

## **Πτυχιακή Εργασία**

«Αυτοάνοσες δερματικές παθήσεις & ο ρόλος της διατροφής»

Δημήτριος Πρέζας, AM:2127

Βιόλα Τζεμολλάρι, AM:1915

Επιβλέπουσα: Ειρήνη Σφακιανάκη

ΣΗΤΕΙΑ, Νοέμβριος 2018



**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE**  
**SCHOOL OF AGRICULTURE, FOOD & NUTRITION**  
**DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS**

---

**THESIS**

**for the Undergraduate Degree**

«Autoimmune skin disorders and the role of nutrition»

EDITORS: Dimitris Prezas, YD:2127

Viola Tzemollari, YD:1915

SUPERVISOR: Eirini Sfakianaki

SITIA, November 2018

*«Ευχαριστίες ή Αφιέρωση»*

## Περίληψη

Το αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των αυτοάνοσων δερματικών παθήσεων, τις συνυπάρχουσες ασθένειες όπου εκδηλώνονται κατά την πάροδο της νόσου καθώς και κατά πόσο μια διατροφική παρέμβαση μπορεί να ενισχύσει στην καλή πρόγνωση της νόσου. Οι ασθένειες που εστιάζει η εκπόνηση αυτής της βιβλιογραφικής εργασίας είναι η Λεύκη, το Σκληρόδερμα, η Ψωρίαση και η ατοπική δερματίτιδα (έκζεμα), η εργασία χωρίζεται σε 4 μέρη/κεφάλαια αντίστοιχα με τις προαναφερθέντες ασθένειες. Επομένως ανά κεφάλαιο γίνεται μια συνοπτική ανασκόπηση των νόσων με βάση την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία (ορισμός, παθοφυσιολογία, επιδημιολογία, κλινική εικόνα, πρόγνωση της νόσου). Επιπλέον δίνεται έμφαση στην διατροφική παρέμβαση των ασθενειών ως μέσο βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών (QoL) όσον αφορά την ανακούφιση από τα συμπτώματα, την ελαχιστοποίηση των παραγόντων κινδύνου για χρόνια εκφυλιστικά νοσήματα καθώς και την κάλυψη διατροφικών ελλείψεων που παρουσιάζονται σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Δεν μπορεί επίσης να παραληφθεί η επίδραση που έχει η παρουσία των νόσων αυτών πάνω στον ασθενή καθώς οι δερματικές αλλοιώσεις προκαλούν ψυχική φθορά. Κατ'αυτό τον τρόπο είναι μείζονος σημασίας η ενημέρωση και η κατανόηση του αντίκτυπου στην ποιότητα της ζωής αυτών των ατόμων η παρουσία των νόσων αυτών.

### Λέξεις – Κλειδιά

Αυτοάνοσες δερματικές παθήσεις, λεύκη, σκληρόδερμα, ατοπική δερματίτιδα, ψωρίαση

# Abstract

The subject of the present work is the presentation of autoimmune skin diseases, the coexisting diseases where they occur at the time of the disease and whether a nutritional intervention can enhance the good prognosis of the disease. The diseases that focus on the extraction of this bibliographic work are vitiligo, scleroderma, psoriasis and atopic dermatitis (eczema), the work is divided into 4 parts/chapters respectively with the aforementioned diseases. Therefore, a chapter summarizes the disease on the basis of the existing literature (definition, pathophysiology, epidemiology, clinical picture, prognosis of the disease). In addition, emphasis is placed on dietary intervention of diseases as a means of improving QoL in terms of symptom relief, minimizing risk factors for chronic degenerative diseases as well as covering nutritional deficiencies present in these patient groups. The effect of the presence of these diseases on the patient can not be omitted as the skin lesions cause mental deterioration. In this way it is of the utmost importance to inform and understand the impact of these diseases on the quality of life of these individuals.

## Keywords

Autoimmune skin disorders, vitiligo, scleroderma, atopic dermatitis, psoriasis

# Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract .....	v
Περιεχόμενα.....	vi
Κατάλογος Εικόνων .....	xi
Κατάλογος Σχημάτων .....	xii
Κατάλογος Πινάκων .....	xiii
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xiv
Εισαγωγή.....	1
1. Κεφάλαιο: Ανοσοποιητικό Σύστημα .....	3
1.1. Ανοσοποιητικό Σύστημα.....	3
1.2. Εισαγωγή στο ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα .....	4
1.3. Δομή και όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος .....	6
1.3.1. Το λεμφικό σύστημα .....	6
1.3.2. Λεμφοειδής ιστός.....	6
1.3.3. Λεμφαδένες .....	6
1.3.4. Θύμος αδένας.....	7
1.3.5. Σπλήνα.....	7
1.4. Επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα.....	8
1.4.1. Ενεργοποίηση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος.....	9
1.5. Λεμφοκύτταρα .....	10
1.5.1. Τ κύτταρα: Διαμεσολαβούμενη ανοσία .....	10
1.5.2. Β κύτταρα.....	13
1.6. Αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες) .....	15

1.6.1. Δομή των αντισωμάτων .....	15
1.7. Σύστημα συμπληρώματος .....	18
1.8. Αυτοάνοσες ασθένειες .....	19
1.9. Αυτοάνοσες δερματικές ασθένειες.....	26
1.10. Αυτοανοσία .....	28
2. Κεφάλαιο: Λεύκη.....	29
2.1. Ορισμός και Περιγραφή της Λεύκης .....	29
2.2. Αιτιολογία της Πάθησης .....	33
2.3. Θεραπεία .....	36
2.3.1. Φυσικές Θεραπείες.....	36
2.4. Ψυχολογία και Λεύκη .....	37
2.5. Συμβατικές θεραπείες.....	37
2.6. Φυσικές και ολιστικές θεραπείες για τη Λεύκη.....	39
2.7. Διατροφική Αντιμετώπιση .....	40
2.8. Άλλες προτεινόμενες φυσικές θεραπείες για τη Λεύκη.....	41
2.9. Συσχετιζόμενες ασθένειες.....	44
2.10. Ποιότητα ζωής .....	46
2.11. Επιπολασμός .....	48
3. Κεφάλαιο: Σκληρόδερμα .....	50
3.1. Ορισμός και Περιγραφή του Σκληροδέρματος.....	50
3.1.1. Αιτίες.....	50
3.2. Παθοφυσιολογία .....	51
3.3. Σε ποιές μορφές εμφανίζεται.....	58
3.4. Συμπτώματα .....	64
3.5. Διάγνωση.....	66

3.6. Θεραπεία και πρόγνωση.....	67
3.7. Επιδημιολογία .....	71
3.8. Διατροφική Αντιμετώπιση .....	72
3.8.1. Τελικές παρατηρήσεις και πρακτικές εφαρμογές .....	74
4. Κεφάλαιο: Ψωρίαση.....	76
4.1. Ορισμός και Περιγραφή της Ψωρίασης .....	76
4.2. Παθογένεση.....	77
4.3. Επιδημιολογία .....	79
4.3.1. Επίπτωση και επιπολασμός.....	79
4.3.2. Αύξηση της συχνότητας της Ψωρίασης.....	81
4.3.3. Μελέτη παγκόσμιας νοσοεπιβάρυνσης 2010.....	81
4.4. Διάγνωση, τύποι Ψωρίασης και εκδήλωση της νόσου .....	83
4.5. Συμπτώματα .....	84
4.6. Κοινοί τύποι Ψωρίασης και εκδηλώσεις.....	84
4.6.1. Ψωρίαση κατά πλάκας ( psoriasis Vulgaris).....	85
4.6.2. Ανάστροφη Ψωρίαση (Ψωρίαση στις δερματικές πτυχές και τις περιοχές των γεννητικών οργάνων .....	86
4.6.3. Σταγονοειδής Ψωρίαση.....	87
4.6.4. Φλυκταινώδης Ψωρίαση .....	88
4.6.5. Ερυθροδερμική Ψωρίαση.....	88
4.6.6. Ψωριασική ονυχία .....	90
4.6.7. Ψωριασική αρθρίτιδα .....	90
4.7. Θεραπεία (δερματικών εκδηλώσεων) .....	92
4.7.1. Παραδοσιακές θεραπείες.....	92
4.8. Συνυπάρχουσες ασθένειες.....	95



4.8.1. Ψωρίαση και Κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη διαβήτη.....	95
4.8.2. Η σχέση μεταξύ της διάρκειας της Ψωρίασης της αρτηριοσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων.....	96
4.8.3. Ψωρίαση και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.....	96
4.9. Διατροφική Παρέμβαση.....	97
4.9.1. Το αντίκτυπο των παρεμβάσεων απώλειας βάρους.....	97
4.9.2. Ο ρόλος των διατροφικών συμπληρωμάτων.....	98
5. Κεφάλαιο: Ατοπική δερματίτιδα.....	100
5.1. Ορισμός και περιγραφή της Ατοπικής δερματίτιδας.....	100
5.2. Αναγνώριση των παραγόντων “ενεργοποίησης” της AD.....	101
5.3. Παθογένεση.....	103
5.4. Επιδημιολογία.....	103
5.5. Διάγνωση.....	104
5.5.1. Κλινική εικόνα.....	106
5.5.2. Κλινικές εκδηλώσεις.....	107
5.6. Συνυπάρχουσες καταστάσεις σε ασθενείς με Ατοπική δερματίτιδα.....	110
5.7. Θεραπεία.....	111
5.7.1. Εκπαίδευση.....	112
5.7.2. Αρχές φροντίδας του δέρματος.....	113
5.7.3. Τοπικά κορτικοστεροειδή.....	113
5.7.4. Θεραπεία δερματικών λοιμώξεων.....	115
5.7.5. Αντιισταμινικά.....	116
5.7.6. Άλλες θεραπείες.....	116
5.7.7. Πρόγνωση.....	116
5.8. Διατροφική Παρέμβαση.....	117

5.8.1. Επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και συσχέτιση με υποομάδες ασθενών με AD .....	118
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	120

# Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 2-1 Λεύκη στα χέρια.....	30
Εικόνα 2-2 Λεύκη στην περιοχή του λαιμού .....	31
Εικόνα 2-3 Γενικευμένη Λεύκη στην περιοχή προσώπου και λαιμού.....	32
Εικόνα 2-4 Λεύκη στο πρόσωπο.....	32
Εικόνα 2-5 Γενικευμένη Λεύκη .....	33
Εικόνα 3-1 Σκλήρυνση.....	59
Εικόνα 3-2 Σύνδρομο Raynaud.....	60
Εικόνα 3-3 CREST.....	63
Εικόνα 3-4 Τελαγγειεκτασία στο πρόσωπο .....	64
Εικόνα 3-5 Τελαγγειεκτασία στα χέρια .....	64
Εικόνα 4-1 Παγκόσμιος χάρτης για την Ψωρίαση εκφρασμένος σε DALY ανα 100.000 πληθυσμό για όλες τις ηλικίες και τα δυο φύλα.....	82
Εικόνα 4-2 Ψωρίαση κατά πλάκας .....	85
Εικόνα 4-3 Ανάστροφη Ψωρίαση .....	86
Εικόνα 4-4 Σταγονοειδής Ψωρίαση .....	87
Εικόνα 4-5 Φλυκταινώδης Ψωρίαση .....	88
Εικόνα 4-6 Ερυθροδερμική Ψωρίαση.....	89
Εικόνα 4-7 PSA στα άκρα.....	91
Εικόνα 5-1 Βρεφικόέκζεμα .....	106
Εικόνα 5-2 Έκζεμα στα άκρα.....	108
Εικόνα 5-3 Έκζεμα στην εσωτερική περιοχή του αγκώνα .....	109

# Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1-1 Λειτουργία Ανοσοποιητικού Συστήματος.....	5
Σχήμα 1-2 Μόριο Ig .....	16
Σχήμα 1-3 Η ανοσοσφαιρίνη Μ (IgM) .....	17
Σχήμα 3-1 Παθογένεια του Σκληροδέρματος .....	54
Σχήμα 4-1 Νοσοεπιβάρυνση .....	78
Σχήμα 5-1 Θεραπευτικό σχήμα.....	112

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1-1 Studies testing dietary interventions in models of autoimmune diseases .....	24
Πίνακας 5-1 Κριτήρια διάγνωσης ατοπικής δερματίτιδας.....	105
Πίνακας 5-2 Κλινικές εκδηλώσεις ανα ηλικία.....	107
Πίνακας 5-3 Συγκεντρώσεις Ιχνοστοιχείων .....	118

# Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

QOL            quality of life

BSA            body surface area

ΑΔΑτοπική δερματίτιδα

PSA    ψωριασική αρθρίτιδα

# Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι μία κατηγορία ασθενειών με αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης κατά τον 21ο αιώνα, οι οποίες προσβάλλουν σημαντικό αριθμό πληθυσμού. Το ανθρώπινο σώμα είναι σχεδιασμένο για να ανιχνεύει ξένους παράγοντες οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως δυνητικά απειλητικοί και ονομάζονται αντιγόνα. Το σώμα, δημιουργεί αντισώματα με σκοπό να αναγνωρίσουν και να καταστρέψουν αυτούς τους επιβλαβείς ξενιστές. Αν τα αντιγόνα θέλουν να εισβάλλουν στον οργανισμό, τα αντισώματα τα αναγνωρίζουν ως εισβολείς, και προειδοποιούν άλλα κύτταρα να επιτεθούν και να καταστρέψουν τα αντιγόνα (1).

Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα προσβάλλεται με επιβλαβή αντιγόνα, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας χρόνιας κατάστασης φλεγμονής, η οποία ενδεχομένως οδηγεί σε μη φυσιολογική ανάπτυξη ιστού ή δυσλειτουργία οργάνων (1).

Στην περίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων όμως διαταράσσεται αυτή η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και εκείνο επιτίθεται λανθασμένα εναντίον των οργάνων του ίδιου του σώματος, δημιουργώντας αντισώματα τα οποία καταπολεμούν υγιή κύτταρα κάποιων οργάνων ή ζωτικών ιστών του σώματος (2)(3).

Τα όργανα και οι ιστοί που προσβάλλονται είναι: ο θυρεοειδής αδένας, ο εγκέφαλος, τα κόκκαλα, οι μύες, το δέρμα, τα νεύρα, το γαστρεντερικό σύστημα και το αίμα. Οι πιθανές αιτίες εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών είναι: το οξειδωτικό στρες, οι ορμόνες, τα αντιγόνα τροφίμων και τα φυτοφάρμακα (1).

Τα δερματικά αυτοάνοσα νοσήματα απαιτούν ιδιαίτερη προσέγγιση καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανιχνεύονται τα συμπτώματα κατά την προσβολή του ατόμου, και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, έχουν σοβαρές ψυχολογικές επιπτώσεις (4) και διαπιστώνονται ανεπάρκειες σε θρεπτικά συστατικά, χρήζοντας διατροφικής υποστήριξης. Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα νοσήματα αυτά σχετίζονται και με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως ελκώδη κολίτιδα, κοιλιοκάκη, αιμολυτική αναιμία και νόσος του Crohn όπου επιβαρύνουν περαιτέρω τον ασθενή και πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη κατά την διατροφική παρέμβαση ως βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα (5)

## **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί ο ρόλος και η σημασία της διατροφικής προσέγγισης και υποστήριξης για τις αυτοάνοσες παθήσεις. Θα μελετηθούν εκτενέστερα τα δερματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως: η Λεύκη, η σκληροδερμία ή Μορφέα, η Ψωρίαση και η ατοπική δερματίτιδα ή έκζεμα.



# 1. Κεφάλαιο: Ανοσοποιητικό Σύστημα

## 1.1. Ανοσοποιητικό Σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει το σώμα από επιβλαβείς επιρροές του περιβάλλοντος και είναι απαραίτητο για την επιβίωση του ανθρώπου. Αποτελείται από διαφορετικά όργανα, κύτταρα και πρωτεΐνες και εκτός από το νευρικό σύστημα, είναι το πιο πολύπλοκο σύστημα που έχει το ανθρώπινο σώμα.

Χωρίς το ανοσοποιητικό σύστημα, ένας άνθρωπος θα ήταν εκτεθειμένος στις επιβλαβείς επιρροές των παθογόνων ή άλλων ουσιών από το εξωτερικό περιβάλλον ως προς τις αλλαγές που συμβαίνουν μέσα στο σώμα και είναι επιβλαβείς για την υγεία. Τα κύρια καθήκοντα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού είναι:

- Η εξουδετέρωση των παθογόνων μικροοργανισμών όπως τα βακτηρίδια, οι ιοί, τα παράσιτα ή οι μύκητες που μπορεί να εισέλθουν στο σώμα και την ταυτόχρονη απομάκρυνση τους από αυτό.
- Η αναγνώριση και εξουδετέρωση των επιβλαβών ουσιών που προέρχονται από το περιβάλλον
- Η καταπολέμηση των κυττάρων του σώματος που έχουν μεταβληθεί λόγω ασθένειας, για παράδειγμα καρκινικών κυττάρων
- Για να είναι αποτελεσματική η προστασία, είναι σημαντικό το ανοσοποιητικό σύστημα να μπορεί να διαφοροποιήσει τα κύτταρα, τους οργανισμούς και τις ουσίες "αυτό" και "μη". Το σώμα δεν πρέπει να λειτουργεί εναντίον των υγιών κυττάρων του.

Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ενεργοποιηθεί από πολλές ξένες ουσίες. Αυτές ονομάζονται αντιγόνα. Οι πρωτεΐνες στις επιφάνειες των βακτηρίων, των μυκήτων και των ιών, είναι όλα αντιγόνα. Όταν τα αντιγόνα δεσμεύονται, με ειδικούς υποδοχείς στα κύτταρα άμυνας, και ξεκινά μια σειρά κυτταρικών διεργασιών. Στη συνέχεια, το

ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ανακαλέσει αποθηκευμένες "μνήμες" του προκειμένου να είναι έτοιμο να υπερασπιστεί τα γνωστά παθογόνα.

Τα ίδια τα κύτταρα του σώματος έχουν και επιφανειακές πρωτεΐνες. Αλλά το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργεί εναντίον τους, διότι έχει ήδη μάθει σε πρώιμο στάδιο να προσδιορίζει συγκεκριμένα αυτές τις κυτταρικές πρωτεΐνες ως δικές του. Αν το ανοσοποιητικό σύστημα ταυτίσει τα κύτταρα του ίδιου του σώματος ως «μη αναγνωρίσιμα», αυτόνομαάζεται αυτοάνοση αντίδραση.

Υπάρχουν δύο κύρια μέρη του ανοσοποιητικού συστήματος: το έμφυτο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα.

### **Έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα**

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα παρέχει μια γενική άμυνα κατά των παθογόνων, επομένως ονομάζεται επίσης και το μη εξειδικευμένο ανοσοποιητικό σύστημα. Λειτουργεί ως επί το πλείστον στο επίπεδο των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα κύτταρα καταπολεμούν κυρίως τις βακτηριακές λοιμώξεις.

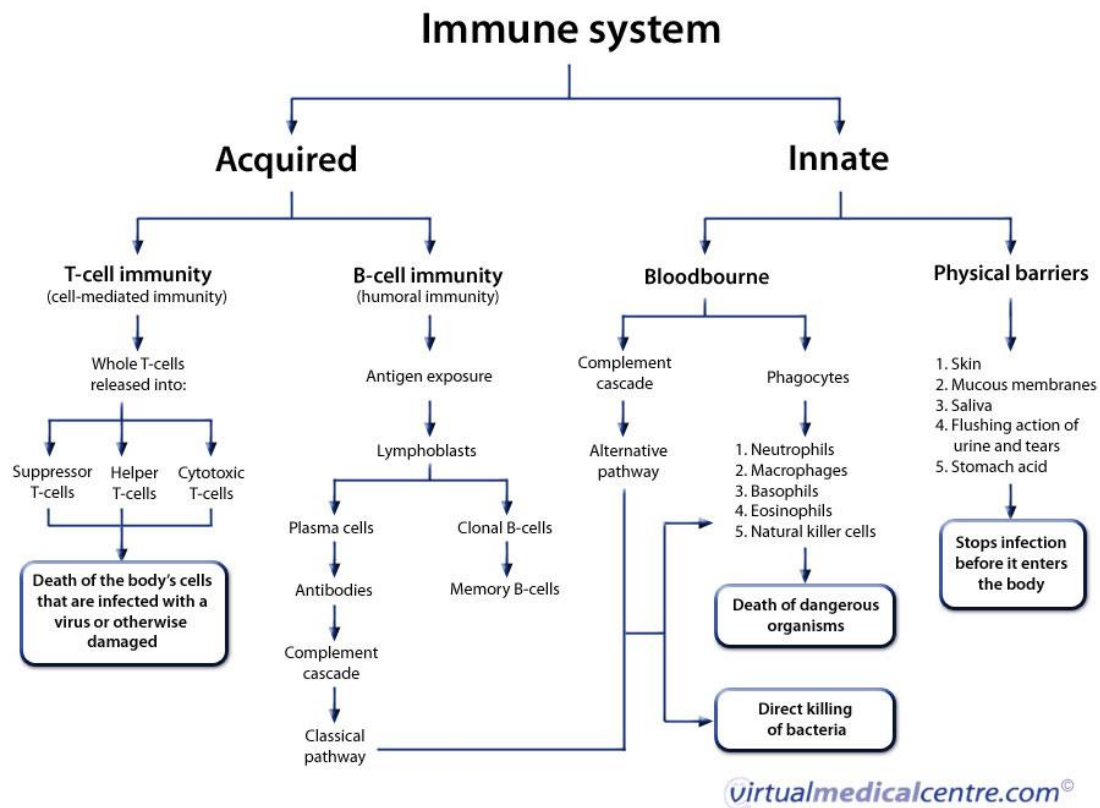
### **Προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα**

Στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, συγκεκριμένοι παράγοντες, όπως τα λεγόμενα αντισώματα, στοχεύουν σε πολύ συγκεκριμένα παθογόνα που έχουν ήδη έρθει σε επαφή με το σώμα. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ονομάζεται συγκεκριμένη ανοσοαπόκριση. Με τη συνεχή προσαρμογή και εκμάθηση του σώματος μπορεί επίσης να καταπολεμήσει τα βακτηρίδια ή τους ιούς που αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου.

Ωστόσο, αυτά τα δύο ανοσοποιητικά συστήματα δεν λειτουργούν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Συμπληρώνουν το ένα, το άλλο σε οποιαδήποτε αντίδραση σε παθογόνο ή επιβλαβή ουσία και συνδέονται στενά μεταξύ τους (100,101)

## **1.2. Εισαγωγή στο ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα**

Στο ανθρώπινο σώμα κυριαρχεί μια ‘εμπόλεμη κατάσταση’. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα είναι συνεχώς έτοιμο για επίθεση όταν αναγνωρίζει ξένες ουσίες που προσπαθούν να το βλάψουν. Αυτές οι ουσίες περιλαμβάνουν τις τοξίνες, τα βακτηρίδια, τους μύκητες, τα παράσιτα και τους ιούς. Όλα αυτά μπορούν, κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες, να προκαλέσουν βλάβη και καταστροφή σε μέρη του σώματος και αν αυτά αφεθούν ανεξέλεγκτα, το ανθρώπινο σώμα δεν θα μπορεί να λειτουργήσει σωστά. Ο σκοπός του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να ενεργεί ως στρατός του σώματος, για την άμυνα ενάντια σε αυτό το συνεχές κίνδυνο πιθανών λοιμώξεων και τοξινών.



**Σχήμα1-1 (Λειτουργία Ανοσοποιητικού Συστήματος)**

(Πηγή: Peakman M, Vergani D. "Basic and Clinical Immunology." London, Churchill Livingstone (Elsevier), 2003.)

## 1.3. Δομή και όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος

### 1.3.1. Το λεμφικό σύστημα

Το λεμφικό σύστημα είναι σχεδόν ισοδύναμο με τα αιμοφόρα αγγεία, αλλά δεν περιέχει αίμα. Το λεμφικό σύστημα φέρει μια ουσία που λέγεται λέμφωμα ή λεμφαδένας στο οποίο υπάρχει περίσσεια υγρού του ιστού που έχει αποστραγγιστεί από τα διαμερίσματα του σώματος. Το λεμφικό υγρό είναι συνήθως καθαρό, υδαρές και έχει την ίδια δομή με το αίμα, αλλά χωρίς κύτταρα. Το λεμφικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο λεμφικών αγγείων (που φέρουν τον λεμφαδένα), κατά μήκος των οποίων υπάρχουν περιστασιακοί λεμφαδένες. Αφού το λεμφικό σύστημα έχει συγκεντρώσει όλο το υγρό του λεμφαδένα, αυτό περνάει μέσα από τους λεμφαδένες πριν επανατοποθετηθεί στο αίμα μέσω μιας μεγάλης φλέβας ακριβώς κάτω από το λαιμό. Στο λεμφικό σύστημα υπάρχουν πολλά κύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα (κύτταρα T και B) που κυκλοφορούν και αποτελούν μέρος του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος.

### 1.3.2. Λεμφοειδής ιστός

Ο λεμφοειδής ιστός είναι διάσπαρτος σε όλο το σώμα και είναι οικείος για τα λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα συσσωρεύονται σε στιβάδες στα τοιχώματα των τμημάτων του σώματος που συχνά εκτίθενται σε ξένες ουσίες. Αυτές οι θέσεις περιλαμβάνουν το γαστρεντερικό σύστημα καθώς και τις αμυγδαλές που παίζουν ρόλο στην προστασία του σώματος από οποιεσδήποτε λοιμώξεις που μεταδίδονται με τον αέρα.

