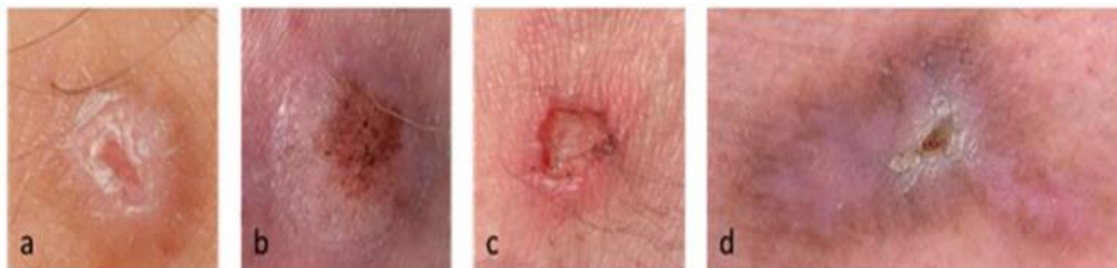


A 2.3 ΚΛΙΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΟΚ εμφανίζεται χαρακτηριστικά με αποχρωματισμένα, υπερκερατωσικά και έντονα κνησμώδη πολλαπλά οζίδια, βλατίδες ή πλάκες σε σχήμα θόλου, που συχνά είναι αμφοτερόπλευρα, συμμετρικά κατανεμημένες στις εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων (Εικόνα 2). Εκτός από το να επηρεάζει τα άκρα, η ΟΚ μπορεί επίσης να περιλαμβάνει μέρη του κορμού που είναι προσβάσιμα στο ξεσμό, όπως το άνω μέρος της ράχης και η κοιλιά. Οι ασθενείς με χαρακτηριστικές εντοπίσεις της νόσου στην ράχη και την οσφύ, συχνά παρουσιάζουν το σημάδι «πεταλούδα» ‘‘butterfly sign’’, καθώς κατά τη διάρκεια του βασανιστικού ξεσμού δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση στην κεντρική ράχη με αποτέλεσμα η περιοχή αυτή να μην παρουσιάζει δερματικές βλάβες, καταλείποντας έτσι ένα χαρακτηριστικό σχέδιο πεταλούδας με εναλλαγές φυσιολογικού δέρματος και παθολογικών βλατίδων (ΕΙΚΟΝΑ 2). Οι βλάβες μπορεί να ποικίλλουν τόσο σε ποσότητα όσο και σε ποιότητα. Οι περιπτώσεις κυμαίνονται από ασθενείς με λίγες μόνο βλάβες έως αρκετές εκατοντάδες. (10) Οι βλάβες ποικίλλουν επίσης σε μέγεθος, από χιλιοστά έως εκατοστά, και χρώμα, με τις πιο πρόσφατες βλάβες να είναι ερυθματώδεις και αργότερα να μετατρέπονται σε πιο έντονα γκρίζες ή μελαγχρωματικές. Ακανόνιστος μελαγχρωματικός δακτύλιος μπορεί να περιβάλλει τα οζίδια και η επιφάνεια των μεγαλύτερων από αυτά μπορεί να είναι μυρμηκιώδης. Η πορεία της νόσου είναι χρόνια με τον ξεσμό να είναι βασανιστικός και τις νέες

βλάβες να εμφανίζονται ενώ παλιότερες υποχωρούν αυτόματα καταλείποντας ουλή ή μελαγχρωματική υπέρχρωση. (1)

ΕΙΚΟΝΑ 1: Διαφορετικοί τύποι κνησμοδών βλαβών. (a) βλατίδες (<1 cm), (b) οζίδια (≥ 1 cm), (c) εξελκώδεις κνησμώδεις βλάβες, (d) πλάκες.



ΕΙΚΟΝΑ 2:(a-d) Οζίδια των εκτεινόμενων επιφανειών του κορμού, των άκρων και της παλάμης (με «σημάδι πεταλούδας»). (ε) Βιοψία τραυματικού δέρματος



A 2.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

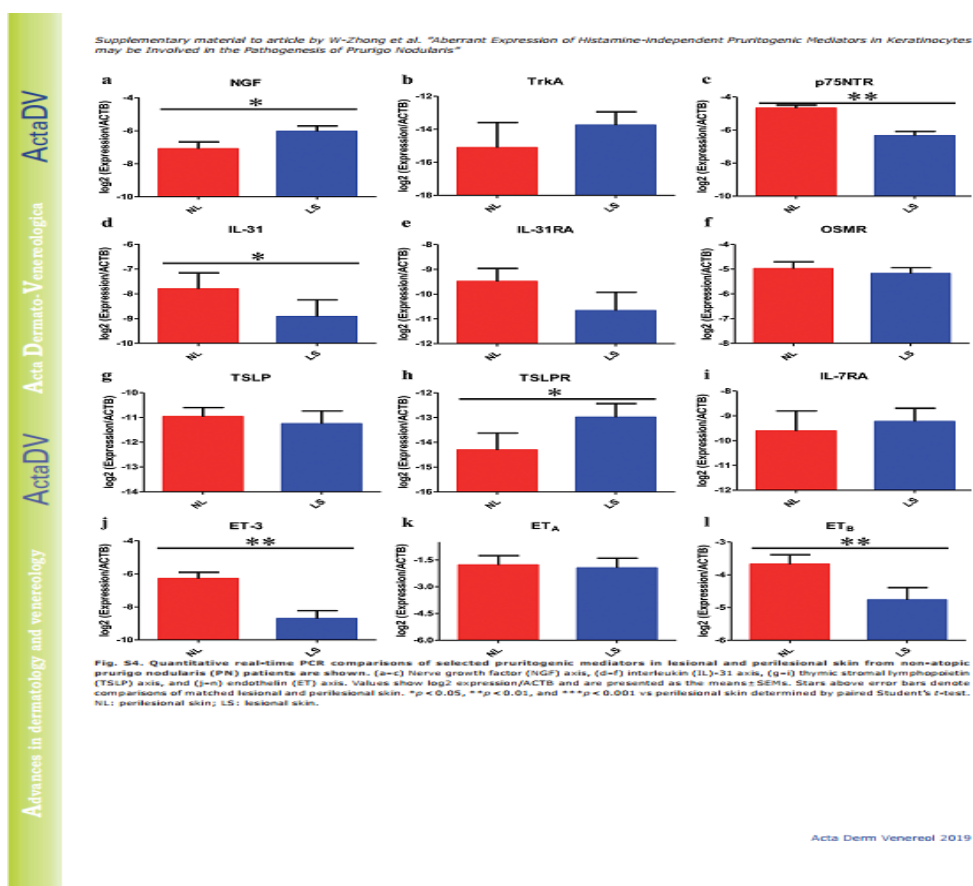
Η ΟΚ είναι μια εξαιρετικά κνησμώδης, υπερκερατωσική χρόνια δερματοπάθεια, η παθοφυσιολογία της οποίας παραμένει άγνωστη με μελέτες που επικεντρώνονται ολοένα και περισσότερο κυρίως στον προσδιορισμό δερματικών νευρικών ινών και νευροπεπτιδίων. Τέτοιου είδους μελέτες έχουν υποδείξει ανώμαλη έκφραση του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF), της ιντερλευκίνης-31, της θυμικής στρωματικής λεμφοποιητίνης και των αξόνων ενδοθηλίνης που εντοπίστηκαν σε βλάβες ΟΚ, ειδικά στην επιδερμίδα, υποδεικνύοντας τη σημασία των κερατινοκυττάρων στην παθογένεση του κνησμού στην ΟΚ. Η ανώμαλη αυτή έκφραση όλων αυτών των παραγόντων, εμπλέκεται στον χρόνια κνησμό και την φλεγμονή κνησμοδών δερματοπαθειών. Ο NGF δρα βιολογικά μέσω της πρόσδεσής του στον υποδοχέα υψηλής συγγένειας της TrkA και στον χαμηλής συγγένειας υποδοχέα p75NTR. Στις βλάβες της ΟΚ παρατηρείται αυξημένη έκφραση του υποδοχέα υψηλής συγγένειας της τυροσινικής κινάσης A του NGF (TrkA) ενώ παράλληλα μειωμένη έκφραση του υποδοχέα χαμηλής συγγένειας της νευροτροφίνης p75 (p75NTR), υποδηλώνοντας τη σημασία της ανισορροπίας του υποδοχέα στην παθογένεση της ΟΚ.

Η Ιντερλευκίνη IL-31 είναι μια ισχυρή κνησμογόνος κυτοκίνη που παράγει σήμα μέσω ενός συμπλόκου ετεροδιμερούς υποδοχέα που περιλαμβάνει τον Υποδοχέα A της IL-31 (IL-31RA) και τον Υποδοχέα M της ογκοστατίνης (OSMR). Σε επίπεδο mRNA, βρέθηκε σημαντική μείωση στην IL-31 και την IL-31RA έκφραση σε παθολογικό δέρμα στην ΟΚ, σε σύγκριση με περιτραυματικό υγιές δέρμα. Ο OSMR έδειξε μέτρια ομοιογενή ανοσοαντιδραστικότητα στην επιδερμίδα σε όλα δείγματα που αναλύθηκαν, γεγονός που υποδηλώνει όχι την τόσο σημαντική συμμετοχή του στη φλεγμονώδη εξεργασία του κνησμώδους δέρματος.

Η Θυμική Στρωματική Λεμφοποιητίνη (TSLP) σηματοδοτεί μέσω του υποδοχέα TSLP, ο οποίος αποτελείται από τον υποδοχέα R (TSLPR) και από την αλυσίδα του υποδοχέα της IL-7, (IL-7RA). Για τον άξονα TSLP, βρέθηκε σημαντική αύξηση μόνο στα επίπεδα mRNA του TSLPR σε φλεγμονώδες δέρμα σε σύγκριση με το πέριξ υγιές δέρμα ενώ σημαντικές αλλαγές δε σημειώθηκαν στις συγκεντρώσεις των TSLP και IL-7RA.

Τέλος , όσων αφορά τον άξονα ενδοθηλίνης (ET),αποτελείται από τους 3 ενδογενείς συνδέτες ,την ενδοθηλίνη-1(ET-1), ενδοθηλίνη-2(ET-2) και ενδοθηλίνη-3 (ET-3) καθώς και υποδοχείς A (ET-A) και B (ET-B) ενδοθηλίνης. Για την έκφραση του άξονα ET, βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα mRNA των ET-1, ET-2, ET-3, και ETB σε παθολογικό δέρμα ασθενών με ΟΚ,σε σύγκριση με το περιτραυματικό υγιές δέρμα και εξεσημασμένα για την ET-3 και ETB.

Αυτοί οι μεσολαβητές θα μπορούσαν υπό συνθήκες να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες για αντικνησμάδεις και αντιφλεγμονώδεις θεραπείες αν και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες. Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΟΚ που στο πρόσφατο παρελθόν παρέμενε ανεξερεύνητη και αποδείχθηκε ότι τα νευροπεπτίδια και οι δερματικές νευρικές ίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΟΚ. Όλα αυτά αποτελέσματα βασίζονται σε μικρό μέγεθος δείγματος και υπάρχει η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και μελέτες. (11)



Εικόνα 4 : Ποσοτικές μετρήσεις PCR σε πραγματικό χρόνο επιλεγμένων κνησμογόνων μεσολαβητών συγκριτικά στο φλεγμονώδες και υγιές δέρμα

A 2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΟΚ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που εμφανίζεται συνήθως σε άτομα μεταξύ 20 και 60 ετών. Το 1879, ο Hardaway περιέγραψε για πρώτη φορά την ΟΚ ως πολλαπλούς όγκους του δέρματος που συνοδεύονται από κνησμό. Ο Hyde χρησιμοποίησε τον όρο ΟΚ για πρώτη φορά το 1909. (12)

Η διάγνωση της ΟΚ είναι μια κατεξοχήν κλινική διάγνωση που βασίζεται σε πληροφορίες που συλλέγονται από το λεπτομερές ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς. Η διάγνωση της ΟΚ είναι κυρίως κλινική, με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της. Ωστόσο, η κλινική διαφοροποίηση από άλλες οξώδεις δερματοπάθειες, όπως κυρίως ο υπερτροφικός ομαλός λειχήνας (ΥΟΛ), η οξώδης ψώρα, τα πολλαπλά κερατοακανθώματα κ.α. μπορεί μερικές φορές να είναι μια διαγνωστική πρόκληση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, απαιτείται ιστοπαθολογική εξέταση για να επιτευχθεί οριστική διάγνωση. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμη και μια βιοψία δεν μπορεί να παρέχει τις ακριβείς πληροφορίες που απαιτούνται για τη διαφοροδιάγνωση. Ως εκ τούτου, σημαντική κρίνεται η αξιολόγηση της δερματοσκόπησης για τη διάκριση κυρίως της ΟΚ από τον ΥΟΛ.

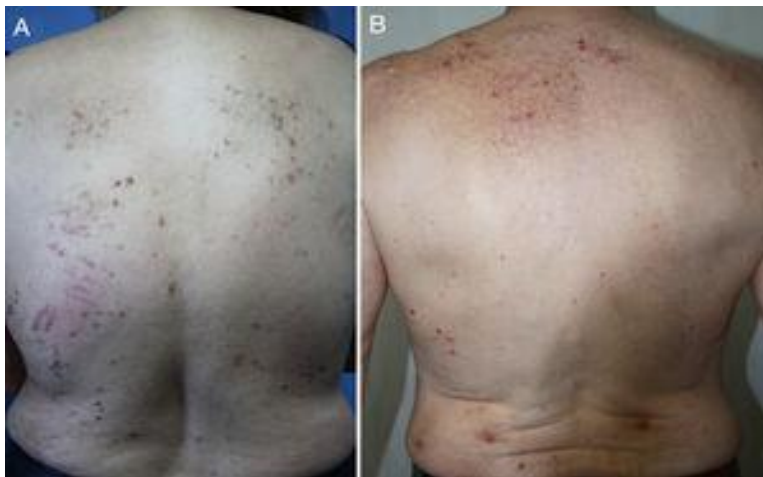
ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Όσον αφορά το ιστορικό, οι ασθενείς με ΟΚ προσέρχονται αιτιώμενοι σοβαρό και βασανιστικό κνησμό που μπορεί να είναι συνεχής, παροξυσμικός ή σποραδικός. Εκτός από τον κνησμό, οι ασθενείς μπορεί επίσης να περιγράψουν το κύριο αυτό σύμπτωμα συνοδευόμενο με αίσθημα καύσους ή ήπιου άλγους. Η ΟΚ μακροσκοπικά, κατά την κλινική εξέταση, εμφανίζεται χαρακτηριστικά με την παρουσία πολυάριθμων συμμετρικά κατανεμημένων αποχρωματισμένων, υπερκερατωσικών και κνησμώδων οζίδιων, βλατίδων ή πλακών, που συχνά είναι αμφοτερόπλευρα κατανεμημένες στις εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων όπως αντιβράχια και κνήμες, αλλά και μέρη του κορμού που είναι προσβάσιμα στο ξεσμό, όπως το πρόσθιο τμήμα του κορμού, το προσθοπλάγιο και το κατώτερο τμήμα της οσφύς. Οι ασθενείς με χαρακτηριστικές εντοπίσεις βλαβών της ΟΚ στην οσφύ, συχνά παρουσιάζουν το σημάδι «πεταλούδα» (butterfly sign). Ο αριθμός των βλαβών μπορεί να ποικίλει από λίγες έως πολλές και το χρώμα από ερυθροιώδες στις πρόσφατα εμφανιζόμενες βλάβες έως πιο μελαχρωματικό στις παλαιότερες, οι οποίες

συχνά παρουσιάζουν χαρακτηριστική απολέπιση. Δε θα πρέπει να παραλείπεται το γεγονός ότι από τη λήψη του ατομικού ιστορικού συχνά γίνεται σύνδεση της ΟΚ με μια άλλη διαταραχή της δερματικής υπερευαισθησίας, όπως η ατοπική δερματίτιδα ή ο χρόνιος κνησμός άλλης αιτιολογίας και πως επιβάλλεται να επιβεβαιώνονται ή να αποκλείονται και άλλες συννοσηρότητες στην πορεία της διαφοροδιάγνωσης που σχετίζονται με εκδήλωση ΟΚ. Στο σημείο αυτό η συνεργασία του ασθενούς είναι σημαντική για να διαπιστωθεί εάν ο κνησμός ξεκίνησε πριν από την εμφάνιση των κνησμοδών βλαβών ή μετά.



Εικόνα 5: Συμμετρικά κατανεμημένα αποφλοιωμένα οζίδια στα πόδια 42χρονης γυναίκας με ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας. Α:Πρόσθια επιφάνεια Β:οπίσθια επιφάνεια (13)



Εικόνα 6 ΟΚ με οζώδεις και γραμμικού τύπου αλλοιώσεις που αποκλείουν το κεντρικό τμήμα της σσφύος Β ΟΚ με οζώδεις βλάβες που σχηματίζουν το σημάδι της πεταλούδας στο ανώτερο τμήμα του οπίσθιου κορμού (13)

A 2.6 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υπάρχουν αρκετές δερματικές παθήσεις που μπορούν να προσομοιάσουν στην ΟΚ. Θα γίνει αναφορά σε παθήσεις που χρήζουν διαφοροδιάγνωσης από την ΟΚ και έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ως φαινότυποι της ΟΚ. Συχνά, αυτές οι δερματοπάθειες διευκρινίζονται μόνο αφού ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία και υποβληθεί σε περαιτέρω έλεγχο.

- **A 2.5.1 ΟΖΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΙΔΕΣ**

Το οζώδες πεμφιγοειδές είναι μια σπάνια παραλλαγή του φυσαλιδώδους πεμφιγοειδούς που έχει χαρακτηριστικά τόσο της ΟΚ όσο και του φυσαλιδώδους πεμφιγοειδούς. Σε σύγκριση με την ΟΚ, το οζώδες πεμφιγοειδές συχνά χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερες πλάκες με μεγάλες περιοχές κεντρικής διάβρωσης, εξέλκωσης ή φυσαλίδων [8,9]. Στη βιοψία, υπάρχουν επίσης ενδείξεις υποεπιδερμικού διαχωρισμού με ψευδοεπιθηλιακή υπερπλασία και ο άμεσος ανοσοφθορισμός (DIF) εμφανίζει γραμμική εναπόθεση IgG και C3 στη ζώνη της βασικής μεμβράνης. Επιπλέον, οι ασθενείς έχουν κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης. (14)

- **A 2.5.2 ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΝΗΦΗ**

Η ακτινική κνήφη είναι ένας σπάνιος τύπος φωτοδερματοπάθειας που εκδηλώνεται με οξεία εξανθήματα σοβαρών κνησμοδών βλατίδων ή οζιδίων με συνοδά συμπτώματα χειλίτιδας και επιπεφυκίτιδας. Αυτή η κατάσταση είναι πιο συχνή σε νεαρά κορίτσια και παρουσιάζουν εξαιρετική φωτοευαισθησία στις ακτίνες UVA και UVB. (14)

- **A 2.5.3 ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΣΗ**

Η πομφολυγώδης επιδερμόλυση (ΠΕ) είναι μια σπάνια ομάδα κληρονομικών δερματοπαθειών που χαρακτηρίζεται από ευθραυστότητα δέρματος και σχηματισμό πομφόλυγων μετά από ελάσσονα μηχανικό τραυματισμό. Εμφανίζεται με οζώδεις λειχηνοποιημένες βλάβες που μοιάζουν με ΟΚ. Η διάγνωση βασίζεται συχνά στον ανοσοφθορισμό που δείχνει αντισώματα κατά του κολλαγόνου τύπου VII. (14)

- [A 2.5.4 ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΟΣ ΟΜΑΛΟΣ ΛΕΙΧΗΝΑΣ](#)

Ο υπερτροφικός ομαλός λειχήνας (ΥΟΛ) μπορεί επίσης να προσομοιάζει κλινικά με την ΟΚ, με τον ασθενή να εκδηλώνει υπερκερατωσικές πλάκες και οζίδια εντοπισμένα συνήθως στις κνήμες και τα έξω σφυρά. Η ιστοπαθολογία μπορεί επίσης να είναι πολύ παρόμοια επιδεικνύοντας επιδερμική υπερπλασία, υπερκοκκίωση, συμπαγή υπερκεράτωση, αυξημένο αριθμό ινοβλαστών και τριχοειδών αγγείων. Ωστόσο, ο εκφυλισμός των βασικών κυττάρων περιορίζεται στις άκρες των ραβδώσεων και η φλεγμονώδης διήθηση που μοιάζει με ταινιοειδή σχηματισμό, συχνά απουσιάζει στον ΥΟΛ σε σύγκριση με την ΟΚ. (14)

- [A 2.5.5 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ](#)

Η ΟΚ έχει συσχετιστεί φαινοτυπικά με μια ποικιλία δερματολογικών καταστάσεων, με πιο αξιοσημείωτη την ατοπική δερματίτιδα (έως 46%). Άλλες δερματολογικές παθήσεις που έχουν συσχετιστεί με την ΟΚ είναι το δερματικό λέμφωμα Τ-κυττάρων, ο ομαλός λειχήνας, η ξηροδερμία, τα κερατοακανθώματα, το πομφόλυγες πεμφιγοειδές, οι αντιδραστικές δερματίτιδες και η παρασιτική κνήφη. (14)

- [A 2.5.6 ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ](#)

Πρόκειται για μια ομάδα ψυχαναγκαστικών διαταραχών και ψυχώσεων στις οποίες ο ασθενής προκαλεί αυτοβούλως επαναλαμβανόμενες βλάβες στο δέρμα του, συνήθως εκδορές, συρρέουσες ή μεμονομένες. Η πολυπλοκότητα των διαταραχών αυτών σχετίζεται με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, την τριχοτιλλομανία, την μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και τις αγχώδεις διαταραχές. (15)

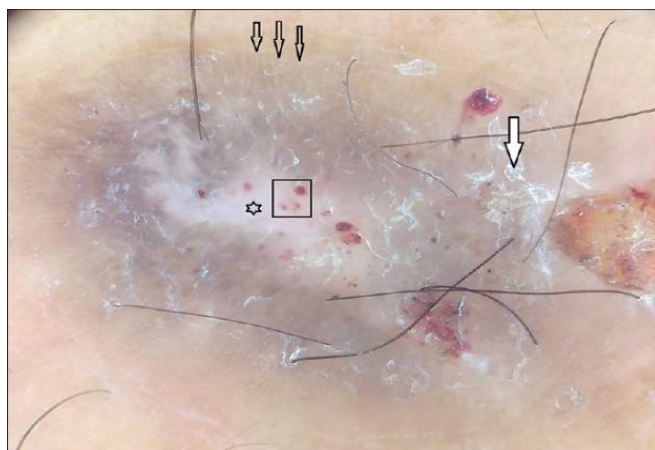
[A.2.7 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΟΖΩΔΟΥΣ ΚΝΗΦΗΣ](#)

Η αξιολόγηση της ΟΚ σε εργαστηριακό επίπεδο στηρίζεται σε τέσσερις βασικούς άξονες με απώτερο στόχο να συνδυαστεί και να αξιοποιηθεί κλινικά τόσο για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, όσο και για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης της νόσου. Έτσι θα είναι εφικτός ο σχεδιασμός

εξατομικευμένου θεραπευτικού πλάνου με βάση τον κάθε ασθενή και τις συννοσηρότητές του. Τους τέσσερις αυτούς βασικούς άξονες απαρτίζουν η δερματοσκόπηση, η ιστολογική εξέταση-λήψη βιοψίας των βλαβών, η εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών και η αξιολόγηση της έντασης του κνησμού και του αντίκτυπου της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

A.2.6.1 ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΗΣΗ

Το δερμοσκόπιο (δερματοσκόπιο) είναι ένα μη επεμβατικό, διαγνωστικό εργαλείο που απεικονίζει λεπτά κλινικά μοτίβα δερματικών βλαβών και υποεπιφανειακών δομών του δέρματος που δεν είναι συνήθως ορατά με γυμνό μάτι. Ορισμένα δερματοσκοπικά μοτίβα παρατηρούνται κατ' επανάληψη σε ορισμένες δερματικές ασθένειες και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωσή τους. Τα πιο κοινά δερματοσκοπικά ευρήματα που παρατηρούνται στην ΟΚ είναι περιφερικές αγγειακές διακλαδώσεις και λευκάζουσες περιοχές δίκην μαργαριταριού με μοτίβο αστρικής έκκριξης. Το μοτίβο αυτό αποτελείται από ακτινωτά διατεταγμένες υπόλευκες γραμμές ή περιφερειακές υπόλευκες γραμμές με φυγόκεντρες χονδροειδείς προεξοχές σε καφέ ή/και κοκκινωπό φόντο, το οποίο μπορεί να περιβάλλεται από υπερκερατωσικά ή διαβρωτικά στοιχεία. (16)Επιπλέον, χαρακτηριστικά δερματοσκοπικά ευρήματα αποτελούν σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ΟΚ, είναι οι κόκκινες κουκκίδες και σφαιρίδια, σπειραματικά αγγεία, και λευκάζουσες περιοχές. (12)



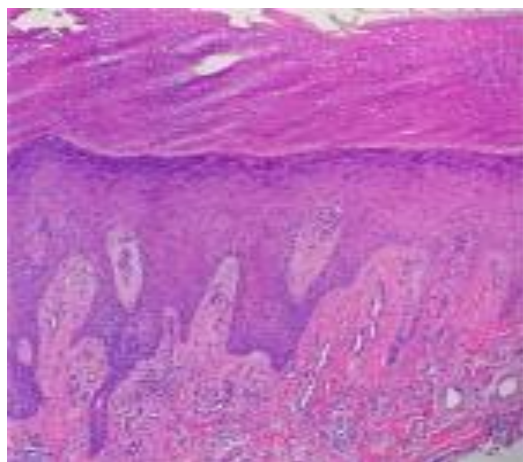
Εικόνα 7: Δερμοσκόπηση ενδεικτική ΟΚ που δείχνει λευκάζουσες περιοχές (αστέρι) με περιφερειακές ραβδώσεις (μαύρα βέλη), κόκκινες κουκκίδες και σφαιρίδια (ορθογώνιο) και λείπα-υπερκερατώσεις (λευκά βέλη)

A 2.6.2 ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα για την ΟΚ είναι περιορισμένα για την εφαρμογή ευρέως σε όλα τα δείγματα βιοψιών που λαμβάνονται προς εξέταση. Οι βλάβες της ΟΚ στην ιστοπαθολογία μπορεί να παρουσιάσουν υπερκεράτωση, ακανόνιστη επιδερμική υπερπλασία και ψευδοεπιθηλιωματώδη υπερπλασία. Η εστιακή παρακεράτωση με ακανόνιστη ακάνθωση περιορίζει την πυκνότητα των νευρικών ινών και ένα μη ειδικό δερματικό δείγμα που περιέχει λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα μπορεί επίσης να παρατηρηθεί στις αλλοιώσεις οζώδους ΟΚ. Είναι απαραίτητο να συσχετιστούν κλινικά και ιστολογικά ευρήματα μαζί για να γίνει αξιόπιστη διάκριση μεταξύ ΟΚ και ΑΛ. Ο ΥΟΛ και Η ΟΚ παρουσιάζουν και τα δύο επιδερμική υπερπλασία, υπερκοκκίωση και συμπαγή υπερκεράτωση. Κάθετα διατεταγμένες ίνες κολλαγόνου και αυξημένος αριθμός ινοβλαστών και τριχοειδών στο χόριο βρίσκονται και στις δύο καταστάσεις. Ωστόσο, η εκφύλιση των βασικών κυττάρων περιορίζεται στις άκρες των ραβδώσεων και δεν παρατηρείται ταινιοειδής φλεγμονή στον ΥΟΛ έναντι της ΟΚ. (17)

Μεγάλος αριθμός βιοψιών είναι συνήθως θετικός στη χρώση Ziehl-Neelsen για καλλιέργειες καλλιέργειες και ακόμα περισσότερες για οξεάντοχα βακτήρια. Η επιμόλυνση των ληφθέντων δειγμάτων με οξεάντοχα βακτήρια κατά τη διαδικασία της επεξεργασίας της χρώσης θα μπορούσε να δικαιολογήσει την παρουσία τους σε μεγάλο ποσοστό. Η υψηλή συσχέτιση δειγμάτων βιοψιών με θετικές καλλιέργειες για οξεάντοχα βακτήρια υποδεικνύει ότι άτυπα μυκοβακτηρίδια μπορεί να είναι εκλυτικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες στην ΟΚ. Έρευνες δείχνουν ότι πολλά άτυπα μυκοβακτηρίδια τείνουν να έχουν το δέρμα ως θέση προτίμησής τους, προκαλώντας ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων από εντοπισμένες φλεγμονές και εμψήματα που εμφανίζονται μετατραυματικά ή μετεγχειρητικά έως επεκτεινόμενες επιφανειακές λοιμώξεις του δέρματος. Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με AIDS, νεφρική δυσλειτουργία ή κακοήθειες είναι επιρρεπείς στη γενικευμένη λοίμωξη του

δέρματος με πτωχή πρόγνωση αν δεν θεραπευτούν έγκαιρα. Συνεπώς η χρώση Ziehl-Neelsen όταν συνοδεύεται από θετικά αποτελέσματα για καλλιέργειες καλλιέργειες ή οξεάντοχων βακτηρίων, μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΟΚ. (18)

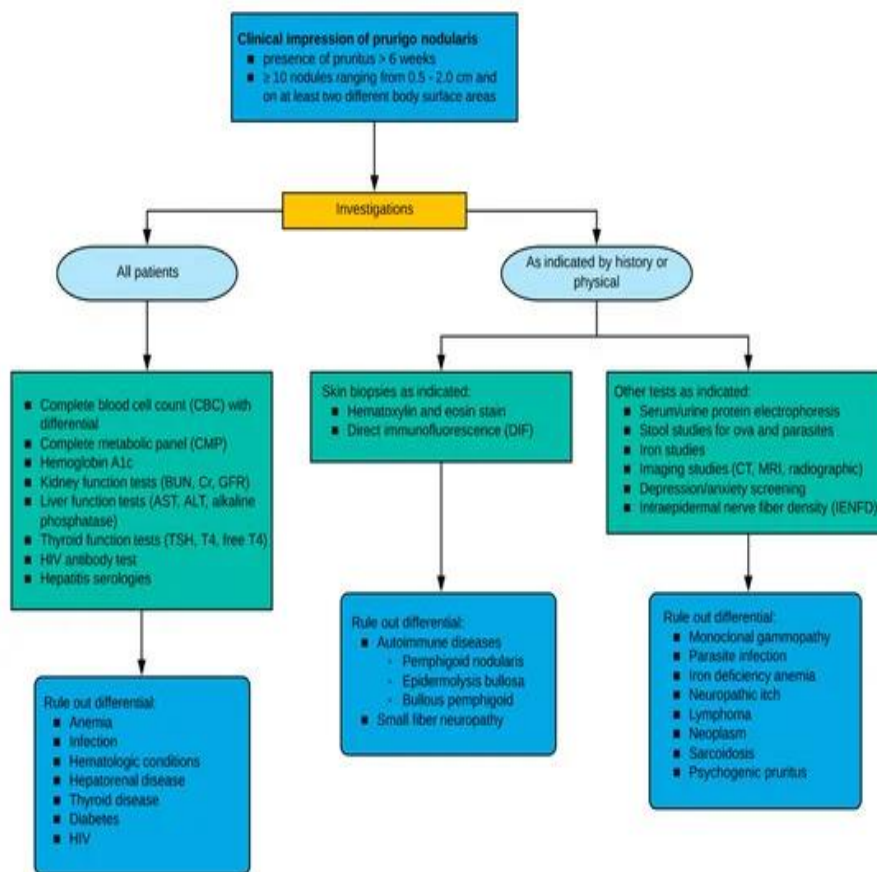


Εικόνα 9 :Ιστολογική εικόνα από δείγμα μικροσκοπίου που δείχνει υπερκεράτωση, υπερκοκκίωση, επιμήκυνση των ραβδώσεων, κατακόρυφη διάταξη ινών κολλαγόνου και αυξημένο αριθμό τριχοειδών αγγείων.