### 1.3.3. Λεμφαδένες

Το ανοσοποιητικό περιέχει μικρούς κόμβους, σε οβάλ δομές που μπορεί να είναι οπουδήποτε και το μέγεθός τους είναι από 1 χιλιοστό έως 25 χιλιοστά. Τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα συνδέονται με τους λεμφαδένες, καθώς και οι δύο σειρές λεμφικών αγγείων είναι εκείνες που εισέρχονται στον λεμφαδένα και εκείνες που εξέρχονται.

Το υγρό εισέρχεται από τη μία πλευρά και σιγά-σιγά κινείται σε όλη τη δομή του κύτταρα του λεμφαδένα πριν φύγει από τα λεμφικά αγγεία. Αυτό επιτρέπει να έχει πρόσβαση σε όσο το

δυνατόν περισσότερα λεμφικά κύτταρα. Στον λεμφαδένα υπάρχει πυκνή συσσώρευση ανοσοκυττάρων όπως τα μακροφάγα. Αυτά είναι υπεύθυνα για την καταστροφή όλων των επικίνδυνων ουσιών που μπορεί να εισέλθουν στο σώμα μας. Σημαντικό ρόλο επίσης παίζουν και τα κύτταρα T και B. Υπάρχουν επίσης περιοχές του λεμφαδένα που ονομάζονται «βλαστικά κέντρα» όπου όλα τα κύτταρα β πολλαπλασιάζονται για να καταπολεμήσουν τις λοιμώξεις. Σε ένα άλλο μέρος του λεμφαδένα, υπάρχουν κυρίως T κύτταρα. Όταν χρειαστεί, τα λεμφοκύτταρα εγκαταλείπουν τον λεμφαδένα και εισέρχονται στην κυκλοφορία για να καταπολεμήσουν τη λοίμωξη.

Οι λεμφαδένες υπάρχουν ως φίλτρο για το υγρό προτού επανέλθει στο φλεβικό σύστημα. Το 99% όλων των ξένων ουσιών που φθάνουν στον λεμφαδένα αφαιρούνται. Οι λεμφαδένες βρίσκονται σε περιοχές όπως η βάση του λαιμού, η μασχάλη και η βουβωνική χώρα. Οίδημα ή φλεγμονή αυτών των κόμβων είναι συνήθως αποτέλεσμα μόλυνσης σε μία από τις περιοχές που αποστραγγίζονται από τον λεμφαδένα.

### **1.3.4. Θύμος αδένας**

Ο θύμος αδένας είναι ένα λεμφοειδές όργανο που βρίσκεται στο κάτω μέρος του λαιμού και στο μπροστινό μέρος του θώρακα. Με την ηλικία, ο θύμος γίνεται μικρότερος και χάνει τα περισσότερα από τα ενεργά του ανοσοκύτταρα. Το εξωτερικό του θύμου περιέχει λεμφοειδή βλαστοκύτταρα (τα οποία είναι ανώριμα κύτταρα, ακόμη ικανά να αναπτυχθούν) και τα οποία διαιρούνται ταχέως, παράγοντας κύτταρα που ωριμάζουν σε T κύτταρα. Αυτά τα T κύτταρα στη συνέχεια μεταναστεύουν στο μέσο του θύμου. Υπάρχουν επίσης κύτταρα στον θύμο αδένα που απελευθερώνουν ορμόνες που προκαλούν την ανάπτυξη των κυττάρων T.

### **1.3.5. Σπλήνα**

Η σπλήνα είναι το μεγαλύτερο από τα λεμφοειδή όργανα. Έχει μοβ χρώμα και βρίσκεται στην πάνω αριστερή πλευρά της κοιλιάς. Η σπλήνα βρίσκεται πίσω από το στομάχι, μπροστά από το διάφραγμα (τον μυ για την αναπνοή) και δίπλα στον αριστερό νεφρό.

Μπορείνα ποικίλει σε μέγεθος και σχήμα δραματικά. Ωστόσο, είναι συνήθως περίπου 12 εκατοστά και πλάτος 7 εκατοστά, και περιέχει μεγάλες ποσότητες αίματος που περιοδικά ωθούνται στην κυκλοφορία με τη συστολή ορισμένων μικροσκοπικών μυών που το περιβάλλουν.

Υπάρχουν δύο διαφορετικά 'μέρη' στην σπλήνα, το καθένα με διαφορετική λειτουργία. Ο «κόκκινος πολτός» ονομάζεται λόγω του χρώματος και ο ρόλος του είναι να φιλτράρει το αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με την ύπαρξη μικροσκοπικών τρυπών στα αιμοφόρα αγγεία που επιτρέπουν μόνο σε μερικούς τύπους αιμοκυττάρων. Τα αιμοσφαίρια που είναι λίγο παλαιότερα ή ελαττωματικά δεν είναι αρκετά ευέλικτα για να συμπιεστούν μέσω αυτών των οπών και έτσι κολλάνε. Αυτά τα κολλημένα κύτταρα τρώγονται έπειτα από τα μακροφάγα.

Ο «λευκός πολτός» είναι περιοχές λεμφοειδούς ιστού στη μέση της σπλήνας. Υπάρχουν περιοχές γεμάτες με T κύτταρα και B κύτταρα. Αυτά αποτελούν περίπου το 5-20% της σπλήνας. Υπάρχουν περισσότερα B-λεμφοκύτταρα στους νεότερους ανθρώπους από ό, τι σε ηλικιωμένους και ο αριθμός τους μειώνεται με την ηλικία (102,103,104,105)

## 1.4. Επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανθρώπινο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την καταστροφή ξένων σωματιδίων από τη στιγμή που έχουν εισέλθει στο σώμα. Κατά την πρώτη έκθεση σε έναν εισβολέα (ο οποίος μπορεί να είναι ιός, βακτήριο ή οποιοδήποτε ανεπιθύμητο σωματίδιο), το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να «μάθει» πώς να επιτεθεί και να καταστρέψει το ξένο σωματίδιο. Αυτό σημαίνει ότι δεν είναι τόσο καλό όσο το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα για την καταστροφή των ξενιστών που δεν έχει ξανά συναντήσει.

Τα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος είναι κυρίως τα B κύτταρα και τα T κύτταρα, αλλά υπάρχουν και άλλα σημαντικά τμήματα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος, όπως ο «καταρράκτης συμπληρώματος» και η παραγωγή αντισωμάτων. Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην απόρριψη και καταστροφή ξένων σωματιδίων.

### **1.4.1. Ενεργοποίηση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος**

Σε αντίθεση με το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να έχει δει μια ουσία πρώτα για να της επιτεθεί αποτελεσματικά. Αυτό συμβαίνει επειδή ο τρόπος με τον οποίο το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε έναν στόχο είναι πολύ συγκεκριμένος και χρειάζεται χρόνο για να προετοιμαστεί.

Όλοι οι ξενιστές στο σώμα μας έχουν μοναδικά σχέδια στις επιφάνειές τους, τα οποία επιτρέπουν στα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος να τα ανιχνεύσουν. Όταν τα κύτταρα του ανιχνεύσουν αυτά τα μοτίβα, οι παράγοντες αναγνωρίζονται ως ξένοι και το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί επομένως να ξεκινήσει την επίθεση. Οτιδήποτε το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να εντοπίσει και να επιτεθεί ονομάζεται αντιγόνο.

Η ενεργοποίηση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος απαιτεί αρχικά τη βοήθεια άλλων κυττάρων. Τα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος επικαλύπτονται σε υποδοχείς. Αυτά είναι ιδιαίτερα ειδικά μόρια σχεδιασμένα να αναγνωρίζουν ορισμένες ουσίες. Οι υποδοχείς είναι τόσο συγκεκριμένοι ώστε κάθε υποδοχέας μπορεί να αναγνωρίσει μόνο μία ουσία και τίποτα άλλο. Υπάρχουν πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο αίμα, το καθένα με το δικό του διαφορετικό υποδοχέα. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα μπορεί να προστατευθεί από πολλά διαφορετικά πράγματα.

Τα κύτταρα που ονομάζονται μακροφάγα μπορούν να επιταχύνουν τη διαδικασία ενεργοποίησης. Τα μακροφάγα βρίσκονται σε πολλά μέρη του σώματος και τρώνε οτιδήποτε δεν αναγνωρίζουν. Αφού το τρώνε, αργότερα διασπών στις βασικές πρωτεΐνες του και τις παρουσιάζουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό προκαλεί μια καλύτερη, ακριβέστερη και καταστροφική απόκριση που μόνο τα μακροφάγα είναι σε θέση να παράγουν.

## 1.5. Λεμφοκύτταρα

Τα λεμφοκύτταρα είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων. Υπάρχουν δύο τύποι λεμφοκυττάρων του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος: Τ κύτταρα και Β κύτταρα. Υπάρχει ένας τρίτος τύπος λεμφοκυττάρων γνωστός ως κύτταρα φυσικού φονιά (NK), αλλά αυτά αποτελούν μέρος του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος.

### 1.5.1. Τ κύτταρα: Διαμεσολαβούμενη ανοσία

Τα Τ κύτταρα αντιπροσωπεύουν περίπου το 80% όλων των λεμφοκυττάρων. Ονομάζονται Τ κύτταρα επειδή ωριμάζουν στον θύμο, ένας αδένας που βρίσκεται στο στήθος. Υπάρχουν τρεις τύποι Τ λεμφοκυττάρων:

1. Κυτταροτοξικά Τ κύτταρα
2. Κατασταλτικά Τ κύτταρα
3. Βοηθητικά Τ κύτταρα

Αυτά τα κύτταρα παίζουν όλα ένα ρόλο στην άμεση καταστροφή των κυττάρων που προκαλούν προβλήματα στο σώμα, όπως κύτταρα μολυσμένα με ιό ή κύτταρα με βλάβη DNA (π.χ. μερικά καρκινικά κύτταρα).

### Παραγωγή Τ κυττάρων

Τα Τ κύτταρα ξεκινούν ως βλαστικά κύτταρα (πρώιμοι τύποι κυττάρων που δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί πλήρως) και παράγονται από μυελό των οστών. Για να ωριμάσουν, αυτά τα βλαστοκύτταρα μετακινούνται στον θύμο αδένα, όπου μπορούν να παραμείνουν μέχρι και τρεις εβδομάδες. Περίπου το 99% των Τ κυττάρων δεν ωριμάζουν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το σώμα είναι πολύ επιλεκτικό ως προς το τι Τ κύτταρα παράγονται έτσι ώστε να μην προκαλούν βλάβη στα κύτταρα του σώματος. Στον θύμο αδένα, τα Τ κύτταρα δίδονται σε υποδοχείς Τ κυττάρων, εκ των οποίων υπάρχουν διάφοροι τύποι. Ο τύπος του δέκτη που λαμβάνεται καθορίζει τον τύπο του Τ κυττάρου που θα είναι, ποιος είναι ο ρόλος του και με ποια κύτταρα μπορεί να αλληλοεπιδράσει.



## Λειτουργία Τ κυττάρων

Τα Τ κύτταρα λειτουργούν τόσο μέσω της απελευθέρωσης ουσιών στο αίμα όσο και μέσω της σηματοδότησης των κυττάρων Β μέσω της επαφής. Έχουν διάφορους διαφορετικούς ρόλους:

1. Σηματοδότηση για ανάπτυξη και ενεργοποίηση Β κυττάρων
2. Ενεργοποίηση κυττάρων που μπορούν να καταστρέφουν ξένες ουσίες
3. Διέγερση κυτταροτοξικών Τ κυττάρων κατά τη διάρκεια μιας ιογενούς μόλυνσης
4. Σηματοδοτική ανάπτυξη σε κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων άλλων Τ κυττάρων, μακροφάγων και ηωσινοφίλων

## Ενεργοποίηση κυττάρων Τ

Τα Τ κύτταρα δεν μπορούν να ανιχνεύσουν τις ξένες ουσίες χωρίς βοήθεια και απαιτούν ένα πολύπλοκο σύστημα που θα τους βοηθήσει να εργαστούν. Χρειάζονται τη βοήθεια κυττάρων που ονομάζονται κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα (APCs). Αυτά τα κύτταρα είτε τρώνε την ξένη ουσία, είτε πρόκειται για βακτήρια, κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιό ή τοξίνη, και πρέπει να τα διασπάσουν και να παρουσιάσουν μέρος τους στο Τ κύτταρο έτσι ώστε να μπορεί να φτιάξει μια απάντηση. Τα APC έχουν έναν ειδικό τύπο μορίου στην επιφάνεια τους που τους επιτρέπει να επικοινωνούν με βοηθητικά Τ κύτταρα. Μόλις ενεργοποιηθεί μια απάντηση, πολλά Τ κύτταρα διαφορετικού τύπου απελευθερώνονται στη ροή του αίματος. Τα απελευθερωμένα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την καταστροφή της ξένης ουσίας.

## Βοηθητικά Τ κύτταρα

Τα βοηθητικά Τ κύτταρα είναι τα πιο κοινά Τ κύτταρα. Αποτελούν πάνω από τα τρία τέταρτα του πληθυσμού των Τ κυττάρων. Τα Τ λεμφοκύτταρα βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα με πολλούς διαφορετικούς τρόπους και χρησιμεύουν ως κύριοι ρυθμιστές

ουσιαστικά όλων των ανοσολογικών λειτουργιών του σώματος. Λειτουργούν κυρίως μέσω της απελευθέρωσης ουσιών που βοηθούν στον έλεγχο των άλλων τμημάτων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές οι ουσίες (που ονομάζονται λεμφοκίνες) διεγείρουν τους άλλους τύπους Τ κυττάρων να αναπτυχθούν και να επιτεθούν. Βοηθούν επίσης τα Β κύτταρα να αναπτυχθούν και να ωριμάσουν στην ενεργό μορφή τους. Στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), υπάρχει απώλεια βοηθητικών Τ κυττάρων, αφήνοντας το σώμα ανοικτό σε λοιμώξεις. Επίσης, λόγω της επίδρασης των βοηθητικών Τ κυττάρων στα Β κύτταρα, τα Β κύτταρα μπορεί να είναι ανενεργά σε περιπτώσεις όπου τα Τ κύτταρα έχουν καταστραφεί.

### **Κυτταροτοξικά Τ κύτταρα**

Τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα είναι σημαντικά στην υπεράσπιση έναντι μολυσμένων κυττάρων, στην απόρριψη μοσχευμάτων τωνιστών και στην ανοσολογική αντίδραση σε ορισμένους τύπους όγκων. Τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα χρειάζονται ενεργοποιημένα APCs και βασίζονται στην παρουσία βοηθητικών Τ κυττάρων.

Μετά την ενεργοποίηση από βοηθητικά Τ κύτταρα, τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα προετοιμάζονται για την καταστροφή του στόχου τους. Μέσα στα κύτταρα δημιουργούνται ουσίες οι οποίες είναι εξαιρετικά επικίνδυνες για τα κύτταρα. Δημιουργούν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται περφορίνη (perforin), και έχει την ικανότητα να «διατρυπά» τα μολυσμένα κύτταρα με διάτρηση οπών σε αυτά. Τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα μπορούν επίσης να απελευθερώνουν ένζυμα που καταστρέφουν τη δομή των κυττάρων.

Για την καταστροφή ενός κυττάρου, ένα κυτταροτοξικό Τ κύτταρο αρχικά εμπλέκεται σε αυτό, στη συνέχεια απελευθερώνει τις προαναφερθείσες ουσίες απευθείας στο κύτταρο. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει ζημιά σε κανένα άλλο κύτταρο που συμβαίνει να βρίσκεται κοντά. Οι απελευθερωμένες ουσίες προκαλούν την αυτοκαταστροφή του κυττάρου. Έτσι, αν υπάρχουν στο κύτταρο μολύνσεις, θα καταστραφούν με το κύτταρο αντί να απελευθερωθούν για να εξαπλωθούν. Αφού καταστρέφεται το κύτταρο, το κυτταροτοξικό Τ κύτταρο μπορεί να αποκολληθεί και να καταστρέψει και άλλα μολυσμένα ή άλλως κατεστραμμένα κύτταρα.

## **Κατασταλτικά κύτταρα T**

Τα κατασταλτικά κύτταρα T είναι, όπως υποδηλώνει και η ονομασία, είναι ικανά να καταστέλλουν τις λειτουργίες τόσο των βοηθητικών όσο και των κυτταροτοξικών κυττάρων T. Πιστεύεται ότι τα κατασταλτικά κύτταρα λειτουργούν ως ρυθμιστές των άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, σταματώντας τα από την πρόκληση υπερβολικής βλάβης στους ιστούς του σώματος. Είναι πιθανό τα κατασταλτικά T κύτταρα να παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία από την αυτοάνοση επίθεση.

### **1.5.2. B κύτταρα**

Τα αποκτούμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος B αντιπροσωπεύουν το 10-15% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. Ονομάζονται B-λεμφοκύτταρα επειδή ανακάλυψαν για πρώτη φορά ότι ωριμάζουν στο όργανο «bursa Fabricius» στα πουλιά. Οι άνθρωποι όμως δεν έχουν αυτό το όργανο και έτσι η ωρίμανση των B κυττάρων γίνεται τώρα στον ανθρώπινο μυελό των οστών. Τα B κύτταρα κυκλοφορούν γύρω από το σώμα στη ροή του αίματος. Όταν ενεργοποιούνται, απελευθερώνουν τεράστια ποσότητα αντισωμάτων.

### **Παραγωγή B κυττάρων**

Τα B κύτταρα ενεργοποιούνται όπως τα βλαστικά κύτταρα και τα T κύτταρα. Αντί να μετακινηθούν στον θύμο αδένα, τα B κύτταρα μετακινούνται στο μυελό των οστών για να ωριμάσουν. Εκεί δίδονται κυτταρικοί υποδοχείς και στη συνέχεια απελευθερώνονται στο αίμα. Αφού απελευθερωθούν, μετακινούνται στον λεμφικό ιστό του σώματος, όπου βρίσκονται κοντά, αλλά ξεχωριστά από τα κύτταρα T.

Η παραγωγή B κυττάρων περιλαμβάνει κάποια εξαιρετικά περίπλοκη γενετική. Το σώμα έχει ένα τεράστιο σωρό από δομικά στοιχεία με τα οποία θα αναγνωρίσει μια ξένη ουσία. Αυτά τα δομικά στοιχεία μπορούν να τοποθετηθούν μαζί σε εκατομμύρια διαφορετικούς

συνδυασμούς και το καθένα θα είναι σε θέση να αναγνωρίσει μια συγκεκριμένη ουσία. Το σώμα κάνει σχεδόν όλους τους πιθανούς συνδυασμούς με τη μορφή ανοσοσφαιρινών και τις τοποθετεί στην επιφάνεια των κυττάρων Β, επιτρέποντάς τους να αναγνωρίσουν τις ξένες ουσίες.

### Λειτουργία Β κυττάρων

Τα Β κύτταρα παίζουν δύο κύριους ρόλους στην προστασία του σώματος:

1. Εξασφάλιση της παραγωγής αντισωμάτων έναντι του κατάλληλου αντιγόνου-στόχου.
2. Παρουσίαση αντιγόνων σε Τ κύτταρα και παροχή σημάτων για ενεργοποίηση Τ κυττάρων.

## Ενεργοποίηση κυττάρων Β

Η πλειονότητα της ενεργοποίησης των κυττάρων Β λαμβάνει χώρα στους λεμφαδένες. Ορισμένοι τύποι κυττάρων στους λεμφαδένες τρώνε οτιδήποτε είναι ξένο και το παρουσιάζουν στα κύτταρα Β και Τ. Οποιοδήποτε Β κύτταρο που μοιράζεται έναν δέκτη για αυτήν την ουσία θα ενεργοποιηθεί και θα αρχίσει να πολλαπλασιάζεται. Τα Β κύτταρα μπορούν επίσης να ενεργοποιηθούν από βοηθητικά Τ κύτταρα. Μετά την ενεργοποίηση, τα ενεργά Β κύτταρα μεταναστεύουν γύρω από το σώμα και μετατρέπονται σε κύτταρα πλάσματος.

## Κύτταρα πλάσματος

Τα κύτταρα του πλάσματος είναι Β κύτταρα που παραμένουν δεσμευμένα στην παραγωγή και την έκκριση ενός μόνο τύπου αντισώματος. Αυτή η έκκριση προκαλεί τα αντισώματα που βρίσκονται στην κυκλοφορία. Η ανοσία διατηρείται για όσο διάστημα το κύτταρο πλάσματος συνεχίζει να εκκρίνει αντισώματα.

## Β κύτταρα μνήμης

Τα κύτταρα Β μνήμης μπορούν επίσης να σχηματιστούν μετά από διέγερση. Αυτά τα κύτταρα μεταναστεύουν στους λεμφαδένες, όπου παραμένουν έτοιμα για περαιτέρω γύρους ενεργοποίησης εάν το συγκεκριμένο αντιγόνο εμφανιστεί ξανά. Αν συμβεί, τότε μπορεί να γίνει μια πολύ γρήγορη απόκριση επειδή τα Β κύτταρα μνήμης είναι έτοιμα και περιμένουν να πολλαπλασιαστούν.

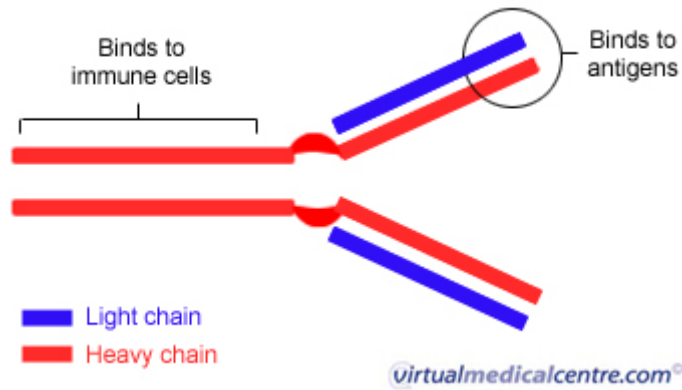
## 1.6. Αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες)

Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που έχουν την ικανότητα δέσμησης αντιγόνων. Ενώ οι όροι «αντισώματα» και «ανοσοσφαιρίνες» σημαίνουν ελαφρώς διαφορετικά πράγματα, συχνά αναφέρονται ως αναλλοίωτα. Τα αντισώματα έχουν πολλές χρήσεις στο σώμα, όπως:

1. Στόχευση ενός μολυσματικού οργανισμού
2. Προσλήψεις ανοσοκυττάρων
3. Εξουδετέρωση των τοξινών
4. Αφαίρεση ξένων αντιγόνων από την κυκλοφορία
5. Ενεργοποίηση συμπληρώματος
6. Διέγερση κυττάρων που μπορούν να καταστρέφουν ξένες ουσίες
7. Ενεργοποίηση των ιστιοκυττάρων

### 1.6.1. Δομή των αντισωμάτων

Η τυπική ανοσοσφαιρίνη (Ig) αποτελείται από τέσσερα τμήματα που ονομάζονται αλυσίδες. Δύο από τα μέρη είναι ελαφρώς βαρύτερα και έτσι το μόριο Ig λέγεται ότι κατασκευάζεται από δύο βαριές αλυσίδες και δύο ελαφρές αλυσίδες. Αυτά είναι διατεταγμένα σε διαμόρφωση σχήματος Υ. Στο τέλος των δύο «όπλων» υπάρχει μια περιοχή που έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει τις ξένες ουσίες.



### Σχήμα1-2(Μόριο Ig)

(Πηγή: YoungB, HeathJW. "Wheater's Functional Histology (fourth edition)." Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002.)

Υπάρχουν διάφοροι διαφορετικοί τύποι ανοσοσφαιρίνης.

### Η ανοσοσφαιρίνη G (IgG)

Η IgG είναι η πλέον άφθονη ανοσοσφαιρίνη και είναι ένας από τους κύριους ενεργοποιητές της οδού συμπληρώματος. Μέρος του μορίου IgG είναι ικανό να αλληλεπιδρά με πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και έτσι έχει την ικανότητα να διεγείρει μια πολύ άμεση επίθεση σε οτιδήποτε αναγνωρίζει. Η IgG είναι επίσης ο μόνος τύπος ανοσοσφαιρίνης που μεταφέρεται στον πλακούντα από τη μητέρα στο έμβryo. Αυτό παρέχει στα αγέννητα παιδιά κάποια προστασία από ασθένειες στις οποίες δεν έχουν ακόμη εκτεθεί.

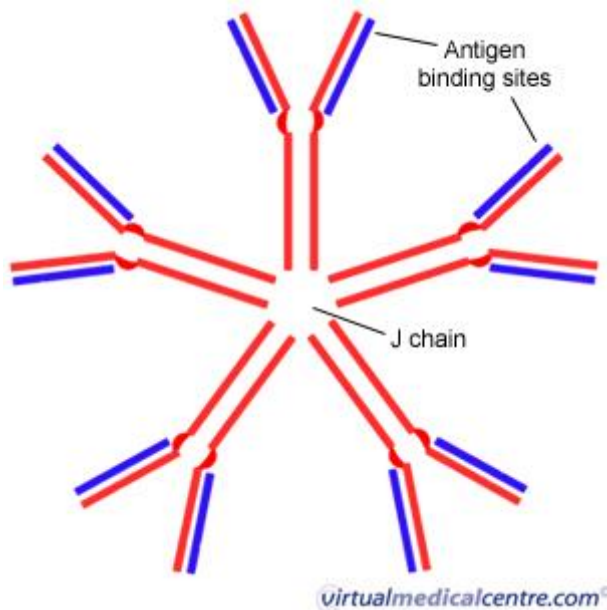
### Η ανοσοσφαιρίνη A (IgA)

Η IgA είναι η δεύτερη πιο άφθονη ανοσοσφαιρίνη. Μία ανοσοσφαιρίνη (ή αντίσωμα) είναι μια πρωτεΐνη η οποία εμπλέκεται σε ανοσοαποκρίσεις. Η IgA παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική άμυνα των βλεννογόνων επιφανειών. Οι επιφάνειες του βλεννογόνου είναι οι υγρές, μαλακές επιφάνειες του σώματος (π.χ. το εσωτερικό του στόματος, σε όλο

το μήκος του πεπτικού συστήματος). Η IgA εκκρίνεται σε σωματικές εκκρίσεις όπως τα δάκρυα, το σάλιο και το μητρικό γάλα. Η έλλειψη IgA συχνά προκαλεί σημαντικές λοιμώξεις των βλεννογόνων επιφανειών, όπως το στόμα, ο λαιμός και οι πνεύμονες.

### Η ανοσοσφαιρίνη Μ (IgM)

Η IgM φαίνεται διαφορετική από τις άλλες ανοσοσφαιρίνες, αλλά είναι στην πραγματικότητα μόνο πέντε κανονικές ανοσοσφαιρίνες συνδεδεμένες στις βάσεις τους. Η IgM είναι η πρώτη ανοσοσφαιρίνη που συντίθεται σε αντίδραση αντισώματος. Είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής του συστήματος συμπληρώματος.



Σχήμα1-3(Η ανοσοσφαιρίνη Μ (IgM)

(Πηγή: Young B, Heath JW. 'Wheater's Functional Histology (fourth edition)'. 'Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002.)

### Η ανοσοσφαιρίνη Ε (IgE)

Η IgE είναι η μεγαλύτερη ανοσοσφαιρίνη, αλλά υπάρχει σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα σε ένα υγιές άτομο. Τα επίπεδα IgE αυξάνονται ως απόκριση σε παρασιτικές λοιμώξεις και σε άτομα που είναι έντονα αλλεργικά σε κάτι. Η κύρια δράση της IgE είναι να δεσμεύει και να ενεργοποιεί τα μαστοκύτταρα. Τα ιστιοκύτταρα προκαλούν τοπικές και

περιστασιακά γενικευμένες επιδράσεις (πχ οίδημα, ερυθρότητα, πόνο και κνησμό). Ο πυρετός είναι μια κατάσταση που προκαλείται από υπερβολική δραστηριότητα IgE.

## 1.7. Σύστημα συμπληρώματος

Το σύστημα συμπληρώματος ή ο καταρράκτης είναι ένας συνδυασμός 20 πρωτεϊνών που έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν άμεσα ξένα κύτταρα. Η οδός συμπληρώματος μπορεί να ενεργοποιηθεί είτε ως τμήμα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος είτε μέσω της «κλασικής οδού».

Η κλασική οδός για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος περιλαμβάνει τη δέσμευση ενός αντισώματος με ένα αντιγόνο, όπου μια ξένη ουσία επικαλύπτεται με αντισώματα που εκκρίνονται από τα Β κύτταρα. Αυτά τα αντισώματα δεσμεύονται απευθείας στο «πρώτο» ένζυμο του συμπληρώματος. Πολλές διαφορετικές ουσίες σχηματίζονται από αυτή τη διαδικασία. Καθένα έχει σχεδιαστεί για να αποτρέπει τη βλάβη στους ιστούς του σώματος, ενώ παράλληλα προκαλεί μέγιστη ζημιά στον εισβολέα. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει τις ακόλουθες επιδράσεις σε ξένες ουσίες (π.χ. βακτήρια):

1. Σηματοδότηση και κατανάλωση: Το συμπλήρωμα κάνει τα βακτηρίδια ανιχνεύσιμα από τους μηχανισμούς του σώματος που καταστρέφουν τους ξενιστές, οδηγώντας στην καταστροφή τους.
2. Άμεση καταστροφή: Μια σχηματισμένη ουσία μπορεί να τρυπήσει βακτηριδιακούς τοίχους, προκαλώντας την έκρηξη του.
3. Συγκόλληση: Η μεταβολή της βακτηριακής επιφάνειας με πρωτεΐνες συμπληρώματος τους αναγκάζει να κολλήσουν μεταξύ τους, καθιστώντας την καταστροφή ευκολότερη.
4. Εξουδετέρωση ιών: Οι πρωτεΐνες συμπληρώματος μπορούν να επιτεθούν απευθείας στους ιούς, καθιστώντας τους αβλαβείς.
5. Κυτταρική σηματοδότηση: Το συμπλήρωμα προκαλεί την κίνηση ουδετεροφίλων και μακροφάγων δίπλα στα αντιγόνα.
6. Ενεργοποίηση ιστιοκυττάρων και βασεόφιλων: Η ενεργοποίηση των ιστιοκυττάρων και των βασεόφιλων προκαλεί την απελευθέρωση ουσιών που οδηγούν σε αυξημένη ροή του αίματος, αυξημένη διαρροή βλαβερών πρωτεϊνών



- και άλλους παράγοντες που βοηθούν στην απενεργοποίηση ή την ακινητοποίηση των βακτηρίων.
7. Φλεγμονή: Αρκετές συμπληρωματικές πρωτεΐνες δρουν για την αύξηση της φλεγμονής(106,107)

## 1.8. Αυτοάνοσες ασθένειες

Αυτοάνοση ασθένεια είναι μια κατάσταση στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα προσβάλλει εσφαλμένα το σώμα. Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει κατά κανόνα από τα μικρόβια, όπως βακτήρια και ιούς. Όταν αισθάνεται αυτούς τους ξένους εισβολείς, στέλνει τα φαγοκύτταρα για να τους επιτεθεί. Σε μια αυτοάνοση ασθένεια, το ανοσοποιητικό σύστημα σφάλει αναγνωρίζοντας μέρη του ίδιου του σώματος ως ξένα. Απελευθερώνει αυτοαντισώματα τα οποία προσβάλλουν υγιή κύτταρα.

Ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες στοχεύουν μόνο ένα όργανο. Ο διαβήτης τύπου 1 βλάπτει το πάγκρεας. Άλλες ασθένειες, όπως ο λύκος, επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα. Οι γυναίκες τείνουν να πάσχουν από αυτοάνοσες ασθένειες σε ποσοστό περίπου 2 προς 1 σε σύγκριση με τους άνδρες (6,4 % γυναικών έναντι 2,7 % των ανδρών ηλικίας έως 44 ετών).

Ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες είναι πιο συχνές σε ορισμένες εθνοτικές ομάδες. Για παράδειγμα, ο λύκος επηρεάζει περισσότερους Αφροαμερικανούς και Ισπανόφωνους από ότι τους Καυκάσιους. Επειδή η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών αυξάνεται, οι ερευνητές υποπτεύονται ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι λοιμώξεις και οι εκθέσεις σε χημικά ή διαλύτες μπορεί επίσης να ευθύνονται για αυτό.

Η "δυτική" διατροφή είναι μια άλλη πιθανολογούμενη αιτία. Η κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη και υψηλής επεξεργασίας συνδέεται με τη φλεγμονή, η οποία μπορεί να προκαλέσει μια ανοσοαπόκριση. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αποδειχθεί.

Μια άλλη θεωρία ονομάζεται υπόθεση της υγιεινής. Λόγω εμβολίων και αντισηπτικών, τα παιδιά σήμερα δεν εκτίθενται σε πολλά μικρόβια όπως στο παρελθόν. Η έλλειψη έκθεσης

θα μπορούσε να κάνει το ανοσοποιητικό τους σύστημα να αντιδράσει υπερβολικά σε αβλαβείς ουσίες (108,109)

Οι αναπτυγμένες κοινωνίες, αν και έχουν μειώσει με επιτυχία το βάρος των μολυσματικών ασθενειών, αποτελούν ένα περιβάλλον όπου αναπτύσσονται μεταβολικές, καρδιαγγειακές και αυτοάνοσες ασθένειες. Η διαβίωση στις δυτικοευρωπαϊκές χώρες δεν έχει αλλάξει θεμελιωδώς τη γενετική βάση πάνω στην οποία εμφανίζονται αυτές οι ασθένειες, αλλά έχει ισχυρό αντίκτυπο στον τρόπο ζωής και την έκθεση σε παθογόνα. Συγκεκριμένα, τα διατροφικά πρότυπα που ονομάζονται συλλογικά "Δυτική διατροφή", συμπεριλαμβανομένης της υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χοληστερόλη, υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, υψηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη και περίσσειας πρόσληψης αλατιού, καθώς και συχνής κατανάλωσης μεταποιημένων και "γρήγορων τροφών", προάγουν την παχυσαρκία, και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυτοί οι παράγοντες έχουν επίσης αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον ως πιθανοί υποκινητές των αυτοάνοσων ασθενειών. Οι υποκείμενοι μεταβολικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί διερευνούνται εντατικά. Αυτή η ανασκόπηση αναλύει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη συσχέτιση της "Δυτικής διατροφής" με τη γήραση και τονίζει το ρόλο των Τ κυττάρων ως κεντρικών παραγόντων που συνδέουν τις διατροφικές επιδράσεις με την αυτοάνοση παθολογία.

Οι αυτοάνοσες ασθένειες όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), ο διαβήτης τύπου 1 (T1D) και η Ψωρίαση (Ψ) αποτελούν ένα ετερογενές σύνολο ασθενειών που μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα συμπεριλαμβανομένων των πολυπαραγοντικών αιτιολογιών, των αυτοάνοσων παθομηχανισμών με τη μεσολάβηση Τ κυττάρων και μιας χρόνιας κλινικής πορείας που συχνά απαιτεί τη διαχρονική διαχείριση της νόσου. Οι γενετικοί παράγοντες προδιαθέτουν προφανώς στην ανάπτυξη φλεγμονωδών αυτοάνοσων νόσων, αλλά ένα σχετικά χαμηλό ποσοστό συσχέτισης για τις περισσότερες από τις ασθένειες μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων υποδεικνύει τους περιβαλλοντικούς παράγοντες ως σημαντικούς παράγοντες εκδήλωσης κάποιας νόσου. Η άποψη αυτή επιβεβαιώνεται από την εντυπωσιακή αύξηση των αυτοάνοσων ασθενειών τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ η γενετική βάση των πληθυσμών που έχουν πληγεί έχει παραμείνει σταθερή. Ειδικότερα, υπάρχει μεγάλη επικράτηση στις δυτικές κοινωνίες και στις καθιερωμένες οικονομίες της

αγοράς, σε αντίθεση με τη μικρότερη επικράτηση στον ανατολικό κόσμο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν και σήμερα ορισμένες περιοχές υψηλής επικράτησης που παρουσιάζουν σταθερή ή και ελαφρώς μειωμένη εμφάνιση ορισμένων αυτοάνοσων ασθενειών, ενώ σίγουρα υπάρχει μια απότομη κλίση στις πρώην χαμηλού επιπολασμού περιοχές. Η τάση για υψηλότερο επιπολασμό συχνά συμπίπτει με έναν υψηλό ρυθμό κοινωνικοοικονομικής βελτίωσης και δυτικοποίησης σε αυτές τις χώρες. Υπάρχουν πολλές εξηγήσεις για το πώς ο "τρόπος ζωής στη Δύση" ευνοεί την ανάπτυξη αυτοανοσίας. Η υπόθεση της υγιεινής αναφέρει ότι τα υψηλά πρότυπα υγιεινής και καλής υγειονομικής περίθαλψης μειώνουν το βάρος των μολύνσεων, αλλά μπορούν επίσης να περιορίσουν την έκθεση σε παθογόνους παράγοντες που είναι δυνητικά επωφελείς για την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Το ψυχοκοινωνικό στρες που δημιουργείται από τις υψηλές απαιτήσεις στην παραγωγικότητα, καθώς και το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος, μπορεί να είναι πρόσθετοι κίνδυνοι και παράγοντες σοβαρότητας για αυτοάνοσες ασθένειες. Τέλος, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με την πρόσληψη υπερβολικής θερμιδικής αξίας τροφών και η συχνή κατανάλωση «γρήγορου φαγητού» προκαλεί υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Η παχυσαρκία με τη σειρά της προδιαθέτει σε μεταβολικές και καρδιαγγειακές παθήσεις και γίνεται ολοένα και πιο σαφές ότι οι διατροφικές συνήθειες στις δυτικές κοινωνίες και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος θεωρούνται επίσης παράγοντες κινδύνου για αυτοάνοσες ασθένειες.

Η συσχέτιση μεταξύ της δίαιτας και του κινδύνου εμφάνισης φλεγμονωδών αυτοάνοσων νόσων προτάθηκε ήδη από 50 χρόνια πριν. Οι ασθένειες που επηρεάζονται εμφανώς από τη διατροφή περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (UC), που γενικά ομαδοποιούνται ως IBD, όπου το παθολογικά επηρεασμένο όργανο είναι το έντερο. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος της διατροφής ως παράγοντα κινδύνου σε αυτές τις συνθήκες είναι λιγότερο ξεκάθαρος. Πολλά τρόφιμα και συστατικά τροφίμων, συμπεριλαμβανομένου του διαιτητικού γάλακτος, των υδατανθράκων, των λιπών, των πρωτεϊνών, των ινών, των φρούτων και των λαχανικών έχουν μελετηθεί ως δυνητικοί αιτιολογικοί παράγοντες στην IBD, αλλά τα αποτελέσματα από την πλειοψηφία των μελετών ήταν αμφιλεγόμενα και δεν υποστηρίζουν ακόμη κανένα από αυτά τα μακροθρεπτικά συστατικά ως αιτιώδους παράγοντες. Οι πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις σημειώνουν τον πιθανό προδιαθεσικό ρόλο μιας διατροφής πλούσιας σε

ζωική πρωτεΐνη και μιας προστατευτικής επίδρασης ω-3 πολυακόρεστων οξέων (Ω3-PUFA) στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα.

Οι μελέτες που έχουν εξετάσει τη διατροφή ως αιτιολογικό παράγοντα στις φλεγμονώδεις αυτοάνοσες νόσους δεν έχει επιβεβαιώσει τους λειτουργικούς δεσμούς μεταξύ των διαιτητικών μακροθρεπτικών συστατικών και του κινδύνου εμφάνισης ασθενειών. Ωστόσο, τα αβέβαια αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών δεν δικαιολογούν την παράλειψη των θρεπτικών ουσιών ως σημαντικών παραγόντων, αλλά απεικονίζουν την πρόκληση για την ανίχνευσή τους σε επίπεδο διαφορετικών ετερογενών πληθυσμών. Τα άτομα που είναι επιρρεπή στην αυτοάνοση έχουν πολύπλοκα ατομικά προφίλ κινδύνου αποτελούμενα από γενετικούς και περιβαλλοντικούς καθοριστικούς παράγοντες που διαφοροποιούν την ανταπόκρισή τους σε διατροφικές ενδείξεις.

Η παχυσαρκία ορίζεται ως ανώμαλη ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που μπορεί να βλάψει την υγεία. Η κατάσταση οφείλεται κυρίως στην υπερβολική πρόσληψη θερμίδων σε σχέση με τις θερμιδικές δαπάνες, ενσωματώνοντας έτσι τις αλλαγές της πρόσληψης ενέργειας, τις αλλαγές της διαιτητικής σύνθεσης και τις αλλαγές της φυσικής δραστηριότητας που συμβαίνουν συνήθως μετά από έναν βολικό τρόπο ζωής. Σύμφωνα με τον WHO, η παγκόσμια παχυσαρκία έχει διπλασιαστεί από το 1980. Οι παγκόσμιες συγκρίσιμες εκτιμήσεις του WHO για το 2010 καταδεικνύουν ότι ο μέσος όρος του υπερβολικού βάρους (BMI > 25) ή της παχυσαρκίας (BMI > 30) εκτιμάται στο 46% του πληθυσμού των ΗΠΑ. Η παχυσαρκία συχνά συνοδεύεται από μια κατάσταση που ονομάζεται μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλής υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL), υπέρταση και συστηματική φλεγμονή.

Η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο προδιαθέτουν τα άτομα σε πληθώρα χρόνιων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών αυτοάνοσων νόσων.

Η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είναι ένας σημαντικός παράγοντας που προάγει την παχυσαρκία, γεγονός που οδηγεί σε υπερβολική συσσώρευση λευκού λιπώδους ιστού (WAT) και συστηματικής φλεγμονής. Ο WAT δεν είναι ένας αδρανής ιστός που αφιερώνεται αποκλειστικά στην αποθήκευση ενέργειας, αλλά θεωρείται πλέον ως «ενδοκρινικό όργανο» που απελευθερώνει πληθώρα προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως TNF-α, IL-6, λεπτίνη, αντισταστίνη και πρωτεΐνη C-reactive. Αυτές οι "αδιποκίνες"

αντιπροσωπεύουν μια χρόνια συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού στα παχύσαρκα άτομα. Αυτά χρόνια φλεγμονώδη σήματα μπορούν να έχουν έντονη επίδραση στους πληθυσμούς των Τ κυττάρων και έχει δειχθεί σε μελέτες ποντικών ότι η προκαλούμενη από δίαιτα παχυσαρκία μπορεί να προσκρούσει σε συγκεκριμένα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα (Treg) και ειδικότερα να προάγει μια ανοσία, εν μέρει εξαρτώμενη. Επιπλέον, σε μια ανθρώπινη μελέτη παρατηρήθηκε παρόμοιο ανοσοποιητικό προφίλ στους παχύσαρκους ανθρώπους. Μελέτη έδειξε ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να επιδεινώσει την IBD, την επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα (CIA), την κολίτιδα που προκαλείται από και την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE, πτυχές της ΣΚΠ) (Πίνακας 1). Επιπλέον, τα δημοσιευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι παρακρινικές αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν μεταξύ των λεμφοκυττάρων και του WAT δίπλα στους λεμφικούς ιστούς. Επομένως, είναι κατανοητό ότι αυτή η σχέση μπορεί να επηρεάσει τις αυτοάνοσες αποκρίσεις.

**Πίνακας1-1 Studies testing dietary interventions in models of autoimmune diseases**

Dietary factor	Disease model	Ref.	Overall effect	Putative mechanisms
Calorie restriction	EAE [56]	Beneficial	Curtailed	leptin
Calorie restriction	EAE [95]	Beneficial	Curtailed	leptin
PUFA	EAE [96]	Beneficial	PPAR- $\gamma$	induction
Olive oil and polyphenols	DIC [97]	Beneficial	PPAR- $\gamma$	induction
Fish-oil	CIA [98]	Beneficial	Macrophage	function
Green tea extract	EAE [99]	Beneficial	NF $\kappa$ B	inhibition
High-fat diet	IBD [50]	Detrimental	Unknown	
High-fat diet	CIA [51]	Detrimental	TH17	induction
High-fat diet	EAE, TNBS Colitis [44]	Detrimental	TH17	induction
High-salt diet	EAE [74]	Detrimental	TH17	induction
High-salt diet	EAE [73]	Detrimental	TH17	induction
Trans fatty acids	DIC [100]	Detrimental	TH17	induction

(Πηγή: Arndt Manzel, Dominik N. Muller, David A. Hafler, et al. Role of "Western Diet" in Inflammatory Autoimmune Diseases" 2014)

- ΕΑΕ Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα,
- αρθρίτιδα προκαλούμενη από κολλαγόνο CIA,
- κολίτιδα προκαλούμενη από DIC DSS
- πολυακόρεστο λιπαρό οξύ PUFA,
- TNNP τρινιτροβενζολοσουλφονικό οξύ

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η λεπτίνη, μία από τις πιο μελετημένες ορμόνες που προέρχονται από λιπώδη ιστό, αποτελεί σημαντική σχέση μεταξύ πρόσληψης θερμίδων και αυτοάνοσης φλεγμονής. Η λεπτίνη είναι κρίσιμη για τη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και του σωματικού βάρους, αλλά επιπλέον μπορεί να διεγείρει τον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων T και να πολώσει τις αντιδράσεις TH1 μέσω της άμεσης σηματοδότησης υποδοχέων λεπτίνης που εκφράζονται σε T κύτταρα. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης που μπορούν να μειωθούν σημαντικά με τηνηστεία και μέσα σε 48 ώρες μπορεί να βελτιωθεί δραματικά η σοβαρότητα μιας μορφής υποτροπής-αποβολής της EAE. Συνολικά, τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν ότι, σε μοριακό επίπεδο, οι αδιποκίνες που προέρχονται από WAT και η προκύπτουσα συστημική φλεγμονή μπορούν να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό τις αποκρίσεις των κυττάρων T και επομένως να έχουν άμεση επίδραση στις αυτοάνοσες ασθένειες.

Παρόλο που μέχρι στιγμής δεν έχουν εδραιωθεί σταθεροί δεσμοί μεταξύ των διαιτητικών παραγόντων και των αυτοάνοσων ασθενειών, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών θεωρεί ως εναλλακτικά θεραπευτικά μέτρα τις ειδικές διατροφές ή τα συμπληρώματα διατροφής. Επιπλέον, ένας αριθμός ανοσορυθμιστικών θρεπτικών ουσιών όπως οι πολυφαινόλες και τα Ω3-PUFAs αποτελούν μέρος της δίαιτας που συνδέεται παραδοσιακά με οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της «μεσογειακής διατροφής». Διάφορα τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής έχουν δοκιμαστεί σε παρεμβατικές μελέτες σε διάφορες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες ασθένειες. Μια συλλογή μελετών που αφορούσαν τα μακροθρεπτικά συστατικά στη διαχείριση μοντέλων φλεγμονώδους αυτοάνοσης νόσου παρουσιάζεται στον Πίνακα 1-1. Ωστόσο, σε ανθρώπους, οι μεγάλες δοκιμές είναι αραιές και πρόσφατη μελέτη απέτυχε να ανιχνεύσει οποιαδήποτε επίδραση των Ω3-PUFA στην πορεία του MetSyn. Γενικά, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η αποτελεσματικότητα των διαιτητικών παρεμβάσεων σε αυτοάνοσες ασθένειες μπορεί να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πόσο καλά η παθολογία ελέγχεται από ανοσοδιαμορφωτικές και αντιφλεγμονώδεις θεραπείες σε πρώτη θέση. Παρ' όλα αυτά, πολυάριθμα θετικά πειραματικά αποτελέσματα σε διαφορετικές οντότητες ασθενειών ενθαρρύνουν την περαιτέρω διερεύνηση της κυτταρικής και μοριακής ανοσολογικής βάσης που υποκρύπτει τον διατροφικό έλεγχο της αυτοανοσίας. Είναι γνωστό ότι η διατροφή, η μικροβιακή εντερική ουσία, το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου του εντέρου και η αυτοάνοση παθολογία είναι βαθιά αλληλένδετα (110)

## 1.9. Αυτοάνοσες δερματικές ασθένειες

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο στο ανθρώπινο σώμα, που αντιπροσωπεύει το 16% του συνολικού σωματικού βάρους. Το δέρμα είναι επίσης ένα από τα μεγαλύτερα όργανα στον άνθρωπο και σχηματίζεται από ένα στρώμα (που ονομάζεται επιδερμίδα) που επιτρέπει στο σώμα να αλληλεπιδρά με το περιβάλλον μέσω φυσικοχημικών μηχανισμών και εξελιγμένων αισθητήριων ερεθισμάτων. Επιπλέον, η επιδερμίδα παρέχει προστασία για το ανθρώπινο σώμα μέσω εξειδικευμένων κυττάρων που εμπλέκονται σε ανοσία, τα οποία κατανέμονται σε όλο το όργανο. Η επιδερμίδα αποτελείται από τα ακόλουθα πέντε στρώματα (που απαριθμούνται κατά σειρά από το εσωτάτο στρώμα έως το εξώτατο στρώμα): η βασική ή η βλαστική στρώση που αποτελείται ουσιαστικά από κερατινοκύτταρα που συνδέονται με τη βασική μεμβράνη από δομές που ονομάζονται ημιδαζώμη καιεστιακή επαφή.

Δίπλα στο βασικό στρώμα είναι τα βασικά κύτταρα, τα οποία είναι κυβοειδή και μεταναστεύουν στην επιφάνεια σε μια διαδικασία που ονομάζεται κυτταρική διαφοροποίηση. Αυτά τα κύτταρα επιτρέπουν την έκφραση ορισμένων τύπων κερατινών στα κερατινοκύτταρα. Το επόμενο στρώμα είναι το στρώμα *spinosum*, το οποίο αποτελείται από πέντε σειρές πολυγωνικών πεπλατυσμένων κυττάρων. Το κυτόπλασμα αυτών των κυττάρων εμφανίζει μια διακριτή βασεόφιλη χρώση και σε αυτό το στρώμα είναι εμφανής η παρουσία τονοϊνιδίων και τα κύτταρα συνδέονται με δομές που ονομάζονται δεσμοσώματα. Το δεσμοσώμα είναι ένα μοριακό σύμπλεγμα που σχηματίζεται από πρωτεΐνες δεσμογλοϊνών (Dsg) που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση μιας παθολογικής ανοσοαπόκρισης σε φλεγμονώδεις αυτοάνοσες ασθένειες.. Το επόμενο στρώμα είναι το κοκκώδες στρώμα, η επιφάνεια του οποίου σχηματίζεται από τρεις σειρές κυττάρων που περιέχουν στρογγυλεμένους πυρήνες. Η στιβάδα κερατινοκυττάρων χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυκνών ηλεκτρονίων που αποτελούνται από πλούσια σε θείο αμινοξέα που υπάρχουν στο πρόδρομο μόριο του. Το επόμενο στρώμα είναι το *stratum lucidum*, το οποίο αποτελείται από δύο σειρές πεπλατυσμένων κυττάρων που δεν περιέχουν πυρήνες και έχουν ακοκκώδη σχήματα. Τα κύτταρα παράγουν μια λεπτή ηωσινοφιλική ζώνη που περιέχει μεγάλες ποσότητες κερατινών και απαντώνται κυρίως στις παλάμες και τα πέλματα, η οποία έχει κλινική σημασία σε αυτοφλεγμονώδεις ασθένειες. Τέλος, η κεράτινη στοιβάδα αντιστοιχεί στο εξώτερο στρώμα της επιδερμίδας,



το οποίο αποτελείται από 15 έως 20 στρώματα πεπλατυσμένων κυττάρων με πυκνή περιεκτικότητα σε κερατίνη, που ονομάζονται κερατινοκύτταρα. Τα κερατοκύτταρα είναι αδιάλυτα και η διαδικασία των περιβλημάτων των κερατινοποιημένων κυττάρων προσδιορίζεται από το μόριο involucrin. Στη διαδικασία κεράτισης, οι πολλαπλές γέφυρες που διασυνδέουν τη δομή προκαλούνται από την επιδερμική τρανσγλουταμινάση. Τα κερατοκύτταρα αντικαθίστανται από κύτταρα από το βασικό στρώμα και η διαδικασία επιδερμικής ανανέωσης διαρκεί περίπου 21 έως 28 ημέρες. Το τελευταίο στάδιο αυτής της διαδικασίας ονομάζεται απολέπιση, το οποίο περιλαμβάνει την αποικοδόμηση των ελασματωδών λιπιδίων στους διακυτταρικούς χώρους και η διαδικασία αυτή επιταχύνεται σε αυτοφλεγμονώδεις ασθένειες, όπως η Ψωρίαση.