A2.6.3 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Έχει μελετηθεί εκτενώς στη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία , το γεγονός της σύνδεσης της ΟΚ με κάποια πιθανή συστηματική αιτιολογία. Θα πρέπει, για το λόγο αυτό, στο πλαίσιο της διερεύνησης ενός ασθενή με επιβεβαιωμένη ΟΚ, να επιδιωχθεί ενδελεχής εργαστηριακός έλεγχος, ειδικά για ασθενείς χωρίς ιστορικό υποκείμενων δερματοπαθειών, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση που η ΟΚ προκύπτει δευτεροπαθώς από ατοπική δερματίτιδα. Τα συστηματικά αίτια του χρόνιου κνησμού θα πρέπει να αξιολογούνται ιδιαίτερα για κοινές συστηματικές αιτιολογίες, όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, HIV και νόσος του θυρεοειδούς. Σπάνια, η ΟΚ έχει παρουσιαστεί στο πλαίσιο ουρικής αρθρίτιδας, της σιδηροπενικής αναιμίας, της κοιλιοκάκης (εντεροπάθεια ευαίσθητη στη γλουτένη), του λεμφώματος non-Hodgkin ή κάποιας δερματικής εκτεταμένης φλεγμονής. Η προτεινόμενη εξέταση περιλαμβάνει πλήρη κυτταρικό προσδιορισμό και κυρίως (CBC), πλήρες μεταβολικό πάνελ (CMP), ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων και επίπεδο φερριτίνης , θυρεοειδικές, ηπατικές και νεφρικές εξετάσεις, ανοσολογικό έλεγχο HIV και ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β και C . Προαιρετική εξέταση περιλαμβάνει βιοψία με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, άμεσο

ανοσοφθορισμό, ακτινογραφία θώρακος για αποκλεισμό νεοπλασιών και λεμφώματος, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων, ανάλυση ούρων, παρασιτολογική εξέταση κοπράνων και προσδιορισμό επιπέδων σιδήρου. Τα επίπεδα IgE προσδιορίζονται ,τέλος ,σε ασθενείς με ΟΚ και ΑΔ. (19)



Εικόνα 8 Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών με ΟΚ.

A2.6.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΤΑΣΗΣ ΚΝΗΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΗΣ

Εκτός από τους τρεις παραπάνω άξονες, η αξιολόγηση δεν είναι ποτέ πλήρης αν δεν λαμβάνει επίσης υπόψη τα συμπτώματα κνησμού και την ποιότητα ζωής των ασθενών , δεδομένου του σοβαρού επίμονου κνησμού που συχνά βιώνουν οι ασθενείς με ΟΚ. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών κλιμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων κνησμού. Όσον αφορά την ένταση του κνησμού, υπάρχουν μονοδιάστατα εργαλεία που έχουν δείξει υψηλή αξιοπιστία και ταυτόχρονη εγκυρότητα, όπως η Κλίμακα Οπτικής Αναλογικής (VAS), η Κλίμακα Αριθμητικής Βαθμολόγησης Κνησμού (Itch NRS), η Αριθμητική Χείριστου Κνησμού (WI-NRS) και η Λεκτική Περιγραφική Κλίμακα (VRS) [65,66]. Η VAS χρησιμοποιεί μια κλίμακα 10 cm με τα τελικά σημεία να σημειώνονται με «0» και «10» για να

συσχετιστεί με το αίσθημα «χωρίς φαγούρα» και «χειρότερη φαγούρα που μπορεί να φανταστεί κανείς» αντίστοιχα . Με την NRS, οι ασθενείς καλούνται να βαθμολογήσουν την ένταση της φαγούρας τους από 0 για «χωρίς φαγούρα» έως 10 για «τη χειρότερη φαγούρα που μπορεί να φανταστεί κανείς». Τέλος, το VRS ζητά από τους ασθενείς να περιγράψουν την ένταση των συμπτωμάτων κνησμού με μια λίστα επιθέτων και αύξοντων αριθμήσεων όπως «0 = χωρίς φαγούρα» και «1 = ήπια φαγούρα». (20) Υπάρχουν επίσης πολυδιάστατες κλίμακες για την εκτίμηση της έντασης του κνησμού. Αυτά περιλαμβάνουν την Κλίμακα Σοβαρότητας Κνησμού (ISS) και το Σύστημα Βαθμολόγησης Κνησμού (PGS). Αυτές οι πολυδιάστατες κλίμακες περιλαμβάνουν ερωτήσεις σχετικά με την ώρα της ημέρας που εμφανίζονται τα συμπτώματα κνησμού, την ποιότητα, την ένταση, την εντόπιση του κνησμού και τις επιπτώσεις στα σεξουαλικά στη σεξουαλικότητα και τον ύπνο του ασθενή. Όσον αφορά την αξιολόγηση της δραστηριότητας των βλαβών των εκδορών, υπάρχουν διαθέσιμα εργαλεία όπως το Σκορ Μέτρησης Εκδορών (SSS), Σκορ Μέτρησης Εκδορών (SSS η ακτινογραφία άκρας χείρας και τα επιταχυνσιόμετρα. Το SSS μετρά μεμονωμένες βλάβες από τυποποιημένες εκδορές στην επιφάνεια του σώματος. Το PAS είναι ένα ερωτηματολόγιο επτά σημείων που έχει σχεδιαστεί για την παρακολούθηση της κατανομής και της δραστηριότητας των χρόνιων βλαβών του κνησμού. Αν και η ακτινογραφία άκρας χείρας και τα επιταχυνσιόμετρα μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα για την αξιολόγηση της δραστηριότητας, δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί και δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη. (21) (22)

Όπως αναφερθεί παραπάνω, υπάρχουν υψηλά ποσοστά ψυχιατρικών συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ΟΚ. Μερικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάθλιψης και του άγχους περιλαμβάνουν: Hospital Anxiety and Depression Scale -Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης και Hamilton Rating Scale for Depression-Κλίμακα Κατάθλιψης Hamilton. Εκτός από την αξιολόγηση για ψυχιατρικές συννοσηρότητες, ο χρόνιος κνησμός επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο καθώς και την ποιότητα ζωής (QOL-Quality Of Life). Τα εργαλεία για τη μέτρηση της διαταραχής ύπνου περιλαμβάνουν την Κλίμακα Αϋπνίας της Αθηνών, την Κλίμακα Υπνηλίας του Στάνφορντ(SF-36), τον Δείκτη Ποιότητας ύπνου του Πίτσμπουργκ και την Κλίμακα Υπνηλίας Erworth.

Τα εργαλεία για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής περιλαμβάνουν συνήθως το ItchyQoL, σύντομη φόρμα 36 στοιχείων και τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI). Το ερωτηματολόγιο ItchyQoL είναι ειδικό για τις επιδράσεις των συμπτωμάτων κνησμού στην ποιότητα ζωής και αποτελείται από 22 στοιχεία. Οι ερωτήσεις του καλύπτουν τα συμπτώματα, τη λειτουργία, τα συναισθήματα των ασθενών και την αυτοαντίληψη σχετικά με τον κνησμό τους. Το SF-36 εστιάζει σε παρόμοιες πτυχές, όπως περιορισμούς και συναισθηματική ανεπάρκεια, αλλά χρησιμοποιείται επίσης και για καταστάσεις άλλες από τον χρόνια κνησμό. Τέλος, το DLQI είναι ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο που εξετάζει τον αντίκτυπο της ΟΚ ενός ασθενούς και της θεραπείας της στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. (23)

A2.8 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η θεραπεία της ΟΚ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό δερματολόγο, καθώς υπάρχουν διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές οι οποίες θα πρέπει να προσαρμόζονται στην ηλικία του ασθενούς, τις συννοσηρότητες, τη σοβαρότητα της έκτασης της νόσου, την ποιότητα ζωής και τις αναμενόμενες παρενέργειες. Οι συζητήσεις ιατρού-ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της θεραπείας ενώ η εκπαίδευση των ασθενών αποτελεί σοβαρή μεταβλητή που καθορίζει τη συμμόρφωση του ασθενούς με τη θεραπεία και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότητά της. Η πιθανή διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει επίσης να συζητηθεί καθώς στην περίπτωση της ΟΚ είναι δύσκολο να επιτευχθεί πλήρης ίαση της νόσου και οι ασθενείς μπορεί να αισθανθούν απογοήτευση λόγω έλλειψης προόδου. Οι πολυσύνθετες θεραπείες που περιλαμβάνουν τόσο τοπικές όσο και συστηματικές θεραπείες μπορεί να χρειαστεί να εφαρμοστούν για να επιτευχθούν οι κύριοι στόχοι της θεραπείας - ανακούφιση από το αίσθημα του κνησμού και επούλωση των δερματικών βλαβών. Η προσθήκη ενυδατικών κρεμών συνιστάται επίσης ως θεραπεία βάσης. Ο εντοπισμός μιας υποκείμενης αιτίας που μπορεί να υποβόσκει στην ΟΚ, εάν υπάρχει, είναι απαραίτητος για τη σωστή χορήγηση θεραπείας ενός ασθενούς με ΟΚ για την πρόληψη τυχόν υποτροπιάζοντος κνησμού που μπορεί να οδηγήσει σε καθολική υποτροπή, καθώς και για την αποφυγή οποιασδήποτε θεραπείας που μπορεί να αντενδείκνυται στο πλαίσιο κάποιας συν νοσηρότητας.

➤ A2.7.1 ΓΕΝΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ-ΣΥΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς συνίσταται να διατηρούν τα νύχια τους κοντά, να φορούν προστατευτική ενδυμασία, όπως μακριά μανίκια και γάντια ακόμη και κατά τη διάρκεια του ύπνου εφόσον αυτό είναι εφικτό, και να κρατούν τα οξίδια καλυμμένα με επιδέσμους. Επίσης, θα πρέπει να ενθαρρύνεται η χρήση ήπιων καθαριστικών για το μπάνιο και η εφαρμογή μαλακτικών του δέρματος 2-3 φορές την ημέρα ώστε να διατηρείται το δέρμα ενυδατωμένο. Οι λοσιόν καλαμίνης και οι λοσιόν που περιέχουν μεν θολή μπορούν ενίοτε να προσφέρουν μεν θολή και ανακουφιστική δράση. Τέλος προτείνεται ο ασθενής να παραμένει σε δροσερό και άνετο περιβάλλον μειώνοντας, στο βαθμό που του επιτρέπεται, το άγχος που εμπεριέχει ο σύγχρονος τρόπος ζωής. (24)

➤ A2.7.2 ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΒΛΑΒΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η ενδοβλαβική έγχυση με ενέσεις ακετονίδης-τριαμσινολόνης προκαλεί κλινική βελτίωση και συχνά απαιτείται για μεγαλύτερες-παχύτερες βλάβες στις οποίες η τοπική θεραπεία δεν μπορεί να διεισδύσει επαρκώς. Αυτές οι ενέσεις μπορούν να συνδυάζονται με ταυτόχρονη κρυοθεραπεία των οξιδίων. Ομοίως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικά κορτικοστεροειδή υψηλής ισχύος εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής τους δράσης στα T-κύτταρα και τις κυτοκίνες που εμπλέκονται στη δημιουργία προφλεγμονωδών και κνησμωδών νευροπεπτιδίων. Η αποτελεσματικότητα των ήπιων στεροειδών, του πιμεκρόλιμους(pimecrolimus) και της καλσιποτριόλης (calcipotriol) εφαρμόζεται επίσης τοπικά με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα. Ειδικοί επίδεσμοι εμποτισμένοι με βαλεριανιακή βηταμεθαζόνη 0,1% περιορίζουν σημαντικά τον κνησμό. Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης έχουν ισχυρές αντικνησμάδεις ιδιότητες που προέρχονται από τον ανοσοτροποποιητικό τους ρόλο στην απελευθέρωση κυτοκίνης και την αναστολή του υποδοχέα TRPV1 που διεγείρει τη νευρογενή φλεγμονή. Κρέμα υδροκορτιζόνης 0,1% δύο φορές επιφέρει σημαντική μείωση του κνησμού και παρατηρείται 10

ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η αλοιφή καλσιποτριόλης, μια συνθετική μορφή βιταμίνης D, δείχνει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και πιο γρήγορη κάθαρση των βλαβών του κνησμού. Η χορήγηση της τοπικής και ενδοβλαβικής αγωγής ακολουθεί συνήθως την ακόλουθη σειρά :

- Η θεραπεία πρώτης γραμμής προτείνεται να είναι τοπικά κορτικοστεροειδή, όπως αλοιφή διπροπιονικής κλομπεταζόλης 0,05% που εφαρμόζεται σε κλειστή περιέδεση με πλαστικό επίδεσμο τοπικά μία φορά το βράδυ κατά τη διάρκεια του ύπνου για τουλάχιστον δύο έως τέσσερις εβδομάδες.
- το ακετονίδιο τριαμσινολόνης σε συγκεντρώσεις από 10 mg/mL έως 20 mg/mL εγχύεται ενδοτραυματικά και προκαλεί ισοπέδωση της παρυφής των βλαβών με σημαντική υποχώρηση αυτών και ανακούφιση του ασθενούς από τον κνησμό.
- Αναστολείς καλσινευρίνης όπως το πιμεκρόλιμους (Pimecrolimus 1%) είναι εξίσου αποτελεσματικοί με την υδροκορτιζόνη και μπορούν να εφαρμοστούν σε μακροχρόνιο σχήμα ώστε να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών όπως η λέπτυνση του δέρματος.
- Η αλοιφή καλσιποτριόλης παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τη βαλερινιακή βηταμεθαζόνη 0,1%
- Η μενθόλη σε χαμηλή συγκέντρωση (λιγότερο από 5%) ανακουφίζει τον κνησμό αυξάνοντας το όριο πρόκλησης συμπτώματος για κνησμώδη ερεθίσματα και τοπικά σκευάσματα καψαικίνης βελτιώνουν σημαντικά τη συμπτωματολογία του ασθενή (25)
- Γαλακτώματα και κρέμες προσφέρουν συστηματική ενυδάτωση του δέρματος μειώνοντας τον κνησμό και την απολέπιση.

➤ A. 2.7.3 ANTIΣΤΑΜΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΛΕΥΚΟΤΡΙΕΝΙΩΝ

Υψηλή δόση μη καταπραϊντικών αντισταμινικών κατά τη διάρκεια της ημέρας σε συνδυασμό με καταπραϊντικά αντισταμινικά πρώτης γενιάς προ

ύπνου. Ένας συνδυασμός φεξοφenaδίνης και μοντελουκάστης δίνει καλά αποτελέσματα. (26)Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντισταμινικών σκευασμάτων είναι η υπνηλία, η ζάλη και η αδυναμία.

➤ A.2.7.4 ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η από του στόματος ανοσοκατασταλτική θεραπεία για ασθενείς με σοβαρή , εμμένουσα ΟΚ. Πρίν από την έναρξη της συστηματικής per os ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, θα πρέπει ο κλινικός δερματολόγος να συναποφασίσει με τον ασθενή για τη λήψη της, λαμβάνοντας υπόψιν τα πλεονεκτήματα και τις πιθανές παρενέργειες της αγωγής .
- Αναδρομική μελέτη μονοθεραπείας έδειξε κλινική βελτίωση και μείωση του κνησμού με κυκλοσπορίνη σε μέση δόση 3,1 mg/kg((27)
- η μεθοτρεξάτη σε δόση 5-20 mg/kg εβδομαδιαίως έδειξε πλήρη ή μερική ύφεση των συμπτωμάτων διάρκειας 2,4 μηνών. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μέση διάρκεια ανταπόκρισης στη θεραπεία 19 μήνες. (24)
- Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη έχει επίσης σημαντικά επιθυμητά αποτελέσματα. (24)
- Η από του στόματος θεραπεία με τακρόλιμους φαίνεται να μειώνει δραματικά τον κνησμό σε ασθενή που έχει λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυκλοσπορίνη για ΟΚ. (24)
- Η συνδυαστική θεραπεία τριών κύκλων ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης ακολουθούμενης από μεθοτρεξάτη και τοπικό στεροειδές ήταν αποτελεσματική στην ΟΚ που σχετίζεται με την ΑΔ. (28)

➤ A.2.7.5 ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η φωτοθεραπεία με PUVA, της υπεριώδους ακτινοβολίας Α μεγάλου μήκους κύματος, της υπεριώδους ακτινοβολίας Β και του μονοχρωματικού φωτός excimer 308 nm, έχει χρησιμοποιηθεί και έχει δείξει βελτίωση των οζιδίων της ΟΚ. (24)
- Η φωτοθεραπεία με UVB έχει ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στο σύμπτωμα του κνησμού σε μέση δόση 23,88-26,00 j/cm². (24)

- Ένα laser excimer είναι πιο ωφέλιμο από την τοπική κλοπεταζόλη. (24)

➤ A.2.7.6 ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- Θαλιδομίδη και λεναλιδομίδη. Η λεναλιδομίδη, μια πιο ισχυρή μοριακή μορφή θαλιδομίδης, είναι αποτελεσματική στην ΟΚ και έχει χαμηλότερη συχνότητα περιφερικής νευροπάθειας ως επιπλοκή. (24)
- Τόσο οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης όσο και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορούν να χορηγηθούν στην ΟΚ. Είναι σημαντικό οι ασθενείς να παρακολουθούνται σε συνδυασμό με επαγγελματίες ψυχικής υγείας. (24)
- Η ναλοξόνη και η ναλτρεξόνη ασκούν αντικνησμάδη δράση. (24)
- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ουσίας P νευροκινίνης 1 (NK1r, η απρεπιτάντη και η σεροπιτάντη, θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη διαμεσολάβηση της σηματοδότησης από την ουσία P στην παθογένεση της ΟΚ. Σημαντική ανακούφιση από τον κνησμό επιτυγχάνεται σε ασθενείς με ΟΚ σε μονοθεραπεία απρεπιτάντης. (24)

➤ A.2.7.7 ΚΡΥΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κρυοθεραπεία χρησιμοποιείται με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μεγάλες οζώδεις βλάβες μόνη της ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή. Η χειρουργική εξαίρεση επίμονων κνησμοδών οζιδίων εφαρμόζεται σε εξατομικευμένες περιπτώσεις όταν η φαρμακευτική αγωγή αποτυγχάνει ή σε περιπτώσεις αντένδειξης χορήγησης ορισμένων φαρμάκων. (1)

A.3 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

A.3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ -ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ατοπική δερματίτιδα (ατοπικό έκζεμα) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα, έντονα κνησμώδης φλεγμονώδης δερματοπάθεια που επηρεάζει έναν στους 10 ανθρώπους στη ζωή του. Η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από κνησμούς, φουσαλίδες ή βλατίδες, που εντοπίζονται στις καμπτικές επιφάνειες.

Η ατοπική δερματίτιδα προκαλείται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση ανοσολογικής απορρύθμισης, μεταλλάξεων επιδερμικών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων που διαταράσσουν την επιδερμίδα προκαλώντας έντονα κνησμούς δερματικές αλλοιώσεις. Ο επαναλαμβανόμενος κνησμός ενεργοποιεί έναν αυτοδιαϊωνιζόμενο κύκλο φαγούρας, ο οποίος μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. (29) Η φλεγμονώδης αυτή ανοσομεσολαβούμενη νόσος του δέρματος, παρουσιάζει χρόνια-υποτροπιάζουσα πορεία. Οι οξείες παροξύνσεις ή εξάρσεις αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της και γενικά ορίζονται ως επιδείνωση της νόσου, που απαιτεί κλιμάκωση/εντατικοποίηση της θεραπείας. Η διαχείριση των εξάρσεων είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η πρόληψή τους αποτελεί βασικό στόχο του μακροπρόθεσμου ελέγχου της νόσου. (30) Δύο κλινικοί υπότυποι παρατηρούνται στην ΑΔ, ο **''εξωγενής υπότυπος''** ή αλλεργικός και ο **''ενδογενής υπότυπος''**. Δυο σημαντικές θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αιτιοπαθογένεια της νόσου, που σχετίζονται με τον ενδογενή και τον εξωγενή υπότυπο αντίστοιχα. Η υπόθεση του ενδογενούς, προτείνει ότι η αλλεργική ενεργοποίηση οδηγεί σε εξασθενημένο δερματικό φραγμό που προάγει την εισαγωγή και την ανοσοπαρουσίαση του αλλεργιογόνου ενώ η υπόθεση του εξωγενούς, ότι η φλεγμονώδης εξεργασία του δέρματος ενοχοποιείται για έναν εξασθενημένο δερματικό φραγμό, που οδηγεί σε αυξημένη διείσδυση αλλεργιογόνων και μικροβίων που προκαλούν αντίδραση. Στη δεύτερη περίπτωση, ο εξασθενημένος δερματικός φραγμός προηγείται της ΑΔ και απαιτεί προϋπόθεση της επακόλουθης απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα της

σύγχρονης βιβλιογραφίας , είναι απίθανο οι 2 θεωρίες να είναι κατ' αποκλειστικότητα σε ισχύ και πιθανότατα και οι δύο συνεργούν στην παθογένεια της ΑΔ.