Το δέρμα είναι ένα άλλο συστατικό του ιστού του δέρματος και βρίσκεται κάτω από την επιδερμίδα. Ο δερματικός ιστός κατανέμεται σε δύο περιοχές. η εσώτατη περιοχή ονομάζεται δικτυωτή περιοχή, η οποία φιλοξενεί παραρτήματα, όπως οι θύλακες των τριχών, ο ιδρώτας και οι σμηγματογόνοι αδένες. Η δικτυωτή ζώνη έχει κλινική σημασία σε μια σειρά αυτοάνοσων ασθενειών του δέρματος που επηρεάζουν την ικανότητα του ιδρώτα, όπως το Σκληρόδερμα. Η ανώτερη περιοχή του δέρματος ονομάζεται θηλώδες δέρμα και στην περιοχή αυτή τα αιμοφόρα αγγεία εμπλέκονται σε διαδικασίες επιφανειακής αγγειίτιδας σε ασθένειες όπως ο λύκος (53,34,35)

## **Η προέλευση του δέρματος**

Το δέρμα εμφανίζεται κατά τα πολύ πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στην πρώιμη γαστρίλα, το μεσοδερμικό μεταναστεύει και δημιουργεί το χόριο. Το μεσοδερμικό είναι επίσης απαραίτητο για τη διαφοροποίηση των επιδερμικών δομών, συμπεριλαμβανομένου του θυλακίου της τρίχας, και με τη σειρά του, το δέρμα είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της επιδερμίδας ενηλίκων. (111,112,113)

## 1.10. Αυτοανοσία

Οι πρόσφατες προσπάθειες επανεξέτασης της αυτοανοσίας λαμβάνουν υπόψη τα γονίδια και τα κύτταρα που εμπλέκονται σε ορισμένους τύπους αυτοανοσίας και άλλες ασθένειες που δεν είναι αυστηρά αυτοάνοσες αλλά αυτοφλεγμονώδεις. Αυτές οι προσπάθειες έχουν ενθαρρύνει την ανάπτυξη ενός συστήματος ταξινόμησης που προβλέπει πέντε τύπους ασθενειών ως εξής: 1) μονογονικές αυτοάνοσες ασθένειες, 2) πολυγονικές ασθένειες που εμφανίζουν εξέχουσα αυτοάνοση συνιστώσα, 3) μονογενείς αυτοφλεγμονώδεις ασθένειες, 4) πολυγενή νόσο και 5) ασθένειες μικτών προτύπων. Οι περισσότερες αυτοάνοσες δερματικές παθήσεις ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία, όπως στην περίπτωση της αυτοάνοσης φυσαλιδώδους νόσου (πεμφίγος και πεμφιγοειδής) και ένα παράδειγμα αυτοφλεγμονωδών δερματικών νόσων είναι η Ψωρίαση. Οι διαφορές μεταξύ αυτοανοσίας και αυτοφλεγμονής είναι οι εξής: η αυτοανοσία είναι μια αυτοκατευθυνόμενη φλεγμονή που προκαλείται από ανώμαλα κύτταρα και συμπεριφορές κυττάρων T και B που διαταράσσουν την ανοχή, με αποτέλεσμα μια προσαρμοστική ανοσοαπόκριση που παίζει κεντρικό ρόλο στη φαινοτυπική κλινική έκφραση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Σε έντονη αντίθεση, η αυτοφλεγμονή οδηγεί στην ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον ιστό μέσω της αλλαγής των καταρρακτών των κυτοκινών, οι οποίες προκαλούν φλεγμονή και είναι ανεξάρτητες από την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση.

Εκτός από την κατανόηση της κατάταξης αυτοανοσίας, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς ανοχής και τους λόγους για τους οποίους διαταράσσεται ο φυσιολογικός έλεγχος. Σε αυτή την εργασία, θα συζητήσουμε μια σειρά αυτοάνοσων ασθενειών που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα και τους βλεννογόνους, αυτές είναι : η Λεύκη, η Σκληροδερμία ή Σκληρόδερμα, η Ψωρίαση και η Ατοπική Δερματίτιδα ή Έκζεμα (114,115)

## 2. Κεφάλαιο: Λεύκη

### 2.1. Ορισμός και Περιγραφή της Λεύκης

Η Λεύκη είναι μια δερματική ασθένεια στην οποία τα κύτταρα παραγωγής χρωστικών ουσιών, που ονομάζονται μελανοκύτταρα, καταστρέφονται, με αποτέλεσμα την απώλεια μελάγχρωσης του δέρματος και την εμφάνιση λευκών κηλίδων στο δέρμα. Οι λευκές κηλίδες εμφανίζονται συνήθως στα χέρια, τα πόδια, τους βραχίονες, το πρόσωπο και τα χείλη, αλλά μπορούν επίσης να εμφανιστούν στο δέρμα γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα. Η ανάπτυξη των μαλλιών στις περιοχές που έχουν πληγεί από Λεύκη μπορεί επίσης να γίνει λευκή (1,4)

Η ταξινόμηση της νόσου βασίζεται στην κατανομή των βλαβών. Οι μονόπλευρες αποχρωματισμένες κηλίδες τμηματικά ή εστιακά θεωρούνται τοπική Λεύκη. Ο γενικευμένος τύπος της ασθένειας χαρακτηρίζεται ως ακρωτηριακό πρότυπο και προσβάλλει το πρόσωπο και τα άνω άκρα, η Λεύκη vulgaris με εκτεταμένες, συνήθως συμμετρικά κατανεμημένες αλλοιώσεις και η γενική Λεύκη με πλήρη ή σχεδόν πλήρη αποχρωματισμό του σώματος. Η Λεύκη του βλεννογόνου μπορεί να ταξινομηθεί ως εντοπισμένη σε μία επιφάνεια του βλεννογόνου ή ως γενικευμένος τύπος της νόσου σε περιπτώσεις όπου τυπικές αποχρωματισμένες κηλίδες εμφανίζονται σε περισσότερες από μία περιοχές του βλεννογόνου. Η ανάμικτη Λεύκη περιγράφεται ως συνύπαρξη τόσο τμηματικών όσο και μη τμηματικών διαταραχών. Εκτός από τους αναφερόμενους κλινικούς υποτύπους, η Λεύκη μπορεί σπανίως να εμφανίζεται σε ορισμένες κλινικές παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της πολύχρωμης Λεύκης, της Λεύκης ελάσσονος, της μπλε Λεύκης ή της φλεγμονώδους Λεύκης(2).

Η Λεύκη από μόνη της δεν είναι οδυνηρή, μπορεί να προκαλέσει συναισθηματική δυσφορία, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της φωτοπροστασίας του δέρματος, της υποβαθμισμένης δερματικής ανοσίας και της αισθητής μείωσης της ποιότητας ζωής, που συσχετίζεται άμεσα με την πρόωμη ηλικία εμφάνισης (συνήθως στις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής)(3).

Η πάθηση δεν είναι ούτε μεταδοτική, ούτε απειλητική για τη ζωή των ασθενών. Εμφανίζεται συνήθως πριν την ηλικία των 20 ετών, με την ίδια συχνότητα στους άντρες και τις γυναίκες, δείχνοντας ωστόσο μια προτίμηση στις πιο σκουρόχρωμες επιδερμίδες. Πλήττει το 0,5 με 1% του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλαδή περίπου 65 εκατομμύρια ανθρώπους(2).



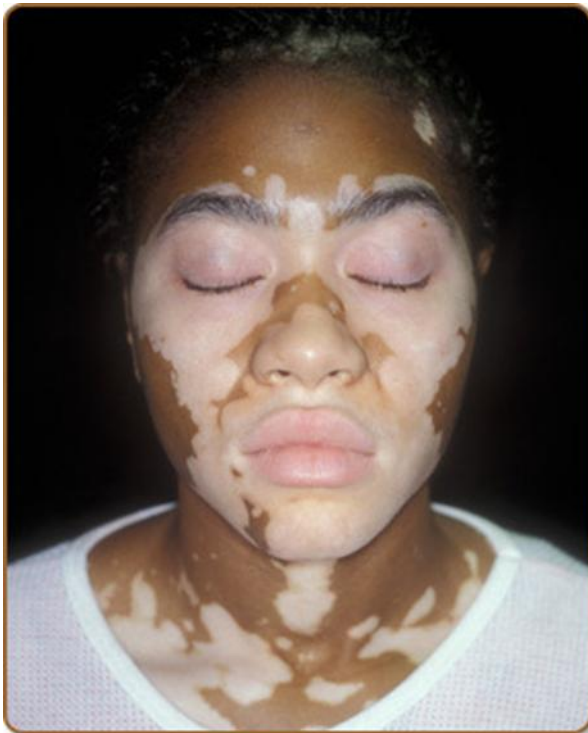
**Εικόνα2-1(Λεύκη στα χέρια)**

(Πηγή:Gawkrodger, DavidJ., etal. "Vitiligo: Concise Evidence Based Guidelines on Diagnosis and Management." *Postgrad Med J* 86 (2010))



**Εικόνα2-2(Λεύκη στην περιοχή του λαιμού)**

(Πηγή:Sharma CK, Sharma M, Prasad K. ‘‘Involvement of Different Genes Expressions during Immunological and Inflammatory Responses in Vitiligo.’’ 2017)



**Εικόνα2-3(Γενικευμένη Λεύκη στην περιοχή προσώπου και λαιμού)**

(Πηγή:Sharma CK, Sharma M, Prasad K. ‘‘Involvement of Different Genes Expressions during Immunological and Inflammatory Responses in Vitiligo.’’ 2017



**Εικόνα2-1(Λεύκηστοπρόσωπο)**

(Πηγή:Sharma CK, Sharma M, Prasad K. ‘‘Involvement of Different Genes Expressions during Immunological and Inflammatory Responses in Vitiligo.’’ 2017



**Εικόνα2-2(ΓενικευμένηΛεύκη)**

(Πηγή:Spritz RA ‘‘The genetics of generalized vitiligo. Curr Dir Autoimmun ‘‘ (2008))

## 2.2. Αιτιολογία της πάθησης

Η Λεύκη θεωρείται αυτό-άνοσο νόσημα που σημαίνει πως για άγνωστο λόγο ο οργανισμός καταστρέφει τα μελανοκύτταρα, με αποτέλεσμα να μην παράγεται μελανίνη και κάποια σημεία του δέρματος να εμφανίσουν λευκές κηλίδες(1,2). Η αιτία που προκαλεί την Λεύκη παραμένει άγνωστη.

Υπάρχουν ελαφρώς κατανοητοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που φαίνεται να αλληλεπιδρούν με γονίδια που προδιαθέτουν την Λεύκη. Υπάρχουν πολλές θεωρίες ως προς την προέλευση της Λεύκης. Μια κατάσταση που δεν διακρίνεται από τη Λεύκη

μπορεί να προκληθεί σε μερικά άτομα μετά από τοπική έκθεση σε συγκεκριμένες χημικές ουσίες που μοιάζουν με φαινόλη. Η Λεύκη δεν είναι μεταδοτική (8)

Ωστόσο πρόσφατες μελέτες έχουν αρχίσει να αποκαλύπτουν την παθοφυσιολογία της Λεύκης. Πιστεύεται ότι αυτό που υποκινεί την εμφάνιση της νόσου είναι οι αντιδράσεις του στρες στο δέρμα οι οποίες προκαλούν αυτοάνοση απάντηση σε άτομα με γενετική ευαισθησία στοχεύοντας τα μελανοκύτταρα που είναι γνωστό ότι έχουν κληρονομική ευαισθησία, προδιαθέτοντας τα άτομα να αναπτύξουν Λεύκη(8,9).

Η πιο σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου έχει γίνει σε τρία μέτωπα: χαρακτηρίζοντας τις αποκρίσεις του στρες που ενεργοποιούνται από τα ελαττώματα της Λεύκης, περιγράφοντας τα αυτοάνοσα συστατικά που προκαλούν εξέλιξη της νόσου και προσδιορίζοντας τα γονίδια ευαισθησίας.(7)

Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις η Λεύκη φαίνεται να εμφανίζεται σποραδικά, το 20% των προσβεβλημένων ατόμων φαίνεται ότι έχουν οικογενειακό ιστορικό αυτής της νόσου. Η φλεγμονώδης απόκριση στη Λεύκη θεωρείται ότι προκαλείται από τον πολυμορφισμό σε γονίδια. Αρκετές θεωρίες έχουν υποβληθεί για να εξηγήσουν την παθογένεση της Λεύκης όπως το μοντέλο αντιδραστικού είδους οξυγόνου, το Nrf2-αντιοξειδωτικό (ARE), η δραστηριότητα της τυροζινάσης, καθώς και βιοχημικές, μοριακές και κυτταρικές αλλοιώσεις μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Οι μελανοσωμικές πρωτεΐνες εμπλέκονται στην επεξεργασία του αντιγόνου. Τα αντιγόνα εκφράζονται στα Τ-κύτταρα με τη μορφή πεπτιδίων με μόρια HLA τάξης II. Τα Τ-κύτταρα ενεργοποιούνται σε απόκριση στην απόρριψη των συν-διεγερτικών μορίων όπως το LFA-3 καθώς και το ICAM-1. Επομένως, προκαλείται προσαρμοστική ανοσοαπόκριση και τα μελανοκύτταρα τελικά πεθαίνουν ή αρχίζουν να δυσλειτουργούν και ως αποτέλεσμα το δέρμα υφίσταται υπο-χρωματισμό. Το IFN-γ είναι γνωστό ότι είναι ένας αναστολέας μελανοκυττάρων παρακρινικής προέλευσης, ο οποίος είναι σαφές ότι εμπλέκεται στην πρόωμη εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου της Λεύκης. Η αύξηση των επιπέδων IFN-γ προκαλεί αυξημένη έκφραση του μορίου IOAM-1 στα μελανοκύτταρα, οπότε καθιερώνεται η καταστροφή των μελανοκυττάρων με τη μεσολάβηση κυτοκίνης. Κυρίως, οι μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα μελανοκύτταρα και η λειτουργικότητα των κερατινοκυττάρων μειώνουν τη δραστηριότητα της νόσου. Τέτοιοι μεσολαβητές περιλαμβάνουν το ET-1 καθώς και το



SCF, που αυξάνουν τον χρωματισμό ιδιαίτερα όταν ένας ασθενής υπόκειται σε θεραπεία με UVB. Με τη σάρωση του ROS και την ανίχνευση της υπερϊώδους ακτινοβολίας, η μελανίνη περιορίζει τη βλάβη που προκαλείται στα δερματικά κύτταρα με υπερϊώδη ακτινοβολία. Διάφορες ανοσολογικές αντιδράσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στη Λεύκη (9)

Η Λεύκη θεωρείται μια πολυπαραγοντική πολυγονιδιακή διαταραχή με σύνθετη παθογένεση. Η ακριβής αιτία πίσω από την καταστροφή των μελανοκυττάρων παραμένει άγνωστη. Τα επιδερμικά μελανοκύτταρα σχηματίζουν μια λειτουργική και δομική μονάδα με γειτονικά κερατινοκύτταρα. Τα κερατινοκύτταρα παράγουν ορισμένους παράγοντες ανάπτυξης που απαιτούνται για την ανάπτυξη μελανοκυττάρων και η βλάβη στα κερατινοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε παθητικό θάνατο μελανοκυττάρων με την ανάπτυξη Λεύκης. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την επιβεβαίωση του ρόλου της απόπτωσης στην παθογένεση της Λεύκης μελέτησε την έκφραση των κασπασών προσδιορίζοντας τη σχέση μεταξύ της δραστηριότητας της νόσου και της έκφρασης αυτών των αποπτωτικών δεικτών. Ελήφθησαν 20 βιοψίες δέρματος και πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημική χρώση για τις κασπάσες. Επιδείχτηκε η έκφραση αυτών των αποπτωτικών δεικτών εντός τόσο της επιδερμίδας όσο και των δερματικών λεμφοκυττάρων. Διαπιστώθηκε ότι η έκφραση των κασπασών-8, 9 & 3 ήταν υψηλότερη στην αποτιμημένη επιδερμίδα σε σύγκριση με την φυσιολογικά χρωματισμένη επιδερμίδα είτε από ασθενείς με Λεύκη είτε από φυσιολογικούς ασθενείς. Η πλειονότητα των αποπτωτικών κερατινοκυττάρων βρέθηκε στα βασικά και υπερβραστικά στρώματα της επιδερμίδας. Όσον αφορά τη δραστηριότητα της νόσου, η έκφραση αυτών των αποπτωτικών δεικτών ήταν σημαντικά υψηλότερη σε περιπτώσεις με ενεργή νόσο σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονταν σε σταθερά επίπεδα της ασθένειας. Επίσης, αυτοί οι αποπτωτικοί δείκτες εκφράστηκαν στα δερματικά λεμφοκύτταρα. Συμπερασματικά, η Λεύκη δεν είναι ασθένεια που περιορίζεται στον θάνατο των μελανοκυττάρων. Η απόπτωση των κερατινοκυττάρων εμφανίζεται επίσης και μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου (25)

## 2.3. Θεραπεία

Οι περισσότερες συμβατικές θεραπείες Λεύκης συνδυάζουν την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (UVA) με τοπικά φάρμακα που ονομάζονται ψωραλίνες. Που χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη θεραπεία της Ψωρίασης. Τα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας είναι γενικά αρκετά καλά. Μια άλλη επιλογή είναι τα τοπικά κορτικοστεροειδή, τα οποία μπορεί να είναι τα καλύτερα για την τοπική Λεύκη (10) Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εξεταστούν χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης του δέρματος και της μεταμόσχευσης μελανοκυττάρων, αν και αυτές οι προσεγγίσεις είναι ακόμη πειραματικές.

### 2.3.1. Φυσικές Θεραπείες

Οι περισσότερες φυσικές θεραπείες για την Λεύκη χρησιμοποιούν επίσης έκθεση σε UVA ακτινοβολία ή φυσικό ηλιακό φως σε συνδυασμό με μια στοματική ή τοπική θεραπεία.

Η κεχλίνη ή αλλιώς Khellin, είναι ένα εκχύλισμα από τον καρπό της μεσογειακής φυτικής khella (Ammi visnaga), το οποίο είναι στενά συνδεδεμένο με την τοπική μεθοξασίνη που περιέχει το φάρμακο της ψωραλίνης. Και οι δύο θεραπείες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την UVA ακτινοβολία για την θεραπεία και ύφεση της νόσου της Λεύκης.

Μια διπλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 60 ατόμων έδειξε ότι ο συνδυασμός στοματικής κεχλίνης και της φυσικής έκθεσης στον ήλιο προκάλεσε επαναχρωματισμό στο 76,6% των ανθρώπων της ομάδας θεραπείας, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση στην ομάδα ελέγχου που λάμβανε ηλιακή ακτινοβολία μαζί με το εικονικό φάρμακο. Μια μετέπειτα ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 36 ατόμων διαπίστωσε ότι ένα τοπικό πήγμα κεχλίνης σε συνδυασμό με UVA ακτινοβολία προκάλεσε επαναχρωματισμό στο 86,1% των περιπτώσεων που αντιμετωπίστηκαν, έναντι 66,6% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (11) Μια συνιστώμενη από το στόματος δόση κεχλίνης είναι 100 mg ημερησίως.

Η κεχλίνη δεν έχει αναφερθείσες παρενέργειες όταν χρησιμοποιείται τοπικά. Οι στοματικές δόσεις, ωστόσο, έχουν προκαλέσει διάφορες παρενέργειες που κυμαίνονται από ναυτία και έμετο έως φλεγμονή του ήπατος (12)

Άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι η στοματική χορήγηση L-φαινυλαλανίνης, το οποίο είναι ένα φυσικό αμινοξύ, μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για τη θεραπεία της Λεύκης, κυρίως όταν συνδυάζεται με ηλιακό φως ή ελεγχόμενο υπεριώδες φως (13,14,15,16).

## 2.4. Ψυχολογία και Λεύκη

Η σύνδεση μυαλού-δέρματος έχει μελετηθεί από τον δέκατο ένατο αιώνα. Τα τελευταία 40 χρόνια έχουν θέσει την ανάπτυξη νέων ερευνητικών πεδίων που επέτρεψαν τη διευκρίνιση του τρόπου αλληλεπίδρασης αυτών των δύο διαστάσεων. Οι ασθένειες που αφορούν το δέρμα και το νου αποτελούν το πεδίο της ψυχοθεραπείας και απαιτούν την συμμετοχή των ειδικών της δερματολογίας, της ψυχιατρικής και της ψυχολογίας, καθώς το δέρμα, το νευρικό σύστημα και το μυαλό επηρεάζονται ταυτόχρονα. Έρευνες έχουν αποδείξει την ανάγκη ενσωμάτωσης αυτών των τριών ειδικοτήτων για την ολοκληρωμένη και σωστή θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από την νόσο της Λεύκης καθώς και άλλων δερματικών, αυτοάνοσων και μη ασθενειών (42)

Η θεραπεία για τη Λεύκη ενσωματώνει ποικίλες προσεγγίσεις σχετικά με την αντιμετώπιση των σταδιακών αιτιών του αποχρωματισμού του δέρματος που εμφανίζεται στην Λεύκη. Οι περισσότερες από αυτές τις θεραπείες επικεντρώνονται στην ελαχιστοποίηση των προφανών επιδράσεων της Λεύκης στην εμφάνιση των ασθενών.

## 2.5. Συμβατικές Θεραπείες

Η συμβατική ιατρική προσφέρει επίσης πολλές τεχνικές που βοηθούν στην επαναφορά της χρωστικής στο δέρμα. Μερικές από τις πιο συχνές θεραπείες της Λεύκης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: (62)

- **Φωτοθεραπεία.** Αυτή η διαδικασία βοηθάει στην απογύμνωση του τόνου του δέρματος εκθέτοντας το δέρμα σε φως UVB, προκαλώντας την παραγωγή χρωστικών ουσιών στο δέρμα.

Αυτό, ωστόσο, δεν εμποδίζει την εμφάνιση άλλων λευκών κυλίδων στο δέρμα ή την επαναχρωματισμένη περιοχή από το να χάσει ξανά τη χρωστική ουσία σε βάθος χρόνου. Ορισμένες πιθανές παρενέργειες ωστόσο αυτής της τεχνικής περιλαμβάνουν τον υπερχρωματισμό στις γύρω περιοχές, σοβαρά εγκαύματα από τον ήλιο και φλύκταινες.

Ένας άλλος τύπος θεραπείας είναι ο συνδυασμός ψωραλίνης και υπεριώδους Α (PUVA) ακτινοβολίας. Αυτό γίνεται με την εφαρμογή ψωραλίνης στο δέρμα, ενός φαρμακευτικού μορίου που προέρχεται από φυτικές χημικές ουσίες, και με την έκθεση σε UVA. Ενώ όμως έχει αναγνωριστεί ως μία από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τη Λεύκη, παρατηρήθηκε επίσης ότι οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καταρράκτη και καρκίνου του δέρματος μακροπρόθεσμα (64)

- **Αποχρωματισμός.** Αυτή η τεχνική συνήθως συνταγογραφείται σε ασθενείς με γενικευμένη Λεύκη. Η διαδικασία συνεπάγεται την απομάκρυνση τυχόν εναπομείναντων μελανοκυττάρων για εξισορρόπηση του χρώματος του δέρματος του ασθενούς με Λεύκη με την εφαρμογή μονοβενζυλαιθέρα υδροκινόνης στο υπόλοιπο δέρμα που έχει χρωματιστεί. Αλλά λόγω της απομάκρυνσης της υπόλοιπης χρωστικής ουσίας, ο ασθενής θα έχει πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία στο φως του ήλιου και θα χρειαστεί να πάρει επιπλέον φροντίδα για το υπόλοιπο της ζωής του (64)

- **Χειρουργική επέμβαση.** Αυτή είναι συχνά η τελευταία επιλογή για τους ασθενείς με Λεύκη όταν αποτύχουν οι συμβατικές θεραπείες. Αυτό γίνεται σε ανθρώπους που είχαν σταθερή Λεύκη για μερικά χρόνια. Η μεταμόσχευση δέρματος ή η κυτταρική μεταμόσχευση είναι η πιο κοινή χειρουργική τεχνική. Αυτό γίνεται με το μόσχευμα υγιούς δέρματος πάνω στα λευκά έμπλαστρα για την επανεισαγωγή των μελανοκυττάρων στις αποχρωματισμένες περιοχές (63)

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι συμβατικές θεραπείες για την Λεύκη μπορεί να οδηγήσουν σε πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο ζωής και την υγεία του δέρματος. Οι περισσότερες από τις επεξεργασίες που περιέχουν χημικές ουσίες οδηγούν τελικά σε ατροφία του δέρματος και σταδιακή επιδείνωση του επεξεργασμένου δέρματος. Έτσι, θα πρέπει πρώτα να εξετάσουν τα φυσικά φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτής της πάθησης.

## 2.6. Φυσικές και ολιστικές θεραπείες για τη Λεύκη

Ο ασφαλέστερος τρόπος αντιμετώπισης της Λεύκης είναι η χρήση φυσικών και ολιστικών τεχνικών, οι οποίες θα διασφαλίζουν την ασφάλεια των ασθενών από σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία τους. Ορισμένες από αυτές τις φυσικές τεχνικές περιλαμβάνουν τη χρήση των ακόλουθων βοτάνων: (65)

- **Ginkgo biloba.** Έχει αντιφλεγμονώδεις, ανοσοδιαμορφωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Βοηθά επίσης στη μείωση του οξειδωτικού στρες, που είναι ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της Λεύκης. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι η κατάποση αυτού του βοτάνου βοήθησε τους ασθενείς να επιβραδύνουν την εξάπλωση της Λεύκης ή ακόμα και να εμποδίσουν την εξέλιξή της (24)
- **Σπόροι Ψωλαλέων.** Αυτοί οι σπόροι είναι μια από τις πιο χρησιμοποιημένες και γνωστές φυσικές θεραπείες για τη Λεύκη, λόγω της ικανότητάς τους να μιμούνται την επίδραση του ήλιου στο δέρμα, προάγοντας μελανοκύτταρα να παράγουν περισσότερη μελανίνη όπου εφαρμόζεται. Αυτό χρησιμοποιείται συχνά με σπόρους tamarind και εφαρμόζεται τοπικά σε έμπλαστρα στις περιοχές που έχουν πληγεί από Λεύκη.
- **Φύλλα βασιλικού και χυμός ασβέστη.** Τα δύο αυτά συστατικά χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στην παραγωγή μελανίνης. Η θεραπεία συνιστάται τρεις φορές την ημέρα για περίπου έξι μήνες.

Πριν από τη χρήση αυτών των φυσικών θεραπειών για την Λεύκη, είναι καλύτερη συμβολή ενός επαγγελματία υγείας για τη σωστή δοσολογία και σωστή εφαρμογή των θεραπειών. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η χρήση αυτών των βοτάνων δείχνει διαφορετική αποτελεσματικότητα σε κάθε άτομο. Για τις ασθενείς με Λεύκη που είναι έγκυες ή θηλάζουν, συνιστάται να συμβουλευτούν έναν γιατρό σχετικά με τις ασφαλέστερες μεθόδους θεραπείας.

## 2.7. Διατροφική Αντιμετώπιση

Η Λεύκη επηρεάζει εξίσου τους άνδρες και τις γυναίκες και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα συμπληρώματα φυσικών αντιοξειδωτικών βελτίωσαν τα συμπτώματα της Λεύκης εμφανίζοντας ορατό επαναχρωματισμό, στις περιοχές που είχαν πληγεί από την νόσο.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι ικανές να λευκάνουν περιοχές με μελανίνη και να καταστρέψουν τη μεμβράνη μέσω αντιδράσεων υπεροξειδωσής των λιπιδίων. Η χρήση αντιοξειδωτικών αναστέλλει αυτές τις επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας και τα αντιοξειδωτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο βελτίωσης της φωτοχημειοθεραπείας με ψωραλένια. Το δέρμα αποτελείται από τρία στρώματα: την επιδερμίδα (εξωτερικό στρώμα), το χόριο (μεσαίο στρώμα) και το υποδόριο (εσωτερικό στρώμα). Οι πολυφαινόλες πράσινου τσαγιού δεν απορροφώνται πέρα από την επιδερμίδα, επομένως οποιαδήποτε οφέλη περιορίζονται στο εξωτερικό αυτό στρώμα του δέρματος. Ωστόσο, τα οφέλη φαίνεται να είναι σημαντικά. Τα κύτταρα στην επιδερμίδα βρίσκονται σε συνεχή κατάσταση ανανέωσης. Τα νεοσυσταθέντα κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα, είναι αδιαφοροποίητα αλλά διαχωρίζονται γρήγορα και αρχίζουν να διαφοροποιούνται κατά το πέρασμα τους από την επιδερμίδα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας μετανάστευσης και διαφοροποίησης, τα κύτταρα είναι πολύ δραστικά δαπανώντας και καταναλώνοντας τεράστιες ποσότητες ενέργειας. Σε ασθενείς με Λεύκη μειώθηκαν τα επιδερμικά επίπεδα ουμικινόλης και βιταμίνης E. Μια ανισορροπία της ενδοκυτταρικής οξειδοαναγωγικής κατάστασης και μια σημαντική μείωση των ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών παρατηρήθηκαν στην επιδερμίδα των ασθενών με Λεύκη αντιπροσωπεύοντας αύξηση του οξειδωτικού στρες που οδηγεί σε τραυματισμό των επιδερμικών κυττάρων. Η κλασική θεραπεία PUVA οδηγεί στην εξάντληση των επιπέδων γλουταθεινώνης της υπεροξειδάσης (GSH) στο δέρμα. Η μειωμένη GSH σχετίζεται με ισχυρές μειώσεις της δραστηριότητας της υδροξυλάσης της τυροσίνης και της παραγωγής μελανίνης στο δέρμα. Τόσο η α-τοκοφερόλη όσο και η ανεπάρκεια της GSH ενισχύουν την ευαισθησία των κυττάρων.

Ωστόσο, τα επίπεδα της βιταμίνης A, C E, της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της GSH, της υπεροξειδάσης της GSH, των λιποπεροξειδίων και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων

των φωσφολιπιδίων στο αίμα σε ασθενείς με Λεύκη, δεν διαφέρουν σημαντικά από εκείνα στους υγιείς ενήλικες (21)

Οι διατροφικές ανεπάρκειες, τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους αλλοιώνουν τη μελανίνη. Οι ανεπάρκειες του χαλκού και του ψευδαργύρου φαίνεται ότι προκαλούν αποχρωματισμό σε διάφορα ζώα. Στους ανθρώπους ο αποχρωματισμός του δέρματος και των τριχών οφείλεται στην έλλειψη χαλκού. Ο αποχρωματισμός που προκαλείται από την υπερβολική πρόσληψη μολυβδαινίου σχετίζεται με τις μειωμένες αποθήκες χαλκού στο ήπαρ. Ο χαλκός φαίνεται να έχει πρωταρχική σημασία επειδή η τυροσινάση είναι ένα απαραίτητο ένζυμο για τον χαλκό (21)

Η ανισορροπία στο αντιοξειδωτικό σύστημα και η βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες συμβάλουν στον εκφυλισμό των μελανοκυττάρων. Επομένως για να επιτευχθεί ένας εμφανής επαναχρωματισμός πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη σημασία στα αντιοξειδωτικά καθώς συμβάλουν στην θεραπεία της Λεύκης.

Τα ευρήματα μιας σειράς μελετών υποδεικνύουν ότι τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών παρουσιάζουν σημαντικά οφέλη στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας της Λεύκης.

## **2.8. Άλλες προτεινόμενες φυσικές θεραπείες για τη Λεύκη**

Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία ότι τα άτομα με Λεύκη έχουν χαμηλότερα από τα μέσα επίπεδα τόσο της βιταμίνης B12 όσο και του φυλλικού οξέος (17) Επιπλέον, υπάρχει ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα εμφάνισης λεύκωσης σε άτομα με κακοήγη αναιμία, κατάσταση στην οποία απορροφάται ελάχιστα η βιταμίνη B12. Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες δεν αποδεικνύουν ότι η λήψη επιπλέον βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος θα βοηθήσει. Επιπλέον, μια πολύ μεγαλύτερη μελέτη δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ Λεύκης και χαμηλών επιπέδων βιταμινών (18) Μία ανεξέλεγκτη μελέτη υποδηλώνει ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος μπορεί να βελτιώσουν τη χρώση της Λεύκης, αλλά λόγω της κακής σχεδιάσής της τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι είναι ελάχιστη (17,19)

Το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) είναι καλύτερο γνωστό ως δραστικό συστατικό στην αντηλιακή προστασία. Με βάση μια μελέτη, η στοματική PABA έχει προταθεί ως θεραπεία της Λεύκης. Ειρωνικά, μια άλλη μελέτη δείχνει ότι οι υψηλές δόσεις PABA από το στόμα μπορεί να προκαλέσουν Λεύκη (20,22)

Νέα έρευνα δείχνει ότι η βιταμίνη D ωφελεί το ανοσοποιητικό σύστημα με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να προκαλέσει ανανέωση της χρωματισμού του δέρματος.

Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Dermato Endocrinology*. Ήταν μια μικρή μελέτη όπου 16 ασθενείς με Λεύκη έλαβαν βιταμίνη D3 σε δόση 35.000 IU μία φορά την ημέρα για έξι μήνες. Όλοι οι ασθενείς είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα στην αρχή της μελέτης. Μέχρι το τέλος, 14 από τους 16 ασθενείς με Λεύκη παρουσίασαν 25 έως 75% επαναχρωματισμό του δέρματός τους. Αυτό είναι ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα (55)

Στη Λεύκη το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα κύτταρα που παράγουν μελανίνη στο δέρμα. Αυτό σημαίνει ότι δεν μπορεί να παραχθεί αρκετή μελανίνη και κατά συνέπεια λευκές κιλίδες σχηματίζονται στο δέρμα. Ένας υψηλός αριθμός ασθενών με αυτοάνοση ασθένεια φαίνεται να έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Ακόμη χειρότερα, πολλοί από αυτούς έχουν αντίσταση στη βιταμίνη D. Αυτή είναι μια γενετική κατάσταση που σχετίζεται με το μεταβολισμό της βιταμίνης D στο σώμα. Αυτό σημαίνει ότι αυτοί οι άνθρωποι χρειάζονται μια πολύ υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D για να επωφεληθούν.

Η βιταμίνη D έχει πολύ μεγάλο όφελος για το ανοσοποιητικό σύστημα. Στην πραγματικότητα ρυθμίζει περίπου 1000 γονίδια στο σώμα, πολλά από τα οποία εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία. Βοηθάει στη μείωση της υπερβολικής φλεγμονής στο σώμα και μπορεί να μειώσει την παραγωγή αντισωμάτων.

Κάθε άνθρωπος πρέπει να κάνει έλεγχο της βιταμίνης D, με μια απλή εξέταση αίματος. Η διόρθωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι πολύ σημαντική για την θεραπεία όλων των αυτοάνοσων νοσημάτων. (56,57)

Μια ανασκόπηση αποκαλύπτει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει ταυτοποιηθεί σε πολλές καταστάσεις, όπως η πρόωρη γέννηση, η Λεύκη, η παχυσαρκία και η προχωρημένη ηλικία. Η βιταμίνη D αυξάνει την μελανογένεση και την περιεκτικότητα τυροσινάσης σε καλλιεργημένα ανθρώπινα μελανοκύτταρα με την αντιοξειδωτική δράση της. Ακόμη ένα



χαρακτηριστικό της είναι ότι ρυθμίζει τον μεταβολισμό ασβεστίου, ελέγχει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων και προάγει τριανοσορυθμιστικές δραστηριότητες. Η τοπική εφαρμογή της βιταμίνης D φάνηκε ότι αύξησε τον αριθμό των μελανοκυττάρων που είναι θετικά σε L-3,4-διυδροξυφαινυλαλανίνη. Η βιταμίνη D μειώνει την έκφραση διαφόρων κυτοκινών που προκαλούν Λεύκη. Συμπερασματικά, η εφαρμογή της βιταμίνης D μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της καταστροφής μελανοκυττάρων στην Λεύκη και σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. (54)

Η βιταμίνη D, η οποία είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη που λαμβάνεται από τον άνθρωπο μέσω διατροφής, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους δερματολόγους, επειδή συντίθεται στο δέρμα με υπεριώδες φως. Έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της Ψωρίασης, της Λεύκης και άλλων δερματικών παθήσεων για πολλά χρόνια. Η δραστική μορφή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 της βιταμίνης D, έχει πολλά οφέλη για την υγεία.

Η βιταμίνη D έχει έναν πυρηνικό υποδοχέα που ονομάζεται υποδοχέας βιταμίνης D (VDR). Οι υποδοχείς της βιταμίνης D είναι παρόντες στα κύτταρα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών και επίσης στα κερατινοκύτταρα, τα μελανοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του δέρματος. Οι πολυμορφισμοί στο VDR συσχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (58)

Η βιταμίνη D ασκεί σημαντική επίδραση στα μελανοκύτταρα και στα κερατινοκύτταρα μέσω διαφόρων μηχανισμών. Οι μελέτες in vitro έδειξαν ότι η βιταμίνη D3 συνδέεται με την αύξηση της δραστηριότητας της τυροσινάσης και της μελανογένεσης, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην επαναχρωματισμό της επιδερμίδας. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η βιταμίνη D ασκεί ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα αναστέλλοντας την έκφραση των ιντερλευκίνης (IL) -6, IL-8, παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) -α και TNF-γ. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η δραστική μορφή της βιταμίνης D μειώνει την αποπτωτική δράση που προκαλείται από την UVB ακτινοβολία στα μελανοκύτταρα (59,60)

Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να οριοθετηθεί η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της Λεύκης, για να αξιολογηθεί εάν ένα χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D στον ορό είναι αιτιολογικός παράγοντας στη Λεύκη και για να εξακριβωθεί εάν τα συμπληρώματα

βιταμίνης D είναι χρήσιμα τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία της Λεύκης (60)

## 2.9. Συσχετιζόμενες ασθένειες

Η παθογένεση της Λεύκης παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που εξηγούν την παθογένεση της Λεύκης, με όλες τις γενετικές, αυτοάνοσες, αυτοκυτταροτοξικές και νευρογενείς αιτίες. Η αυτοάνοση θεωρία είναι η καλύτερα υποστηριζόμενη, επειδή η Λεύκη μπορεί να συσχετιστεί με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως η κακοήθης αναιμία, ο υπερθυρεοειδισμός, η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto, η ατοπική αλωπεκία και η αδρενοκορτικοποίηση. Επιπλέον, ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει υψηλή συχνότητα κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων ειδικά για μελανοκυτταρικά αντιγόνα σε αλλοιώσεις στην Λεύκη, γεγονός που υποδηλώνει την άμεση επίθεση T-λεμφοκυττάρων.

Η συχνότητα εμφάνισης της Λεύκης σε άτομα με φυλετική χρώση του δέρματος είναι υψηλότερη και ο κοινωνικός αντίκτυπος είναι μεγαλύτερος (43,45). Περίπου 6% έως 38% των ασθενών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό που υποδηλώνει κληρονομικό παράγοντα. Η Λεύκη μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο, στο 50% των περιπτώσεων αναπτύσσεται πριν από την ηλικία των 20 ετών (44). Οι κηλίδες στην Λεύκη εμφανίζονται ιδιαίτερα σε περιοχές που είναι κανονικά υπερ χρωματισμένο το δέρμα και σε περιοχές που υποβάλλονται σε επανειλημμένα τραύμα και τριβή. Η κατανομή των βλαβών είναι συνήθως συμμετρική, αν και μερικές φορές είναι μονομερής και έχει δερματομική διάταξη (45). Η Λεύκη είναι μια πολυπαραγοντική διαταραχή στην οποία πολλαπλά γονίδια συμβάλλουν στην έκφραση του φαινοτύπου (46) Η αυτοάνοση θεωρία προτείνει μεταβολή στην χυμική και κυτταρική ανοσία στην καταστροφή των μελανοκυττάρων. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ ανοσολογικών διαταραχών. Αναφέρεται πως η συνύπαρξη τριών ή περισσότερων αυτοάνοσων νοσημάτων, ένα εκ των οποίων είναι μια δερματολογική αυτοάνοση ασθένεια, όπως η Λεύκη η Ψωρίαση ή η σκληροδερμία είναι πολύ συχνή. (47,48,49)

Οι διαταραχές, ιδιαίτερα η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η νόσος του Graves, αλλά και άλλες ενδοκρινοπάθειες, όπως η νόσος του Addison, ο σακχαρώδης διαβήτης, ηγυροειδής αλωπεκία, η κακοήθης αναιμία, η ασθένεια του φλεγμονώδους εντέρου, και η Ψωρίαση συνδέονται με την Λεύκη (50).

Σε αυτή τη μελέτη έχειαξιολογηθεί η συσχέτιση της Λεύκης με έξι άλλες αυτοάνοσες διαταραχές και πιο συγκεκριμένα με τηνγυροειδή αλωπεκία, τον σακχαρώδη διαβήτη, τις διαταραχές του θυρεοειδούς, την νόσο του Addison, την ρευματοειδή αρθρίτιδα και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο (32,52)

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, η Λεύκη συνδέεται μερικές φορές με κακοήθη αναιμία. Η κακοήθης αναιμία συνδέεται συχνά με χαμηλά επίπεδα γαστρικού οξέος του στομάχου, μια κατάσταση που ονομάζεται achlorhydria. Για το λόγο αυτό, μερικοί γιατροί που ειδικεύονται στη φυσική ιατρική συστήνουν συμπληρωματικό υδροχλωρικό οξύ (HCl, συχνά με τη μορφή υδροχλωρικής βεταΐνης) (23,51)

Όπως προτείνεται για άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, η ευαισθησία κατά της Λεύκης μπορεί να περιλαμβάνει τόσο γονίδια ειδικά για το όργανο-στόχο όσο και γονίδια ανοσοαπόκρισης (27). Η αυτοάνοση θεωρία προτείνει αλλοίωση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας και καταστροφή των μελανοκυττάρων (26)(28).

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της Λεύκης σε γυναίκες συμβαδίζει με πολλές μελέτες (29). Βρήκαμε τη συχνότητα συνύπαρξης άλλων των αυτοάνοσων διαταραχών σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με Λεύκη συγκριτικά με τηνομάδα ελέγχου στη μελέτη. Η συχνότητα σύνδεσης ήταν 20% στους ασθενείς με Λεύκη σε σύγκριση με το6% της ομάδας ελέγχου. Η συσχέτιση ήταν υψηλότερη με διαταραχές του θυρεοειδούς (8%). Αυτή η σχέση ήταν περισσότερο συνδεδεμένη με τον υπερθυρεοειδισμό. Η σχέση μεταξύ Λεύκης και αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (ασθένεια Hashimoto) είναι τεκμηριωμένη σε ενήλικες και παιδιά (30). Η συσχέτιση που εντοπίστηκε με διαταραχές του θυρεοειδούς ήταν μικρότερη στη μελέτη μας σε σύγκριση με άλλη μελέτη στην οποία ο συσχετισμός με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σε ενήλικες ήταν περίπου 30%, μεταξύ των ασθενών με Λεύκη(31). Οι άλλες αυτοάνοσες διαταραχές που σχετίζονται με τη Λεύκη είναι η αλωπεκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Αυτά τα ευρήματα είναι παρόμοια με ορισμένες παρόμοιες μελέτες που ανέλυναν τη σχέση μεταξύ Λεύκης και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών (32). Αυτές οι ενώσεις είναι ενδεικτικές του γεγονότος ότι

η Λεύκη μοιράζεται έναν κοινό γενετικό αιτιολογικό δεσμό με αυτές τις αυτοάνοσες διαταραχές. Το ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκεται αναμφισβήτητα στην παθογένεση, όπως αποδεικνύεται από την αποτελεσματικότητα των ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, όπως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης στη θεραπεία της Λεύκης(33).

Υπάρχει συνύπαρξη της Λεύκης με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές και έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Οι ασθενείς με Λεύκη πρέπει να ελέγχονται για συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων διαταραχών, ιδίως τις διαταραχές του θυρεοειδούς (53,34,35)

## 2.10. Ποιότητα ζωής

Η Λεύκη είναι μια διαταραχή του δέρματος με πολλούς παράγοντες. Πρόσφατα, η σημασία των συναισθηματικών και ψυχολογικών προβλημάτων προτείνεται στην εμφάνιση, πρόοδο, υποτροπή και ύφεση της Λεύκης. Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι οποίες αξιολογούν την ποιότητα ζωής των ασθενών με Λεύκη (36)

Το VitiQoL είναι ένας έγκυρος δείκτης στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με Λεύκη και έχει μια σωστή σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου. Η εστίαση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς είναι σημαντική στη διαχείριση των ασθενών με Λεύκη. Οι σχετικές διαβουλεύσεις και οι θεραπείες που βασίζονται σε μια ομάδα υποστήριξης είναι επίσης σημαντικά όπλα κατά την προσέγγιση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με Λεύκη (36)

Οι χρόνιες παθήσεις του δέρματος έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς σε πολλαπλές διαστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του ψυχοκοινωνικού τομέα. Ο ψυχοκοινωνικός παράγοντας ορίζεται ως η αλληλεξάρτηση των κοινωνικών παραγόντων με τις σκέψεις και τη συμπεριφορά ενός ατόμου. Η αξιολόγηση των ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων μιας δερματικής νόσου σε έναν ασθενή μπορεί να βοηθήσει τους θεραπευτικούς στόχους των δερματολόγων. Για να αξιολογηθούν οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις των δερματικών νόσων, διεξήχθη μια ανασκόπηση βιβλιογραφίας σε τρεις

περιστάσεις νόσων του δέρματος με περιστατικά σε διάφορα στάδια της ζωής τους, αυτές ήταν: η ακμή, η Λεύκη και η Ψωρίαση (37)

Το άγχος και η κατάθλιψη επηρεάζουν όχι μόνο τους ασθενείς με δερματικά νοσήματα αλλά και τους ανθρώπους του περιβάλλοντός τους. Το 88% των ανθρώπων αυτών φαίνεται να είχε κακή ποιότητα ζωής. Αν και οι τρεις δερματικές παθήσεις φαίνεται να οδηγούν σε αύξηση του άγχους και της κατάθλιψης στους πληθυσμούς των ασθενών τους, η ψυχοκοινωνική εστίαση ποικίλει ελαφρά για κάθε ασθένεια. Συνολικά, η ακμή, η Λεύκη και η Ψωρίαση μπορεί να έχουν αρνητικό ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης της ζωής (37)

Λεύκη και ακμή vulgaris, που συνήθως επηρεάζουν το πρόσωπο, έχουν σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις και βλάπτουν την ποιότητα ζωής των προσβεβλημένων ατόμων. Λόγω των αρνητικών επιπτώσεών τους στη εμφάνιση, οι συνθήκες αυτές μπορούν να λειτουργήσουν ως δυνητικό εμπόδιο στις κοινωνικές σχέσεις και να προκαλέσουν κοινωνική ανησυχία.

Τα επίπεδα κοινωνικής ανησυχίας, και κατάθλιψης των ασθενών με Λεύκη και ακμή ήταν σημαντικά υψηλότερα από τους υγιείς μάρτυρες ( $p < 0,05$ ). Η ποιότητα ζωής μειώθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ βαθμολογίας ψυχιατρικής κλίμακας και σοβαρότητας νόσου. Η ποιότητα ζωής συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα κοινωνικής ανησυχίας και κατάθλιψης και στις δύο ομάδες ασθενών (38)

Οι ασθενείς με Λεύκη και ακμή έχουν υψηλότερα επίπεδα κοινωνικού άγχους, και κατάθλιψης σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Θεωρώντας ότι η αυξημένη ψυχοκοινωνική νοσηρότητα ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη σοβαρότητα της νόσου συσχετίστηκε με την εξασθένηση της ποιότητας ζωής, η αξιολόγηση της ψυχοκοινωνικής νοσηρότητας, ιδιαίτερα του κοινωνικού άγχους, μπορεί να είναι πολύτιμη σε όλους τους ασθενείς με Λεύκη και ακμή (38)(39)

Συζητείται επίσης σχέση μεταξύ ψυχολογικών παραγόντων και ψυχιατρικών διαταραχών σε ασθενείς με δερματικές παθήσεις. Από την μια μεριά, οι ψυχολογικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν τη δημιουργία και την επιδείνωση των δερματικών διαταραχών (κνίδωση, ατοπική δερματίτιδα, Λεύκη), από την άλλη, οι ψυχολογικές διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε ορισμένες δερματικές παθήσεις (Ψωρίαση, ατοπική

δερματίτιδα). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ποιότητα ζωής εκτιμάται ως κακή από ασθενείς με δερματικά προβλήματα. Η ψυχοδερματολογία χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη σχέση μεταξύ δερματικών παθήσεων και ψυχικών διαταραχών:

1) ψυχοφυσιολογικές διαταραχές που προκαλούνται από δερματικές παθήσεις που προκαλούν διαφορετικές συναισθηματικές καταστάσεις (άγχος), αλλά όχι άμεσα συνδυσασμένες με ψυχικές διαταραχές (Ψωρίαση, έκζεμα).

2) πρωτογενείς ψυχιατρικές διαταραχές που ευθύνονται για αυτο-επαγόμενες δερματικές διαταραχές (τρικλοθυλομανία).