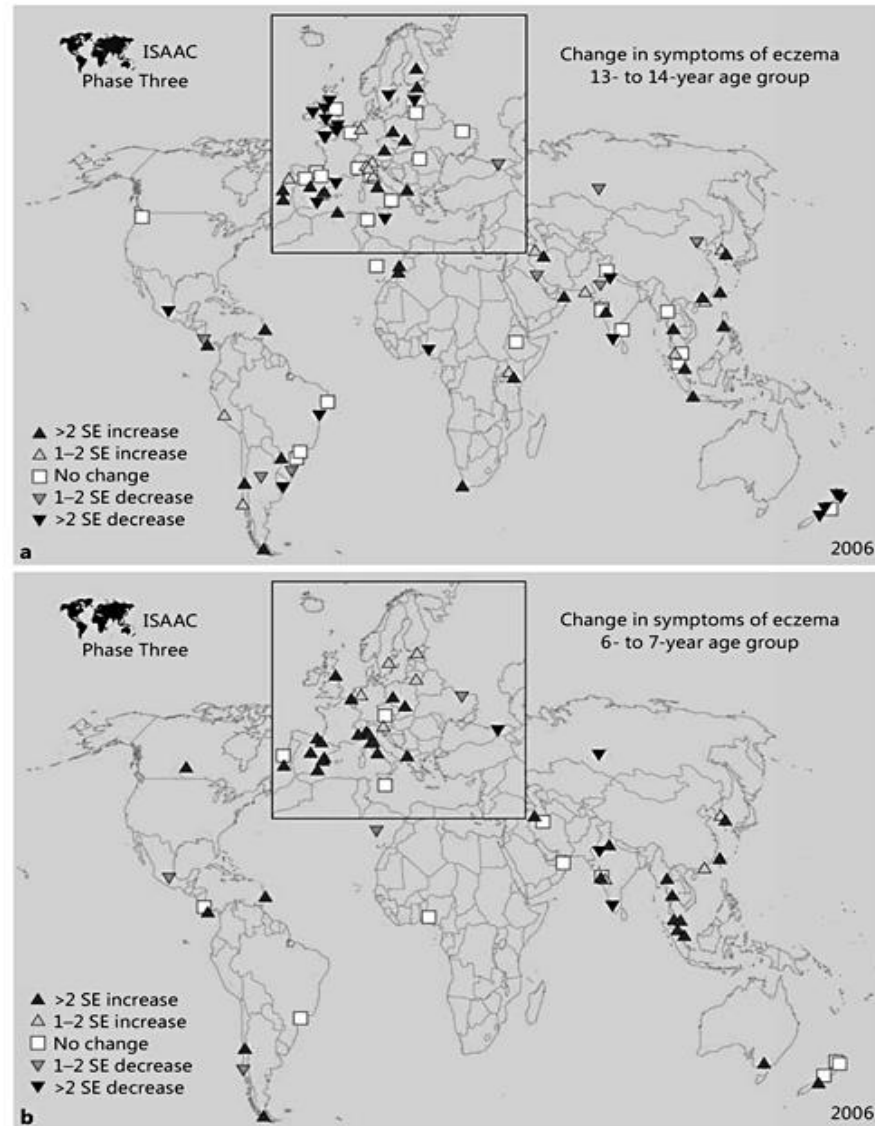
A3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΑΔ είναι μια κατ' αποκλειστικότητα, χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια που συνδέεται συνήθως με άλλες ατοπικές εκδηλώσεις όπως η τροφική αλλεργία, η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα. Είναι η πιο κοινή δερματοπάθεια στα παιδιά και η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητες για την αποφυγή των επιπλοκών της και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Παλαιότερα, η νόσος ήταν γνωστή και ως «έκζεμα» , ωστόσο σήμερα είναι ένας ευρύς όρος που αναφέρεται και χρησιμοποιείται για διάφορες καταστάσεις που προκαλούν διάχυτη φλεγμονή του δέρματος. Επηρεάζει έως και το 12% των παιδιών και το 7,2% των ενηλίκων, πρωτοεμφανιζόμενη συνήθως στην παιδική ηλικία, με το 60% των ασθενών να αναπτύσσουν ΑΔ πριν από την ηλικία ενός έτους και το 90% έως τα πέντε έτη. Η επίπτωση της ΑΔ, που αναφέρεται επίσης ως ατοπικό έκζεμα, έχει αυξηθεί 2 έως 3 φορές στις βιομηχανικές χώρες από τη δεκαετία του 1970 έως σήμερα, επηρεάζοντας περίπου 15- 20% των παιδιών και 1- 3% των ενηλίκων παγκοσμίως. Πληθυσμιακές Μελέτες με έδρα τις Ηνωμένες Πολιτείες, υποδηλώνουν ότι ο επιπολασμός είναι περίπου 10,7% για τα παιδιά και 7,2% για τους ενήλικες. Η έναρξη της νόσου εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 5 ετών, με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των ηλικιών 3 και 6 μηνών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Περίπου το 60% των ασθενών αναπτύσσει τη νόσο τον πρώτο χρόνο της ζωής και το 90% μέσα στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής. Το 20% των παιδιών που αναπτύσσουν ΑΔ πριν από την ηλικία των 2 ετών, θα έχουν επίμονα συμπτώματα της νόσου, ενώ το 17% θα έχει διαλείποντα συμπτώματα μέχρι την ηλικία των 7 ετών. Μόνο το 16,8% των ενηλίκων με ΑΔ εμφανίζει έναρξη μετά την εφηβεία. Η ΑΔ συνήθως υποχωρεί μέχρι τη στιγμή που ένα παιδί θα ενηλικιωθεί. Ωστόσο, περίπου το 10- 30% των ασθενών θα συνεχίσει να έχει συμπτώματα νόσου σε όλη την ενήλικη ζωή. Επιπλέον, η ΑΔ

φάνηκε να είναι πιο επίμονη στους άνδρες, σε ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου και σε εκείνους με σοβαρές επιπτώσεις της νόσου. (31) Όσον αφορά άλλες ατοπικές συνιστώσες της νόσου, παιδιά με ΑΔ σε σύγκριση με παιδιά που δεν έχουν τη νόσο, είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν τροφικές και περιβαλλοντικές αλλεργίες (15% έναντι 4%), άσθμα (25% έναντι 12%) και αλλεργική ρινίτιδα (34% έναντι 14%). Οι ασθενείς με ΑΔ είναι επίσης πιο πιθανό να αναπτύξουν ωτίτιδες (27% έναντι 22%), στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα (8% έναντι 3%) και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (8% έναντι 3%) (4)

Αναφορικά με την επιδημιολογία της ΑΔ στην παιδική ηλικία, μερικά από τα πιο πολύτιμα δεδομένα για τον επιπολασμό της προέρχονται από τη Διεθνή Μελέτη για το Άσθμα και τις Αλλεργίες στην Παιδική Ηλικία (ISAAC). Αυτή είναι η μεγαλύτερη (σχεδόν 2 εκατομμύρια παιδιά σε 100 χώρες) και μοναδική μελέτη διερεύνησης αλλεργίας που έχει υιοθετήσει μια πραγματικά παγκόσμια προσέγγιση. Η δύναμη της μελέτης είναι η χρήση μιας ομοιόμορφα επικυρωμένης μεθοδολογίας που επιτρέπει την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ παιδιατρικών πληθυσμών σε όλο τον κόσμο. Η μελέτη αποκάλυψε ότι πάνω από το 20% των παιδιών επηρεάζονται από ΑΔ σε ορισμένες χώρες, αλλά ότι ο επιπολασμός ποικίλλει σημαντικά σε όλο τον κόσμο. Για την ηλικιακή ομάδα 6-7 ετών, τα δεδομένα έδειξαν ότι ο επιπολασμός της κυμαινόταν από 0,9% στην Ινδία έως 22,5% στον Ισημερινό, με νέα δεδομένα να δείχνουν υψηλές τιμές στην Ασία και τη Λατινική Αμερική. Για την ηλικιακή ομάδα 13-14 ετών, τα δεδομένα έδειξαν τιμές επιπολασμού που κυμαίνονται από 0,2% στην Κίνα έως 24,6% στην Κολούμπια. Ένας επιπολασμός άνω του 15% βρέθηκε σε 4 από τις 9 περιοχές που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης της Αφρικής, της Λατινικής Αμερικής, της Ευρώπης (1 κέντρο στη Φινλανδία) και της Ωκεανίας. Είναι σημαντικό ότι τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα (Τρίτη Φάση της μελέτης ISAAC) έδειξαν ότι ενώ η ΑΔ φαίνεται να έχει φτάσει σε κορυφαία επίπεδα στις χώρες με τον υψηλότερο επιπολασμό όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και η Νέα Ζηλανδία, συνεχίζει να αυξάνεται σε επιπολασμό, συγκεκριμένα σε μικρά παιδιά (ηλικίας 6-7 σε σύγκριση με την ηλικία 13-14 ετών) και σε χώρες

χαμηλού εισοδήματος, όπως η Λατινική Αμερική ή η Νοτιοανατολική Ασία που έχουν εμφανιστεί ως περιοχές με σχετικά υψηλό επιπολασμό στα τελευταία δεδομένα παρακολούθησης (32).



Εικόνα 9 :Παγκόσμιοι χάρτες που δείχνουν αλλαγές στον επιπολασμό των συμπτωμάτων ΑΔ για παιδιά ηλικίας 13 έως 14 ετών (α) και 6 έως 7 ετών (β), σε διαδοχικές έρευνες επιπολασμού που πραγματοποιήθηκαν με διαφορά 5-10 ετών (μεταξύ των Φάσεων ISAAC και Τρία). (32)

Α3.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αν και η παθοφυσιολογία της ΑΔ δεν είναι πλήρως κατανοητή, πολυάριθμες μελέτες έδειξαν ότι η δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού και η ανοσολογική απορρύθμιση συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΑΔ. Η επιδερμίδα παίζει καθοριστικό ρόλο ως φυσικός και λειτουργικός φραγμός και συνεπώς η δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού είναι τα πιο σημαντικό παθολογικό εύρημα στο ατοπικό δέρμα. Η φιλαγκρίνη (FLG), οι κερατίνες και οι

μεσοκυττάρια πρωτεΐνες είναι βασικές πρωτεΐνες που συνθέτουν την επιδερμική λειτουργία. Διαταραχές των πρωτεϊνών αυτών διευκολύνουν τη δίοδο αλλεργιογόνων και μικροβίων στο δέρμα .

Η δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού έχει θεωρηθεί ότι είναι το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη της ατοπικής πορείας και της ΑΔ εν εξελίξει.

Ωστόσο, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης της ανοσιακής απάντησης, έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένιση του επιδερμικού φραγμού. Πρόσφατα, νέες γνώσεις σχετικά με την παθοφυσιολογία της ΑΔ επικεντρώθηκαν στον σημαντικό ρόλο των ανωμαλιών στα λιπίδια κεράτινης στιβάδας καθώς και στις ανοσολογικές επιπτώσεις αυτής. Τέλος, για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των τοπικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και των συστηματικών ανοσοκατασταλτικών, έχει γίνει σημαντική προσπάθεια για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών, συμπεριλαμβανομένων των στοχευμένων βιολογικών θεραπειών και της μεταμόσχευσης μικροβιώματος.

➤ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το γονίδιο φιλαγκρίνης (**FLG**) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q2 και κωδικοποιεί την FLG (πρωτεΐνη φιλαγκρίνης), η οποία είναι μια κύρια δομική πρωτεΐνη στην κεράτινη στιβάδα (ΚΣ). Τα 21 πολυμερή **Pro-FLG** διασπώνται πρωτεολυτικά και αποφωσφορυλιώνονται σε μονομερή FLG, τα οποία σχετίζονται με τη συσσώρευση νημάτων κερατίνης και το σχηματισμό της ΚΣ. Η παραγωγή προϊόντων αποικοδόμησης FLG, ουροκανικού οξέος και πυρρολιδινοκαρβοξυλικού οξέος, συμβάλλει στην ενυδάτωση της ΚΣ της επιδερμίδας και τη διατήρηση του όξινου pH του δέρματος. Είναι ευρέως γνωστό ότι η έλλειψη μεταλλάξεων γονιδίων FLG βλάπτουν τον λειτουργικό φραγμό του δέρματος και αυξάνουν τον κίνδυνο ΑΔ. Οι μεταλλάξεις FLG, ιδιαίτερα οι ομόζυγες μεταλλάξεις, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ΑΔ με πρόωμη έναρξη, μεγαλύτερη επιμονή συμπτωμάτων και εκτεταμένων λοιμώξεων του δέρματος. Περίπου το 10% των ευρωπαϊκών πληθυσμών είναι ετερόζυγοι φορείς μεταλλάξεων FLG, που οδηγεί σε μείωση κατά 50% της εκφρασμένης πρωτεΐνης. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία της ΑΔ δεν περιορίζεται μόνο στις μεταλλάξεις FLG αλλά έχει έναν πολυπαραγοντικό χαρακτήρα.

Πολυμορφισμοί διαφόρων γονιδίων μονοπατιών της ανοσολογικής οδού σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΔ μέσω εναλλαγών στη σηματοδοτική οδό των **T-helper (Th) τύπου 2**. Η αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης **4 (IL-4) και IL-13** μειώνει την έκφραση FLG, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη λειτουργία του δερματικού φραγμού. Ένας αριθμός λειτουργικών πολυμορφισμών των **υποδοχέων κυτοκίνης τύπου 2 (IL-4R και IL-13R)** εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση της ΑΔ. Άλλα γονίδια που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΑΔ περιλαμβάνουν την **IL -31, IL-33**, μετατροπέα σήματος και **ενεργοποιητή μεταγραφής (STAT) 6**, **θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (TSLP) και οι υποδοχείς της (IL-7R και TSLPR)**, **ρυθμιστικό παράγοντα της ιντερφερόνης 2** , **υποδοχέα τύπου Toll 2 και το γονίδιο α υψηλής συγγένειας του υποδοχέα IgE (FcεRI)** .Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι πολυμορφισμοί των υποδοχέων της βιταμίνης D και ο **πολυμορφισμός του κυτοχρώματος P450 (CYP27A1)** σχετίζονται με την ΑΔ. Το γονίδιο CYP27A1 είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στο μεταβολισμό της βιταμίνης D3, που παίζει ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Οι γενετικοί μηχανισμοί έχουν κληρονομικό χαρακτήρα και μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση των γονιδίων χωρίς να αλλάξουν την αλληλουχία του DNA. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που καταδεικνύουν ότι οι περιβαλλοντικές εκθέσεις προκαλούν γενετικές μεταλλάξεις αυτού του είδους και άρα ΑΔ μέσω τροποποίησης του DNA και μεταγραφικών τροποποιήσεων. (33)

➤ [ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ](#)

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι κυτταροκίνες τύπου II, π.χ. IL-4 και IL-13, παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή χημειοκινών, στη δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού, στην καταστολή των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMP) και στην αλλεργική φλεγμονή. Είναι ενδιαφέρον ότι η IL-31 αναφέρθηκε ότι ενισχύει την απελευθέρωση και την παραγωγή νατριουρητικού πεπτιδίου που προέρχεται από τον εγκέφαλο και συντονίζει την απελευθέρωση κυτοκίνης και χημειοκίνης από τα κύτταρα του δέρματος, προκαλώντας έτσι κνησμό σε ασθενείς με ΑΔ. Επιπλέον, η TSLP εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην επιδερμίδα ασθενών με ΑΔ, και η παραγωγή του πυροδοτείται από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως αλλεργιογόνα,

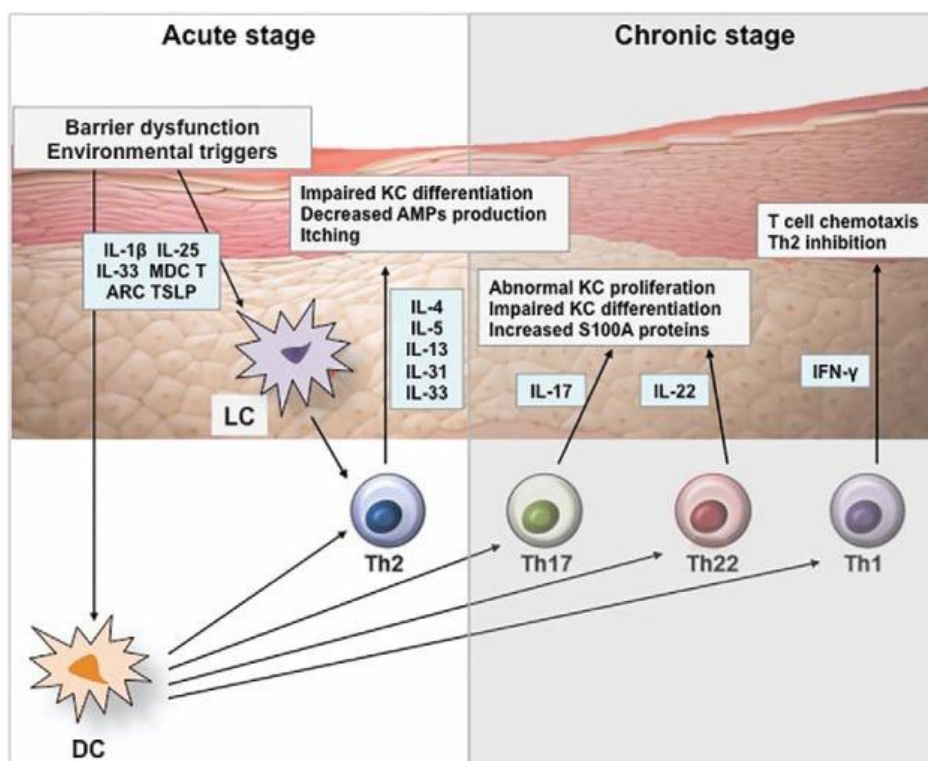
μικροοργανισμούς, καυσαέρια ντίζελ, καπνό τσιγάρου και χημικά ερεθιστικά. Κατά την ανάλυση δερματικών δειγμάτων, μια κορεατική μελέτη ,έδειξε αυξημένη έκφραση του TSLP στο δέρμα βρεφών 2 μηνών πριν από την ανάπτυξη κλινικής ΑΔ σε ηλικία 24 μηνών. (34)

Αν και η αναστολή της φλεγμονής τύπου 2 βελτιώνει τα συμπτώματα της ΑΔ, η παθογένεση της δεν εξηγείται αποκλειστικά από την ανοσιακή απάντηση των Th2. Από αυτή την άποψη, η IL-17 έχει αναφερθεί ότι μειώνει την έκφραση της FLG και της ινβολουκρίνης(είναι πρωτεΐνη διασύνδεσης στα κερατινοκύτταρα που συμβάλλει στην συνεκτικότητα της επιδερμίδας). Επιπλέον, η ΑΔ ταξινομείται ως εξωγενής και ενδογενής τύπος και η παραγωγή της κυτοκίνης IL-17 είναι υψηλότερη στην ενδογενή με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης IgE από ότι στον εξωγενή. Η IL-22 ανευρίσκεται επίσης σε μεγάλο βαθμό στο δέρμα ασθενών με ΑΔ και σχετίζεται με δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού και μη φυσιολογικούς επιδερμικούς δείκτες, όπως η κερατίνη 6 και η κερατίνη 16.Ειδικότερα, η μετάβαση στη χρόνια φάση εκδηλώνεται με την έναρξη της ενεργοποίησης των κυττάρων Th1 καθώς και με την παρατεταμένη ενεργοποίηση των κυττάρων Th2 και Th22 (Εικ. 10) Ενδιαφέρον, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων Α (TNF-α) σε συνδυασμό με τις Th2 κυτοκίνες άλλαξε την έκφραση των προϊόντων πρώιμης και τερματικής διαφοροποίησης και μείωσε το επίπεδο των ελεύθερων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας (FFA) και του συνδεδεμένου κεραμιδίου με ω-υδροξυ-εστέρα. (33)

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα τύπου 2 (ILC2) που κατοικούν στο δέρμα παίζουν ρόλο στην παθογένεση της ΑΔ. Τα ILC2 παράγουν IL-5 και IL-13, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη δερματικών βλαβών όμοιων με ΑΔ. Παρομοίως, τα ILC2 του ανθρώπινου δέρματος ανευρίσκονται στο δέρμα ασθενών με ΑΔ και ενεργοποιούνται από κυτοκίνες προερχόμενες από τα επιθηλιακά κύτταρα όπως IL-25, IL-33 ή TSLP. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή κυτοκινών τύπου 2 και δερματική αλλεργική φλεγμονή. (33)

Τέλος ,είναι γνωστό ότι τα ρυθμιστικά Β κύτταρα καταστέλλουν τη φλεγμονή με την έκκριση της IL-10. Επιπλέον, έχει αναφερθεί πρόσφατα ότι τα ρυθμιστικά Β κύτταρα που παράγουν IL-10 είναι μειωμένα σε ασθενείς με

σοβαρή AD σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια AD και φυσιολογικά άτομα ελέγχου. (35)



Εικόνα 10 : Επιδράσεις των κυτοκινών στην επιδερμίδα σε ασθενείς με AD. Ο διαταραγμένος επιδερμικός φραγμός και τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα να απελευθερώσουν IL-1β, IL-25, IL-33, MDC, TARC και TSLP, τα οποία ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα Langerhans. Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα διεγείρουν τα Th2 κύτταρα να παράγουν IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 και IL-33, γεγονός που οδηγεί σε δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού, μειωμένη παραγωγή AMP, μειωμένη διαφοροποίηση κερατινοκυττάρων και συμπτώματα κνησμού. Η χρόνια AD χαρακτηρίζεται από στρατολόγηση υποσυνόλων Th1, Th22 και Th17, που οδηγεί σε πάχυνση της επιδερμίδας και ανώμαλο πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων.

➤ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Ένα υποσύνολο αισθητήριων νευρώνων που εκφράζουν τον υποδοχέα H1 ισταμίνης και τον υποδοχέα ισταμίνης H4 που ενεργοποιείται από την ισταμίνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει κνησμό καθώς και αλλεργική φλεγμονή. Τα αντισταμινικά H1 έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία του κνησμού λόγω κνίδωσης, αλλά τα αποτελέσματά τους είναι περιορισμένα στη θεραπεία του χρόνιου κνησμού σε ασθενείς με AD. Πρόσφατα, μεγάλο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στον ρόλο των ισταμινο-ανεξάρτητων μονοπατιών σηματοδότησης κνησμού στις οποίες το TSLP και οι κυτοκίνες τύπου 2, όπως η IL-4, η IL-13 και η IL-31, διεγείρουν νευρώνες που εκφράζουν υπο-οικογένεια παροδικού δυναμικού υποδοχέα κατιόντων 1 και των προσαγωγών νευρώνων μέσω των υποδοχέων του και της οικογένειας

Κινασών Janus (JAK), αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι η IL-31 προκαλεί επιμήκυνση και διακλάδωση του αισθητήριων νεύρων, ο ρόλος των οποίων είναι η προσαγωγή ερεθισμάτων και παρατεταμένος κνησμός σε ασθενείς με ΑΔ. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση του γονιδίου της πρωτεΐνης STAT3 στα αστροκύτταρα του νωτιαίων ραχιαίων κέρατων έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται στον χρόνια κνησμό μέσω της παραγωγής της ορμόνης λιποκαλίνη-2. (33)

➤ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ

Οι IL-4, IL-13, IL-31, IL-33 μειώνουν την παραγωγή των πρωτεϊνών επιδερμικού φραγμού, συμπεριλαμβανομένων των μορίων FLG, κερατινών, λoricρίνης, ινβολουκρίνης και κυτταρικής προσκόλλησης. Ένας κατεστραμμένος επιδερμικός φραγμός όχι μόνο οδηγεί στην ανάπτυξη ΑΔ αλλά επίσης αυξάνει την ευαισθητοποίηση στα αλλεργιογόνα και συμβάλλει στον κίνδυνο πρόκλησης τροφικής αλλεργίας (FA) και υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών. Δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού κατά τη γέννηση και στους 2 μήνες όπως αξιολογείται από τη δια-επιδερμική απώλεια νερού (TEWL), μπορεί να προηγείται της κλινικής ΑΔ έως την ηλικία των 12 μηνών. Επιπλέον, η αυξημένη απώλεια ύδατος διαμέσου της επιδερμίδας στην πρώιμη νεογνική περίοδο σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα τροφικών αλλεργιών στην ηλικία των 2 ετών, γεγονός που υποστηρίζει την έννοια της διαδερμικής ευαισθητοποίησης αλλεργιογόνων. Ελαττώματα σε πρωτεΐνες επιδερμικού φραγμού, όπως FLG, τρανσγλουταμινάσες, κερατίνες και μεσοκυττάρια πρωτεΐνες, διευκολύνουν την διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα και οδηγούν σε δερματικές και συστηματικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η έκφραση της FLG είναι μειωμένη τόσο σε φλεγμονώδες όσο και μη δέρμα ασθενών με ΑΔ. Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια του ανθρώπινου δέρματος, AMPs, συμπεριλαμβανομένης της καθελικιδίνης (LL-37) και των ανθρώπινων β-ντεφενσινών, παράγονται από τα κερατινοκύτταρα και παίζουν κεντρικό ρόλο για την άμυνα του ξενιστή καθώς και τον έλεγχο των φυσιολογικών λειτουργιών του ξενιστή, όπως η φλεγμονή και η επούλωση τραυμάτων. Η έκφραση των AMP αναστέλλονται από τις Th2 κυτοκίνες, οι οποίες παράγονται σε μεγάλο βαθμό στο δέρμα ατοπικών ασθενών. Η μειωμένη έκφραση των AMPs σχετίζεται με υψηλότερη προδιάθεση για αποικισμό του Σταφυλόκοκκου Aureus (Staphylococcus

aureus), ο οποίος μπορεί να επιδεινώσει την κλινική εικόνα της ΑΔ με εποιοίμωξη. Έχει αναφερθεί ότι οι ανθρώπινες β-ντεφενσίνες και η IL-37 ασκούν έλξη στα Τ λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα και μπορούν να προκαλέσουν παραγωγή κυτοκίνης από μονοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα. Αυτές οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των AMPs έχουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή έναντι των λοιμώξεων μέσω της ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων καθώς και της άμεσης αντιμικροβιακής τους δράσης.

➤ ΛΙΠΙΔΙΑ

Τα λιπίδια της επιδερμίδας, όπως τα κεραμίδια, τα μακράς αλυσίδας ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και η χοληστερόλη, αποτελούν τη λιπιδική μήτρα που είναι οργανωμένη σε φυλλώδη σωματίδια και βρίσκεται μεταξύ των κερατινοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια της επιδερμικής διαφοροποίησης, τα πρόδρομα λιπίδια αποθηκεύονται σε μικροσωματίδια εντός των ανώτερων κυτταρικών στοιβάδων της επιδερμίδας και εξωθούνται στην εξωκυττάρια περιοχή. Η επακόλουθη ενζυμική επεξεργασία τους παράγει τις κύριες κατηγορίες λιπιδίων, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού. Παρατηρείται αλλοιωμένη σύνθεση λιπιδίων σε φλεγμονώδες και μη δέρμα ατόμων με ΑΔ. Ειδικότερα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας είναι απαραίτητα επειδή συνδέονται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες των κερατινοκυττάρων και καλύπτουν την επιφάνεια καθενός από αυτά τα κύτταρα.. Τα επίπεδα FFA μειώθηκαν σε ασθενείς με ΑΔ που αποικίστηκαν με *S. aureus* σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν αποικιστεί. (36)

➤ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το δέρμα ασθενών με ΑΔ έχει μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία που σχετίζεται με αυξημένο σταφυλόκοκκο (*S. Aureus*), Κορυνοβακτηρίδιο (*Corynebacterium*) και με μειωμένο Στρεπτόκοκκο (*Streptococcus*) Προπιονοβακτηρίδιο (*Propionibacterium*), Ακινετοβακτήριο (*Acinetobacter*), Κορυνοβακτηρίδιο (*Corynebacterium*) και Προπιονικό βακτήριο (*Propionibacterium Acnes*) κατά τις εξάρσεις της ΑΔ. Μεγαλύτερη βακτηριακή ποικιλομορφία με αυξημένη αφθονία Επιδερμικού Σταφυλόκοκκου και ειδών

Στρεπτόκοκκου, Κορυνοβακτηριδίου και Προπιονοβακτηριδίου παρατηρήθηκε μετά από θεραπεία για ΑΔ και μειωμένες εκζεματικές βλάβες του δέρματος. Η έρευνα για την ΑΔ σε επίπεδο βακτηριακού αποικισμού του δέρματος έδειξε υψηλότερη επικράτηση του *S. aureus* σε ασθενείς με πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου και μια αφθονία αποικισμών *S. epidermidis* σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο. Ο *S. aureus* αποικίζει το δέρμα της ΑΔ και έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και την έξαρση της. Μπορεί να προκαλέσει επίσης ανεξάρτητο πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων από Τ-κύτταρα τιτλοποιώντας αυξητικά τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στο δέρμα, όπως τα TSLP, IL-4, IL-12 και IL-22. Αυτές με τη σειρά τους διεγείρουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη στροφή προς Th2 κύτταρα και τη διάχυτη φλεγμονή του δέρματος.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πάχυνση της επιδερμίδας και η αύξηση των Th2 και Th17 προκλήθηκαν όταν ποντίκια εκτέθηκαν σε αποικίες *S. aureus* που είχαν απομονωθεί από ασθενείς με ΑΔ. (37) Σημειώνεται ότι ο αποικισμός ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* στο δέρμα της ΑΔ σχετίζεται με χαμηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία και βαθύτερη μείωση της σύνθεσης των κοινών βακτηρίων, όπως ο Στρεπτόκοκκος και το Προπιονοβακτήριο από τον ευαίσθητο στη μεθικιλίνη αποικισμό *S. aureus*. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της αφθονίας των προπιονοβακτηρίων και των κορυνοβακτηρίων στην επιδερμίδα και σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (FFA) μακράς αλυσίδας, όπως FA20:1, FA20:2, FA22:1, και FA24:1. (38) Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της ισορροπίας μεταξύ του *S. aureus* και των κοινών βακτηρίων.

Οι ασθενείς με ΑΔ έχουν σημαντικά χαμηλότερο αριθμό εντερικών Μπιφιδοβακτηρίων (*Bifidobacterium*) και υψηλότερο αριθμό Σταφυλόκοκκων (*Staphylococcus*) από υγιή άτομα ελέγχου. (39) Η υπερανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων, όπως το κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*) και το Κλωστηρίδιο (*Clostridium difficile*), θεωρείται ότι σχετίζεται με μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων της φυσιολογικής χλωρίδας, μειωμένη διέγερση ρυθμιστικών Τ-κυττάρων, απώλεια ανοσολογικής ανοχής και αυξημένη εντερική διαπερατότητα. (40) (41) Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η συγκεκριμένη μικροβιακή σύνθεση στο έντερο απέτρεψε τη στροφή προς Th2 και διέγειρε τη ρυθμιστική ανοσία,

παράγοντας ρυθμιστικά δενδριτικά κύτταρα. (42) (43) Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί πώς η εντερική δυσβίωση επηρεάζει τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού και προκαλεί την ανάπτυξη της ΑΔ. (33)

➤ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δύο παράγοντες κινδύνου φαίνεται να συνδέονται σταθερά και έντονα με την ανάπτυξη ατοπικής δερματίτιδας: 1) οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και 2) απώλεια λειτουργικών μεταλλάξεων στο γονίδιο φιλαγκρίνης (FLG).

Α) ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Περίπου το 70% των ασθενών με AD έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπικών νόσων. Οι πιθανότητες εμφάνισης ΑΔ είναι 2 έως 3 φορές υψηλότερες σε παιδιά με έναν ατοπικό γονέα και αυτό αυξάνεται σε 3 έως 5 φορές εάν και οι δύο γονείς είναι ατοπικοί. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό από την μητέρα, είναι πιθανώς πιο προγνωστικό.

Β) ΓΟΝΙΔΙΟ FLG

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την προφιλαγκρίνη, η οποία αποικοδομείται σε μονομερή φιλαγκρίνης και παίζει βασικό ρόλο στην τελική διαφοροποίηση της επιδερμίδας και στο σχηματισμό του δερματικού φραγμού, συμπεριλαμβανομένης της κεράτινης στιβάδας. Τα προϊόντα διάσπασης της φιλαγκρίνης αποτελούν μέρος του φυσικού ενυδατικού παράγοντα (NMF), ο οποίος συμβάλλει στην ενυδάτωση της επιδερμίδας και στη λειτουργία του φραγμού. Οι μηδενικές μεταλλάξεις FLG ενέχουν κίνδυνο για ΑΔ πρώιμης έναρξης και για πιο σοβαρή, επίμονη νόσο και οδηγούν επίσης σε αυξημένη τάση για ερπητικό έκζεμα. Διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της FLG έχουν σημειωθεί σε διαφορετικούς εθνικούς πληθυσμούς με ΑΔ, καταδεικνύοντας τη σημασία του στην παθογένεση. Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΑΔ δεν έχουν γνωστές μεταλλάξεις FLG και αντιστρόφως, περίπου το 40% των ατόμων με μηδενικά αλληλόμορφα FLG δεν αναπτύσσουν ΑΔ.

Γ) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

Το είδος τοκετού (καισαρική ή κολπική) δεν φαίνεται να μεταβάλλει τον κίνδυνο ΑΔ. (44) Τα αυξημένα βάρη γέννησης μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ασθένειας, αλλά το μέγεθος της

επίδρασης είναι πιθανόν μικρό καθώς οι μελέτες είναι αντικρουόμενες, με ορισμένες να δείχνουν αρνητική συσχέτιση. (45) (46) (47)

Δ) ΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα είναι συχνά ευαισθητοποιημένοι σε ορισμένα τρόφιμα, αλλά ο χρόνος εισαγωγής στερεάς τροφής ή η απόρριψη αλλεργιογόνων τροφών δεν φαίνεται να μεταβάλλει τον κίνδυνο για ΑΔ. Οι περισσότερες μελέτες διατροφικής τροποποίησης της διατροφής της μητέρας ή του βρέφους δεν δείχνουν προστατευτικό αποτέλεσμα, αν και πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες υδρολυμένης φόρμουλας και συμπληρωμάτων προβιοτικών υποδηλώνουν ότι αυτές οι προσεγγίσεις θα μπορούσαν να έχουν ευεργετική επίδραση στην πρόληψη της ανάπτυξης ΑΔ σε ορισμένα βρέφη υψηλού κινδύνου που δεν θηλάζουν αποκλειστικά. Αλλά προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για προτείνουν οποιαδήποτε συγκεκριμένα διαιτητικά ή άλλα μέτρα ως αποτελεσματικά για την πρωτογενή πρόληψη της ΑΔ. Ο θηλασμός για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής ενθαρρύνεται για τα άλλα οφέλη του για το βρέφος και τη μητέρα. (48)

Ε) ΦΥΛΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ

Δεν υπάρχουν σταθερά ευρήματα που να υποδηλώνουν ότι το φύλο επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ, αλλά άτομα μαύρης φυλής φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο. Ένα υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ασθένεια, αλλά η επίδραση της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης είναι ασαφής. Προηγούμενες μελέτες βρήκαν υψηλότερο κίνδυνο ΑΔ σε υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα. Η διαβίωση σε αστικές περιοχές φαίνεται πιθανό να αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης, αλλά μελέτες που προσπαθούν να εντοπίσουν περιβαλλοντικούς παράγοντες δεν έχουν συγκεκριμένα αποδεικτικά συμπεράσματα. Η ημερήσια φροντίδα μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΑΔ, αλλά απαιτούνται μελέτες που προσφέρουν καλύτερο έλεγχο των συγχυτικών παραγόντων προτού εξαχθούν περαιτέρω συμπεράσματα.

ΣΤ) ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΛΟΙΠΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η επίδραση της έκθεσης σε κατοικίδια είναι ασαφής, με αντικρουόμενα δεδομένα. Δύο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ιδιοκτησία της γάτας, αλλά όχι του σκύλου, ενίσχυσε την επίδραση των μεταλλάξεων φιλαγκρίνης

στην προώθηση της ανάπτυξης της ΑΔ. Ενώ οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα είναι συχνά ευαισθητοποιημένοι στα ακάρεα της οικιακής σκόνης, δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να δείχνουν ότι οι στρατηγικές αποφυγής ακάρεων σκόνης αποτρέπουν την ατοπική δερματίτιδα. Η πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τις μικροβιακές εκθέσεις πρώιμης ζωής βρήκε στοιχεία ότι η έκθεση σε ενδοτοξίνη, ζώα φάρμας και σκύλους μπορεί να προστατεύει έναντι της ΑΔ. (48)

Τέλος, Δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την πρώιμη έκθεση στα αντιβιοτικά και τον κίνδυνο ΑΔ. (49)

A.3.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

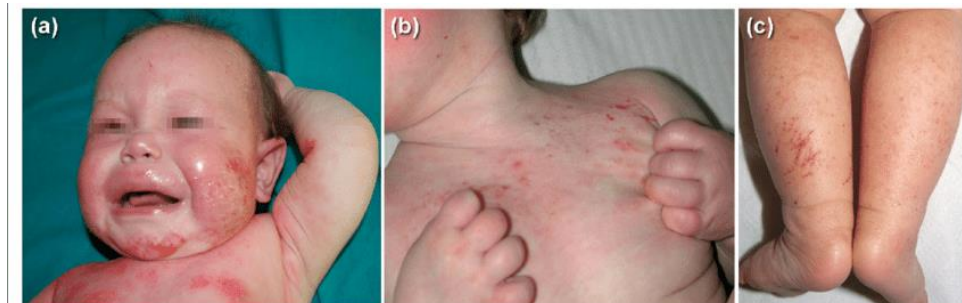
Η ατοπική δερματίτιδα χαρακτηρίζεται ως μια χρόνια, υποτροπιάζουσα δερματοπάθεια που είναι έντονα κνησμώδης, ξεκινά στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής στο 90% των ασθενών (αλλά όχι τις πρώτες εβδομάδες της ζωής, όπως φαίνεται στο αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο υπερ-IgE) και συνήθως παρουσιάζεται σε μια χαρακτηριστική κατανομή ανάλογα με την ηλικία με προσβολή του προσώπου, του τριχωτού της κεφαλής και των εκτατικών επιφανειών σε βρέφη και μικρά παιδιά και κυρίαρχη καμπτική συμμετοχή σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Ο κνησμός είναι καθολικός και η ξηρότητα του δέρματος είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό σε παιδιά και ενήλικες.

Παραδοσιακά, οι κλινικές βλάβες ταξινομούνται ως «οξείες», που χαρακτηρίζονται από φυσαλίδες, βλατίδες, οίδημα και ερύθημα, ή «χρόνιες», με επικρατούσα ξηρότητα, λειχηνοποίηση και δυσχρωμία. Οι οξείες βλάβες εμπεριέχουν κυρίως κνησμώδεις βλατίδες με ερύθημα, εξιδρωματικές που πληρούνται από ορώδες εξίδρωμα, ενώ η χρόνια ΑΔ χαρακτηρίζεται από περιοχές λειχηνοποίησης και ινωτικά οζίδια, που συχνά συνοδεύονται από οξείες βλάβες. Ωστόσο, ως χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση, και οι δύο τύποι βλαβών μπορούν να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο, ειδικά κατά τη διάρκεια εξάρσεων. (50)

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΗΛΙΚΙΑΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Πολλές κλινικές εικόνες της ΑΔ έχουν περιγραφεί με βάση την ηλικία του ασθενούς: **βρεφική ΑΔ** (3 μήνες/2 έτη), **ΑΔ παιδική ηλικία** (2–12 ετών), **ΑΔ**

εφηβείας/ενηλίκων (12–60 ετών) και **ΑΔ ηλικιωμένων** (> 60 ετών). Ο κνησμός παραμένει το χαρακτηριστικό σε όλα τα στάδια, εκτός από την πολύ αρχική έναρξη της νόσου (< 3 μήνες). Στη βρεφική μορφή, οι εκζεματώδεις βλάβες συνήθως επηρεάζουν το τριχωτό της κεφαλής, τα ζυγωματικά, τον τράχηλο και τα εκτατικές επιφάνειες των άκρων με οιδηματώδεις βλατίδες, εξιδρωματικές και ληγεινοποιημένες βλάβες. Στο παιδικό στάδιο υπάρχουν τόσο οξείες όσο και χρόνιες βλάβες. Ο ιγνυακός βόθρος, η άρθρωση του αγκώνα και οι άκρες χείρες άμφω είναι οι προκαθορισμένες περιοχές που εμπλέκονται. Σε εφήβους και ενήλικες, οι εκζεματώδεις βλάβες επηρεάζουν κατά κύριο λόγο τις καμπτικές περιοχές, τον αυχένα και το κεφάλι. Εμπλέκονται και περικογχικές περιοχές, κυρίως στα κορίτσια. Μερικές φορές, μπορεί να εμφανιστεί έντονη ερυθροδερμία. Η ΑΔ ηλικιωμένων είναι ένας υποεκτιμημένος κλινικός φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες εκζεματώδεις βλάβες, οι οποίες επίσης παρουσιάζονται με ερυθροδερμική όψη. Τρεις μορφές ΑΔ τύπου ηλικιωμένων έχουν αναγνωρισθεί: έναρξη σε ηλικιωμένους, υποτροπιάζουσα και συνεχής υποτύπος. Ο ηλικιωμένος φαινότυπος ΑΔ δημιουργεί πολλά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα που μπορεί να μιμούνται τη ΑΔ, όπως η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής ή το δερματικό λέμφωμα Τ-κυττάρων, και πρέπει να διερευνηθεί σε βάθος για να αποφευχθεί λανθασμένη διάγνωση. (51)



Εικόνα 12 : Βρέφος ηλικίας 6 μηνών που προσβάλλεται από ατοπική δερματίτιδα, εξιδρωματικές βλάβες στα ζυγωματικά και στο στήθος λόγω έντονου κνησμού. β Βρέφος 2-3 μηνών με κνησμό προκαλώντας διαβρώσεις. γ εκδορές στις οπίσθιες εκτατικές περιοχές των κάτω άκρων (52)



Εικόνα 13: α) Διαβρώσεις στα πόδια ενός αγοριού 9 ετών με ΑΔ,, στην περίπτωση αυτή υπάρχει υψηλός κίνδυνος μόλυνσης. β Χρόνιος κνησμός σε κορίτσι με ΑΔ που προκαλεί λειχηνοποίηση στις καμπτικές περιοχές του αριστερού γόνατος γ)Τυπική συμμετοχή περιοχών του δέρματος σε παιδί με ΑΔ.



Εικόνα 14 : Κλινική σημειολογία ενηλίκων με ΑΔ. (53)

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

- **Δερματίτιδα κεφαλής και τραχήλου :** Πρόσφατα, έχει διερευνηθεί μια συγκεκριμένη τοπογραφική μορφή της ΑΔ: είναι η δερματίτιδα κεφαλής και τραχήλου (ΔΚΤ), που ονομάζεται επίσης «δερματίτιδα πορτραίτο», που χαρακτηρίζεται από ερυθματώδεις και φολιδωτές πλάκες που εντοπίζονται στο πρόσωπο και τον τράχηλο. Υπάρχουν πολλές άλλες πιθανές αιτίες για ΔΚΤ συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής σε τοπικά προϊόντα, του τοπικού συνδρόμου στέρησης κορτικοστεροειδών, της ευαισθητοποίησης στα αεροαλλεργιογόνα, της ροδόχρου ακμής, της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας και της ευαισθητοποίησης στο *Malassezia furfur*. Είναι

ενδιαφέρον ότι όλες αυτές οι πιθανές αιτίες μπορεί να συνυπάρχουν με ΑΔ στον ίδιο ασθενή. Οι αναφορές δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα ορού της ειδικής IgE για τη *Malassezia* σε ΔΚΤ και η θετική ανταπόκριση σε συστηματικά χορηγούμενα αντιμυκητιακά φάρμακα, μπορεί να υποστηρίξουν την κλινική διάγνωση.

- **Τριχωτό της κεφαλής:** Εμφανίζεται συχνά με φολιδώτες, ερυθρηματώδεις και μερικές φορές λειχηνοποιημένες πλάκες.
- **Δερματίτιδα προσώπου :** Είναι πολύ συχνή στην ΑΔ σε όλα τα στάδια, από τα βρέφη έως τους ενήλικες. Σε πολλές περιπτώσεις αυτή είναι η μόνη κλινική εκδήλωση της νόσου.
- **Βλέφαρα:** Τα βλέφαρα ασθενών με ΑΔ χαρακτηρίζονται από λειχηνοποίηση, αποχρωματισμό και απώλεια βλεφαρίδων, που συνοδεύεται από κνησμό και ερύθημα. Επιπλέον, η ΑΔ σχετίζεται με οφθαλμικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκίτιδας και του καταρράκτη.
- **Χείλη :** Όταν τα χείλη εμπλέκονται στην ΑΔ, χαρακτηρίζονται από έντονη ερυθρότητα και ξηρότητα. Μερικές φορές, μια μέση σχισμή του κάτω χείλους και η γωνιακή χειλίτιδα με παράπλευρες πλευρικές ρωγμές είναι χαρακτηριστικές.
- **Προσβολή καμπτικών επιφανειών:** Χαρακτηρίζεται από ερύθημα, οίδημα, απολέπιση, λειχηνοποίηση, εκροή ορώδους υγρού και σχηματισμό λεπιού. Συνήθως, οι προσβεβλημένες καμπτικές περιοχές είναι ο αυχένας, οι οπίσθιοι και ιγνυακοί βόθροι, οι καρποί και οι αστραγάλοι. Είναι πιο διαδεδομένο σε έφηβους και ενήλικες Καυκάσιους ασθενείς με χρόνια επίμονη πορεία.
- **Δερματίτιδα της θηλής :** Συμμετοχή θηλής και θηλέως άλου ανευρίσκεται στο 11-23% των ασθενών με ΑΔ. Είναι συχνό σε κορίτσια μετά την εφηβεία και νεαρούς ενήλικες και μπορεί να προκληθεί ή να επιδεινωθεί με το θηλασμό. Η δερματίτιδα της θηλής είναι συνήθως συμμετρική.
- **Δερματίτιδα των άκρων :** Αυτή η μορφή εμφανίζεται με ξηρό, φολιδωτό, λειχηνωποιημένο και σχασμένο δέρμα, κυρίως στο ραχιαίο τμήμα των άνω και κάτω άκρων. Αυτός ο φαινότυπος είναι πιο κοινός στην ενήλικη ζωή, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Καταστάσεις, όπως η

νεανική παλαμοπελματιαία δερματίτιδα έχουν περιγραφεί σε παιδιά, με πιθανή σύνδεση με την ατοπική διάθεση. Ο κίνδυνος δερματίτιδας των χεριών ήταν μεγαλύτερος σε παιδιά με επίμονη ή σοβαρή ΑΔ. Το δυσιδρωσικό έκζεμα μπορεί να είναι ένας κλινικός φαινότυπος της ΑΔ χεριών και ποδιών που εκδηλώνεται ως φυσαλίδες στις παλάμες και τα πέλματα. (54)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

- **Νομισματοειδής φαινότυπος** : Ο όρος προέρχεται από τη νομισματοειδή εμφάνιση των βλαβών. Εμφανίζονται τυπικά κυκλικές και ωοειδείς πλάκες με κεντρική λεύκανση και περιφερική επέκταση βλατίδων και κυστιδίων. Τα κάτω άκρα προσβάλλονται κυρίως. Είναι η πιο κοινή μορφολογική παραλλαγή της ΑΔ και η πιο διαδεδομένη σε παιδιά και σε ενήλικες. Ωστόσο, εάν το νομισματοειδές έκζεμα ταυτίζεται με την ΑΔ σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να διευκρινιστεί.
- **Φαινότυπος Οζώδους Κνήφης** : Σε ορισμένους ασθενείς με ΑΔ, η μορφολογία των βλαβών χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς διάσπαρτους υπερκερατωσικούς όζους με έντονο κνησμό. Η ΟΚ είναι δευτερογενής σε ΑΔ και πιο συχνά στους ενήλικες. Για αυτή τη μορφολογική παραλλαγή πρέπει να προσδιοριστεί μια ακριβής διαφοροδιάγνωση.
- **Ερυθροδερμικός φαινότυπος** : Είναι η παρουσία ερυθήματος σε > 90% της επιφάνειας του σώματος. Αυτή η μορφή είναι συχνή σε εφήβους και ενήλικες, ειδικά σε εκείνους με μια χρόνια δερματοπάθεια.
- **Λειχνοποιημένος φαινότυπος** : Σε αυτή την παραλλαγή παρατηρείται πάχυνση του δέρματος με μελαγχρωματικές πτυχές . Είναι πιο συχνή σε εφήβους και ενήλικες από τη Νοτιοανατολική Ασία ή την Αφρική παρά σε Καυκάσιους ασθενείς.
- **Θυλακιώδης/βλατιδώδης φαινότυπος** : Είναι ένας μορφολογικός υπότυπος πιο συχνός σε σκουρόχρωμες επιδερμίδες, που χαρακτηρίζεται από βλατιδο-λιχνοειδείς βλάβες. (51)

(a) Typical flexural dermatitis



(b) Face



(c) Eczematous cheilitis



(d) Eyelid dermatitis



Phenotype

(e) Head and neck dermatitis



(f) Hand dermatitis



(g) Nipple dermatitis



A.3.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η διάγνωση της ΑΔ βασίζεται στο ιστορικό και τις κλινικές εκδηλώσεις του ατόμου, όπως η μορφολογία και η κατανομή των δερματικών βλαβών. Η συμπτωματολογία και η κατανομή της ΑΔ εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς στα πρώιμα στάδια της νόσου. Η ΑΔ συνήθως εμφανίζεται κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής με ερυθματώδεις βλατίδες, κηλίδες ή πλάκες στο πρόσωπο (κυρίως στα ζυγωματικά), το τριχωτό της κεφαλής, τον κορμό και τα άκρα. Τα μεγαλύτερα παιδιά παρουσιάζουν τυπικές εκζεματώδεις βλάβες στις καμπτικές επιφάνειες. Οι ενήλικες μπορεί να εμφανίσουν έντονη ξηρότητα και απολέπιση με το σχηματισμό συρρέουσων λειχηνοποιημένων βλαβών στα άκρα. Επειδή η εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας ποικίλει, η Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας (ΑΑΔ) έχει απλοποιήσει τη διάγνωση χρησιμοποιώντας προηγουμένως επικυρωμένα διαγνωστικά κριτήρια (Πίνακας 2). Τα κριτήρια της ΑΑΔ διαφοροποιούν βασικά χαρακτηριστικά τα οποία προϋποθέτει η διάγνωση, όπως ο κνησμός, σημαντικά χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τη διάγνωση, όπως η πρώιμη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και συναφή χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τη διάγνωση αλλά είναι μη ειδικά, όπως ο λειχηνοποίηση των βλαβών κατά την εξέλιξη της νόσου. Το 1980, στο διεθνές συμπόσιο για την ΑΔ στο Όσλο, μείζονα και δευτερεύοντα κριτήρια για τη διάγνωση της προτάθηκαν από τους Hanifin και Rajka (Πίνακας 1). Τρία από τα τέσσερα κύρια κριτήρια και τρία από τα 23 δευτερεύοντα κριτήρια είναι απαιτείται για τη διάγνωση της ΑΔ. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός από κριτήρια χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη (5). Το 1994, μία ομάδα Βρετανών διακεκριμένων δερματολόγων συμφώνησε στη σύσταση των πιο ρεαλιστικών, κοινώς αποδεκτών κριτηρίων για τη διάγνωση της ΑΔ, τα οποία χρησιμοποιούνται έως σήμερα ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη (ΠΙΝΑΚΑΣ 2).

Η ΑΔ διαγιγνώσκεται σύμφωνα με τα κλινική της σημειολογία, πάρα από τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Ωστόσο, η χρήση δερματικών δοκιμασιών ή *in vitro* δοκιμασιών, που κυμαίνονται από δοκιμασίες διανυγμού-SPT (Skin Prik Tests) έως μέτρηση επιπέδων ειδικής IgE ανοσοσφαιρίνης για συγκεκριμένα αλλεργιογόνα (τροφική και αναπνευστική αλλεργία), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό πιθανών αλλεργικών παραγόντων ενεργοποίησης. Ομοίως, άλλα τεστ αλλεργίας όπως τα Patch

Tests, με τα οποία ελέγχεται η επαφή για κοινά εξ επαφής αλλεργιογόνα(νικέλιο,φάρμακλα,έκδοχα) ή τα Atopy Patch Tests για εξ επαφής αερο-αλλεργιογόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασθενείς με σοβαρή μορφή ΑΔ ή άτομα με υποψία αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής. (55)Όσον αφορά τη διάγνωση της ΑΔ σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να έχουν υπόψιν τους ότι οι τροφικές αλλεργίες σχετίζονται με ΑΔ εντοπίζονται συνήθως σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών. Η ομάδα ειδικών για τις τροφικές αλλεργίες υποστηρίζει ότι μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός τροφικού αλλεργιολογικού τεστ σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ που δεν ανταποκρίνονται καλά μετά την κατάλληλη θεραπεία. Πρέπει να σημειωθεί ότι το ένα τρίτο των παιδιών με ΑΔ που παρουσιάζουν θετικές δοκιμασίες για τροφικές αλλεργίες δεν έχουν κλινικά συμπτώματα μετά την ευαισθητοποίηση στο συγκεκριμένο τροφικό αλλεργιογόνο. Έτσι, μια δοκιμασία πρόκλησης από το στόμα με τροφικό αλλεργιογόνο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε παιδιά για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση ΑΔ σχετιζόμενης με τροφική αλλεργία προκειμένου να αποφευχθεί ο περιττός αποκλεισμός τροφών.

Η συνολική δραστηριότητα της νόσου θα πρέπει να αξιολογείται τόσο από τα αντικειμενικά ευρήματα όσο και από τα υποκειμενικά συμπτώματα, καθώς και τα δύο συμβάλλουν στην κλινική βαρύτητα της νόσου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τον δείκτη SCORAD ο οποίος εκτιμά τη βαρύτητα της νόσου με βάση την έκταση των βλαβών, την ένταση του κνησμού και τις διαταραχές ύπνου. Η ήπια ΑΔ αντιστοιχεί σε επίπεδα SCORAD κάτω από 25, η μέτρια 25-40 και η σοβαρή ΑΔ σε SCORAD επίπεδα πάνω από 50.Ο όρος "έξαρση" είναι ένας κλινικά σημαντικός όρος που είναι δύσκολο να οριοθετηθεί με βάση την κλινική σημειολογία του ασθενούς. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι ο καθορισμός των εξάρσεων με βάση την ένταση του κνησμού είναι δύσκολος, καθώς το επίπεδο ανοχής στον κνησμό μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανά τους ασθενείς. Ορισμένοι ασθενείς με υψηλά λειχηνοποιημένες βλάβες αναφέρουν μόνο μέτριο κνησμό και αϋπνία. Η ποσότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιεί ο ασθενής προκειμένου να ελεγχθεί η νόσος μπορεί να μετρηθεί για να ανιχνευθούν εναλλαγές μεταξύ υφέσεων και εξάρσεων. Νέα εργαλεία αξιολόγησης με κλινική εφαρμογή όπως το επικυρωμένο σύστημα βαθμολόγησης

προσανατολισμένο στον ασθενή (PO-patient oriented) PO-SCORAD μπορεί να ανιχνεύσει αλλαγές σε σημεία και συμπτώματα. Ένας έγκυρος, αξιόπιστος και κοινά αποδεκτός ορισμός για όλες τις κλινικές και ερευνητικές δοκιμές δεν έχουν ακόμη εγκριθεί. Η έξαρση ΑΔ σύμφωνα με το ETFAD(European Task Force on Atopic Dermatitis) περιλαμβάνει την «οξεία, κλινικά σημαντική επιδείνωση της ΑΔ με σημεία και συμπτώματα που απαιτούν θεραπευτική παρέμβαση» .

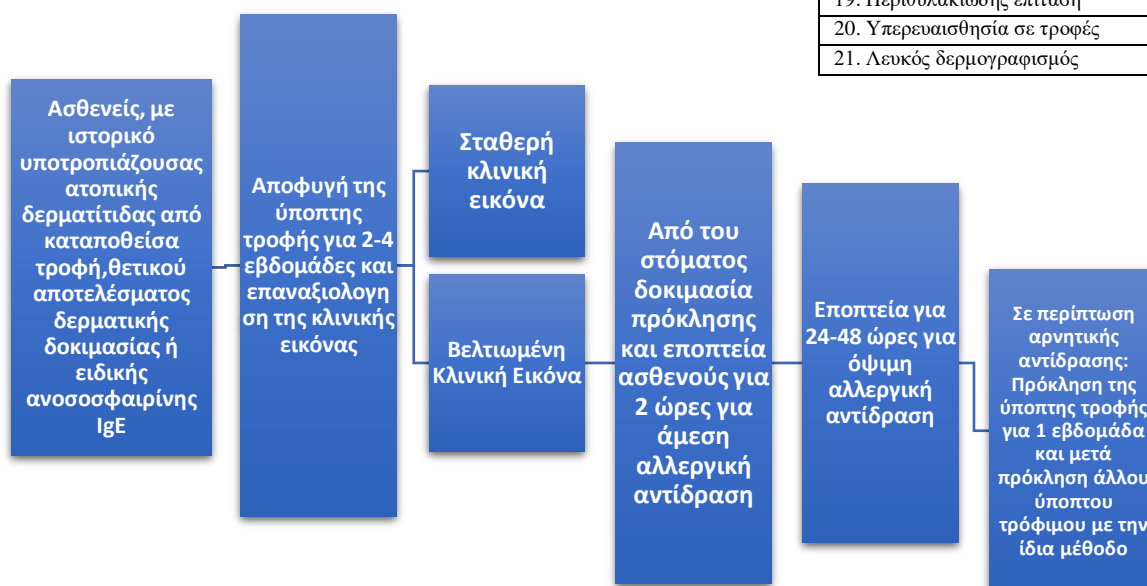
Πίνακας 2 : Κριτήρια ΑΔ , Βρετανία 1994

- Ιστορικό δερματίτιδας στις καμπτικές επιφάνειες των άκρων
- Ορατό εξάνθημα στις καμπτικές επιφάνειες
- Παρουσία κνησμών εξανθήματος
- Πρώιμα σημεία της νόσου με ηλικία έναρξης < 2 ετών
- Ατομικό αναμνηστικό αλλεργικού άσθματος
- Ιστορικό ξηρότητας του δέρματος

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 . ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ (Hanifin & Rajka / 1980)

A. Κύρια χαρακτηριστικά (πρέπει να έχει 3 ή περισσότερα)
Κνησμός Τυπική μορφολογία και κατανομή των δερματικών βλαβών Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας Χρόνια πορεία με υποτροπές
B. Δευτερεύοντα χαρακτηριστικά (πρέπει να έχει 3 ή περισσότερα)
1. Ξηρότητα δέρματος 2. Λευκάζουσα πιτυρίαση 3. με τον ιδρώτα 4. Ιχθύωση, γραμμοειδείς παλάμες (αύξηση αυλακώσεων παλαμών), τριχοειδής κεράτωση 5. Θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε αλλεργιογόνα 6. Αυξημένα επίπεδα ολικής IgE ορού 7. Έναρξη της νόσου σε βρεφική ηλικία 8. Τάση για ανάπτυξη δερματικών λοιμώξεων (ιδιαίτερα από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο) 9. Διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας 10. Τάση για ανάπτυξη μη ειδικής δερματίτιδας στα άκρα 11. Έκζεμα θηλής του μαστού 12. Συγγελίτιδα 13. Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα 14. Σκοτεινή χροιά των κογχών ή και πτυχές Dennie-Morgan (εγκάρσια πτύχωση στο δέρμα των βλεφάρων) 15. Κερατόκωνος 16. Πρόσθιος υποκακικός καταρράκτης 17. Ωχρότητα , ερύθημα προσώπου 18. Δυσανεξία στα μάλλινα υφάσματα 19. Περιθυλακιδώδης επίταση 20. Υπερευαίσθησία σε τροφές 21. Λευκός δερμογραφισμός

Διάγραμμα 1 : Αλγόριθμος παιδιατρικών πληθυσμών με ΑΔ και δοκιμασίας πρόκλησης από του στόματος.