3) δευτερογενείς ψυχιατρικές διαταραχές που προκαλούνται από την παραμόρφωση του δέρματος (ιχθύωση, ακμή conglobata, Λεύκη), που μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις φόβου, κατάθλιψης ή σκέψεων αυτοκτονίας (40,41)

## 2.11. Επιπολασμός

Η Λεύκη εμφανίζεται με συχνότητα 0,1-2,0% σε διάφορους πληθυσμούς. Εξετάσαμε 2624 αιμοληψίες σε άτομα με Λεύκη από τη Βόρεια Αμερική και το Ηνωμένο Βασίλειο σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, την οικογενειακή συμμετοχή και τη συσχέτιση με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Περισσότερο από το 83% των ασθενών ήταν καυκάσιοι και η συχνότητα εμφάνισης της Λεύκης ήταν σχεδόν ίση σε άνδρες και γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης της Λεύκης στα αδέρφια ήταν 6,1%, υποδηλώνοντας ένα σημαντικό γενετικό συστατικό στην παθογένεια της ασθένειας. Ωστόσο, η αντιστοιχία της Λεύκης σε μονοζυγωτικά δίδυμα ήταν μόνο 23%, γεγονός που δείχνει ότι ένα μη γενετικό συστατικό παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Η συχνότητα συνύπαρξης έξι αυτοάνοσων διαταραχών ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με Λεύκη και τους συγγενείς πρώτου βαθμού: η αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς (ιδιαίτερα ο υποθυρεοειδισμός), η κακοήθης αναιμία, η νόσος του Addison, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και πιθανώς η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Οι ενώσεις αυτές υποδεικνύουν ότι η Λεύκη έχει κοινές γενετικές αιτιολογικές σχέσεις με αυτές τις αυτοάνοσες διαταραχές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η γονιδιωματική ανάλυση των οικογενειών με

γενικευμένη Λεύκη και αυτή η ειδική συστοιχία συναφών αυτοάνοσων διαταραχών είναι σημαντική για τον εντοπισμό των μηχανισμών γενετικής ευαισθησίας στην αυτοανοσία (61)

## 3. Κεφάλαιο: Σκληρόδερμα

### 3.1. Ορισμός και Περιγραφή του Σκληροδέρματος

Το τοπικό Σκληρόδερμα είναι μια σπάνια φλεγμονώδης διαταραχή του δέρματος που επηρεάζει το δέρμα και μερικές φορές τον υποδόριο ιστό, τους μύες ή τα οστά. Η ασθένεια έχει δύο τρόπους έναρξης: νεανική και ενήλικη.

Είναι μια αυτοάνοση κατάσταση του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από πύκνωση του δέρματος, δημιουργία ουροφόρων αγγείων, και ποικίλους βαθμούς φλεγμονής, που σχετίζονται με υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα. Το Σκληρόδερμα χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό ουλώδους ιστού (ίνωση) στο δέρμα. Αυτό οδηγεί στο πάχος και τη σταθερότητα του εμπλεκόμενου δέρματος. Αυτό μπορεί επίσης να συμβεί και σε εσωτερικά όργανα όπως ο νεφρός.

Το Σκληρόδερμα ταξινομείται ως εντοπισμένο ή ευρέως διαδεδομένο (συστηματικό Σκληρόδερμα με τάση να επηρεάζει τα εσωτερικά όργανα). Το συστηματικό Σκληρόδερμα διαιρείται περαιτέρω σε περιορισμένο και διάχυτο με βάση την έκταση της εμπλοκής του δέρματος.

Το σύνδρομο CREST είναι μια περιορισμένη μορφή σκληροδερμίας.

Οι ασθενείς με σκληροδερμία μπορεί να έχουν ειδικά αντισώματα (ANA, αντικεντρομερή ή αντιτιποϊσομεράση) στο αίμα τους που υποδηλώνουν αυτοανοσία (68)

#### 3.1.1. Αιτίες

Η ακριβής αιτιολογία της συστηματικής σκλήρυνσης δεν είναι γνωστή. Η συστηματική σκλήρυνση δεν κληρονομείται, αν και η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή της. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη συστηματικής σκλήρυνσης στο κατάλληλο γενετικό υπόβαθρο. (90)



Περιλαμβάνουν τα εξής: την έκθεση σε πυρίτιο, την έκθεση σε διαλύτες (χλωριούχο βινύλιο, τριχλωροαιθυλένιο, εποξειδικές ρητίνες, βενζόλιο, τετραχλωράνθρακα), και την έκθεση σε ακτινοβολία ή ακτινοθεραπεία (91)

Ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός του έρπητα και ο παρβοϊός B19 έχουν προταθεί ως παράγοντες επιτάχυνσης του ιού. Ωστόσο, η απόδειξη της συμμετοχής τους είναι ασαφής.

Οι ερευνητές έχουν βρει κάποια στοιχεία ότι ορισμένα γονίδια είναι σημαντικοί κληρονομικοί παράγοντες, αλλά το περιβάλλον φαίνεται να παίζει επίσης ρόλο. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ευαίσθητο άτομο, προκαλώντας βλάβη στην εσωτερική επένδυση μικροσκοπικών αιμοφόρων αγγείων και τραυματισμό των ιστών που έχουν σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό ουλώδους ιστού και συσσώρευση περίσσειας κολλαγόνου (69)

Το γεγονός ότι τα γονίδια φαίνεται να προκαλούν προδιάθεση για την ανάπτυξη σκληροδερμίας σημαίνει ότι η κληρονομικότητα διαδραματίζει τουλάχιστον μερικό ρόλο. Δεν είναι ασυνήθιστο να συνυπάρχουν και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες σε οικογένειες ασθενών με σκληροδερμία. Κάποια στοιχεία για τα γονίδια που μπορούν να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη σκληροδερμίας προέρχονται από τη μελέτη των ιθαγενών Αμερικανών Choctaw που είναι η ομάδα με την υψηλότερη αναφερθείσα επικράτηση της νόσου. Η κατάσταση είναι συχνότερη στις γυναίκες από ό, τι στα αρσενικά.

Λόγω της γνωστής συσχέτισης ορισμένων γονιδίων, μπορεί να ευθύνονται οι συνδυασμοί εκθέσεων σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και πιθανώς ορισμένους ιούς οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη σκληροδερμίας σε γενετικά ευαίσθητους ανθρώπους. Η ακριβής αλληλεπίδραση της παθολογίας που οδηγεί σε βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία, συσσώρευση ουλών στο δέρμα και κολλαγόνου είναι ασαφής (92)

## 3.2. Παθοφυσιολογία

Η συστηματική σκλήρυνση είναι μια συστηματική ασθένεια που εκτός από το δέρμα επηρεάζει πολλά συστήματα οργάνων. Η παθογένεση της συστηματικής σκλήρυνσης είναι σύνθετη. (85) Αυξανόμενες ενδείξεις υποδηλώνουν αλληλεπίδραση μεταξύ

περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, με ρυθμιστικό επιγενετικό μηχανισμό που συνεπάγεται αλλαγές στην έκφραση DNA και microRNA. (86)

Οι κλινικές και παθολογικές εκδηλώσεις προκύπτουν από τρεις διαφορετικές διαδικασίες: 1) σοβαρές ινοπολλαπλασιαστικές αγγειακές βλάβες μικρών αρτηριών και αρτηριδίων, 2) υπερβολική και συχνά προοδευτική εναπόθεση μακρομορίων κολλαγόνου και άλλων μακροκυττάρων εξωκυτταρικής μήτρας στο δέρμα και σε διάφορα εσωτερικά όργανα και 3) μεταβολές της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Δεν είναι σαφές ποιες από αυτές τις διεργασίες έχουν πρωταρχική σημασία ή πώς σχετίζονται χρονικά κατά τη διάρκεια της εξέλιξης και της εξέλιξης της νόσου.

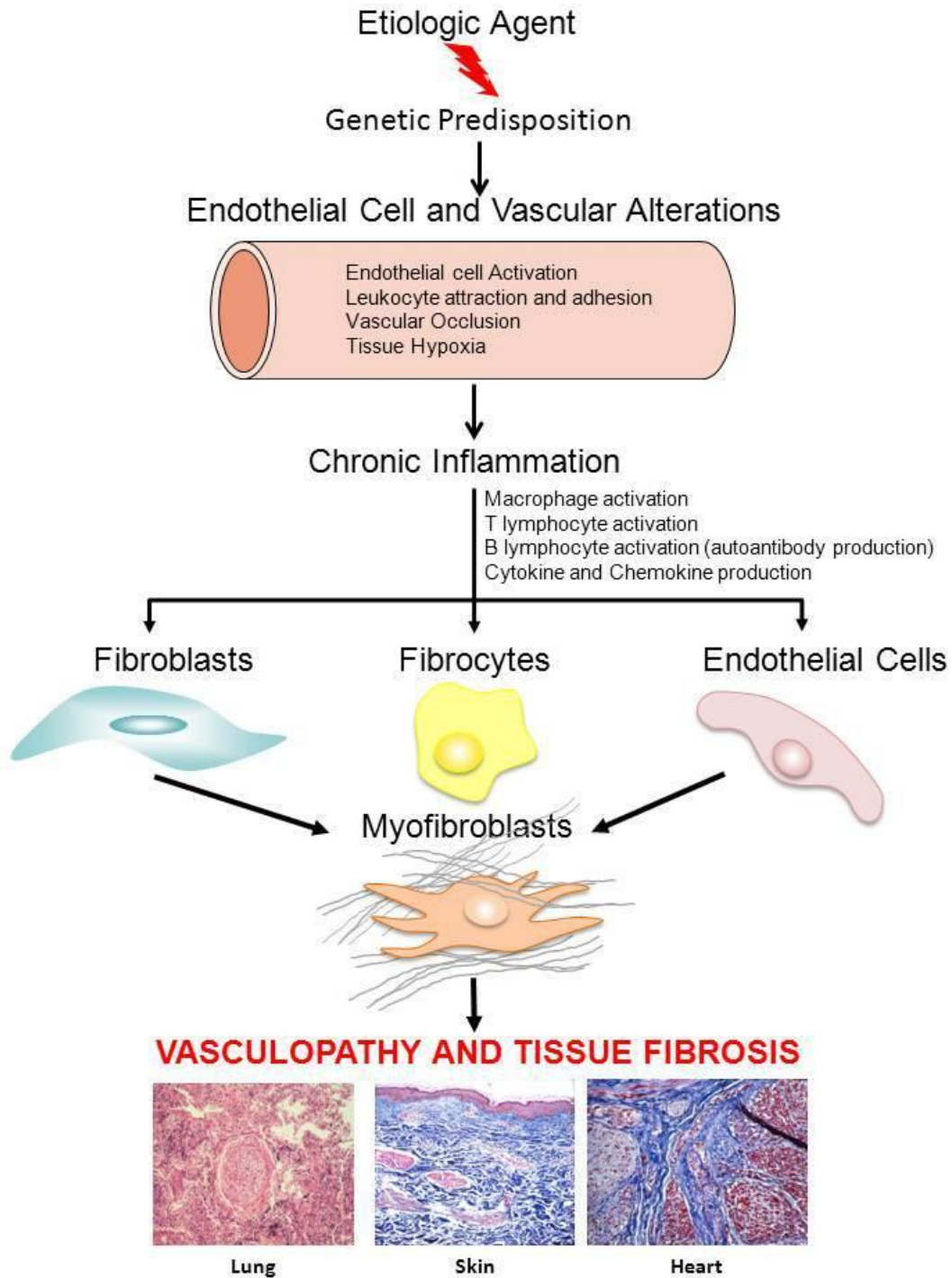
Πολυάριθμες μελέτες έχουν προτείνει μια αλληλουχία παθογενετικών συμβάντων που προκαλούνται από άγνωστους αιτιολογικούς παράγοντες σε έναν γενετικά αποδεκτό ξενιστή, ο οποίος προκαλεί μικροαγγειακή βλάβη που χαρακτηρίζεται από δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι ανωμαλίες ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγούν είτε στην αύξηση της παραγωγής και στην απελευθέρωση πολυάριθμων και ισχυρών μεσολαβητών που περιλαμβάνουν κυτοκίνες, χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες πολυπεπτιδίων και διάφορες άλλες ουσίες όπως προσταγλανδίνες, αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) ή στη μείωση σημαντικών ενώσεων όπως η προστακυκλίνη και νιτρικό οξείδιο.

Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων επιτρέπει την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων και προδρόμων ινοβλαστών (ινοκυττάρων) από την κυκλοφορία του αίματος και του μυελού των οστών και τη μετεγκατάστασή τους στους περιβάλλοντες ιστούς, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας με συμμετοχή μακροφάγων και T και B λεμφοκυττάρων, με περαιτέρω παραγωγή και έκκριση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων από αυτά τα κύτταρα.

Οι ανοσολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν έμφυτες ανωμαλίες ανοσίας, διήθηση ιστών με μακροφάγα και λεμφοκύτταρα T και B, παραγωγή πολυάριθμων αυτοαντισωμάτων ειδικά για τη νόσο και δυσλειτουργία της κυτοκίνης, της χημειοκίνης και της παραγωγής αυξητικού παράγοντα. Οι απελευθερούμενες κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες επάγουν την ενεργοποίηση και τη φαινοτυπική μετατροπή διαφόρων κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, των επιθηλιακών κυττάρων, των ενδοθηλιακών

κυττάρων και των περικυττών σε ενεργοποιημένους μυοϊνοβλάστες, τα οποία είναι τελικά υπεύθυνα για την έναρξη και την καθιέρωση της ινωτικής διαδικασίας.

Αυτή η ακολουθία συμβάντων (βλ. Διάγραμμα παρακάτω) έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας σοβαρής και συχνά προοδευτικής ινοπολλαπλασιαστικής αγγειοπάθειας και την υπερβολική και εκτεταμένη συσσώρευση ινωτικού ιστού, το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ινωτικής διαδικασίας της νόσου.



**Σχήμα3-1(Παθογένεια του Σκληροδέρματος)**

(Πηγή:Matucci-Cerinic M,Kahaleh B,Wigley FM “Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease.” 2013)

Το συνολικό σχήμα που απεικονίζει την κατανόηση της παθογένειας SSc. Υποθετική αλληλουχία συμβάντων που εμπλέκονται στην ίνωση του ιστού και στη γινοπολλαπλασιαστική αγγειοπάθεια σε SSc. Ένας άγνωστος αιτιολογικός παράγοντας επάγει την ενεργοποίηση ανοσοποιητικών και φλεγμονωδών κυττάρων σε γενετικά προδιάθετους ξενιστές με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή. Τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη και ανοσολογικά κύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν την ενεργοποίηση ινοβλάστη, την διαφοροποίηση ενδοθηλιακών και επιθηλιακών κυττάρων σε μυοϊνοβλάστες και την πρόσληψη ινοκυττάρων από τον μυελό των οστών και την κυκλοφορία του περιφερικού αίματος. Οι ενεργοποιημένοι μυοϊνοβλάστες παράγουν υπερβολικές ποσότητες ECM (εξωκυττάρια ουσίες) με αποτέλεσμα την ίνωση του ιστού.

Οι αγγειακές αλλοιώσεις επηρεάζουν κατά προτίμηση μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια. Η αγγειακή δυσλειτουργία είναι μία από τις πρώτες μεταβολές της συστηματικής σκλήρυνσης. Οι βαριές αλλοιώσεις στα μικρά αιμοφόρα αγγεία του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της υποενδοθηλιακής ίνωσης και της περιαγγειακής κυτταρικής διήθησης με ενεργοποιημένα T κύτταρα και μακροφάγα, είναι σχεδόν γενικά παρόντα σε ιστούς που πάσχουν από συστηματική σκλήρυνση. (87)

Πρόσφατες ενδείξεις υποστηρίζουν την ιδέα ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η ίνωση είναι στενά συγγενή φαινόμενα και έχει προταθεί ότι οι αγγειακές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης της φαινοτυπικής μετατροπής των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ενεργοποιημένους μεσεγχυματικούς μυοϊνοβλάστες, μπορεί να είναι το γεγονός έναρξης και η κοινή παθογενετική αλλοίωση που οδηγεί στην ινωτική και χρόνια φλεγμονώδη εμπλοκή πολλαπλών οργάνων. (87)

Η ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων επάγει την έκφραση χημειοκινών και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, προκαλεί την προσέλκυση, τη διαδοδοντική μετανάστευση και την περινοαγγειακή συσσώρευση ανοσολογικά-φλεγμονωδών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων T- και B-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Τα φλεγμονώδη κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν μία ποικιλία κυτοκινών ή αυξητικών παραγόντων περιλαμβανομένου του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β) και άλλων προφρωτικών μεσολαβητών όπως η ενδοθηλίνη-1, οι οποίοι προκαλούν αυξημένο

πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων, σημειωμένη συσσώρευση υποενδοθηλιακού ινωτικού ιστού, και την έναρξη της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και της ενδοαγγειακής θρόμβωσης, ενδεχομένως προκαλώντας μικροαγγειακή απόφραξη.

Η ινωτική διαδικασία χαρακτηρίζεται από την υπερβολική παραγωγή και εναπόθεση κολλαγόνων τύπου I, III και VI και άλλων μακρομορίων ECM και συνδετικού ιστού περιλαμβανομένων των COMP, γλυκοζαμινογλυκανών, τενασχίνης και ινονεκτίνης. Αυτό το κρίσιμο συστατικό οφείλεται στη συσσώρευση μυοϊνοβλαστών στο δέρμα και σε άλλους προσβεβλημένους ιστούς, τα κύτταρα που έχουν μοναδικές βιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής κολλαγόνων ινώδους τύπου I και τύπου III, της έκφρασης της μυϊκής ακτίνης και της μείωσης της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ECM-αποικοδομητικά ένζυμα. Έτσι, η συσσώρευση μυοϊνοβλαστών σε προσβεβλημένους ιστούς και η ανεξέλεγκτη εμμoneή των αυξημένων βιοσυνθετικών λειτουργιών τους είναι καθοριστικοί παράγοντες για την έκταση και το ρυθμό εξέλιξης της ινωτικής διαδικασίας στη συστηματική σκλήρυνση.

Οι ανοσολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν την παραγωγή πολυάριθμων αυτοαντισωμάτων, μερικά με πολύ μεγάλη ειδικότητα για τη νόσο, καθώς και ανωμαλίες στις έμφυτες και επίκτητες κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Η υπερβολική παραγωγή συνδετικού ιστού από ινοβλάστες προκαλείται από κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα που διεισδύουν στο ιστό.

Ένας από τους αυξητικούς παράγοντες που παίζει σημαντικό ρόλο στην ίνωση που συνοδεύει τη συστηματική σκλήρυνση είναι ο TOP-β. Μία από τις σημαντικότερες επιδράσεις του TOP-β είναι η διέγερση της σύνθεσης ECM με διέγερση της παραγωγής διαφόρων κολλαγόνων και άλλων πρωτεϊνών ECM. Εκτός από τις ισχυρές διεγερτικές ECM επιδράσεις, ο TGF-β επάγει επίσης τη δημιουργία μυοϊνοβλαστών και μειώνει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών που αποικοδομούν το κολλαγόνο. Ο TOP-β διεγείρει επίσης την παραγωγή αναστολέων πρωτεάσης, οι οποίοι παρεμποδίζουν τη διάσπαση της ECM (88,89)

Η επίμονη υπερπαραγωγή κολλαγόνου και άλλων μακρομορίων του συνδετικού ιστού έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική εναπόθεση ιστού και είναι υπεύθυνη για την προοδευτική φύση της ίνωσης. Η αύξηση της ρύθμισης της έκφρασης του γονιδίου κολλαγόνου στους ινοβλάστες φαίνεται να είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην ανάπτυξη της ίνωσης του

ιστού. Η συντονισμένη μεταγραφική ενεργοποίηση ενός αριθμού γονιδίων της εξωκυτταρικής μήτρας υποδηλώνει μια θεμελιώδη μεταβολή στον ρυθμιστικό έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης σε ινοβλάστες. Εκτός από τις σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ινοβλαστών και της εξωκυτταρικής μήτρας, οι κυτοκίνες και άλλοι κυτταρικοί μεσολαβητές μπορούν να επηρεάσουν θετικά και αρνητικά τη σύνθεση κολλαγόνου των ινοβλαστών. Μερικά από αυτά τα μόρια σηματοδότησης μπορεί να έχουν φυσιολογικούς ρόλους και η ανώμαλη έκφρασή τους ή η αλλοιωμένη ανταπόκριση των ινοβλαστών SSc σε αυτά μπορεί να οδηγήσει στην απόκτηση του ενεργοποιημένου φαινοτύπου. Η ταχεία επέκταση της γνώσης σχετικά με τις επιδράσεις των κυτοκινών στη σύνθεση της εξωκυτταρικής μήτρας οδήγησε στην εκτίμηση της τεράστιας πολυπλοκότητας των ρυθμιστικών δικτύων που λειτουργούν ,στη φυσιολογική διατήρηση του συνδετικού ιστού τα οποία μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση της παθολογικής ίνωσης. Ο αυξητικός παράγοντας TGF βήτα είναι ο πιο ισχυρός επαγωγέας της έκφρασης τουγονιδίου κολλαγόνου και τηςσυσσώρευσης συνδετικού ιστού που έχει ανακαλυφθεί. Η έκφραση του TOP βήτα σε ενεργοποιημένα μονοπυρηνικά κύτταρα διείσδυσης υποδεικνύει ένα ρόλο για την κυτοκίνη ως μεσολαβητής ενεργοποίησης του ινοβλάστη σε SSc. Περαιτέρω, η αναγνώριση ότι ο TOP βήτα είναι ικανός να επάγει τη δική του έκφραση σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, σε συνδυασμό με την απόδειξη ότι ένας υποπληθυσμός των SSc των δερματικών ινοβλαστών παράγει TOP βήτα, υποδηλώνει την ύπαρξη ενός πιθανού αυτοκρινή βρόχου προερχόμενου από λεμφοκύτταρα TOP β. Σε πρώιμο SSc όχι μόνο σηματοδοτεί τη βιοσυνθετική ενεργοποίηση των ινοβλαστών με παρακρινικό τρόπο, αλλά αυτο-προκαλεί ενδογενή παραγωγή TOP βήτα από τους ίδιους τους ινοβλάστες. Ένας τέτοιος αυτοκρινής βρόχος που εμπλέκει τον TOP βήτα μπορεί να εξηγήσει την επίμονη ενεργοποίηση της έκφρασης γονιδίου κολλαγόνου σε ινοβλάστες SSc και θα μπορούσε να είναι υπεύθυνος για την προοδευτική φύση της ίνωσης σε SSc. Πολλές άλλες κυτοκίνες, καθώς και αλληλεπιδράσεις κυττάρου-μήτρας, επίσης τροποποιούν την έκφραση του γονιδίου του κολλαγόνου και μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τις επιδράσεις του TOP βήτα. Αν και η φυσιολογική τους λειτουργία στην αναδιαμόρφωση των ιστών ή η συμμετοχή τους στην ανώμαλη ινογένεση δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με ακρίβεια, η μελέτη των βιολογικών επιδράσεων αυτών των κυτοκινών μπορεί να παράσχει σημαντικές ενδείξεις για την κατανόηση της παθογένειας του SSc και για την ανάπτυξη ορθολογικής

φαρμακευτικής θεραπείας με στόχο την διακοπή της ανώμαλης διαδικασίας του ινωδογόνου σε αυτή την ασθένεια (69)

### **3.3. Σε ποιές μορφές εμφανίζεται**

Η σκληροδερμία μπορεί να ταξινομηθεί ως προς το βαθμό και τη θέση των ουλών στην επιδερμίδα και την εμπλοκή των οργάνων. Κατά συνέπεια, το Σκληρόδερμα έχει κατηγοριοποιηθεί σε δύο κύριες ομάδες, εντοπισμένο Σκληρόδερμα και συστηματική σκλήρυνση. Η συστηματική σκλήρυνση υποδιαιρείται περαιτέρω σε διάχυτες ή περιορισμένες μορφές με βάση τη θέση και την έκταση της εμπλοκής του δέρματος.

Οι τοπικές μεταβολές του δέρματος στο Σκληρόδερμα είναι σε απομονωμένες περιοχές, είτε ως μπαλώματα(μορφία) είτε ως γραμμικό Σκληρόδερμα. Η μορφία(Morphea) είναι σκληροδερμία που εντοπίζεται σε μια διακεκομμένη περιοχή του δέρματος που γίνεται σκληρό και ελαφρώς χρωματισμένο. Μερικές φορές η μορφία μπορεί να προκαλέσει πολλαπλές αλλοιώσεις στο δέρμα, ωστόσο δεν σχετίζεται με άλλες ασθένειες αλλού στο σώμα, μόνο στις περιοχές του δέρματος που εμπλέκονται. Η γραμμική σκληροδερμία εντοπίζεται συνήθως σε ένα από τα κάτω άκρα. Η γραμμική σκληροδερμία στα παιδιά μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη των οστών του προσβεβλημένου άκρου. Μερικές φορές η γραμμική σκληροδερμία συνδέεται με μια "δορυφορική" περιοχή ενός επιθέματος της περιοχής δέρματος, όπως στην κοιλιακή χώρα (70)





Source: Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ, Chumley HS: *The Color Atlas of Family Medicine, Second Edition*; www.accessmedicine.com  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

### Εικόνα 3-1(Σκλήρυνση)

(Πηγή:

Ο ευρέως διαδεδομένος τύπος σκληροδερμίας περιλαμβάνει τα εσωτερικά όργανα εκτός από το δέρμα. Αυτός ο τύπος, που ονομάζεται συστηματική σκλήρυνση, χαρακτηρίζεται από την έκταση της εμπλοκής του δέρματος είτε ως διάχυτη είτε ως περιορισμένη. Η διάχυτη μορφή σκλήρυνσης (διάχυτη συστηματική σκλήρυνση) περιλαμβάνει την συμμετρική πάχυνση του δέρματος των άκρων, του προσώπου και του κορμού (στήθος, πλάτη, κοιλιά ή πλευρά) που μπορεί να προχωρήσει γρήγορα στην σκλήρυνση μετά από μια πρώιμη φλεγμονώδη φάση. Η νόσος των οργάνων μπορεί να εμφανιστεί νωρίς, να είναι σοβαρή και να μειώσει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής. Τα επηρεαζόμενα όργανα περιλαμβάνουν τον οισοφάγο, τα έντερα και τις ουλές (ίνωση) των πνευμόνων, της καρδιάς και των νεφρών. Η υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι ενοχλητική και μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική κρίση) (77)

Το μεγαλύτερο μέρος της διαθέσιμης τεκμηρίωσης στη βιβλιογραφία σχετικά με την οφθαλμική συμμετοχή σε τοπικό Σκληρόδερμα (LS) είναι περιγραφές μοναδικών περιπτώσεων σε ενήλικες ασθενείς.