(a) Treatment of atopic dermatitis: adult

- For every grade, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect
- Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; short course of cyclosporin A ^{1,2} , dupilumab ² , short course of oral glucocorticosteroids ^{1,2} ; longer course of systemic immunosuppression: methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ² ; PUVA 1; alitretinoin ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counselling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹ topical crisaborole ³
BASELINE Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

(b) Treatment of atopic dermatitis: children

- For every grade, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect
- Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; dupilumab ^{1,2} ; course of systemic immunosuppression: cyclosporin A ³ , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy ¹ (UVB 311 nm), psychosomatic counselling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹ topical crisaborole ³
BASELINE Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

A.3.6 ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΥΓΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΑΔ σχετίζεται ιδιαίτερα με την άμεση αλλά και επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας έναντι περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων. Στα τροφικά αλλεργιογόνα εντάσσονται, το αγελαδινό γάλα, το αυγό, το σιτάρι, η σόγια, οι ξηροί καρποί σε παιδιά και βρέφη ενώ σε εφήβους και ενήλικες, θα συχνά ενοχοποιούμενες είναι οι εποχικές αλλεργίες που σχετίζονται με τη γύρη λαμβάνοντας υπόψη. Όλα τα προηγούμενα αποτελούν ερεθιστικούς παράγοντες που μπορούν να περιπλέξουν την πορεία της νόσου. Το ETFAD συνιστά μια αλλεργιολογική εξέταση για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ, με ποσοτική μέτρηση IgE ορού, δερματικές δοκιμασίες (atopy patch tests/patch

tests) ενώ σε ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία μπορούν να εξεταστούν εφόσον κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Η διακύμανση που παρουσιάζει ο επιπολασμός ανά τις χώρες και τους πληθυσμούς προσδιορίζουν περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες ως κινητήριες δυνάμεις έξαρσης της νόσου. Έχουν προταθεί παράγοντες κινδύνου ,περιβαλλοντικοί και μη, όπως το κλίμα, η διατροφή, η σωματική άσκηση, το κάπνισμα η έκθεση σε αλλεργιογόνα από το τρίχωμα κατοικιδίων, η πρόωρη έκθεση σε αντιβιοτικά σκευάσματα και το μικροβίωμα του εντέρου, ως μηχανισμός ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος (ΠΙΝΑΚΑΣ 3). (56)

ΑΕΡΟΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

Κλινικές και πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα αεροαλλεργιογόνα αποτελούν βασικούς παράγοντες έξαρσης ΑΔ. Εκζεματικές βλάβες επιδεινώνονται μετά από επαφή με το δέρμα ή εισπνοή αυτών αναπτύσσοντας στρατηγικές διαγνωστικών εξετάσεων για ύποπτες αλλεργίες σε αεροαλλεργιογόνα όπως την ανίχνευση ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών ή δερματικών δοκιμασιών. Τα atopy patch tests (APT) για αεροαλλεργιογόνα εκτελούνται για την με οικιακή σκόνη, τα ακάρεα, τη γύρη και το τρίχωμα ζώων, ανιχνεύοντας και υποκλινική ευαισθητοποίηση ατόμων χωρίς εμφανή συμπτώματα. Δυστυχώς, τυποποιημένα παρασκευάσματα αεροαλλεργιογόνων δεν είναι διαθέσιμα ακόμη για δοκιμές ρουτίνας ATP. Τέτοιου είδους μέθοδοι θα πρέπει να εφαρμόζονται με προσοχή σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ. (56)

ΤΡΟΦΙΚΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

Περίπου το ένα τρίτο των παιδιών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ έχουν μια σχετιζόμενη τροφική αλλεργία. Η ευαισθητοποίηση στα τρόφιμα μπορούν να εντοπιστούν μέσω in vivo δοκιμών (skin prick tests, prick-prick tests) και in vitro τεχνικών(ειδική IgE ορού). Δοκιμασία δια νυγμού (SPT) με τροφικά αλλεργιογόνα προτείνεται σε ηλικίες <5 ετών με μέτρια έως σοβαρή εμμένουσα ΑΔ υπό θεραπεία. Οι τεχνικές in vitro (οι ειδικές IgE) είναι πολύτιμες όταν τα SPT δεν μπορούν να εφαρμοστούν λόγω κνίδωσης, δερμογραφισμού ή κακής συμμόρφωσης σε βρέφη. Τα atopy patch tests για τροφικά αλλεργιογόνα έχουν τυποποιηθεί για επιλεγμένα τρόφιμα και αεροαλλεργιογόνα αλλά το αυξημένο κόστος των παρασκευασμάτων δεν τα καθιστά κοινή πρακτική στην κλινική πράξη. Από του στόματος τροφική

πρόκληση ασθενών με ΑΔ μπορεί να προκαλέσει πρώιμες αντιδράσεις όπως κνίδωση, γαστρεντερικά ή αναπνευστικά συμπτώματα που εμφανίζονται συνήθως εντός 30-120 λεπτά μετά τη χορήγηση αλλεργιογόνου, ή όψιμη φάση εκζεματικής δερματίτιδας μετά από 18–48 ώρες. Σε καμία περίπτωση δε συνιστάται μια δίαιτα αποφυγής για την πρόληψη της ΑΔ που βασίζεται σε αιματολογική IgE ή δερματικές δοκιμασίες, αλλά σε αξιόπιστο ιστορικό και επανεισαγωγή ύποπτων τροφών από το στόμα εφόσον αυτό είναι εφικτό. (56)

ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΞ'ΕΠΑΦΗΣ

Η αλλεργική δερματίτιδα εξ'επαφής ανευρίσκεται στο 40%-65% των ασθενών με ΑΔ με κλινική επιδείνωση των δερματικών τους βλαβών. Παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση της είναι η παρατεταμένη και επαναλαμβανόμενη έκθεση σε συστατικά τοπικών θεραπειών, μαζί με αυξημένη διαπερατότητα του δερματικού φραγμού πχ γαλακτώματα, αρώματα, συντηρητικά, κορτικοστεροειδή και άλλα συστατικά τοπικής χρήσης. Παιδιά με σοβαρή ΑΔ πρέπει να υποβάλλονται σε δερματικές δοκιμασίες. Το ETFAD προτείνει τη διενέργεια patch tests σε ασθενείς με σοβαρή νόσο,

• Ρούχα: Αποφυγή της επαφής του δέρματος με ερεθιστικές ίνες (μαλλί, υφάσματα από μεγάλες ίνες) και χρήσης πολύ ζεστών και στενών ρούχων ώστε να αποφευχθεί η εφίδρωση.
• Κάπνισμα: αποφυγή στην έκθεση
• Ψυχρή θερμοκρασία στην κρεβατοκάμαρα και αποφυγή καλυμμάτων κρεβατιού
• Αύξηση ενυδάτωσης δέρματος σε χαμηλές θερμοκρασίες.
• Εμβόλια: κανονικό πρόγραμμα σε μη προσβεβλημένο δέρμα
• Έκθεση στον ήλιο: χωρίς συγκεκριμένο περιορισμό με προσεκτική χρήση.
• Σωματική άσκηση, αθλητισμός: χωρίς περιορισμό. Σε εξάρσεις ΑΔ προοδευτική προσαρμογή στην άσκηση
• Τροφικά αλλεργιογόνα
-Διατήρηση του θηλασμού μέχρι τέσσερις μήνες και διατήρηση του εκτός εάν το παιδί αναπτύσσει συμπτώματα αλλεργίας ή ευαισθητοποίησης
-Διαφορετικά κανονική διαίτα, εκτός εάν μια αλλεργική εξέταση δείχνει ότι πρέπει να αποκλειστεί ένα συγκεκριμένο τρόφιμο
-Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση αποφεύγοντας τροφές που αντιδρούν διασταυρούμενα στη γύρη
• Αεροαλλεργιογόνα εσωτερικού χώρου
• Ακάρεια οικιακής σκόνης
α- Χρησιμοποιήστε επαρκή αερισμό της οικίας ακόμα και το χειμώνα
β-Αποφύγετε τα χαλιά από τοίχο σε τοίχο
γ- Αφαιρέστε τη σκόνη με ένα βρεγμένο σφουγγάρι
δ-Κάντε ηλεκτρική σκούπα μία φορά την εβδομάδα στα δάπεδα
ε- Αποφύγετε τα μαλακά παιχνίδια στο κρεβάτι ,εκτός από αυτά που πλένονται
Πλύσιμο των σεντονιών σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 55° κάθε 10 ημέρες

<ul style="list-style-type: none"> • Γούνα κατοικίδιων: Συμβουλές για αποφυγή στις γάτες αλλά όχι στους σκύλους προληπτικά. • Γύρη: Σε ευαισθητοποιημένα άτομα, κλειστά παράθυρα κατά την περίοδο αιχμής της γύρης και περιορισμός τη διαμονής σε εξωτερικούς χώρους.

επιδείνωση χωρίς γνωστή αιτία, όταν εξετάζεται η συστηματική συμμετοχή.

(56) Πίνακας 2 : Κατάλογος επιβαρυντικών παραγόντων και συμβουλευτική ασθενών με ΑΔ.

A.3.7 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΑΔ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια με χρόνια συχνά υποτροπιάζουσα πορεία που χρήζει έγκαιρης διάγνωσης και θεραπευτικής παρέμβασης προκειμένου να ακολουθεί ο ασθενής με σύμμαχο τον ιατρό δερματολόγο του μια πορεία με όσο το δυνατόν ελεγχόμενη νόσο χωρίς εξάρσεις. Η διάγνωση βασίζεται σε ειδικά για την ηλικία κλινικά κριτήρια όπως η μορφολογία και η εντόπιση των βλαβών και συχνά λαμβάνονται υπόψιν συννοσηρότητες που περιλαμβάνουν διαταραχές ύπνου, ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης, προδιάθεση στη ατοπία με άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργική επιπεφυκίτιδα, ως εκλυτικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες, ώστε να στηρίξουν την υπόθεση της διάγνωσης της ΑΔ και να πλαισιώσουν το θεραπευτικό πλάνο. Στη πορεία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης ένας μεγάλος αριθμός δερματοπαθειών μιμείται την ΑΔ συνυπάρχοντας ή και περιπλέκοντας την εξέλιξή της και δυσχεραίνοντας την έγκαιρη διάγνωση. Κρίνεται απαραίτητη η εκπαίδευση και η εμπάθυνση των σύγχρονων δερματολόγων ώστε να αναγνωρίζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε νόσου και προχωρώντας έτσι άμεσα στην ορθή διάκριση και διάγνωση τους. Παρακάτω αναλύονται ορισμένες δερματοπάθειες φερόμενες ως μίμοι της ΑΔ.

➤ A.3.6.1 Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα

Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (ΣΔ) είναι μια κοινή φλεγμονώδης δερματική πάθηση που εκδηλώνεται σε έντονα σμηγματογόνες περιοχές του δέρματος όπως το τριχωτό της κεφαλής και το πρόσωπο. Η έναρξη ταυτίζεται με την ορμονική παραγωγή σμήγματος κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία, η οποία περιορίζεται στην παιδική ηλικία και παρουσιάζει έξαρση στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Η ΣΔ διακρίνεται από έλλειψη εξάρσεων και διαταραχών ύπνου. Στα βρέφη, η ΣΔ συνήθως καταλαμβάνει μέρος του προσώπου, του

τριχωτού της κεφαλής και τις οπίσθιες ωτιαίες, αυχενικές, μασχालιαίες και βουβωνικές πτυχές, ενώ σε εφήβους και ενήλικες περιλαμβάνει το τριχωτό της κεφαλής, και τις ρινοπαρειακές πτυχές. Οι βλάβες της ΣΔ είναι ευθροδερματικές καλυπτόμενες από λευκά, υπόλευκα ή κίτρινα λέπια.

➤ **A.3.6.2 Ψωρίαση**

Η ψωρίαση εμφανίζεται ανεξαρτήτως ηλικίας και φυλετικής διάκρισης με συχνή έναρξη μετά την εφηβεία και σπάνια στα βρέφη και παιδιά. Η κοινή ψωρίαση, ή η ψωρίαση κατά πλάκας, είναι η πιο κοινή μορφή ψωρίασης και χαρακτηρίζεται από σαφώς περιεγραμμένες, ερυθματώδεις στις εκτεινόμενες επιφάνειες των αγκώνων ή των γονάτων. Συχνά συναντάται ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής με συνοδό αλωπεκία ή συγκάλυψη ψωρίασης-εκζέματος. Σε βρέφη και παιδιά, η ψωρίαση μπορεί να μιμηθεί έντομα την ΑΔ λόγω έλλειψης απολέπισης αλλά η εντόπιση στην περιοχή της πάνας και η προσβολή των νυχιών συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης της ψωρίασης. Επίσης, η στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα και ο φαρυγγικός αποικισμός πυροδοτούν την έξαρση ψωρίασης.

➤ **A.3.6.4 Νομισματοειδές έκζεμα**

Η νομισματοειδής δερματίτιδα (ΝΔ) χαρακτηρίζεται από στρογγυλές ή ωοειδείς σαφώς αφορισμένες βλάβες συχνά κνησμών. Οι βλάβες είναι συνήθως ασύμμετρα κατανεμημένες στα άκρα, σπάνια στο πρόσωπο, αλλά το αλλά και σε οποιαδήποτε περιοχή και σπάνια εκδηλώνεται πριν την ηλικία των 5 ετών. Σε πολλές περιπτώσεις σχετίζεται με μικροτραυματισμό (π.χ. τσίμπημα εντόμου, εκδορά), αποικισμό του *Staphylococcus aureus*, την επαφή με αλλεργιογόνες ή ερεθιστικές ουσίες και τη ξηροδερμία.

➤ **A.3.6.5 Δερματίτιδα εξ' επαφής**

Η δερματίτιδα εξ' επαφής (ΔΕ) μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, επίμονη ή υποτροπιάζουσα και έχει κατηγοριοποιηθεί κλασικά ως ερεθιστική ή αλλεργική. Σε βρέφη και παιδιά, η αλλεργική εμφανίζεται συχνά στην ίδια κατανομή με την ερεθιστική και μπορεί να υποτιμάται. Η αλλεργική είναι επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας, με έναρξη μετά από αρκετές ώρες έως ημέρες μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνο. Ενώ η ερεθιστική

εμφανίζεται συνήθως μέσα σε λίγα λεπτά είναι λιγότερο κνησμώδης, και πιο συμμετρική. Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό και τα αποτελέσματα των "patch tests". Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η ερεθιστική είναι πιο συχνή στο πρόσωπο και στην «περιοχή της πάνας ενώ στους ενήλικες, η ερεθιστική εμφανίζεται συχνότερα ως «δερματίτιδα των χεριών» που προκαλείται από το συχνό πλύσιμο των χεριών σε εργαζόμενους στον τομέα της υγείας και της βιομηχανίας τροφίμων.

➤ A.3.6.6 Δερμογραφισμός

Ο δερμογραφισμός είναι μια ανοσολογική αντίδραση στην εφαρμογή πίεσης στο δέρμα, που χαρακτηρίζεται από τοπικό ερύθημα, οίδημα και κνησμό με έναρξη στα πρώτα 5 λεπτά και επιμονή για 15-30 λεπτά. Ο όψιμος δερμογραφισμός είναι σπάνιος, με εκλυόμενη κνίδωση 3-6 ώρες μετά τη διέγερση και διάρκεια 24-48 ωρών, χωρίς πάντα να προηγείται πλήξη. Ο δερμογραφισμός μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε περιοχή του σώματος, αλλά όχι τριχωτό της κεφαλής ή τα γεννητικά όργανα.

➤ A.3.6.7 Λευκή Πιτυρίαση

Η λευκή πιτυρίαση είναι ιδιοπαθής, συμπτωματική δερματοπάθεια που εμφανίζεται ως λεπτές, σαφώς οριοθετημένες, περιεγραμμένες στα άνω άκρα βλάβες στο πρόσωπο και τον κορμό. Η νόσος επιδεινώνεται με την αυξημένη έκθεση στον ήλιο το καλοκαίρι, καθώς το γύρω δέρμα μαυρίζει. Πρέπει να διακρίνεται κλινικά από την υπομελάγχρωση των δερματικών μνητιάσεων.

➤ A.3.6.8 Συνύπαρξη- "ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ"

Η «επικάλυψη» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία ή περισσότερες συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις και αφορά κυρίως επικάλυψη ψωρίασης-εκζέματος γνωστή ως εκζεματώδης ψωρίαση στην οποία υπάρχει τυπικός συνδυασμός καμπτικού εκζέματος και ψωριασικών βλαβών που δεν καλύπτονται από πλάκες και είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν κνησμό.

➤ A.3.6.9 Λοιμώξεις

Βακτηριακές Λοιμώξεις

- **Κηρίο** : Το κηρίο είναι μια επιφανειακή, δερματική βακτηριακή λοίμωξη που εμφανίζεται συχνότερα σε σημεία μικροτραυματισμών του και προκαλείται συχνότερα από *S. aureus* ή *Streptococcus pyogenes*. Εκδηλώνεται από ερύθημα, οίδημα και κίτρινη κρούστα .
- **Δευτερογενής Σύφιλη** : Η δευτερογενής σύφιλη αφορά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και είναι ιστορικά γνωστή ως «ο μεγάλος μιμητής και εξελίσσεται σε κηλιδοβλατιδώδεις ή φλυκταινώδεις βλάβες στον κορμό και στα άκρα, τις παλάμες και τα πέλματα με ή χωρίς απολέπιση. Τα δερματικά συμπτώματα συχνά συνοδεύονται συστηματικά από πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, κακουχία, απώλεια βάρους και πονοκέφαλο.

Ιογενείς Λοιμώξεις

- **Μολυσματική Τέρμινθος**: Στους περισσότερους ασθενείς, το προκαλεί μια σχετικά καλοήθης λοίμωξης που χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες ομάδες μικρών, «μαργαριταρένιων» βλατίδων με εξάπλωσή τους πιθανόν λόγω κνησμού σε άλλα σημεία.
- **Ερπητικό έκζεμα** : είναι μια ιογενής λοίμωξη με οξεία έναρξη, δυνητικά απειλητική για τη ζωή που προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας δερματοπάθειας. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με απόξεση δέρματος για ιική καλλιέργεια, PCR ή ανοσοφθορισμό.
- **Έκζεμα Coxsackie** : Αποδίδεται στον ιό coxsackie A6 (CSVA6), αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο και συνδέεται με τη νόσο του χεριού, του ποδιού και του στόματος (HFMD), η οποία προκαλείται ενώ οι βλάβες μπορεί να εξαπλώνονται στα άκρα και τον κορμό με πυρετό και ονυχομάδηση. Συχνά οι ασθενείς έχουν ιστορικό ΑΔ.
- **Ιογενή Εξανθήματα** Τα ιογενή εξανθήματα είναι μια ετερογενής ομάδα δερματικών σημείων που σχετίζονται με συστηματικές ιογενείς λοιμώξεις με παθογνωμονικά χαρακτηριστικά: μονόπλευρη πλευριτικού τύπου ,εξάνθημα δίκην κάλτσας και γαντιού άμφω. Είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενα και η θεραπεία είναι υποστηρικτική.

Μυκητιασικές Λοιμώξεις

- **Δερμοτοφυτία** : είναι μια δερματοφύτη λοίμωξη του δέρματος που εμφανίζεται χαρακτηριστικά ως σαφώς αφορισόμενα δακτυλιοειδή,ερυθρά,κνησμώδη εξανθήματα με κεντρική λεύκανση. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι οξείες με αιφνίδια έναρξη και ταχεία εξάπλωση ή χρόνιες με ήπιο εξανθήματος. Τα βρέφη και τα παιδιά παρουσιάζουν συχνότερα δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής με κηλίδες αλωπεκίας, εύθραυστες τρίχες και φλύκταινες.
- **Καντιντίαση** : Σε εφήβους και ενήλικες, η δερματική καντιντίαση εντοπίζεται συχνότερα στις δερματικές πτυχές, ειδικά σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και η ανοσοκαταστολή. Η βρεφική καντιντίαση έχει κατηγοριοποιηθεί σε δύο υποομάδες: τη συγγενή και τη νεογνική. Η συγγενής καντιντίαση εμφανίζεται κατά τη γέννηση με γενικευμένη ερυθροδερμία και απολέπιση που μοιάζει με έγκαυμα που μπορεί να συγκαλύπτει τη διάγνωση. Τα βρέφη που διατρέχουν κίνδυνο είναι πρόωρα, χαμηλού βάρους και τα δύο και γεννιούνται από μητέρες που έχουν αποικιστεί σε μεγάλο βαθμό με *Candida* και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η νεογνική καντιντίαση εμφανίζεται στις πρώτες 1-2 εβδομάδες της ζωής με ερυθρότητα και απολέπιση σε ένα κατά τα άλλα υγιές, γενικά τελειόμηνο βρέφος με εγγύς δυστροφία των νυχιών και παρωνυχία.

Παρασιτώσεις

Η ψώρα είναι οφείλεται στο θηλυκό *Sarcoptes scabiei* και εκδηλώνεται ως μικρές, κόκκινες βλατίδες με ανυπόφορο κνησμό. Στα βρέφη εκδηλώνεται στις παλάμες, τα πέλματα, το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής. Στους ενήλικες, στις μεσοδακτύλιες πτυχές, στους καρπούς και στα γεννητικά όργανα. Οι ασθενείς με ΑΔ είναι πιο επιρρεπείς.

3.6.9.3 Κακοήθειες

- **Η νόσος Letterer-Siwe (LSD)** είναι μια κακοήθης μορφή ιστοκυττάρωσης των κυττάρων Langerhans που μιμείται συχνά την

ΑΔ.. Η LCH εμφανίζεται κλασικά σε βρέφη με δερματίτιδα, φλύκταινες ή έλκη στο τριχωτό της κεφαλής , στις περινεϊκές ή μασχαλιαίες περιοχές.

- Το **δερματικό λέμφωμα T-κυττάρων (CTCL)** σπάνια εμφανίζεται πριν τα 50 έτη, αλλά μια αυξανόμενη επίπτωση στον παιδιατρικό πληθυσμό έχει αναφερθεί τα τελευταία 10 χρόνια. Τα πρώιμα στάδια παρουσιάζονται ως βραδέως εξελισσόμενες υπερκερατωσικές πλάκες ή γενικευμένο ερύθημα που εξελίσσεται γρήγορα (σύνδρομο Sézary) στον κορμό.

Γενετικές Διαταραχές

- Οι ιχθυώσεις είναι μια ομάδα συγγενών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από καθολική απολέπιση, μεταξύ των οποίων η IV (Ιχθύωση Vulgaris) είναι η πιο κοινή. Εμφανίζεται συνήθως 2-6 μήνες μετά τη γέννηση και τα λέπια μπορεί να αποκτήσουν τη μορφή μωσαϊκού.
- Άλλες Ιχθυώσεις :Η φυλοσύνδετη υπολειπόμενη ιχθύωση (XLRI), απαντάται σε συντριπτική πλειοψηφία στους άνδρες, χαρακτηρίζεται από ερύθημα και γενικευμένη απολέπιση εντός εβδομάδων από τη γέννηση στις εκτατικές επιφάνειες, στο λαιμό, στο πρόσωπο, στον κορμό και στους γλουτούς. Οι παλάμες και τα πέλματα δεν επηρεάζονται. Βρέφη με αυτοσωμική υπολειπόμενη συγγενή ιχθύωση (ARCI) αναπτύσσουν αμέσως μετά τη γέννηση ένα παχύρρευστο φύλλο. Μετά από περίπου ένα μήνα, αυτό το «φύλλο» αντικαθίσταται από ποικίλους βαθμούς υπερκεράτωσης.

Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος

- Το σύνδρομο Netherton (NS) είναι μια σπάνια πάθηση που γενικά εμφανίζεται λίγο μετά τη γέννηση με σοβαρό ερύθημα και απολέπιση συνήθως στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο και τα φρύδια. Η σοβαρή φλεγμονή του δέρματος και οι επακόλουθες λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Η παρουσία <<bamboo hair>> «μαλλιών μπαμπού» είναι διαγνωστική.

- [Δερματικές αλλαγές που σχετίζονται με τον HIV/AIDS](#) μιμούνται την ΑΔ και μπορεί να εμφανιστούν άμεσα με τη λοίμωξη HIV με διάχυτο κόκκινο εξάνθημα που επηρεάζει τον κορμό και το πρόσωπο.
- Η ανεπάρκεια [STAT3](#) και η ανεπάρκεια [DOCK 8](#) είναι σπάνιοι φαινότυποι πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας που παρουσιάζουν αυξημένη IgE ορού και εκζεματώδη δερματίτιδα
- Το σύνδρομο [Wiskott-Aldrich \(WAS\)](#) είναι μια σπάνια υπολειπόμενη φυλοσύνδετη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένη IgE, λεμφοπενία, ευαισθησία σε λοιμώξεις, προδιάθεση για κακοήθεια και εκζεματώδη δερματίτιδα και θρομβοπενίας .
- Η ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης (Ig) A ([IgAD](#)) και η ανεπάρκεια [IgM](#) σχετίζονται με εκζεματώδη δερματίτιδα που συχνά συγχέεται με ΑΔ.
- Ο φαινότυπος [Leiner](#) είναι ένα ευρύ φάσμα διαταραχών ανοσοανεπάρκειας ,συμπεριλαμβανομένου του σοβαρού συνδρόμου συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας [SCID])σε βρέφη που χαρακτηρίζονται κλινικά από απολεπιστική δερματίτιδα, χρόνια διάρροια, αδυναμία ανάπτυξης και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις και λοιμώξεις *Candida*.
- Η [υποϋδρωτική εξωδερμική δυσπλασία \(ΥΕΔ\)](#) είναι μια φυλοσύνδετη δερματοπάθεια που εμφανίζεται στους άνδρες ως ΑΔ, κηρίο του προσώπου, συμπεριλαμβανομένης αραιής τριχοφυΐας, καθυστερημένης ανάπτυξης των δοντιών, αλωπεκία, ξηρότητα και σημεία ανοσοανεπάρκειας όπως σήψη, πνευμονία, μέση ωτίτιδα, ιγμορίτιδα, λεμφαδενίτιδα, βρογχεκτασίες.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς με [ιατρογενή ανοσοανεπάρκεια](#) αναπτύσσουν φλεγμονώδη δερματική νόσο που μιμείται την ΑΔ ή ψωρίαση. Παράδειγμα είναι η ψωρίαση που προκαλείται από θεραπεία με αντι-TNF.

[Διατροφικές Διαταραχές](#)

- [Κυστική Ίνωση](#) : Στα βρέφη εμφανίζεται ως ερυθματώδεις δακτυλιοειδείς βλατίδες περιστοματικά, περιοφθαλμικά ή στην

«περιοχή της πάνας και εξαπλώνεται στις καμπτικές επιφάνειες των άκρων. Η δερματίτιδα προηγείται των πνευμονικών και γαστρεντερικών συμπτωμάτων κατά μερικούς μήνες.

- **Φαινυλκετονουρία** : Μετά τους πρώτους μήνες της γέννησης, οι ασθενείς πάσχουν από σοβαρή οξεία δερματίτιδα, είναι φωτοευαίσθητα, και παρουσιάζουν μια «οσμή μούχλας» στον ιδρώτα και τα ούρα λόγω συσσώρευσης μεταβολικών υποπροϊόντων φαινυλαλανίνης .
- **Ανεπάρκεια ψευδαργύρου και ανεπάρκεια βιοτίνης**.
Οι περισσότερες περιπτώσεις ψευδαργύρου εμφανίζονται σε πρόωρα βρέφη που θηλάζουν. Όταν τα επίπεδα ψευδαργύρου στο μητρικό γάλα πέφτουν με δερματίτιδα του και της «περιοχής της πάνας. Συχνά συνυπάρχει παρωνυχία, η αλωπεκία ή διάρροια. Η ανεπάρκεια βιοτίνης εμφανίζεται με αλωπεκία και ερυθματικό εξάνθημα γύρω από τα μάτια, τη μύτη, το στόμα, τα αυτιά και τα γεννητικά όργανα. Συνοδεύεται συχνά από έμετο, άπνοια, υποτονία, επιληπτικές κρίσεις, λήθαργο, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, μεταβολική οξέωση και δυσκολία στη σίτιση.

3.6.9.4 Άλλες Διαφορικές Διαγνώσεις

- **Τροφική αλλεργία**: αντίδραση στο δέρμα είναι η πιο κοινή εκδήλωση τροφικής αλλεργίας/δυσανεξίας και έχει τη μορφή αλλεργικής ή ερεθιστικής δερματίτιδας εξ ‘επαφής.
- **Ερπητοειδής δερματίτιδα** σχετίζεται άμεσα με την ευαίσθητη στη γλουτένη εντεροπάθεια ακόμα και χωρίς γαστρεντερικά συμπτώματα. Βλατίδες σε εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων, της πλάτης ή των γλουτών με έντονο κνησμό μπορεί να είναι εμφανείς με συμμετοχή του προσώπου.
- **Φαρμακευτική αλλεργία** : εκδηλώνεται ως πολύμορφο κνιδωτικό ερύθημα που καλύπτει τον κορμό και είναι συμμετρικά κατανεμημένο , σπάνια κνησμάδες. Η αντίδραση μπορεί να είναι άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου. Θα πρέπει πάντα να τίθεται στη λίστα της διαφοροδιάγνωσης χωρίς ιστορικό γνωστής

δερματοπάθειας και μπορεί να επιβεβαιωθεί με βιοψία δέρματος.
(57)

A.3.8 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

➤ *Ενυδατικές κρέμες*

Η ξηρότητα είναι ένα από τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΔ λόγω της δυσλειτουργίας του επιδερμικού φραγμού.. Οι τοπικές ενυδατικές κρέμες χρησιμοποιούνται βελτιώνοντας τη ξηρότητα, αποτρέποντας τη διαεπιδερμική απώλεια νερού προσελκύντάς το και συγκρατώντας το. Η βέλτιστη ποσότητας ή συχνότητας δεν έχει προσδιοριστεί, θεωρείται ότι η ελεύθερη και συχνή επανεφαρμογή περιορίζει τη ξηρότητα. Οι παραδοσιακές ενυδατικές κρέμες διαμορφώνονται σε μια ποικιλία αλοιφών, ελαίων, τζελ και λοσιόν. Οι συσκευές συνταγογράφησης ενυδατικών (PEDs) είναι μια νεότερη κατηγορία τοπικών παραγόντων που μιμούνται ενδογενείς συνθέσεις και κρέμες με υδρολιπίδια για χρήση 2 ή 3 φορές την ημέρα μειώνοντας τη ξηρότητα και τη φλεγμονή.

➤ *Τεχνικές Μπάνιου*

Συνίστανται σε ασθενείς με ΑΔ για συντήρηση και θεραπεία. Το μπάνιο με νερό μπορεί να ενυδατώσει το δέρμα και να αφαιρέσει λέπια και ερεθιστικούς παράγοντες και αλλεργιογόνα. Δεν υπάρχει σαφής συχνότητα ή διάρκεια, συνιστάται έως και μία φορά την ημέρα για να με ακόλουθη εφαρμογή ενυδατικών κρεμών, καθαριστικών χωρίς σαπούνι, ουδέτερα προς χαμηλό pH, υποαλλεργικά και χωρίς άρωμα.

➤ *Θεραπεία με υγρό περιτύλιγμα*

Η θεραπεία με υγρό περιτύλιγμα (WWT) χρησιμοποιείται συχνά σε εξάρσεις της ΑΔ με μια τεχνική ενός τοπικού παράγοντα που καλύπτεται από ένα στρώμα εμποτισμένων επιδέσμων, ακολουθούμενο από ένα εξωτερικό στρώμα για 24 ώρες ή παραπάνω. Όταν ο

παράγοντας είναι τοπικό κορτικοστεροειδές, μπορεί να προκαλέσει καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ειδικά εάν χρησιμοποιείται ευρέως στο δέρμα και χρήζει αυξημένης ιατρικής παρακολούθησης. (58)

ΤΟΠΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Χρησιμοποιούνται ως αντιφλεγμονώδης θεραπεία πρώτης γραμμής και δρουν την ενεργό φλεγμονή αλλά και ως προστασία από τη νόσο. Επιλέγονται με βάση της σοβαρότητα των δερματικών βλαβών και της περιοχής του σώματος με τα χαμηλής ισχύος στο πρόσωπο και το λαιμό και τα υψηλής ισχύος στο σώμα και στα άκρα. Οι κύριες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν εφαρμογές τοπικών κορτικοστεροειδών μία ή δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με μια ενυδατική κρέμα. Η διαλείπουσα χρήση τους ως θεραπεία συντήρησης (1-2 φορές/εβδομάδα) συνιστάται για την πρόληψη των υποτροπών. Πιθανές είναι τοπικές όσο και συστηματικές παρενέργειες, όπως η καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ιδιαίτερα σε παιδιά. Άλλες είναι η πορφύρα, τηλαγγειεκτασία, ραβδώσεις, εστιακή υπερτρίχωση και εξανθήματα ακμής ή ροδόχρου ακμής. Μεγαλύτερη ανησυχία αποτελεί η ατροφία του δέρματος σε χρόνια βάση.

ΤΟΠΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΑΛΣΙΝΕΥΡΙΝΗΣ

Εφαρμόζονται ως οξεία και χρόνια θεραπεία, μαζί με συντήρηση, σε ενήλικες και παιδιά και είναι διαθέσιμη ως τοπική αλοιφή τακρόλιμους (0,03% και 0,1% και κρέμα πιμεκρόλιμους 1% .Για ασθενείς έως 2 ετών με ήπια έως σοβαρή νόσο, μπορεί να συνιστάται η χρήση αλοιφής tacrolimus 0,03% ή 1% pimecrolimus. Η κρέμα Pimecrolimus και η αλοιφή τακρόλιμους μπορεί να προκαλέσουν έγκαυμα και κνησμό, για αυτό η οξεία φάση πρέπει να αντιμετωπίζεται πρώτα με τοπικά κορτικοστεροειδή. Συνιστάται σε ανοσία στα στεροειδή, ευαίσθητες περιοχές (π.χ. πρόσωπο, δερματικές πτυχές), σε ατροφία από στεροειδή έως και 2 φορές την ημέρα σε οξεία φάση και 2-3 την εβδομάδα ως συντήρηση. Η τοπική χρήση τακρόλιμους έχει συσχετιστεί με μείωση του αποικισμού από *Staphylococcus aureus* σε ατοπικό δέρμα.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΑΛΛΕΡΓΙΚΑ/ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα από του στόματος αντισταμινικά (ανταγωνιστές του υποδοχέα H1 ισταμίνης) χρησιμοποιούνται ευρέως ως αντικνησμάδη. Τα μη καταπραϋντικά αντισταμινικά δεύτερης γενιάς με χαμηλή αντιχολινεργική δράση συνιστώνται ως παράγοντες πρώτης επιλογής επειδή έχουν θεραπευτικά αντικνησμάδη αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα των ηρεμιστικών αντισταμινικών. Η πρόσθετη χορήγηση ηρεμιστικών αντισταμινικών πρώτης γενιάς, διφαινυδραμίνη ή υδροξυζίνη, εφαρμόζονται σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαταραχές ύπνου λόγω κνησμού. Πιθανές παρενέργειες είναι η υπνηλία, αστάθεια, μειωμένη απόδοση, κατακράτηση ούρων και γλαύκωμα.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ

Οι ασθενείς ΑΔ είναι αποικισμένοι με *S. Aureus* και *S.pyogenes*, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο δερματικών επιλοιμώξεων. Τα από του στόματος αντιβιοτικά θεραπεία σοβαρών δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων με κεφαλεξίνη ή άλλη κεφαλοσπορίνη πρώτης γενιάς. Γενικά ενδείκνυται τοπική θεραπεία με φουσιδικό οξύ, τοπική μουπιροσίνη ή ρεταπαμουλίνη. Ως αντισηπτικό, το υποχλωριώδες νάτριο 0,005% έχει ενισχύει το επιδερμικό πάχος και τον πολλαπλασιασμό. (56)

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ 4

Η αλοιφή κρισαβορόλης 2% έχει εγκριθεί από την Ε.Ε και τον FDA για ήπια έως μέτρια ΑΔ έως και 2 φορές ημερησίως σε ασθενείς άνω των 3 μηνών. Δρα με την αναστολή της φωσφοδιεστεράσης 4 περιορίζοντας τη φλεγμονή των κυτοκινών, έναντι της φλεγμονής και του κνησμού. (5)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΟΡΟΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Για ασθενείς με αποτυχία τοπικών θεραπειών, από του στόματος πρεδνιζολόνη ή ενδομυϊκές ενέσεις τριαμκινόλης μπορεί να χορηγηθεί ως βραχυπρόθεσμη θεραπεία και πρεδνιζολόνη από το στόμα σε δόση 0,5-1

mg/kg/ημέρα για έως και 2 εβδομάδες το μέγιστο. Η μακροχρόνια χρήση, ειδικά σε παιδιά, δεν συνιστάται, λόγω παρενεργειών όπως περιορισμός ανάπτυξης και ορμονική καταστολή. Στους ενήλικες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν |: υπέρταση, πεπτικό έλκος, καταρράκτης, οστεοπόρωση, διαβήτης, λοιμώξεις, καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων και πορφύρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται προληπτική χορήγηση διφωσφονικών ή ενεργού ανάλογου της βιταμίνης D3 για την επαγόμενη από κορτικοστεροειδή και έλεγχος αίματος για επιφανειακό αντιγόνο HB (HBsAg) και αντίσωμα έναντι αντιγόνου πυρήνα HB (anti-HBcAb). (59)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΝΑΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- **Η κυκλοσπορίνη** προτείνεται ως πρώτη γραμμής για μέτρια έως σοβαρή ΑΔ με δόση 5 mg/kg/ημέρα. Σε χαμηλότερη συνιστάται για την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών της όπως η υπέρταση και η νεφρική δυσλειτουργία. Ξεκινάει η χορήγηση 3 mg/kg/ημέρα και μετά και μειώνεται σε δόση 0.5-1 mg/kg/ημέρα κάθε δύο εβδομάδες. Δε συνδυάζεται με υπεριώδη (UV) θεραπεία και επιβάλλεται η προστασία UV κατά τη χρήση της.
- **Η αζαθειοπρίνη** συνιστάται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή που αναπτύσσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την κυκλοσπορίνη. Η προτεινόμενη δόση είναι 50 mg/ημέρα σε ενήλικες και τιτλοδοτείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θεραπεία UV.
- **Η μεθοτρεξάτη** συνιστάται ως θεραπεία τρίτης γραμμής σε σοβαρή ΑΔ. Οι δόσεις έναρξης είναι 5-15 mg/εβδομάδα σε ενήλικες και 10-15 mg/m²/εβδομάδα σε παιδιά. Λόγω της τερατογένεσης που προκαλεί, προσοχή απαιτείται σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας.
- **Η μυκοφαινολική μοφετίλη** χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία της κυκλοσπορίνης σε δοσολογίες στα παιδιά 600-1200 mg/m²/ημέρα, διαιρούμενες δύο φορές την ημέρα κα έως 2 mg/ημέρα σε ενήλικες.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- Η Δουπιλομάμπη(Dupilumab) είναι το μόνο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει πάρει έγκριση ,μπλοκάροντας την α -αλυσίδα των υποδοχέων ιντερλευκίνης-4 και ιντερλευκίνης-13.Έχει εγκριθεί για ηλικίες >6 με υποτροπιάζουσα νόσο με υποδόρια ένεση 300 mg κάθε 2 εβδομάδες μετά από δόση φόρτωσης 600 mg).Βασική επιπλοκή αποτελεί η επιπεφυκίτιδα. (59)
- Η Ομαλιζουμάμπη(Omalizumab) όπως δείχνουν πρόσφατες μελέτες, είναι ανερχόμενη σε συνδυασμό με τοπικές θεραπείες. (60)

JAK-Αναστολείς

Η οικογένεια JAK, (JAK1, JAK2, JAK3 και τυροσινική κινάση 2-TYK2) προσδέεται στους υποδοχείς κυτοκίνης ρυθμίζοντας τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η αναστολή αυτής της δραστηριότητας βελτιώνει τον κνησμό και το δερματικό φραγμό σε ατοπικά άτομα.

- **Η αμπροσιτινίμπη(abrocitinib)** εφαρμόζεται σε ασθενείς >12 ετών στη Βρετανία , χωρίς ακόμη έγκριση εντός ΕΕ.
- **Η ουπαδασιτινίμπη (upadacitinib)** έχει άδεια για ΑΕ σε εφήβους (12 ετών και άνω) και ενήλικες.
- **Η μπαρισιτινίμπη (baricitinib)** βρίσκεται ακόμη σε φάση δοκιμής μελέτης, δείχνοντας αυξημένη αποτελεσματικότητα ,με δεδομένα μόνο για ενήλικες. (61)

ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ΑΔ όταν θεραπείες πρώτης γραμμής αποτυγχάνουν, είτε ως μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία με τοπικούς ή συστηματικούς παράγοντες. Απαιτεί κύκλους δίμηνων συνεδριών, με την φωτοθεραπεία UVB στενής ζώνης UVB (NB-UVB, 311–313 nm) και τη θεραπεία με υπεριώδες ψωραλένιο Α (PUVA) να έχουν αποδειχθεί κλινικά πιο ανεκτές με λιγότερες παρενέργειες.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας έγινε προσπάθεια συστηματικής μελέτης και ανασκόπησης της υπάρχουσας ερευνητικής βιβλιογραφίας σχετικά με τις δύο μελετούμενες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες, την ΑΔ και ΟΚ. Αναζητήθηκαν και επιλέχθηκαν προς επεξεργασία παράγραφοι από δοκίμια, επιστημονικές αναφορές και άρθρα, αποτελέσματα βιβλιογραφικών ερευνών και ερευνητικών πληθυσμιακών μελετών στις μηχανές αναζήτησης Google Scholar και PubMed. Στόχος αποτέλεσε η παρουσίαση των ιδιαίτερων κλινικών, εργαστηριακών και διαγνωστικών χαρακτηριστικών της κάθε νόσου από πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα και μετέπειτα η προσπάθεια συσχετισμού τους με βάση κοινούς άξονες που θα μπορούσαν να υποδείξουν την αλληλεπίδραση, την κοινή τους προέλευση και πιθανόν τη συνύπαρξη τους σε περιπτώσεις ασθενών. Άξιο αναφοράς στο σημείο αυτό αποτελεί το γεγονός πως η προσπάθεια σύνδεσης τους βρίσκεται σε πρώιμα ερευνητικά στάδια, με αρκετά ερωτήματα ως προς παθοφυσιολογικούς και γενετικούς μηχανισμούς που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και αξιολόγησης ώστε να προκύψουν νεότερα δεδομένα που θα επιτρέψουν την πιο ισχυρή και τεκμηριωμένη σύνδεσή τους. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις λέξεις/φράσεις-κλειδιά: prurigo nodularis, atopic dermatitis, συνδυαστικά με έννοιες όπως epidemiology, pathophysiology, mechanisms, overview, risk factors, diagnostic criteria, molecular pathways, clinical phenotypes, differential diagnosis.

B2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B.2.1 Κλινική εικόνα-Συμπτωματολογία

Η ΑΔ είναι μια από τις πιο συχνές χρόνιες , υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις που εμφανίζεται συνήθως στην πρώιμη παιδική ηλικία και μπορεί να επιμείνει στην ενήλικη ζωή ,επηρεάζοντας σημαντικά τις κοινωνικές προεκτάσεις και την ποιότητα της ζωής των ασθενών. Κλινικά εκδηλώνεται ως διάφορες εκζεματώδεις δερματικές βλάβες και ερυθροδερμίες με χρόνια λειχηνοποίηση, που συνοδεύονται από έντονο κνησμό και έντονη δερματική ξηρότητα και εντόπιση κυρίως στο πρόσωπο, τον κορμό και τις δερματικές πτυχές. Η ΑΔ συνδέεται συνήθως με προσωπικό ή/και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας όπως το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα και μια ειδική IgE ανοσοαπόκριση. Η ΟΚ είναι μια επίσης έντονα κνησμούδης χρόνια δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από εντοπισμένο ή γενικευμένο κνησμό, διαφορετικής μορφολογίας εκτεταμένων βλαβών (βλατίδες, οζίδια, πλάκες) στον κορμό και στα άκρα, επηρεάζοντας τον ύπνο, την ικανότητα εργασίας, τις δραστηριότητες και την κοινωνικότητα των ασθενών. Σε χρόνια βάση χαρακτηριστικές είναι οι λειχηνοποιημένες βλάβες του δέρματος , γεγονός που την καθιστά κλινικό φαινότυπο της ΑΔ με ασθενών. Ένα περίπλοκο προφίλ συννοσηρότητας και ατοπικής προδιάθεσης αναφέρονται συχνά σε ασθενείς με ΟΚ με αποτέλεσμα να εξετάζεται η ΟΚ διεπιστημονικά ως παραλλαγή της ΑΔ και να συγκεκριμενοποιείται με τον όρο "ατοπικός κνησμός", που χαρακτηρίζεται από ερυθματώδεις, υπεκερατωσικές βλατίδες ή οζίδια, που συρρέουν σε χρόνια βάση σε λειχηνοποιημένες πλάκες με έντονο κνησμό και απολέπιση, επηρεάζοντας ιδιαίτερα τους ενήλικες ασθενείς με ιστορικό ΑΔ από την παιδική ηλικία ή όψιμης έναρξης. Συνεπώς ο συσχετισμός των δύο νόσων προκύπτει στη μορφολογία των χρόνιων δερματικών βλαβών που απορρέει από την ενεργοποίηση του κύκλου κνησμού, ο οποίος και αποτελεί κοινό χρόνιο σύμπτωμα.

B.2.2 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

➤ B.2.2.1 Κνησμός

Ο κνησμός είναι το κύριο κοινό σύμπτωμα που επικρατεί σε πολλές φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένων της ΑΔ και της ΟΚ. Ο χρόνιος κνησμός(ΧΚ) ορίζεται κλινικά από επιμονή του για

περισσότερες από 6 εβδομάδες και η νευροφυσιολογία και η παθοφυσιολογία του έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου II στην παθογένεση των χρόνιων κνησμωδών καταστάσεων του δέρματος. Εκκρινόμενες κυτοκίνες που σχετίζονται με την τύπου 2 φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-13, θυμικής στρωματικής λεμφοποιητίνης, περιουστίνης, IL-31, IL-25 και IL-33 απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα, τα λεμφοειδή κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα και τα T2- λεμφοκύτταρα, και είναι κύριοι ρυθμιστές του χρόνιου κνησμού εγείροντας τον άμεσα σε πρωτογενείς αισθητήριους νευρώνες (υποδοχείς κνησμού) ή αλλάζοντας την ευαισθησία άλλων μεσολαβητών του σε δερματικές παθήσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου II, συμπεριλαμβανομένης της ΑΔ και της ΟΚ. Ο ΧΚ, έχει οδηγήσει στην επαναταξινόμηση ενός ετερογενούς φάσματος φλεγμονωδών δερματοπαθειών με βάση το πρότυπο ανοσοαπόκρισής τους σε κυτταρικό επίπεδο και επίπεδο κυτοκινών. (62) Το δέρμα αποτελεί ένα ανοσολογικό δίκτυο σύνθετου επιθηλιακού φραγμού, το οποίο αλληλεπιδρά με τα επιθηλιακά και μεσεγχοματικά κύτταρα με στόχο τη διατήρηση του φραγμού και την ομοίωση του δέρματος. Σε αυτό συμβάλλουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, T κύτταρα και έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILCs) που εκκρίνουν κυτοκίνες τελεστές, ως απόκριση σε μικροβιακά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα.. Στο δέρμα, η ομάδα 2 των ILC (ILC2) είναι οι κύριοι παράγοντες πυροδότησης της αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου II, παράγοντας μεγάλες ποσότητες Th2-κυτοκινών ως απόκριση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα και αποτελώντας βασικό μηχανισμό του χρόνιου κνησμού στο φλεγμονώδες δέρμα. (63) Η φλεγμονή τύπου II και η TH2 ανοσοαπόκριση συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία των ΑΔ και της ΟΚ, υποδεικνύοντας την κοινή παθοφυσιολογική τους προέλευση.

➤ *Νευροφυσιολογία του Κνησμού*

Το αίσθημα του κνησμού συνήθως προέρχεται γύρω από τη δερμο-επιδερμική σύνδεση με την ενεργοποίηση επιλεκτικών ή ειδικών νευρικών απολήξεων που ονομάζονται υποδοχείς κνησμού. Στη συνέχεια, το νευρικό αυτό σήμα υποβάλλεται σε επεξεργασία και μεταβιβάζεται με συγκεκριμένες οδούς, μέσω

των νευρικών μονοπατιών και των συνδέσεων των προσαγωγών ινών του νωτιαίου μυελού, στον εγκέφαλο. Τουλάχιστον δύο κατηγορίες πρωτογενών προσαγωγών ινών C εμπλέκονται στη μετάδοση της αισθητήριας πληροφορίας του κνησμού, μηχανο-ευαίσθητοι υποδοχείς C και μηχανο-αποκρινόμενοι υποδοχείς C καθώς και απομυελινωτικές προσαγωγές ίνες Αδ. Ειδικές πρωτεάσες, όπως αυτές που απελευθερώνονται από τον *Staphylococcus aureus* που βρίσκονται σε αυτές τις ίνες, δρουν ως υποδοχείς ενεργοποιούμενοι από μεγάλο αριθμό ενδογενών κνησμωδών παραγόντων που απελευθερώνονται από κερατινοκύτταρα, ανοσοκύτταρα ή γειτονικούς προσαγωγούς νευρώνες. Αυτοί οι αισθητήριοι νευρώνες έχουν τα κυτταρικά τους σώματα στο γάγγλιο της ραχιαία ρίζας του νωτιαίου μυελού και μεταβιβάζουν το νευρικό σήμα στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, όπου συνάπτονται με νευρώνες δεύτερης ή τρίτης τάξης για να αποτελέσουν μέρος της νωτιαιοθλαμικής οδού, η οποία στη συνέχεια ανεβαίνει στον θάλαμο και προχωρά στον σωματοαισθητήριο και τον πρόσθιο φλοιό του κυκλώματος. Οι νευρώνες δεύτερης και τρίτης τάξης στο νωτιαίο μυελό μπορεί να έχουν είτε διεγερτικές είτε ανασταλτικές ιδιότητες επισημαίνοντας την αξία τους στη θεραπευτική προσέγγιση. Πολλά από αυτά τα μονοπάτια του κνησμού αλληλεπικαλύπτονται στην ΑΔ και ΟΚ, ενώ η ακριβής τους πορεία αποτελεί ακόμη αντικείμενο συζήτησης. (64)

➤ Th2 ΑΝΟΣΙΑ

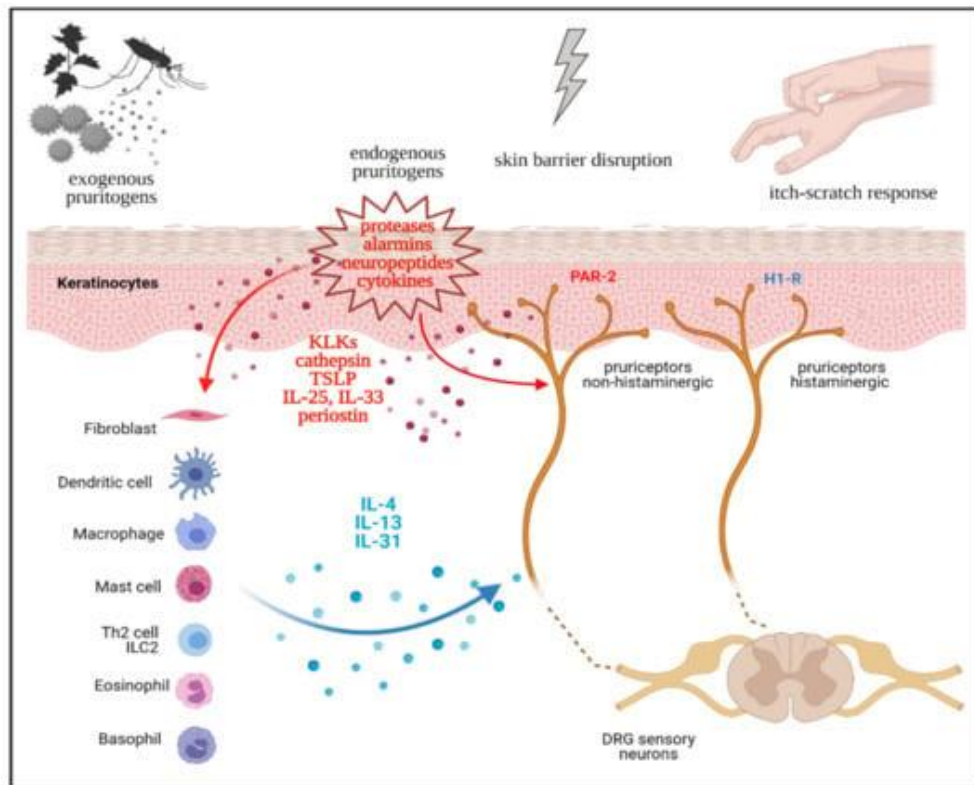
Στο δέρμα, τα κερατινοκύτταρα που συνθέτουν τον επιθηλιακό φραγμό, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και οι αισθητικοί νευρώνες (οι κνησμώδεις υποδοχείς), βρίσκονται σε στενή γειτνίαση και αλληλεπίδραση. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι μια νευρο-άνοση-επιθηλιακή συνέργεια είναι καθοριστική τόσο στην επαγωγή όσο και στην ενίσχυση του χρόνιου κνησμού στην ΑΔ και στην ΟΚ. Τα κνησμώδη ερεθίσματα (εξωγενή ή ενδογενή) και η διαταραχή της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού προκαλούν μια αντίδραση των επιθηλιακών κυττάρων στο στρεσογόνο ερέθισμα, με τα κερατινοκύτταρα να απελευθερώνουν κυτοκίνες, όπως η IL-1α, η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (TSLP), η IL-25, η IL-33, διάφορες πρωτεάσες (καλλικρεΐνες, οι καθεψίνες) και πρωτεΐνες, όπως η περιοστίνη. Οι αλαρμίνες προάγουν τον κνησμό επάγοντας δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού, ενεργοποιώντας τους υποδοχείς ενεργοποίησης πρωτεάσης (PAR)-2 σε