Οι οφθαλμικές ανωμαλίες δεν είναι ασυνήθιστες σε ασθενείς με JLS, ειδικά στον υποτύπο ECDS. Συχνά συσχετίζονται με άλλες εμπλοκές εσωτερικών οργάνων, ιδιαίτερα με το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Για κάθε ασθενή με JLS συνιστάται προσεκτική οφθαλμική παρακολούθηση, αλλά είναι υποχρεωτική σε ασθενείς με δερματικές βλάβες στο πρόσωπο ή και με ταυτόχρονη συμμετοχή του ΚΝΣ (75)

Η σκληροδερμία είναι μια χρόνια διαταραχή του συνδετικού ιστού με άγνωστη αιτιολογία. Χαρακτηρίζεται από υπερβολική εναπόθεση εξωκυτταρικής μήτρας στους συνδετικούς ιστούς που προκαλούν αγγειακές διαταραχές που μπορεί να οδηγήσουν σε υποξία του ιστού. Αυτές οι αλλαγές εκδηλώνονται μεατροφία του δέρματος ή του βλεννογόνου, του υποδόριου ιστού, των μυών και των εσωτερικών οργάνων. Τέτοιες αλλαγές μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο τύπους, δηλαδή, μορφία (εντοπισμένη) και διάχυτη (συστηματική). Η μορφία μπορεί να εκδηλωθεί ως ημικρανική ατροφία (σύνδρομο Parry-Romberg), αν και αυτό παραμένει αμφισβητήσιμο. (79)



**Εικόνα3-2(Σύνδρομο Raynaud)**

(Πηγή:JecanCR, Bedereag SI, SinescuRD, etal. "Case of a generalized symptomatic calcinosis in systemic sclerosis. 2016)

Η περιορισμένη μορφή σκληροδερμίας τείνει να έχει πολύ μικρότερη εμπλοκή του δέρματος με την πάχυνση του δέρματος να περιορίζεται στο δέρμα των δακτύλων, των

χεριών και του προσώπου. Οι μεταβολές του δέρματος και άλλα χαρακτηριστικά της νόσου τείνουν να εμφανίζονται πιο αργά από ό, τι στη διάχυτη μορφή. Επειδή τα κλινικά χαρακτηριστικά μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς με περιορισμένη μορφή σκληροδερμίας, αυτή η φόρμα έχει πάρει ένα άλλο όνομα που αποτελείται από τα πρώτα αρχικά των κοινών συστατικών. Το CREST (σύνδρομο φλεβοκομβίας, φαινόμενο Raynaud, οισοφαγική δυσκινητικότητα, σκλήρυνση και τελαγγειεκτασία) είναι μέλος της ετερογενούς ομάδας των σκληροδερμάτων και το όνομά του είναι ένα αρκτικόλεξο για τα καρδιακά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Έτσι, αυτή η μορφή ονομάζεται επίσης "CREST" παραλλαγή Σκληρόδερμα. Το σύνδρομο CREST παρουσιάζει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

**C... calcinosis ή σύνδρομο φλεβοκομβίας** αναφέρεται στο σχηματισμό μικροσκοπικών αποθέσεων ασβεστίου στο δέρμα. Αυτές θεωρούνται σκληρές υπόλευκες περιοχές στο επιφανειακό δέρμα, που συνήθως υπερκαλύπτουν τους αγκώνες, τα γόνατα ή τα δάχτυλα. Αυτές οι σταθερές αποθέσεις μπορεί να είναι τρυφερές, να μολυνθούν και να ξεκινήσουν αυθόρμητα ή να απαιτούν χειρουργική απομάκρυνση.

**R... Raynaud phenomenon ή Το φαινόμενο του Raynaud** αναφέρεται στον σπασμό των μικροσκοπικών αρτηριακών αγγείων που παρέχουν αίμα στα δάκτυλα των χεριών, τα δάχτυλα των ποδιών, τη μύτη, τη γλώσσα ή τα αυτιά. Αυτές οι περιοχές γίνονται λευκές, έπειτα μπλε, έπειτα κόκκινες μετά από έκθεση σε ακραίες θερμοκρασίες, ή ακόμα και μερικές φορές με ακραίες θερμοκρασίες ή συναισθηματικές διαταραχές. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μικροσκοπικές περιοχές βλάβης στα άκρα των δακτύλων (ψηφιακά έλκη) ή σε μεγαλύτερες περιοχές νεκρού δέρματος στα άκρα των δακτύλων (78)

**E... esophageal dysmotility ή οισοφαγική δυσκινητικότητα στο Σκληρόδερμα** χαρακτηρίζεται από κακή λειτουργία των μυών των κατώτερων δύο τρίτων του οισοφάγου (ο σωλήνας κατάποσης μέσω του οποίου τα τρόφιμα περνούν από το στόμα στο στομάχι). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε έναν αφύσικα ευρύ οισοφάγο που επιτρέπει στο οξύ του στομάχου να επιστρέψει στον οισοφάγο για να προκαλέσει καούρα,

φλεγμονή και ενδεχομένως ουλές που περιορίζουν τον οισοφάγο. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε δυσκολία στη διέλευση των τροφίμων από το στόμα μέσω του οισοφάγου στο στομάχι. Τα συμπτώματα της καούρας αντιμετωπίζονται επιθετικά σε ασθενείς με σκληροδερμία προκειμένου να αποφευχθεί ο τραυματισμός του οισοφάγου.

**S... Sclerodactyly ή σκλήρυνση** είναι η τοπική πάχυνση και σφίξιμο του δέρματος των δακτύλων ή των ποδιών. Αυτό μπορεί να τους δώσει μια "λαμπερή" και ελαφρώς εμφυσήσιμη εμφάνιση. Η στεγανότητα μπορεί να προκαλέσει σοβαρό περιορισμό της κίνησης των δακτύλων και των ποδιών. Αυτές οι μεταβολές του δέρματος γενικά προχωρούν πολύ πιο αργά από εκείνες των ασθενών με διάχυτη μορφή σκληροδερμίας.

**T... telangiectasia ή τελαγγειεκτασία** είναι μικροσκοπικές κόκκινες περιοχές, συχνά στο πρόσωπο, στα χέρια και στο στόμα πίσω από τα χείλη. Αυτές οι περιοχές χρωματίζονται όταν πιέζονται και αντιπροσωπεύουν διευρυμένα (διασταλμένα) τριχοειδή αγγεία.

Οι ασθενείς με περιορισμένη συστηματική σκλήρυνση μπορεί να έχουν παραλλαγές του CREST με διαφορετικές εκδηλώσεις, για παράδειγμα CRST, REST ή ST. (72)(76)

The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

**C**alcinosis- calcium deposits in the skin



**R**aynaud's phenomenon-  
spasm of blood vessels in  
response to cold or stress



**E**sophageal dysfunction- acid reflux and  
decrease in motility of esophagus



**S**clerodactyly- thickening and tightening  
of the skin on the fingers and hands



**T**elangiectasias- dilation of  
capillaries causing red marks  
on surface of skin



 ADAM

### Εικόνα3-2(CREST)

(Πηγή:Rotimi Adigun,Steve S. Bhimji ‘‘ Systemic Sclerosis (CREST syndrome)’’ April 19, 2017.)



### **Εικόνα3-4(Τελαγγειεκτασίαστοπρόσωπο)**

(Πηγή:Fett N ''Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies.'' 2013)



### **Εικόνα3-3(Τελαγγειεκτασίασταχέρια)**

(Πηγή:Fett N ''Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies.'' 2013)

## **3.4. Συμπτώματα**

Τα συμπτώματα της σκληροδερμίας εξαρτώνται από τον τύπο της σκληροδερμίας που υπάρχει και από την έκταση της εξωτερικής και εσωτερικής συμμετοχής στο άτομο που επηρεάζεται. Επειδή το Σκληρόδερμα μπορεί να εμπλέκει το δέρμα, τον οισοφάγο, τα αιμοφόρα αγγεία, τα νεφρά, τους πνεύμονες, την αρτηριακή πίεση και τα έντερα, τα συμπτώματα που προκαλεί μπορούν να επηρεάσουν πολλές περιοχές του σώματος.

Το Σκληρόδερμα επηρεάζει το δέρμα προκαλώντας τοπικά ή ευρέως διαδεδομένα σημάδια φλεγμονής (ερυθρότητα, οίδημα, ευαισθησία, κνησμό και πόνο) που μπορεί να οδηγήσουν σε σφίξιμο ή σκλήρυνση του δέρματος. Αυτές οι μεταβολές του δέρματος μπορεί να είναι ευρέως διαδεδομένες, αλλά είναι συνηθισμένο να επηρεάζουν τα δάχτυλα,

τα πόδια, το πρόσωπο και το λαιμό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο εύρος κίνησης των δακτύλων, των ποδιών και της γνάθου. Οι μικροσκοπικές περιοχές ασβεστοποίησης (καλσινίωση), αν και δεν είναι συνηθισμένες, μπορεί μερικές φορές να παρατηρηθούν ως σκληρά οζίδια στα άκρα των αγκώνων, στα γόνατα, στα δάχτυλα ή πάνω στις αρθρώσεις.

Το Σκληρόδερμα επηρεάζει συνήθως τον οισοφάγο που οδηγεί σε καούρα. Αυτό είναι άμεσο αποτέλεσμα του οξέος στομάχου που ρέει προς τα πίσω στον οισοφάγο. Μερικές φορές αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ουλές του οισοφάγου, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η κατάποση τροφής και να εμφανίζεται τοπικός πόνος στο στήθος.

Τα αιμοφόρα αγγεία που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν τα μικροσκοπικά αρτηρίδια των άκρων των δακτύλων, των ποδιών και άλλων σημείων του σώματος. Αυτά τα αγγεία μπορούν να έχουν την τάση να σπάνε όταν οι περιοχές εκτίθενται στο κρύο, οδηγώντας σε χρωματισμούς του δέρματος σε λευκό, μπλε και ερυθρό των εμπλεκόμενων δακτύλων, των ποδιών και μερικές φορές της μύτης ή των αυτιών. Αυτές οι αλλαγές χρώματος αναφέρονται ως φαινόμενο Raynaud. Αυτό μπορεί να προηγείται της εξέλιξης άλλων χαρακτηριστικών του σκληροδερμικού ανά έτη. Πρέπει να σημειωθεί ότι το φαινόμενο Raynaud μπορεί να είναι μια απομονωμένη ασθένεια χωρίς οποιαδήποτε άλλη νόσο, όπως η ανάπτυξη σκληροδερμίας. Το φαινόμενο του Raynaud μπορεί να προκαλέσει ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στις εμπλεκόμενες άκρες των δακτύλων ή των ποδιών, προκαλώντας μικροσκοπικά έλκη ή μαυρισμένο (νεκρό) δέρμα. Μερικές φορές το φαινόμενο του Raynaud συνδέεται επίσης με το τσούξιμο ( Άλλα αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να εμπλακούν στο Σκληρόδερμα είναι τα μικροσκοπικά τριχοειδή αγγεία του προσώπου, των χειλιών, του στόματος και των δακτύλων. Αυτά τα τριχοειδή αγγεία διευρύνονται , σχηματίζοντας μικροσκοπικά, κόκκινα σημεία λεύκανσης, που ονομάζονται τελεγγειεκτασίες. Σπάνια, οι τελεγγειεκτασίες στο στομάχι (που το χαρακτηρίζουν "στομάχι καρπούζι" λόγω της εμφάνισής του) μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρό κίνδυνο αιμορραγίας και απαιτούν στενή παρακολούθηση από τους γαστρεντερολόγους.

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι δυνητικά σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη (νεφρική κρίση). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση και, σε σοβαρές περιπτώσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο. Η παρακολούθηση και ο έλεγχος της πίεσης του αίματος είναι απαραίτητη.

Η φλεγμονή των πνευμόνων στο Σκληρόδερμα μπορεί να προκαλέσει ουλές, προκαλώντας δύσπνοια, ειδικά με σωματική άσκηση. Η αυξημένη πίεση στις αρτηρίες στους πνεύμονες (πνευμονική υπέρταση) μπορεί επίσης να προκαλέσει δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή με τη δραστηριότητα.

Η εμπλοκή της σκληροδερμίας στην καρδιά μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους καρδιακούς μυς, ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς, ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και φλεγμονή γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα).

Το Σκληρόδερμα που προσβάλλει το μεγάλο έντερο (κόλον) προκαλεί συνήθως δυσκοιλιότητα, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κράμπες και διάρροια. Όταν αυτό είναι σοβαρό, μπορεί να προκύψει πλήρης απόφραξη των κοπράνων (98,99)

### 3.5. Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου σκληροδερμίας βασίζεται στην ανίχνευση των κλινικών χαρακτηριστικών της ασθένειας. Επιπλέον, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σκληροδερμία έχουν εξετάσεις αίματος που υποδηλώνουν ότι είναι αυτοάνοση λόγω της ύπαρξης αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) που είναι συνήθως ανιχνεύσιμα. Ένα συγκεκριμένο αντίσωμα, το αντισωματικό αντίμετρο, βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στην περιορισμένη ή CREST μορφή της συστηματικής σκλήρυνσης. Το αντίσωμα Anti-Scl 70 (αντίσωμα αντιτιποϊσομεράσης I) παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διάχυτη μορφή συστηματικής σκλήρυνσης.

Άλλες δοκιμές χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της παρουσίας ή έκτασης οποιασδήποτε εσωτερικής ασθένειας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν ανώτερους και κατώτερους γαστρεντερικούς ελέγχους για την αξιολόγηση του στομάχου και των εντέρων, ακτινογραφίες θώρακα, δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας (δοκιμή πνευμονικής λειτουργίας) και σαρώσεις CAT για εξέταση πνευμόνων, ΕΚΚ και ηχοκαρδιογραφήματα και μερικές φορές καρδιακό καθετηριασμό για την αξιολόγηση της πίεσης οι αρτηρίες της καρδιάς και οι πνεύμονες για πνευμονική υπέρταση (74)(97)



### 3.6. Θεραπεία και πρόγνωση

Η θεραπεία της σκληροδερμίας κατευθύνεται προς τα επιμέρους χαρακτηριστικά που επηρεάζουν διάφορες περιοχές του σώματος.

Δεν υπάρχει θεραπεία ή καθολικά αποδεκτός παράγοντας τροποποίησης της νόσου. Ωστόσο, η διαχείριση του επηρεαζόμενου συστήματος ή συστημάτων έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί επίσης βασική στρατηγική για την επίτευξη βελτιωμένων αποτελεσμάτων.

Η κλινική αξιολόγηση και η ταυτοποίηση της πάθησης του προσβεβλημένου οργάνου και της νόσου είναι κρίσιμες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επιπλέον, είναι σημαντικό οι στόχοι της θεραπείας να είναι ολιστικοί και προσαρμοσμένοι στη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ως εκ τούτου, εκτός από τη συμπτωματική διαχείριση των επηρεαζόμενων συστημάτων οργάνων, θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την επίλυση συναισθηματικών, ψυχολογικών, λειτουργικών και θρεπτικών προβλημάτων που μπορεί να προκύψουν. Θα πρέπει επίσης να αναζητηθούν συν-νοσηρές διαγνώσεις όπως άλλες αυτοάνοσες διαταραχές και να αντιμετωπιστούν εάν υπάρχουν.

Ο πρώτος στόχος της θεραπείας είναι ο περιορισμός ή η πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Αυτό είναι πιο εφικτό όταν η νόσος ανιχνεύεται νωρίς και με ελάχιστη εσωτερική ίνωση οργάνων. Με εκτεταμένη ίνωση σε εσωτερικό όργανο, οι στόχοι της θεραπείας γίνονται πιο περιορισμένοι. Η αντιμετώπιση της συστηματικής σκλήρυνσης είναι προσαρμοσμένη στο κλινικό χαρακτηριστικό (φαινότυπο) του ασθενή. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι δύο κύριες κατηγορίες είναι ο περιορισμένος τύπος και ο πιο διάχυτος τύπος. Η συμπτωματική αντιμετώπιση είναι ο βασικός άξονας της θεραπείας και στις δύο κατηγορίες. Οι επιλογές θεραπείας που επικεντρώνονται στην πρόληψη των επιπλοκών ή στην επίτευξη πλήρους ύφεσης βρίσκονται επί του παρόντος υπό αξιολόγηση. Εκτός από τον κλινικό φαινότυπο, το κλινικό στάδιο της νόσου θα πρέπει να αξιολογείται κατά την προσαρμογή της θεραπείας για διαφορετικά άτομα. Το Rodnian test skin score χρησιμοποιείται ευρέως για αυτή την αξιολόγηση.

Οι επιθετικές θεραπείες των αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης ήταν εξαιρετικά σημαντικές για την πρόληψη της νεφρικής ανεπάρκειας. Τα φάρμακα για την αρτηριακή

πίεση, ιδιαίτερα η κατηγορία φαρμάκων αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE), όπως η λισινοπρίλη, χρησιμοποιούνται συχνά.

Ορισμένες έρευνες δείχνουν ότι η κολχικίνη μπορεί να είναι χρήσιμη στη μείωση της φλεγμονής και της τρυφερότητας που συνοδεύει περιοδικά τα οζίδια της φρύξεως στο δέρμα. Οκνησμός του δέρματος μπορεί να ανακουφιστεί με λοσιόν (μαλακτικά) όπως το Eucerin, το Lubriderm και το Curel.

Το ήπιο φαινόμενο Raynaud μπορεί να απαιτεί μόνο θέρμανση και προστασία των χεριών. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης προστίθεται συχνά για την πρόληψη μικροσκοπικών θρόμβων αίματος στα δάκτυλα, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό έλκους τωνδακτύλων. Το μέτριο φαινόμενο του Raynaud μπορεί να βοηθηθεί με φάρμακα που ανοίγουν τις αρτηρίες, όπως νιφεδιπίνη (Procardia, Adalat), νικαρδιπίνη (Cardene) και διλτιαζέμη (Cardizem), ή με τοπική νιτρογλυκερίνη που εφαρμόζεται στο πιο επηρεασμένο ψηφίο του ψηφίου όπου βρίσκονται οι αρτηρίες). Μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται συνήθως για την κατάθλιψη, ονομάζονται αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, κάποια από αυτά είναι η φλουοξετίνη Prozac), μπορεί μερικές φορές να βελτιώσει την κυκλοφορία του επηρεαζόμενου ψηφίου. Τα φάρμακα που συστέλλουν τα αιμοφόρα αγγεία, όπως η ψευδοεφεδρίνη (Sudafed decongestant), θα πρέπει να αποφεύγονται. Το φαινόμενο του σοβαρού Raynaud μπορεί να απαιτεί χειρουργικές επεμβάσεις, όπως αυτές που αποσκοπούν στη διακοπή των νεύρων του δακτύλου που διεγείρουν τη συστολή των αιμοφόρων αγγείων (ψηφιακή συμπαθητοκτονία). Οι ελκώσεις των δακτύλων μπορεί να απαιτούν τοπικά ή από του στόματος αντιβιοτικά (80)

Ο ερεθισμός του οισοφάγου και η καούρα μπορούν να σταματήσουν με την χρήσηομεπραζόλης (Prilosec), εσομεπραζόλης (Nexium) ήλανσοπραζόλης (Prevacid). Τα αντιόξινα μπορούν επίσης να βοηθήσουν. Η ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού μπορεί να μειώσει την οπίσθια ροή οξέος στον οισοφάγο που προκαλεί φλεγμονή και καούρα. Αποφεύγοντας την καφεΐνη και το κάπνισμα μπορεί να βοηθήσει επίσης. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα με σκληροδερμία. Αυτός ο κίνδυνος καρκίνου είναι ακόμη μεγαλύτερος σε όσους καπνίζουν.

Η δυσκοιλιότητα, οι κράμπες και η διάρροια προκαλούνται μερικές φορές από βακτήρια που μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με τετρακυκλίνη (Sumycin), ερυθρομυκίνη (E-

Mycin, Eryc, Ery-Tab, Pce, Pediazole, Plosone), ciprofloxacin (Cipro). Η αυξημένη πρόσληψη υγρών και η λήψη ινών είναι καλά μέτρα που πρέπει να ληφθούν για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων. Μια ποικιλία φαρμάκων που προωθούν την κίνηση των εντέρων είναι διαθέσιμα.

Οι τελαγγειεκτασίες, όπως αυτές στο πρόσωπο, μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπική θεραπεία με λέιζερ. Η έκθεση στον ήλιο θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί καθώς μπορεί να επιδεινώσει τις τελαγγειεκτασίες. Οι τελαγγειεκτασίες από το στομάχι μπορεί να χρειαστούν θεραπείες με λέιζερ στο στομάχι.

Περίπου το 10% των ασθενών μεCREST αναπτύσσουν αυξημένες πιέσεις στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες (πνευμονική υπέρταση). Η ασυνήθιστα αυξημένη αρτηριακή πίεση των αρτηριών που τροφοδοτούν τους πνεύμονες συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα ανταγωνιστών ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη (Procardia) και φάρμακα που αμβλύνουν το αίμα (αντιπηκτική αγωγή). Η πιο σοβαρή πνευμονική υπέρταση μπορεί να βοηθηθεί με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ή εισπνοή προστακυκλίνης (Opprost). Tobosentan (Tracleer) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης. Επιπλέον, το sildenafil (Revatio) και η ταδαλαφίλη (Cialis) εγκρίνονται για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης (84)

Για την καταστολή του υπερβολικά ενεργού ανοσοποιητικού συστήματος που φαίνεται να προκαλεί αυθόρμητα την ασθένεια στα όργανα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό περιλαμβάνουν πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη (Imuran, Azasan) και μεθοτρεξάτη (Rheumatrex, Trexall). Η σοβαρή φλεγμονή των πνευμόνων (κυψελίτιδα) μπορεί να απαιτήσει ανοσοκαταστολή με κυκλοφωσφαμίδη (Cytoxan) μαζί με πρεδνιζόνη (Deltasone, Liquid Pred). Η βέλτιστη θεραπεία της ασθένειας των πνευμόνων λόγω της σκληροδερμίας είναι ένας τομέας ενεργητικής έρευνας. Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων διερευνάται ως μια πιθανή επιλογή.

Κανένα φάρμακο δεν έχει βρεθεί ότι είναι καθολικά αποτελεσματικό για ασθενείς με σκληροδερμία. Σε έναν μεμονωμένο ασθενή, η ασθένεια μπορεί να είναι ήπια και να μην απαιτεί θεραπείες. Σε μερικούς, η ασθένεια είναι καταστροφική, αμείλικτη και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Επειδή η βλάβη των αιμοφόρων αγγείων είναι πρωταρχικό μέρος της παθολογίας του σκληροδερμικού, οι ασθενείς με αυτή την πάθηση δεν πρέπει να καπνίζουν (71)(73)

Η πρόγνωση του ασθενούς βελτιστοποιείται με τη στενή παρακολούθηση της συνολικής κατάστασης της υγείας και της θεραπείας των επιπλοκών, ιδιαίτερα της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ειδικούς ιατρούς, συμπεριλαμβανομένων ρευματολόγων, πνευμονολόγων, γαστρεντερολόγων, νεφρολόγων και καρδιολόγων. Οι έρευνες δείχνουν ότι η κρίσιμη περίοδος είναι γενικά εντός των τριών πρώτων χρόνων της εμπλοκής του δέρματος. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς μπορούν να διαβεβαιωθούν ότι ο κίνδυνος επιπλοκών που απειλούν τα όργανα είναι σημαντικά μικρότερος μετά από τρία χρόνια που έχουν συμπτώματα στο δέρμα τους και δεν έχουν προβλήματα σταεσωτερικά όργανα (83)

Οι ασθενείς με διάχυτη δερματική εμπλοκή τείνουν να κάνουν χειρότερα από εκείνους με περιορισμένη εμπλοκή του δέρματος. Εκείνοι με περιορισμένη ασθένεια του δέρματος μπορούν να αναπτύξουν σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ακόμη και μετά από μια δεκαετία ασθένειας. Η ασθένεια των πνευμόνων είναι η κύρια αιτία θανάτου. Εκείνοι με κακές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να έχουν χειρότερα αποτελέσματα.

Το Σκληρόδερμα εξακολουθεί να προκαλεί ιατρικούς επιστήμονες. Οι ερευνητές αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της θαλιδομίδης (Thalomid) για τη θεραπεία της σκληροδερμίας. Επίσης αξιολογούνται πιο ευαίσθητες δοκιμασίες για την ανίχνευση της πρώιμης πνευμονικής νόσου λόγω της πάθησης. Η τρέχουσα έρευνα για νέα φάρμακα για την πνευμονική υπέρταση είναι σε κλινικές δοκιμές. Οι ερευνητές αξιολογούν επίσης τον πιθανό ρόλο της μεταμόσχευσης στελεχιαίων κυττάρων για ορισμένες σοβαρές μορφές σκληροδερμίας.