κερατινοκύτταρα ή αισθητικούς νευρώνες ή μέσω μη φλεγμονωδών μηχανισμών (KLK7. Η καθεψίνη S, μια άλλη επιδερμική πρωτεάση κυστεΐνης, εμπλέκεται επίσης στη φλεγμονή που σχετίζεται με την ΑΔ. Επιπλέον, η πολυλειτουργική περιοστίνη ECM έχει κνησμογόνο δράση και μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τους πρωτογενείς αισθητηριακούς υποδοχείς, μέσω του υποδοχέα της ιντεγκρίνης $\alpha V\beta 3$, στο δέρμα, . Η απελευθέρωση περιοστίνης από τα κερατινοκύτταρα και τους ινοβλάστες διεγείρεται περαιτέρω από την TSLP και Th2-κυτοκίνες (IL-4, IL-13) . Έχει φανεί ότι η TSLP είναι ο κινητήριος μηχανισμός της διαδραστικότητας επιθηλίου-ανοσοποιητικού-νευρικού συστήματος, μέσω (α) ενεργοποίησης των κνησμοδών υποδοχέων και (β) διέγερσης ανοσοκυττάρων τύπου 2. Το TSLP και οι προερχόμενες από το επιθήλιο αλαρμίνες IL-25 και IL-33 προάγουν την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Th2, ILC2, Th2-κυττάρων, μαστοκυττάρων, βασεόφιλων και την παραγωγή Th2 κυτοκινών, και άρα τη φλεγμονή και αναδιαμόρφωση ιστών τόσο στην ΑΔ όσο και στην ΟΚ. Τα ανοσοκύτταρα τύπου 2 είναι ισχυροί παραγωγοί των Th2 κυτοκινών IL-4, IL-13 και IL-31, οι οποίες εκφράζονται στο δέρμα τόσο στην ΑΔ όσο και στην ΟΚ ως διεγέρτες της φλεγμονής αλλά και ως κνησμογόνες κυτοκίνες. Στο δέρμα, οι «κνησμώνες» Th2 κυτοκίνες IL-4, IL-13 και IL-31 είναι σε θέση να ενεργοποιούν άμεσα επιλεγμένους πληθυσμούς αισθητήριων νευρώνων DRG, εκφράζοντας τη συγκεκριμένη υπομονάδα β υποδοχέα IL4-R και IL-31RA/ογκοστατίνης M. (65)

➤ *Th2 Κυτοκίνες και Κύκλος κνησμού*

Μελέτες σχετικά με την ευαισθητοποίηση του ατοπικού κνησμού στο πλαίσιο φλεγμονωδών νόσων του δέρματος όπως η ΑΔ και η ΟΚ, έδειξαν ότι η ευαισθητοποίηση είναι μια συνεχής διαδικασία που επιμένει ακόμη και μετά την απομάκρυνση του εκλυόμενου ερεθίσματος και περιλαμβάνει περιφερικούς ή κεντρικούς μηχανισμούς. Οι κλινικές συσχετίσεις της ευαισθητοποίησης του κνησμού περιγράφουν δύο μορφές εκδήλωσης του συμπτώματος, το αυξημένο αίσθημα κνησμού σε ένα φυσιολογικό κνησμώνες ερέθισμα και τη φυσιολογική φαγούρα μετά την εφαρμογή μη κνησμοδών (απτικών) ερεθισμάτων. Η περιφερική ευαισθητοποίηση εξηγείται με μειωμένο ουδό ενεργοποίησης δερματικών κνησμοδών υποδοχέων ή αυξημένη

ανταπόκριση των νευρικών ινών και επακόλουθη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Σε ασθενείς με ΟΚ και ΑΔ, οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται εδράζονται κυρίως σε φλεγμονώδες δέρμα και όχι στο πέριξ υγίες, και αφορούν κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην περιφερική ευαισθητοποίηση κνησμού συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης περιεκτικότητας της επιδερμίδας σε προσαγωγές αισθητικές ίνες, και υποδοχέων πρόσδεσης των κνησμογόνων ερεθισμάτων. Οι κυτοκίνες Th2 παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτούς τους μηχανισμούς. (65) Η αυξημένη επιδερμική νεύρωση και η ανώμαλη ενεργοποίηση των επιδερμικών νευρικών ινών είναι χαρακτηριστική του δέρματος με ΑΔ, που επιδεινώνεται περαιτέρω από τη διαταραχή του φραγμού και τη φλεγμονή. Η IL-4 ενισχύει σημαντικά τον κνησμό και η IL-13 διεγείρει επίσης την έκφραση των καναλιών TRPA1 στους δερματικούς αισθητήριους νευρώνες και στα μαστοκύτταρα, αποδεικνύοντας περαιτέρω τη σημασία της νευρο-άνοσης διασταύρωσης στο δέρμα. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου 2 και οι βασικές κυτοκίνες (IL-2, IL-4, IL-13, IL-31) εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της χρονιότητας του κνησμού, ενεργοποιώντας μηχανισμούς περιφερικής ευαισθητοποίησης και ελλαττωματικής νευρο-ανοσο-επιθηλιακής αλληλεπίδρασης σε αρκετές κνησμώδεις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των μελετώμενων.



Εικόνα 16 : Νευρο-άνοσο-επιθηλιακή αλληλεπίδραση μεταξύ κερατινοκυττάρων, ανοσοκυττάρων τύπου 2, ινοβλαστών και κνησμωδών υποδοχέων (πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες) στο δέρμα, μεσολαβώντας στην πρόκληση και την ενίσχυση του κνησμού. (65)

B.2.3 Οι ανοσοπαθογενετικοί μηχανισμοί ως μέσο για το σύγχρονο φαινοτυπικό συσχετισμό της AD & OK

Ο κνησμός αποτελώντας το κοινό κλινικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό της OK και AD ,έχει μελετηθεί σε παθοφυσιολογικό επίπεδο εκτενώς ώστε να ερμηνευθεί και να αποδειχθεί η κοινή πορεία που ακολουθεί και στις δύο αυτές δερματοπάθειες. Αποτέλεσε δε το έναυσμα ώστε οι δερματικές παθήσεις να ταξινομούνται ολοένα και περισσότερο με μια προσέγγιση ‘‘μμιτών’’ που συνδυάζει τόσο τις κλινικές-μορφολογικές όσο και τις ανοσο-παθογενετικές πληροφορίες, για τη βέλτιστη ταξινόμηση των δερματικών νόσων ώστε να αναπτύσσονται μοριακές στοχευμένες θεραπείες. Προτάθηκε αρχικά μια ολοκληρωμένη, κλινική και ανοσολογική ταξινόμηση των φλεγμονωδών

δερματικών παθήσεων, περιγράφοντας τέσσερα κύρια πρότυπα ανοσοαπόκρισης : τα Th1/ILC1, Th2/ILC2, Th17/ILC3 και iTreg, το καθένα με διακριτά υποσύνολα λεμφοκυττάρων και κυτοκινών που προκαλούν χρόνια φλεγμονώδη διήθηση του δέρματος. Για παράδειγμα, η ανοσοαπόκριση Th2/ILC2 ή τύπου 2 σχετίζεται με «εκζεματώδεις» δερματικές παθήσεις όπως η ΑΔ και ΟΚ και με κυτοκίνες φλεγμονής τύπου 2 οι οποίες περιλαμβάνουν τις IL-4, IL-5, IL-13 και IL-31 και αποτελεί κοινό μηχανισμό πρόκλησής τους ώστε να στηρίζεται παθοφυσιολογικά η φαινοτυπική τους ομοιότητα. Η φλεγμονή τύπου 2 σε ΑΔ και ΟΚ ενεργοποιεί τα Th2, τα T2-κυτταροτοξικά κυττάρων, τα λεμφοειδή κύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα μαστοκυτταρα, ενώ πολλαπλές κυτοκίνες τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33 και TSLP υπερεκφράζονται στο δέρμα. Η χρόνια εξελικτική φάση τους χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του κύκλου κνησμού οδηγώντας σε λειχηνοποίηση και ακολουθεί την ίδια ανοσολογική πορεία στηρίζοντας την ομοιότητά τους. (66)

B.2.4 Η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού στο συσχετισμό ΑΔ και ΟΚ

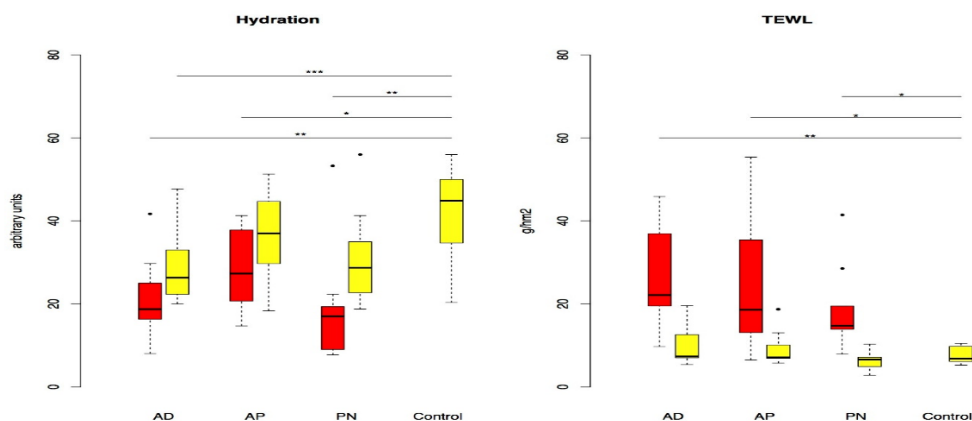
Η όμοια κλινικά φαινοτυπική παρουσίαση της ΟΚ και ΑΔ με δερματική ξηρότητα και ερυθροδερμία υποδηλώνει μια διαταραχή που οδηγεί σε εξασθενημένο και δυσλειτουργικό δερματικό φραγμό με αλλαγές της περιεκτικότητας των λιπιδίων και των πρωτεϊνών της κεράτινης στιβάδας που προκαλεί ανισορροπία της υδάτινης περιεκτικότητας του φλεγμονώδους δέρματος. Η ΟΚ ορίζεται ως φαινότυπος της ΑΔ με τη μορφή ατοπικού κνησμού αλλά και ως μη ατοπικής ΟΚ σε άτομα με υγιή επιδερμικό φραγμό. Στοιχεία που συνηγορούν υπέρ ενός διαταραγμένου φραγμού είναι η μείωση της περιεκτικότητας του δέρματος σε νερό με την ταυτόχρονη αυξημένη αποβολή του, πάχυνση και φλεγμονή του δέρματος και διαταραχή των λιπιδικών και πρωτεϊνικών επιπέδων. Με τη χρήση βιοφυσικών μετρήσεων, ιστολογικής -μοριακής ανάλυσης και ανοσοϊστοχημείας φάνηκε ότι η υπερπλασία και η φλεγμονή της επιδερμίδας μειώνει την πρωτεΐνη φιλαγκρίνη και τα λιπιδικά στρώματα της επιδερμίδας, ενώ αυξάνει την έκφραση λoricρίνης και ινβολουκρίνης τόσο στην ΑΔ όσο και στην ΟΚ ,αποδεικνύοντας έτσι τη κοινή διαταραχή του δερματικού φραγμού. Η εκτενής αυτή μελέτη των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του φραγμού

των δύο νόσων είχε σημαντική συμβολή στο συσχετισμό τους και στην παρουσίαση νεότερων δεδομένων ως προς την παθοφυσιολογία της ΟΚ ,καθιστώντας την φαινότυπο της ΑΔ.

B.2.5 Παράμετροι δυσλειτουργίας του επιδερμικού φραγμού

➤ Ενυδάτωση και διαδερμική απώλεια νερού

Τόσο στην ΑΔ όσο και στην ΟΚ ατοπική ή μη ,παρατηρείται σε όρια φλεγμονώδους δέρματος μειωμένη ενυδάτωση της επιδερμίδας με ταυτόχρονη αύξηση της διαδερμικής απώλειας νερού.(Εικόνα 17).Αυτό οφείλεται στο ότι το παθολογικό δέρμα υστερεί σε περιεκτικότητα φιλλαγκρίνης και των προϊόντων της καθώς και σε λιπίδια της επιδερμίδας , παράγοντες που συμβάλλουν στην κατακράτηση υγρού και ενυδάτωση του δέρματος. Η μέτρηση της διαδερμικής απώλειας νερού είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης ανισορροπίας του φραγμού. (67)

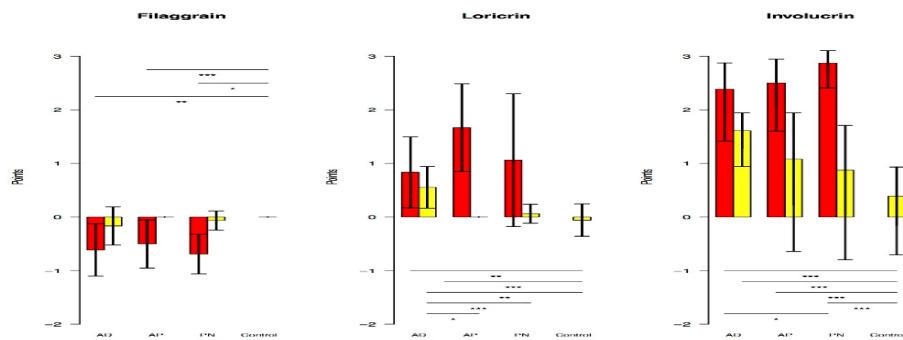


Εικόνα 17 : Ενυδάτωση και απώλεια ύδατος σε φλεγμονώδες (κόκκινο) και μη (κίτρινο) δέρμα AD: κλασική ατοπική δερματίτιδα. AP: ατοπικό κνησμό; PN: μη ατοπική ΟΚ. (6)

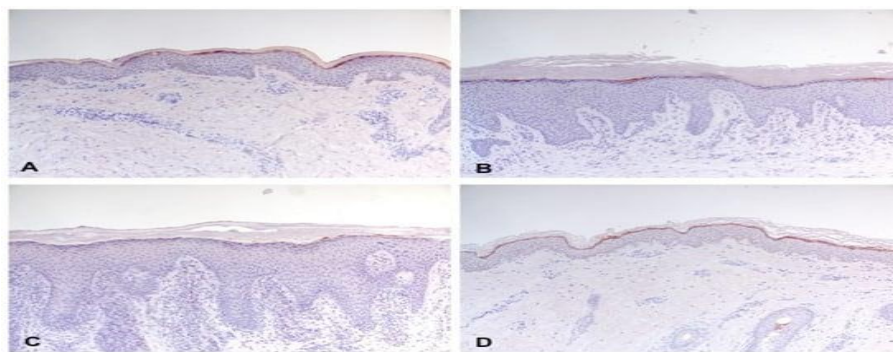
➤ Ιστολογικά ευρήματα και επιδερμική διαφοροποίηση

Σε κυτταρικό και δομικό επίπεδο , η διαταραχή της λειτουργικότητας του δερματικού φραγμού ερμηνεύεται με αλλαγές στον επιδερμικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση καθώς και με φλεγμονή.Η πάχυνση και υπερπλασία της επιδερμίδας που περιγράφεται σε ΑΔ και ΟΚ προέρχεται από τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό που επάγεται από τη φλεγμονή με όμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά και στις δύο νόσους που περιλαμβάνουν υπερκεράτωση και υπερκοκκίωση του δέρματος. Η εξασθενημένη επιδερμική διαφοροποίηση αντικατοπτρίστηκε σε μειωμένη φιλλαγκρίνη και αυξημένη έκφραση λορικρίνης και ινβολουκρίνης. Ο ακριβής μηχανισμός που προκαλεί τη μείωση της περιεκτικότητας του δέρματος σε αυτές τις πρωτεΐνες παραμένει αδιευκρίνιστος , με την υπόθεση να επικρατεί ότι η μείωση της

φιλαγκρίνης με αντισταθμιστικό τρόπο, επάγει τη μειωμένη έκφραση των υπόλοιπων πρωτεϊνικών δομικών μορίων. Τέτοιες αντισταθμιστικές προσπάθειες είναι ανεπαρκείς για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του φραγμού λόγω των πολλαπλών παραγόντων που επηρεάζουν. Για παράδειγμα, η αφυδάτωση του δέρματος προκαλεί αυξημένη αποικοδόμηση της φιλαγκρίνης στους μεταβολίτες της, και άρα μειωμένα επίπεδα φιλαγκρίνης στο φλεγμονώδες δέρμα. (67)



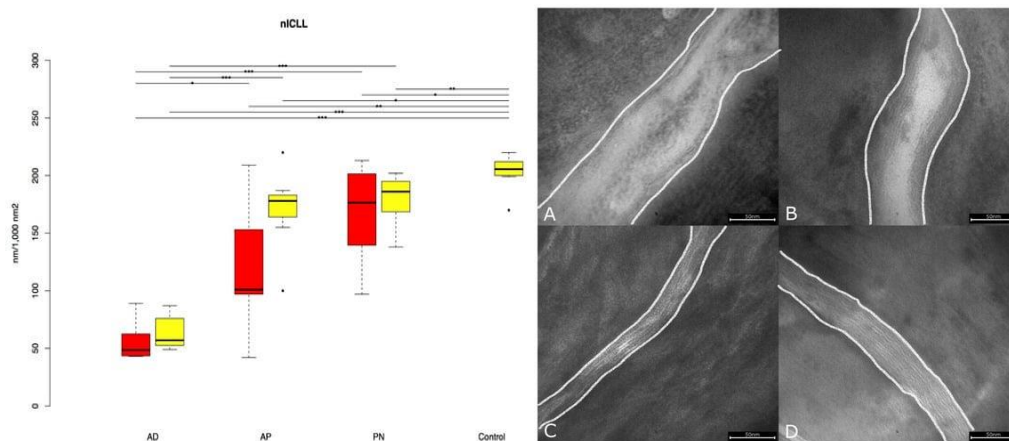
Εικόνα 18: Έκφραση φιλαγκρίνης, λορικρίνης και ινβολουκρίνης σε φλεγμονώδες(κόκκινο) και μη (6)



Εικόνα 19: Μειωμένη έκφραση της φιλαγκρίνης (μερικώς διακοπτόμενη καφέ γραμμή χρώσης) σε φλεγμονώδες δέρμα κλασικής ατοπικής δερματίτιδας (A), ατοπικού κνησμού (B) και μη ατοπικής ΟΚ(C) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (D) που φαίνεται από την ανοσοϊστοχημεία (67)

➤ **Επιδερμικά λιπιδικά στρώματα**

Μελέτες έχουν αποδείξει το μειωμένο ποσοστό των μεσοκυττάρων λιπιδικών στρωμάτων σε φλεγμονώδες δέρμα ΑΔ και ΟΚ, συγκριτικά με υγιές δέρμα. Η αλλοίωση αυτή είναι εμφανής στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής διάταξης των μεσοκυττάρων λιπιδίων, τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση τοπικών θεραπειών με γλυκοκορτικοστεροειδή.



Εικόνα 19-αριστερά: Επίπεδα λιπιδίων σε φλεγμονώδες(κόκκινο) και μη δέρμα(κίτρινο) (6)

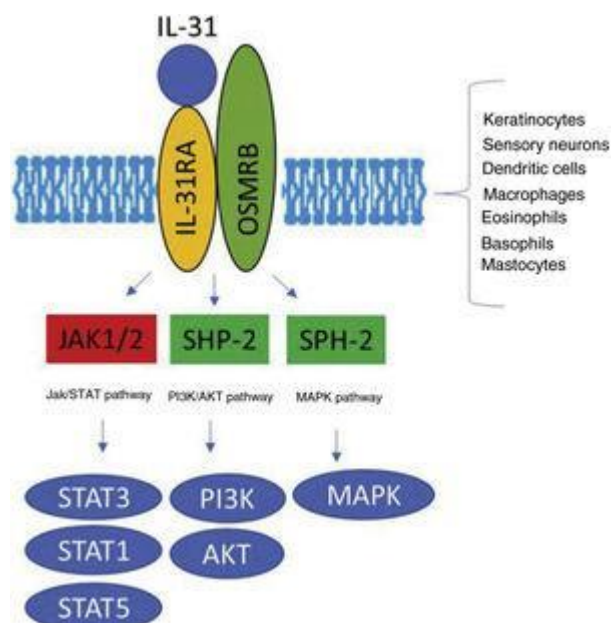
Εικόνα 20-δεξιά: Ηλεκτρονική Μικροσκοπία μειωμένων μεσοκυττάρων λιπιδικών ελασμάτων (μεταβάσεις από τα κερατινοκύτταρα στον μεσοκυττάριο χώρο που σημειώνονται με γραμμές) σε φλεγμονώδες δέρμα ΑΔ(Α), ατοπικού κνησμού (Β) και μη ατοπικής ΟΚ (C) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (D) (6)

➤ Μεταλλάξεις Φιλαγκρίνης (FLG)

Έχει τακτοποιηθεί η απουσία ομόζυγων αλλά η παρουσία ετερόζυγων μεταλλάξεων γονιδίων φιλαγκρίνης στην ΑΔ και ΟΚ, με την πρώτη να εμφανίζει μεγαλύτερο ποσοστό σε συχνότητα εντοπισμού των μεταλλάξεων και συνεπώς να επηρεάζει συχνότερα τα άτομα με ατοπική προδιάθεση και άρα άτομα με ατοπικό κνησμό. Μεταλλάξεις ωστόσο εντοπίστηκαν και σε υγιείς πληθυσμούς γεγονός που δε καθιστά την παράμετρο αυτή απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση νόσου. Ενισχυτικά και άλλοι παράγοντες μειώνουν τα επίπεδα φιλαγκρίνης στο φλεγμονώδες δέρμα όπως η δερματική ανισορροπία κυτοκίνης στο πλαίσιο της Th2 ανοσοαπόκρισης ή η μηχανική βλάβη του φραγμού λόγω του επανειλημμένου ξεσμού. (68)

B.2.6 Ο ρόλος της Ιντερλευκίνης-31ως συνδέτης της ΟΚ & ΑΔ
 Η IL-31 είναι μια "κνησμογόνος κυτοκίνη", η οποία δρα ανοσοτροποποιητικά και εμπλέκεται τόσο στην παθοφυσιολογία του κνησμού όσο και στην διαταραγμένη αρχιτεκτονική του επιθηλιακού ιστού του δέρματος ασθενών με φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ΑΔ και ΟΚ. Αποτελεί ένα κλειδί-συνδέτη στον κύκλο κνησμού-ξεσμού εμπλεκόμενη στην ευαισθητοποίηση των νευρώνων που προάγουν τον κνησμό, εμποδίζοντας την ίαση της νόσου και είναι στόχος για την ανάπτυξη βιολογικών φαρμακευτικών "όπλων" για στοχευμένες βιολογικές θεραπείες. Η IL-31 εκκρίνεται κυρίως από κύτταρα CD4,CLA, T-βοηθητικά κύτταρα μνήμης(TH2) και από άλλους τύπους κυττάρων όπως μακροφάγα, μαστοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα

αλλά και από περιφερικούς νευρώνες και γάγγλια ραχιαίων ριζών. Προσδένεται στον υποδοχέα IL-31 (IL-31R, ένα σύνθετο ετεροδιμερές που σχηματίζεται από το IL-31Ra και τον υποδοχέα ογκοστατίνης Mβ (OSMR) και φωσφορυλιώνεται ενεργοποιώντας έναν ενδοκυττάριο καταρράκτη σήματος (Σχήμα 1) προάγοντας τον κνησμό, τη φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού. Ευθύνεται επίσης για την επιμήκυνση και διακλάδωση μικρών περιφερικών νευρώνων ραχιαίων ριζών με αποτέλεσμα την υπερευαισθησία στο αίσθημα του κνησμού και της παράτασης του συμπτώματος. Επιτρέπει τέλος τη διείσδυση αλλεργιογόνων και ερεθιστικών ουσιών στο δέρμα μέσω της αλλαγής της λειτουργίας του φραγμού με την ενεργοποίηση του συμπλόκου του υποδοχέα IL-31 που οδηγεί σε έκλυση IL-4 και IL-13 από τα βασεόφιλα και την ενεργοποίηση της φλεγμονής τύπου 2 αλλά και την υπερπλασία της επιδερμίδας με την αύξηση της έκφρασης των μηχανισμών πολλαπλασιασμού στα γονίδια και την επαγωγή του κολλαγόνου τύπου 1 και των δερματικών ινοβλαστών. (69)

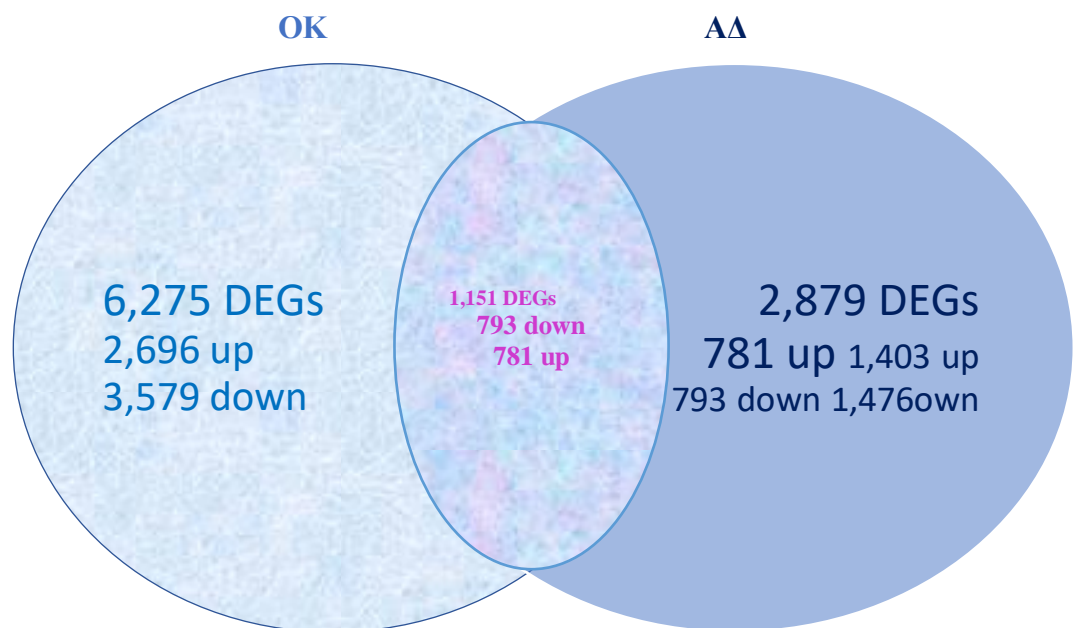


Σχήμα 1 :Μεταβίβαση του σήματος IL-31 μέσω του υποδοχέα του, IL-31R. Η IL-31 συνδέεται με την υπομονάδα IL-31RA του υποδοχέα και ενεργοποιεί τον ενδοκυττάριο καταρράκτη.

B.2.7 Έκφραση γονιδίων σε ΑΔ και ΟΚ

Ένας αριθμός γονιδίων που χαρακτηρίζονται ως ινο-πολλαπλασιαστικά και νευροαγγειακά έχει προσδιοριστεί βάση μελετών συγκριτικά στην ΟΚ και ΑΔ και έχει αποδειχθεί ότι οι δύο αυτές δερματοπάθειες μοιράζονται κοινές αλληλουχίες γονιδίων που δρουν τόσο στο φαινότυπο της νόσου όσο και στην

κλινική σημασία και πρόγνωση. Πιο συγκεκριμένα , στο πλαίσιο μιας εγκεκριμένης από το Νοσοκομείο Johns Hopkins ιδρυματικής μελέτης , λήφθηκαν δείγματα βιοψιών από άτομα με ιστορικό ΑΔ και ΟΚ ,τόσο από φλεγμονώδες δέρμα όσο και από υγιές , του ίδιου ατόμου και από αυτά εξήχθησαν αλληλουχίες RNA και προσδιορίστηκαν με τη χρήση της Illumina NovaSeq 6000.Οι αλληλουχίες αυτές συγκρίθηκαν με την διαμορφωμένη βιβλιοθήκη γονιδιώματος για την κάθε ασθένεια, από τη βάση δεδομένων Gene Expression Omnibus που περιείχε μεταγραφές γονιδίων τόσο φλεγμονώδους όσο κα υγιούς δέρματος. Η μελέτη ανέδειξε ότι η ΑΔ και η ΟΚ μοιράζονται 1.551 διαφορετικώς εκφραζόμενα ινοπολλαπλασιαστικά και νευροαγγειακά γονίδια (DEG), με παρόμοια πορεία έκφρασης. Μερικά από αυτά είναι τα CXCL1,CXCL1/2, PI3, S100A7/8/9 και SERPINB1/4. (70)



Διάγραμμα 2 : Γονιδιακός Συσχετισμός RNA αλληλουχιών σε OK και ΑΔ.

B.2.8 Ο ρόλος του νευρικού αυξητικού παράγοντα(NGF) στην ΑΔ και ΟΚ

Ο NGF είναι ένας νευρικός αυξητικός παράγοντας που ρυθμίζει την ανάπτυξη των νευρών και ο προσδιορισμός και η άμεση σύγκριση των δερματικών

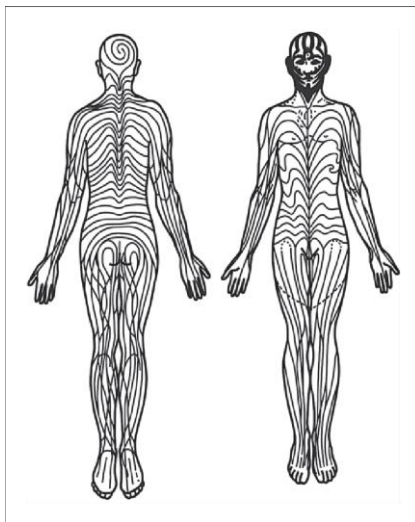
μεταγραφωμάτων και της ανοσοϊστοχημικής κατανομής του NGF σε ασθενείς με ΑΔ και ΟΚ δύναται να παρουσιάσει σημαντικούς μηχανισμούς που συσχετίζονται φαινοτυπικά και νευροάνοσα τις δύο παθήσεις. Τα σχετικά ερευνητικά αποτελέσματα παρουσίασε μια έρευνα του Νοσοκομείου Johns Hopkins. Ο προσδιορισμός αλληλουχίας RNA πραγματοποιήθηκε με τον αναλυτή αλληλουχίας Illumina NovaSeq 6000, σε βιοψίες φλεγμονώδους και υγιούς δέρματος (τουλάχιστον 10 εκ από τη βλάβη) ασθενών με μέτριο έως σοβαρό κνησμό που έπασχαν από ΑΔ και ΟΚ. Η αλληλουχία RNA αποκάλυψε 1.396 DEGs του NGF σε φλεγμονώδες δέρμα ΟΚ και ΑΔ και 42 DEGs σε υγιές δέρμα. Η μεταγραφική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση έδειξε μεγαλύτερη έκφραση του NGF στην ΟΚ συγκριτικά με την ΑΔ. Ενώ διαπιστώθηκε ότι η έκφραση του NGF στην ΟΚ είναι συγκρίσιμη με την ΑΔ, φάνηκε επιπλέον ότι η ανοδική ρύθμιση του NGF είναι πιο έντονη στις δερματικές αλλοιώσεις ΟΚ από ότι στις δερματικές αλλοιώσεις της ΑΔ. (71)

B.3 Η ΟΚ & ΑΔ στην ομάδα δερματοπαθειών που ακολουθούν την κατανομή <<BLASCHKO>>

Οι γραμμές του Blaschko αντιπροσωπεύουν την τυπική κατανομή πολλών σπιλοειδών και επίκτητων νοσημάτων του δέρματος ή και των βλεννογόνων. Οι γραμμές αυτές, δεν ακολουθούν το πρότυπο καμίας γνωστής νευρικής, αγγειακής ή λεμφικής δομής, στηρίζονται όμως, στην εμβρυολογική ανάπτυξη του δέρματος από τις οδούς του εξωδέρματος και αφορά κυρίως τα κερατινοκύτταρα και τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας. Συνήθως αναπτύσσονται σε πρότυπο μωσαϊκού, με τις γραμμές Blaschko να αποτελούν το πρότυπο 1. Η κατανομή των βλαβών στις γραμμές Blaschko φαίνεται στην εικόνα 20. Οι φλεγμονώδεις παθήσεις που ακολουθούν τη κατανομή Blaschko, χωρίζονται σε ψωριασιόμορφες, λειχηνοειδείς και σπογγιωτικές με την ΑΔ και ΟΚ να χαρακτηρίζονται από σπογγίωση, σύμφωνα με την ιστολογική εικόνα. (72) Κατατάσσονται στην ευρύτερη κατηγορία των επίκτητων φλεγμονωδών δερματοπαθειών που ακολουθούν τη γραμμική πορεία Blaschko και επιχειρείται η διεύρυνσή τους σε διάφορες ασθένειες και όχι σε μία μεμονωμένη ανά περιγραφή ασθενούς. Σε μία πρόσφατη Ιαπωνική μελέτη του 2022, παρουσιάστηκε η περίπτωση ενός άνδρα με ιστορικό ΑΔ από την παιδική ηλικία ο οποίος ανέπτυξε στην πορεία ΟΚ κατά μήκος των γραμμών

Blaschko με πολλαπλά, κνησμώδη καφέ οζίδια στο αριστερό κάτω άκρο κατά για 3 έως 4 χρόνια. Η ΟΚ θεωρήθηκε ως δευτεροπαθής νόσος της ΑΔ προκαλούμενη από το χρόνιο ερέθισμα του κνησμού, ως μια μορφή επιδείνωσης της προ υπάρχουσας νόσου, υποδεικνύοντας τη γραμμική συσχέτιση και εξέλιξη των δύο νόσων. Στηρίχθηκε στην ιστοπαθολογική έκθεση βιοψίας ενός οζιδίου του ασθενούς που ανέδειξε ορθοϋπερκεράτωση, υπερκοκκίωση, ακανόνιστη ακάνθωση και σπογγίωση, Ίνωση με κατακόρυφα διατεταγμένες ίνες κολλαγόνου και περιαγγειακή λεμφοϊστιοκυτταρική διήθηση, ευρήματα συμβατά με χρόνια ΑΔ, και αποτέλεσε καινοτομία στην υπόθεση σύνδεσης ΑΔ και ΟΚ. (73)

Εικόνα 20 : Γραμμές Blaschko (74)



Εικόνα 21: Κλινική εικόνα ασθενούς Ιαπωνικής δημοσίευσης (73)



B.4 Κοινές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ΟΚ & ΑΔ

Δερματολογία Ακριβείας

Η δερματολογία ακριβείας έχει εφαρμογή στη σύγχρονη θεραπευτική καθώς παρέχει εξατομικευμένη δερματολογική στοχευμένη θεραπεία τόσο για τον έλεγχο δερματικών κακοηθειών όσο άλλων δερματοπαθειών. Η χρήση βιοδεικτών με στόχο τη σύνθεση εξατομικευμένων θεραπευτικών πλάνων ακριβείας αφορούν συχνότερα μεταγραφικά βιομόρια, γονιδιωματικές αλληλουχίες ή εκκρινόμενες κυτοκίνες. Εκτός από τη λήψη βιοψιών, σύγχρονες επαναστατικές μας επιτρέπουν τη λήψη μεταγραφωμάτων σε δερματικές παθήσεις όπως παράδειγμα, εφαρμοζόμενα επιθέματα που

παρατεταμένα έρχονται σε επαφή ορισμένων λεπτών με το ανώτερο δέρμα προκειμένου να αποτυπώσουν τη κυτταρική συνέχεια του δέρματος. Η δερματολογία ακριβείας βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία και τον έλεγχο- πρόγνωση της ΑΔ και ΟΚ. Έτσι λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό ιστορικό και το μοριακό προφίλ της κάθε ασθένειας γίνεται επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων που θα μπορούσε να προσφέρει τη βέλτιστη διαχείριση της δερματικής νόσου.

➤ Ατοπική Δερματίτιδα και Δερματολογία ακριβείας

Η ΑΔ είναι μια πολυσύνθετη παθογενετικά δερματοπάθεια με ποικίλες ανοσολογικές οδούς. Η έκλυσή της οφείλεται σε Th-2 μεσολαβούμενη κυτταρική φλεγμονή, με αυξημένη IgE και οι Th2 κυτοκίνες (IL-4, IL-5, IL-13) και την IL-31 να δρα ως κνησμογόνος κυτοκίνη. Στα μη ανοσολογικά αίτια της ΑΔ περιλαμβάνονται η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού ως απότοκος της ανεπάρκειας φιλαγκρίνης και το διαταραγμένο δερματικό μικροβίωμα. Η θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας προτείνεται με βάση το επίπεδο της νόσου (ήπια, μέτρια ή σοβαρή), την αιφνίδια έναρξή της ή τη χρόνια πορεία της με εξάρσεις και υφέσεις, τους ενδοτύπους βιοδεικτών και την ηλικία εμφάνισης. Είναι διαθέσιμες πολυάριθμες τοπικές θεραπείες: τοπικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών, αναστολείς καλσινευρίνης (όπως η πιμεκρόλιμους και η τακρόλιμους), αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 4 (PDE4) (κρισαβορόλη/ροφλουμιλάστη) και αναστολείς JAK κινασών (ρουξολιτινίμη). Σε πιο σοβαρές κλινικές μορφές εφαρμόζονται η τα συστηματικά ανοσοκατασταλτικά (όπως η αζαθειοπρίνη, τα κορτικοστεροειδή, η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη και η μυκοφαινολική μοφετίλη). Το Dupilumab είναι μια άλλη συστηματική θεραπεία για την ΑΔ που προσδένεται στον α-υποδοχέα IL-4, αναστέλλοντας τη σηματοδότηση IL-4 και IL-13. Επιπλέον, φάρμακα για την αναστολή της IL-13 είτε έχουν εγκριθεί πρόσφατα (tralokinumab) είτε αξιολογούνται σε κλινικές δοκιμές (lebrikizumab). Τέλος, οι από του στόματος αναστολείς JAK (abrocitinib και upadacitinib) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ΑΔ στις ΗΠΑ. (75)

➤ Οζώδης Κνήφη και Δερματολογία Ακριβείας

Η παθοφυσιολογία της ΟΚ μοιράζεται με τις ΑΔ τις κυτοκίνες L-4, IL-13 και IL-31 αλλά και πολλούς άλλους γονιδιακούς μηχανισμούς που είχαν αναλυθεί παραπάνω. Έτσι η θεραπευτική προσέγγισή της μέσω της δερματολογίας ακριβείας προσομοιάζει εκείνη της ΑΔ με έναν αναστολέα καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη), έναν αναστολέα IL-4 (dupilimab), έναν αναστολέα IL-31 (nemolizumab), ανοσοκατασταλτικά (όπως η αζαθειοπρίνη, τα κορτικοστεροειδή και η μεθοτρεξάτη), οι αναστολείς JAK (όπως το abrocitinib και το tofacitinib) .Η επιλογή κατάλληλης εξατομικευμένης θεραπείας στηρίζεται στο ότι οι ερευνητές κατάφεραν να κατηγοριοποιήσουν την ΟΚ με βάση τις κυτοκίνες του πλάσματος σε δύο ομάδες ασθενών: ομάδα 1 (αποτελούμενη από λιγότερους Αφροαμερικανούς, μη φλεγμονώδες προφίλ πλάσματος και υψηλότερο ποσοστό μυελοπάθειας) και ομάδα 2 (με περισσότερους Αφροαμερικανούς, φλεγμονώδες προφίλ πλάσματος με υψηλότερα επίπεδα IL-1 ά, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-22, IL-25 και ιντερφερόνης (IFN)-άλφα. Επίσης, σε σύγκριση με τους καυκάσιους ασθενείς, οι αφροαμερικανοί με ΟΚ κνησμό είχαν χαμηλότερη τρανσφερίνη και υψηλότερη ΤΚΕ, ηωσινόφιλα και φερριτίνη. (75) (76)

➤ ***To Nemolizumab ως αναστολέας IL-31 στη θεραπεία ΟΚ&ΑΔ***

Το Nemolizumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται υποδορίως , δεσμεύεται στην υπομονάδα α του υποδοχέα IL-31 και εμποδίζει την ενεργοποίηση του κυτταρικού υποδοχέα. Δρα αντικνησμοδώς ,βελτιώνοντας τη φλεγμονή, την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού και την ποιότητα ζωής και ύπνου των ασθενών. Δρα από την πρώτη δόση και εφαρμόζεται σε μέτριες έως σοβαρές μορφές ΑΔ και ΟΚ όταν αποτυγχάνουν τοπικά φάρμακα και αντισταμινικά. (69)

➤ ***B.2.3.3 Η φωτοθεραπεία στην ΟΚ&ΑΔ***

Η φωτοθεραπεία έχει ευρεία εφαρμογή στον έλεγχο φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως η ΑΔ και η ΟΚ. Χρησιμοποιείται κυρίως η NB-UVB ,η PUVA και το excimer laser(308 nm) διεισδύοντας στις ανώτερες στιβάδες

της επιδερμίδας και μειώνοντας τον κνησμό με το να επηρεάζει τοπικά την παραγωγή και την απελευθέρωση μεσολαβητών κνησμού καθώς και να τροποποιεί την ευαισθησία των δερματικών αισθητήριων νεύρων στα ερεθίσματα κνησμού. (77)

B.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μετά τη λεπτομερή μελέτη της υπάρχουσας διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με δυο συχνά απαντώμενες στην κλινική πράξη φλεγμονώδεις δερματοπάθειες , καθώς και της προσπάθειας συσχέτισμού τους σε μια κοινή συνιστώσα φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που περιλαμβάνει κλινικά σημεία αναφοράς, ιστοπαθολογικά ευρήματα, παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και θεραπευτικές προσεγγίσεις και προοπτικές δύναται να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ΟΚ αποτελεί φαινότυπο της ΑΔ , με την ελπίδα και την ανάγκη να ερευνηθεί σε βάθος στο μέλλον η μεταξύ τους σχέση .Ωστόσο υπάρχουν αρκετά περιθώρια για περαιτέρω διερεύνηση , διεξαγωγή πληθυσμιακών μελετών και εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που θα στηρίζουν ακόμη περισσότερο το συμπέρασμα αυτό. Η κάθε νοσολογική οντότητα από αυτές εμφανίζει ιδιαίτερα κλινικά, επιδημιολογικά, παθοφυσιολογικά ,ιστολογικά δεδομένα με καθεμία από αυτές να σχετίζεται με ποικίλες συννοσηρότητες και παράγοντες επιδείνωσης και αναζωπύρωσης τους συνιστώντας δυο διαφορετικές κλινικά οντότητες. Η φλεγμονώδης εξεργασία στην οποία υπόκεινται οι δύο νόσοι, οι κοινές παθοφυσιολογικές τους διαδρομές, τα κοινά νευρωνικά και αισθητηριακά τους μονοπάτια, η κοινή έκφραση ορισμένων γονιδίων και η χρονιότητα που διαγράφουν με όμοια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά καταρρίπτουν τον αντικρουόμενο διαχωρισμό τους και τις συνδέουν με επιστημονική τεκμηριότητα. Τα σύγχρονα διαφοροδιαγνωστικά μέσα επιτρέπουν το διαχωρισμό της ΑΔ από την ΟΚ , όμως στην κλινική πράξη είναι επιτακτική η υποψία του κλινικού δερματολόγου στο να τις συμπεριλαμβάνει στο κάδρο της διαφοροδιάγνωσης , γνωρίζοντας ότι η ΟΚ μπορεί να αποτελέσει φαινότυπο της ΑΔ.

Η επιστημονική πρόοδος που σημειώνεται ραγδαία με την ανάδυση ολοένα και περισσότερων ερευνητικών δεδομένων αναδεικνύει συνεχώς την ανάγκη για επαναπροσδιορισμό της κατηγοριοποίησης των φλεγμονωδών νοσημάτων σε υποομάδες, εγκαταλείποντας τους αυστηρούς ορισμούς που τις ξεχωρίζουν

φαινοτυπικά και υιοθετώντας νέες τεκμηριωμένες απόψεις που τις καθιστούν ένα σύνολο νοσημάτων με ομοιότητες που μένουν να εξερευνηθούν και να αποδειχθούν.

Η κατανόηση και η ταυτοποίηση μηχανισμών που φαίνεται να τις συνδέουν, αποσκοπεί στο ζητούμενο της δερματολογικής επιστήμης, που δεν είναι άλλο από αναζήτηση της εξακριβωμένης γνώσης που θα επιτρέψει στους σύγχρονους ερευνητές να αναπτύξουν ολοένα και πιο εξελιγμένες εξατομικευμένες θεραπευτικές εναλλακτικές μεθόδους προκειμένου να εξασφαλίζεται μια πορεία νόσου άνευ διακυμάνσεων με εξάρσεις και υφέσεις. Έτσι οι μετρίου έως σοβαρού βαθμού φλεγμονώδεις δερματοπάθειες δεν θα αποτελούν τροχοπέδη στην ποιοτική εξασφάλιση της διαβίωσης αυτών των δερματολογικών ασθενών, αντίθετα θα βρίσκονται υπό συνεχή έλεγχο με την καθοδήγηση του ασθενούς από το σύγχρονο δερματολόγο και τη συμμόρφωση του ασθενούς στην προτεινόμενη θεραπεία. Με την εφαρμογή της Δερματολογίας Ακριβείας γίνεται χρήση βιοδεικτών για την κατηγοριοποίηση ασθενών και το σχεδιασμό θεραπευτικών επιλογών με βάση το προφίλ του κάθε ασθενή. Προωθείται έτσι μια εξατομίκευση της θεραπευτικής διαδικασίας ώστε να ανταποκρίνεται με επιτυχία στις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή που προκύπτουν μετά από εξέταση σε μοριακό επίπεδο του φλεγμονώδους δέρματός του.

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση μοριακών μηχανισμών, γονιδιακής ανάλυσης, προσδιορισμό και ανίχνευση βιολογικά δραστικών μορίων στις εκζεματώδεις βλάβες της ΟΚ και της ΑΔ, καθώς και διεξαγωγή επιστημονικών μελετών που θα διερευνούν τη μεταξύ τους συσχέτιση και θα την τεκμηριώνουν με νεότερα δεδομένα. Και αυτό γιατί, η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση του βαρέως πάσχοντα, η επιβάρυνση του Συστήματος Υγείας από τους χρονίως πάσχοντες και η τέλεση του ιατρικού καθήκοντος από την πλευρά των ιατρών δερματολόγων επιβάλλουν την ίασή και το μακροχρόνιο έλεγχό τους.

Βιβλιογραφία

1. Καλαμπαλίκης Δ, Χαραλαμπίδης Σ. Οζώδης Κνήφη. : Δερματολογία-Αφροδισιολογία. Αθήνα: Πασχαλίδης; p. 393–5.
2. Leis M, Fleming P, Lynde CW. Prurigo nodularis: Review and emerging treatments. Skin Therapy Lett [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar

- 27];26(3):5–8.
3. Mullins TB, Sharma P, Riley CA, Sonthalia S. Prurigo Nodularis. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 27].
 4. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–8.
 5. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145–55.
 6. Fölster-Holst R, Reimer R, Neumann C, Proksch E, Rodriguez E, Weidinger S, et al. Comparison of epidermal barrier integrity in adults with classic atopic dermatitis, atopic prurigo and non-atopic prurigo nodularis. *Biology (Basel)* [Internet]. 2021;10(10):1008.
 7. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):480-483.e4
 8. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic prurigo of nodular type: A review. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):173–9.
 9. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):714-719.e3.
 10. Zeidler C, Pereira MP, Ständer S. Chronic prurigo: Similar clinical profile and burden across clinical phenotypes. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649332.
 11. Zhong W, Wu X, Zhang W, Zhang J, Chen X, Chen S, et al. Aberrant expression of histamine-independent pruritogenic mediators in keratinocytes may be involved in the pathogenesis of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(6):579–86
 12. Hanumaiah B, Joseph JM. Role of dermoscopy in the diagnosis of hypertrophic lichen planus and prurigo nodularis. *Indian J Dermatol* . 2019;64(5):341–5.
 13. Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Silvestre-Salvador JF. Prurigo crónico: actualización. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(6):563–74.
 14. Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis. *Medicines (Basel)*. 2019;6(4):97.
 15. Torales J, Díaz NR, Barrios I, Navarro R, García O, O’Higgins M, et al. Psychodermatology of skin picking (excoriation disorder): A comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13661.
 16. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in general dermatology: A practical overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):471–507.
 17. Ankad BS, Beergouder SL. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2016;6(2):9–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.0602a03>

18. Mattila JO, Vornanen M, Katila ML. Histopathological and bacteriological findings in prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(1):49–51.
19. Serra-García L, Morgado-Carrasco D. RF-prurigo nodularis: Associations with neoplasms, recommendations for additional testing, and novel treatments. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;
20. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
21. Pereira MP, Ständer S. Assessment of severity and burden of pruritus. *Allergol Int.* 2017;66(1):3–7.
22. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):497–501
23. Twiss J, Meads DM, Preston EP, Crawford SR, McKenna SP. Can we rely on the Dermatology Life Quality Index as a measure of the impact of psoriasis or atopic dermatitis? *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):76–84
24. Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT. Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet].* 2019;12:163–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S188070>
25. Patel T, Ishiuj Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):873–8.
26. Shintani T, Ohata C, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Nakama T, et al. Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis: Fexofenadine and montelukast in prurigo. *Dermatol Ther.* 2014;27(3):135–9.
27. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1209–11.
28. Feldmeyer L, Werner S, Kamarashev J, French LE, Hofbauer GFL. Atopic prurigo nodularis responds to intravenous immunoglobulins: Correspondence. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):461–2.
29. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590–8.
30. Girolomoni G, Busà VM. Flare management in atopic dermatitis: from definition to treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223211066730.
31. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115–23
32. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1(Suppl. 1):8–16

33. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* . 2019;40(2):84–92.
34. Kim J, Kim BE, Lee J, Han Y, Jun H-Y, Kim H, et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1282-1285.e4
35. Ahn K, Kim BE, Kim J, Leung DY. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:14–21.

36. Li S, Villarreal M, Stewart S, Choi J, Ganguli-Indra G, Babineau DC, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e125–7.

37. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng W-I, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397).

38. Baurecht H, Rühlemann MC, Rodríguez E, Thielking F, Harder I, Erkens A-S, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1668-1676.e16.

39. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):587–91

40. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56(5):661–7.

41. Rook GAW, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005;54(3):317–20.

42. Kim J, Lee BS, Kim B, Na I, Lee J, Lee JY, et al. Identification of atopic dermatitis phenotypes with good responses to probiotics (*Lactobacillus plantarum* CJLP133) in children. *Benef Microbes*. 2017;8(5):755–61.
43. Kwon H-K, Lee C-G, So J-S, Chae C-S, Hwang J-S, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4⁺Foxp3⁺ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(5):2159–64.

44. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):634–42
45. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(4):270–7.

46. Lundholm C, Orqvist AK, Lichtenstein P, Cnattingius S, Almqvist C. Impaired fetal growth decreases the risk of childhood atopic eczema: a Swedish twin study: Fetal growth and childhood atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1044–53.
47. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Camargo CA Jr, Gold DR, et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):468–74
48. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–51.
49. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the “hygiene hypothesis”: too clean to be true? *Br J Dermatol*. 2005;152(2):202–16.
50. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161–83.
51. Raimondo A, Lembo S. Atopic dermatitis: Epidemiology and clinical phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(4):e2021146
52. El Hachem M. Pruritus in pediatric patients with atopickermatitis: a multidisciplinary approach -summary document from an Italian expertgroup. *ITALIAN J OF PEDIATRICS*. 2020;
53. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, Kabashima K, Deleuran M, Puig L, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211002980.
54. Raimondo A, Lembo S. Atopic dermatitis: Epidemiology and clinical phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(4):e2021146.
55. Κατσαρού-Κάτσαρη Α. Ατοπική Δερματίτιδα. In: *Δερματολογία-Αφροδισιολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης; p. 287–93.
56. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–44
57. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: Mimics, overlaps, and complications. *J Clin Med [Internet]*. 2015;4(5):884–917.
58. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–32.
59. Tanei R. Atopic dermatitis in older adults: A review of treatment options. *Drugs Aging*. 2020;37(3):149–60.
60. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409–31
61. Borgia F, Li Pomi F, Vaccaro M, Alessandrello C, Papa V, Gangemi S. Oxidative stress and phototherapy in atopic dermatitis: Mechanisms, role, and future perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(12):1904
62. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable

- inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):692–703.
63. Kobayashi T, Ricardo-Gonzalez RR, Moro K. Skin-resident innate lymphoid cells - cutaneous innate guardians and regulators. *Trends Immunol*. 2020;41(2):100–12.
 64. Carstens E, Akiyama T. Central mechanisms of itch. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:11–7.
 65. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):303.
 66. Chiricozzi A, Maurelli M, Peris K, Girolomoni G. Targeting IL-4 for the treatment of atopic dermatitis. *ImmunoTargets Ther*. 2020;9:151–6.
 67. Fölster-Holst R, Reimer R, Neumann C, Proksch E, Rodriguez E, Weidinger S, et al. Comparison of epidermal barrier integrity in adults with classic atopic dermatitis, atopic prurigo and non-atopic prurigo nodularis. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):1008.
 68. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin barrier damage and itch: Review of mechanisms, topical management and future directions. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1201–9.
 69. Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemoalizumab: un innovador tratamiento biológico para el control de la interleuquina 31 (IL-31) clave en la dermatitis atópica y el prurigo nodular. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(7):674–84.
 70. Sutaria N, Alphonse MP, Roh YS, Choi J, Parthasarathy V, Deng J, et al. Cutaneous transcriptomics identifies fibroproliferative and neurovascular gene dysregulation in prurigo nodularis compared with psoriasis and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(9):2537–40.
 71. Deng J, Parthasarathy V, Marani M, Bordeaux Z, Lee K, Trinh C, et al. Extracellular matrix and dermal nerve growth factor dysregulation in prurigo nodularis compared to atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1022889.
 72. Σουρά Ε, Δεσινιώτη Κ, Αντωνίου Χ. Γραμμές του Blaschko. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ. 2011;22(4):179–88
 73. Kang HJ, Kim HJ, Han JH, Bang CH, Kim T-Y. A case of linear exacerbation of atopic dermatitis with secondary prurigo nodularis. *Ann Dermatol*. 2022;34(4):297–300.
 74. Tenea D. The puzzle of the skin patterns. *Integr Med Int*. 2016;4(1–2):1–12.
 75. Cohen PR, Kurzrock R. Dermatologic disease-directed targeted therapy (D3T2): The application of biomarker-based precision medicine for the personalized treatment of skin conditions-precision dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(10):2249–71.
 76. Trier AM, Kim BS. Cytokine modulation of atopic itch. *Curr Opin Immunol*. 2018;54:7–12.
 77. Legat FJ. The antipruritic effect of phototherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:333.

78. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):145–55