Πολλοί ερευνητές ερευνούν τους ρόλους διαφόρων κυτταρικών αγγελιοφόρων, που ονομάζονται κυτοκίνες, και φαίνεται να προκαλούν σκληροδερμία. Οι ερευνητές επίσης μελετούν επί του παρόντος μια ορμόνη εγκυμοσύνης, που ονομάζεται χαλαζίνη, για τη θεραπεία της σκληροδερμίας. Προκαταρκτικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μπορεί να βελτιώσει το Σκληρόδερμα. Το Relaxin συνήθως χαλαρώνει τους συνδέσμους της λεκάνης και ωριμάζει τη μήτρα για τον τοκετό. Το πώς μπορεί να λειτουργήσει στο Σκληρόδερμα είναι ασαφές.

Είναι σαφές ότι η κατανόησή για τις επιπτώσεις του ανοσοποιητικού συστήματος στο Σκληρόδερμα βελτιώνεται σημαντικά. Πολλές κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για

την αξιολόγηση πιθανών θεραπειών για διάφορες πτυχές της νόσου για τη βελτίωση της πρόγνωσης για τους ασθενείς με σκληροδερμία.

Δεν υπάρχει μέθοδος πρόληψης ή δίαιτα για την αποφυγή ή τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σκληροδερμίας. (81)(82)

### 3.7. Επιδημιολογία

Η συστηματική σκλήρυνση εμφανίζεται σε παγκόσμιο επίπεδο, αν και η αναφερθείσα επικράτησή της ποικίλλει σημαντικά ανά χώρα. Η λήψη ακριβούς εκτίμησης της επικράτησης είναι δύσκολη, επειδή η συστηματική σκλήρυνση είναι συχνά εσφαλμένη. Επιπλέον, η εθνική και γεωγραφική ομαδοποίηση μπορεί να συμβάλει στη μεταβλητότητα όσον αφορά τη συχνότητα. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των σκουρόχρωμων ατόμων και των λευκών. (93)

Η συστηματική σκλήρυνση επηρεάζει άτομα όλων των φυλών. Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης, η σοβαρότητα και η θνησιμότητα μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των εθνοτικών ομάδων.

Πρόσφατες μελέτες κατέγραψαν υψηλότερο γενικό και ειδικό ποσοστό για την ηλικία, και την συχνότητα εμφάνισης στους μαύρους συγκριτικά με τους λευκούς. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι Αφρικανοαμερικανοί που πλήττονται αναπτύσσουν σοβαρότερες ασθένειες και έχουν φτωχότερα αποτελέσματα σε σύγκριση με άλλες εθνοτικές ομάδες. (94)

Ο υψηλότερος επιπολασμός της συστηματικής σκλήρυνσης στις ΗΠΑ συγκαταλέγεται στους Ινδούς του Oklahoma Choctaw. Ο επιπολασμός στους Choctaws είναι 469 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμούς, ο οποίος είναι υψηλότερος από τον Choctaw (31 ανά 100.000) και 20 φορές υψηλότερος από τον εθνικό μέσο όρο.

Ο κίνδυνος συστηματικής σκλήρυνσης είναι 4-9 φορές υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη δυσανάλογα υψηλή συχνότητα στις γυναίκες δεν έχουν διευκρινιστεί.

Η έναρξη της αιχμής εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας 30-50 ετών. Πολλά κρούσματα εμφανίζονται σε παιδιά, ωστόσο, καθώς και σε πολύ ηλικιωμένα άτομα.

Λόγω της σπανιότητάς της, τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη συστηματική σκλήρυνση είναι αραιά. Υπάρχουν επίσης σημαντικές διαφορές στα δεδομένα όταν ομαδοποιούνται ανάλογα με το φύλο, το χρόνο και τη γεωγραφία. Ο παγκόσμιος επιπολασμός είναι περίπου 0,3 έως 24 ανά 100.000 κατοίκους. Οι μελέτες δείχνουν υψηλότερο επιπολασμό στη Βόρειο Αμερική, την Αυστραλία και τη Δυτική Ευρώπη σε σύγκριση με τα δεδομένα επικράτησης για την Ιαπωνία και την Ασία. Εκτιμώμενη επίπτωση για τις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 67 άνδρες και 267 γυναίκες ανά 100.000 πληθυσμούς ετησίως. Έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση των αναφερόμενων επιπτώσεων από την δεκαετία του 1950. Υπάρχει συνολική γυναικεία υπεροχή. Αυτό είναι πιο έντονο για το σύνδρομο CREST, με αναλογία γυναικών προς αρσενικά 10: 1. Η διάχυτη παραλλαγή κατανέμεται πιο ομοιόμορφα στα φύλα.

Όλες οι φυλετικές ομάδες επηρεάζονται. Φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα στις χώρες ευρωπαϊκής καταγωγής σε σύγκριση με αυτές τηςιαπωνικής ή ασιατικής καταγωγής. Οι αφροαμερικανικής και η αμερικανικής καταγωγής σχετίζονται με την αυξημένη σοβαρότητα της νόσου. Η συστηματική σκλήρυνση είναι σπάνια στα παιδιά (95)

### **3.8. Διατροφική Αντιμετώπιση**

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για την ειδική διατροφική αντιμετώπιση του σκληροδέρματος. Καθώς όμως πρόκειται για ένα αυτοάνοσο νόσημα η διατροφική φροντίδα θα πρέπει να στοχεύει προς την κατεύθυνση της μέγιστης προστασίας του ανοσοποιητικού.

Για το λόγο αυτό προτείνονται οι γενικές κατευθύνσεις που αφορούν την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Πρόσφατες έρευνες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στην αξία της θρεπτικά εμπλουτισμένης διατροφής.

Όλα τα συμπεράσματα οδηγούν στη διαπίστωση ότι η πρακτική αυτή είναι δυνατόν να βελτιώνει σημαντικά την ανοσοποιητική ικανότητα.

Τα 3-A της διατροφικής αντιμετώπισης του Σκληροδέρματος: Ανοσοπροστατευτική, Αντιοξειδωτική και Αντιφλεγμονώδης προστασία!

Τα 3-A της διατροφής και της υγείας μπορούν να προσφέρουν σημαντική προστασία στο ανοσοποιητικό, ενδυναμώνοντας τη φυσική άμυνα του οργανισμού. Κατά βάση πρόκειται για μια συνολική διατροφική προσέγγιση.

Το συγκεκριμένο σκεπτικό προσφέρει στο σώμα όλες τις θρεπτικές ουσίες και το σύνολο του «οπλοστασίου» που χρειάζεται για να αποφύγει τους τοξικούς παράγοντες που επιβουλεύονται την υγεία. Συγχρόνως συμβάλλει στη δημιουργία ενός περισσότερο ρυθμισμένου ανοσοποιητικού, με αποτέλεσμα την ομαλή λειτουργία του οργανισμού.

Στο καταστροφικό τρίπτυχο της υγείας (απορρυθμισμένο ανοσοποιητικό, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή), η αποτελεσματική απάντηση προτείνει τους ισάριθμους βασικούς τομείς της θεωρίας των 3-A: Ανοσοπροστασία, Αντιοξειδωτική και Αντιφλεγμονώδης προστασία.

**Ανοσοπροστασία.** Προστατεύστε αποτελεσματικά το ανοσοποιητικό σας. Προσλάβετε άφθονη βιταμίνη D για την αποτελεσματική προστασία του οργανισμού και του μεταβολισμού. Ο συνδυασμός θρεπτικών συστατικών (βιταμινών και μετάλλων), τα διαιτητικά αντιοξειδωτικά συστατικά και οι προβιοτικές ουσίες (από το γιαούρτι και το κεφίρ) μπορούν επίσης να βελτιώσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

**Αντιοξείδωση.** Περιορίστε το οξειδωτικό στρες ενισχύοντας την αντιοξειδωτική προστασία του οργανισμού σας. Εφοδιαστείτε, μέσω της διατροφής σας, με μια υψηλή ποσότητα αντιοξειδωτικών μονάδων ORAC (7.000-9.000). Ταυτόχρονα αποφύγετε ουσίες που λειτουργούν ως προ-οξειδωτικοί παράγοντες: ζωικά λιπαρά, κόκκινο κρέας, χημικά πρόσθετα, φυτοφάρμακα κ.λπ.

**Αντιφλεγμονώδης προστασία.** Καταπολεμήστε τη συστηματική φλεγμονή με ουσίες που χαρακτηρίζονται από αντιφλεγμονώδη δράση, δηλαδή με τα «καλά» λιπαρά

(μονοακόρεστα και ω-3 λιπαρά οξέα). Παράλληλα αποφύγετε προ-φλεγμονώδη συστατικά: επεξεργασμένες τροφές, ζάχαρη, άσπρο αλεύρι κ.λπ. Με αυτόν τον τρόπο θα ενισχύσετε και τη μεταβολική σας λειτουργία, βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία και αντιμετωπίζοντας αποτελεσματικά ένα πιθανό πρόβλημα ινσουλινοαντίστασης.

Είναι πολύ σημαντικό να πραγματοποιείτε τις κατάλληλες επιλογές ανάμεσα στις διάφορες «ανοσοπροστατευτικές» τροφές. Η διατροφική πρακτική, σύμφωνα με τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, θα πρέπει να στηρίζεται σε δύο βασικούς πυλώνες: πρώτον, περιορισμένη πρόσληψη και έκθεση σε προ-οξειδωτικές και προ-φλεγμονώδεις εστίες (τρόφιμα, μολυσματικοί παράγοντες, ακτινοβολία κ.λπ.) και, δεύτερον, αυξημένη κατανάλωση διαιτητικών αντιοξειδωτικών και εν γένει «προστατευτικών» τροφίμων.

Με αυτόν τον τρόπο θα επιτύχετε την καλή λειτουργία των κυττάρων και επομένως του ανοσοποιητικού σας, αναβαθμίζοντας την άμυνα του οργανισμού και προλαμβάνοντας φαινόμενα γήρανσης των ιστών.

### **3.8.1. Τελικές παρατηρήσεις και πρακτικές εφαρμογές**

Εν κατακλείδι, οι γενικοί διατροφικοί (και όχι μόνο) κανόνες που θα πρέπει απαραίτητως να ακολουθούνται προσδιορίζονται στους ακόλουθους:

- Ισορροπημένη διατροφή που περιλαμβάνει δημητριακά ολικής άλεσης, φρούτα και λαχανικά καθημερινά, τακτική κατανάλωση ψαριού, ελαιόλαδου και άλλων φυτικών ελαίων.
- Το κόκκινο κρέας θα πρέπει να περιορίζεται στο διαιτολόγιο σε λιγότερο από δύο φορές την εβδομάδα.
- Να λαμβάνεται άφθονη ποσότητα νερού και φυσικών χυμών φρούτων.
- Η επαρκής ξεκούραση και ο καθημερινός ύπνος 7-9 ώρες είναι σημαντικά στην ισχυροποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Η σωματική άσκηση θα πρέπει να πραγματοποιείται 3-5 φορές την εβδομάδα.
- Να διατηρείτε ένα φυσιολογικό σωματικό βάρος.



Έμφαση τέλος, θα πρέπει να δοθεί στην αντιμετώπιση της πιθανής δυσφαγίας που οφείλεται στην εναπόθεση κολλαγόνου στον γλωσσικό και οισοφαγικό υποβλεννογόνο χιτώνα. Η προσβολή του οισοφάγου μπορεί να δυσκολέψει την κατάποση του φαγητού.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση επίσης συναντάται συχνά. Στις περιπτώσεις αυτές, οι μαλακές τροφές, τα συχνά και μικρά γεύματα και η λήψη υγρών πάντα μετά το γεύμα αποτελούν σημαντικά μέτρα της ενδεικνυόμενης διατροφικής φροντίδας.

Το έντερο, τέλος, όταν προσβληθεί, γίνεται υποτονικό και προκαλεί πόνο και φούσκωμα. Μια διατροφή πλούσια σε άπεπτες φυτικές ίνες μπορεί να προκαλέσει διάρροια, απώλεια βάρους και αναιμία (66,67)

Πρέπει να αποφεύγονται μεγάλες δόσεις βιταμίνης C (> 1000 mg/d), επειδή αυτό διεγείρει τον σχηματισμό κολλαγόνου και μπορεί να ενισχύσει την απόθεση ινώδους ιστού

Μια μελέτη 51 ασθενών στη Ρουμανία με συστηματική σκλήρυνση έδειξε ότι τα επίπεδα 25 υδροξυ-υδροξυβιταμίνης D ήταν ανεπαρκή στα δύο τρίτα των περιπτώσεων και ανεπαρκή στο ένα τέταρτο. Τα επίπεδα της βιταμίνης D δεν συσχετίζονται με την έκταση της εμπλοκής του δέρματος, αλλά τα χαμηλά επίπεδα φαίνεται ότι σχετίζονται με πιο επιθετική ασθένεια και με σοβαρή εμπλοκή οργάνων, ιδιαίτερα των πνευμόνων και της καρδιάς (96)

## 4. Κεφάλαιο: Ψωρίαση

### 4.1. Ορισμός και Περιγραφή της Ψωρίασης

Η Ψωρίαση είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης, μη μεταδιδόμενη, επώδυνη και ανίατη ασθένεια που προσβάλλει την δερματική κοιλότητα προκαλώντας παραμόρφωση και αναπηρία επηρεάζοντας αρνητικά την ζωή των πασχόντων. Εμφανίζεται σε οποιοδήποτε ηλικιακό εύρος αλλά πιο συχνά σε ηλικίες μεταξύ 50-69 ετών. (116) Η Ψωρίαση είναι συχνότερη σε ορισμένες φυλετικές ομάδες και γεωγραφικές περιοχές, και εμφανίζεται εξίσου και στα δυο φύλα. Θεωρείται αυτό-άνοσο δερματικό νόσημα αν και δεν έχει βρεθεί το αυτό-αντιγόνο που θεωρείται υπεύθυνο. Επομένως η αιτιολογία της πάθησης παραμένει ασαφής με σημαντικό όμως ρόλο της γενετικής προδιάθεσης (117) Η εκδήλωση της Ψωρίασης επίσης μπορεί να προκληθεί και από άλλους παράγοντες ( εξωτερικούς & εσωτερικούς) όπως ηλιακό έγκαυμα, λοιμώξεις, ήπιο τραύμα, φάρμακα και άγχος. χαρακτηρίζεται ιστολογικά από υπέρ-πολλαπλασιασμό και παρεκκλίνουσα διαφοροποίηση επιδερμικών κερατινοκυττάρων. (118)

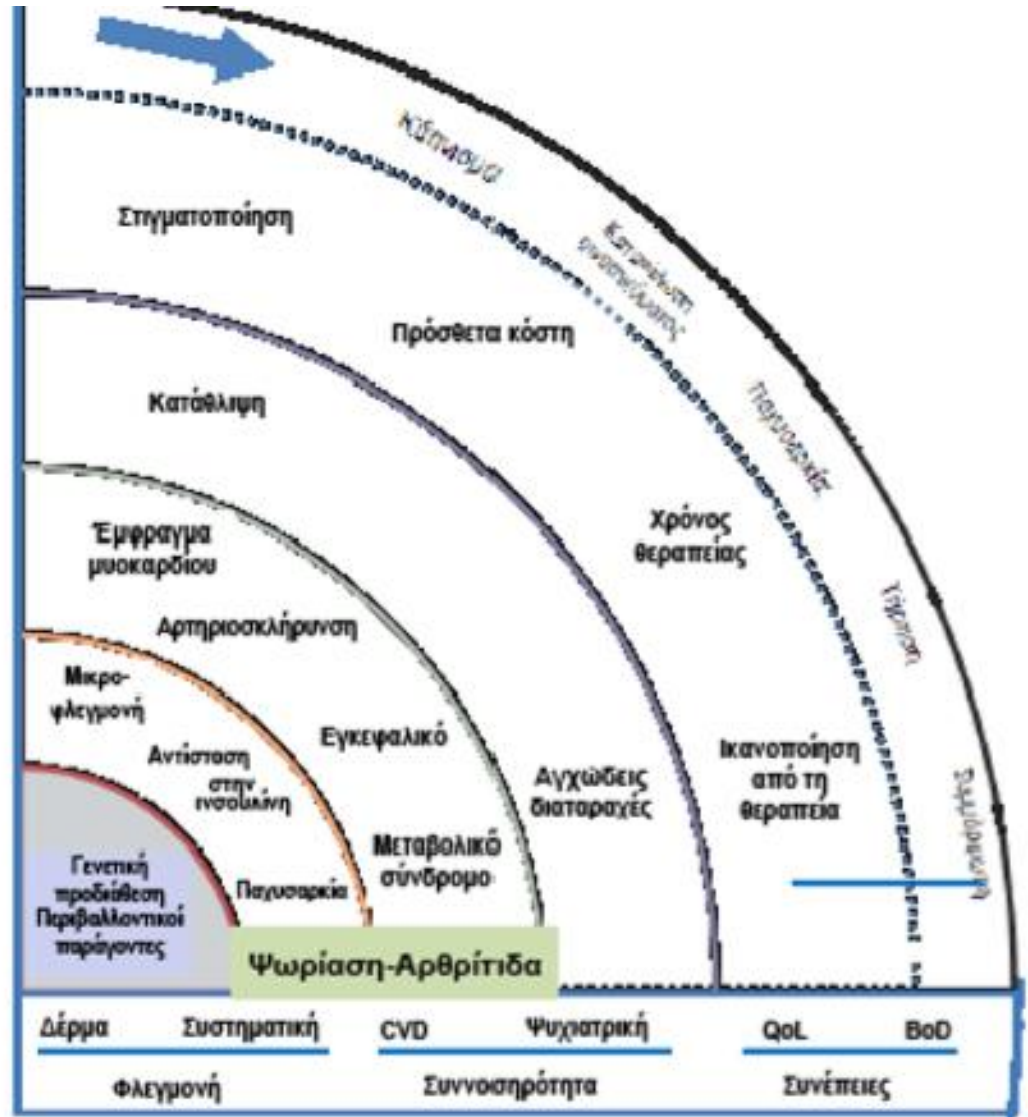
Η Ψωρίαση προσβάλλει το δέρμα και τα νύχια και συνδέεται με αρκετές συννοσηρότητες. Οι δερματικές βλάβες είναι εντοπισμένες ή γενικευμένες, τις περισσότερες φορές είναι ερυθρές βλατίδες και πλάκες, συμμετρικές, σαφώς περιγεγραμμένες, καλυμμένες συνήθως με λευκές ή αργυρόχρωμες φολίδες. Οι βλάβες προκαλούν φαγούρα, τσούξιμο και πόνο. Ποσοστό μεταξύ 1,3% (119) και 34,7% (120) των ατόμων με Ψωρίαση αναπτύσσουν χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα (ψωριασική αρθρίτιδα) που οδηγεί σε παραμορφώσεις των αρθρώσεων και αναπηρία. Ποσοστό μεταξύ 4,2% και 69% όλων των ασθενών που πάσχουν από Ψωρίαση αναπτύσσουν αλλοιώσεις στα νύχια (121-123). Αναφέρεται ότι τα άτομα με Ψωρίαση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και άλλων σοβαρών κλινικών παθήσεων, όπως καρδιαγγειακών και άλλων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων (NCD) (118)

Η Ψωρίαση προκαλεί μεγάλη φυσική, συναισθηματική και κοινωνική επιβάρυνση (124-126). Γενικά, η ποιότητα ζωής (QoL) πολλές φορές επηρεάζεται σημαντικά. Παραμόρφωση, αναπηρία και σημαντική απώλεια παραγωγικότητας είναι κοινές προκλήσεις για τους ανθρώπους με Ψωρίαση. Υπάρχει επίσης σημαντικό κόστος για την ψυχική ευημερία, όπως υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης που έχουν αρνητικές επιπτώσεις στα άτομα και την κοινωνία (127-128).

## 4.2. Παθογένεση

Η Ψωρίαση είναι μια κοινή φλεγμονώδης δερματική πάθηση με μια ελλιπώς κατανοητή αιτιολογία. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από ερυθρές, λεπτές και καλά οριοθετημένες αλλοιώσεις του δέρματος που σχηματίζονται από τον υπερπλαστισμό των επιδερμικών κερατινοκυττάρων. Αυτός ο υπερπολλαπλασιασμός οδηγείται από κυτοκίνες που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα άτρωτα κύτταρα, από διήθηση T κυττάρων, δενδριτικών κυττάρων και κυττάρων του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και από τα ίδια τα κερατινοκύτταρα. Η Ψωρίαση έχει ισχυρό κληρονομικό χαρακτήρα και έχει πολύπλοκο γενετικό υπόβαθρο. Οι μελέτες έχουν εντοπίσει πολυμορφισμούς μέσα ή κοντά σε έναν αριθμό γονιδίων που κωδικοποιούν κυτοκίνες, υποδοχείς κυτοκίνης ή στοιχεία των οδών μεταδιέγερσης σήματος τους, εμπλέκοντας κατ'αυτό τον τρόπο περαιτέρω αυτές τις κυτοκίνες στον παθολογικό μηχανισμό της Ψωρίασης. Ένας σημαντικός αριθμός φλεγμονωδών κυτοκινών έχει αποδειχθεί ότι είναι αυξημένος σε δέρμα αλλοιωμένο από Ψωρίαση και οι συγκεντρώσεις ορού ενός υποσυνόλου αυτών συσχετίζονται επίσης με τη σοβαρότητα της ασθένειας της Ψωρίασης. Τα συνδυασμένα αποτελέσματα των κυτοκινών που εντοπίζονται στις αλλοιώσεις της Ψωρίασης εξηγούν πιθανώς τα περισσότερα από τα κλινικά χαρακτηριστικά της Ψωρίασης, όπως ο υπερπολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων, η αυξημένη νεοαγγειοποίηση και η φλεγμονή του δέρματος. Έτσι, η κατανόηση των κυτοκινών που παίζουν κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της νόσου μπορεί να υποδηλώνει πιθανούς θεραπευτικούς στόχους. (163)

Η Ψωρίαση ως χρόνια νόσημα με υψηλή συννοσηρότητα( σύννοση)



BOD=νοσοεπιβάρυνση/CVD=καρδιαγγειακα νοσήματα/QoI=ποιότητα ζωής

**Σχήμα4-1**νοσοεπιβάρυνση

Πηγή: Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: To treat or to manage? *Exp Dermatol*. 2014

### 4.3. Επιδημιολογία

Η Ψωρίαση εμφανίζεται σε όλον τον κόσμο. Προσβάλλει άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών, ανεξαρτήτως εθνικής καταγωγής, σε όλες τις χώρες (116). Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τον επιπολασμό της Ψωρίασης στις διάφορες χώρες κυμαίνονται μεταξύ 0,09% (128) και 11,4% (131). Στις περισσότερες χώρες, ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 1,5 και 5% (132). Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι ο επιπολασμός της Ψωρίασης ίσως αυξάνεται (131). Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η Ψωρίαση μπορεί να έχει ουσιαστικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής (QoL), ακόμα και αν έχει προσβληθεί σχετικά περιορισμένο εμβαδόν επιφανείας σώματος (BSA) (133).

#### 4.3.1. Επίπτωση και επιπολασμός

Ο αναφερόμενος επιπολασμός της Ψωρίασης στις διάφορες χώρες κυμαίνεται μεταξύ 0,09%(128) και 11,4%(131), γεγονός που καθιστά την Ψωρίαση σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα.

Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες σχετικά με την επίπτωση της Ψωρίασης. Η ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας αποκάλυψε ότι οι αξιόπιστες μελέτες για την επίπτωση της Ψωρίασης μετριοούνται στα δάκτυλα του ενός χεριού. Μια μελέτη έδειξε ότι το συνολικό, προσαρμοσμένο ως προς το φύλο και την ηλικία, ποσοστό επίπτωσης της Ψωρίασης στη Μινεσότα των Ηνωμένων Πολιτειών μεταξύ 1980 και 1983 εκτιμήθηκε στα **0,60** περιστατικά ανά **1000 άτομα-έτη** (134). Μία μελέτη 511.532 ατόμων στην Ιταλία μεταξύ 2001 και 2005 ανέφερε ότι η επίπτωση της Ψωρίασης (σε ενήλικες διαγνωσθέντες για πρώτη φορά με Ψωρίαση) ήταν **2,30-3,21 περιστατικά ανά 1000 άτομα-έτη** (136). Το 2012, πραγματοποιήθηκε μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων, με μαζικό έλεγχο ατόμων μέσω ιατρικής εξέτασης, σε τρεις χώρες ταυτοχρόνως – Αλγερία, Τυνησία και Μαρόκο, όπου η επίπτωση της Ψωρίασης εκτιμήθηκε στα **10,36, 13,26 και 15,04** περιστατικά ανά **1000 άτομα, αντίστοιχα** (135).

Σχετικά περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει την προσοχή τους στον επιπολασμό της Ψωρίασης. Η ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας ανέδειξε 68 πλήρη άρθρα και αναφορές που εκτίμησαν τα ποσοστά επιπολασμού σε 20 χώρες (Πίνακας 1).Θα

πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι είναι εξαιρετικά δύσκολο να συγκριθούν μεταξύ τους τα δεδομένα που περιέχουν οι μελέτες, λόγω των διαφορετικών μεθοδολογιών τους και των περιορισμών τους. Τα κύρια προβλήματα είναι οι διαφορές στον ορισμό του επιπολασμού, οι ηλικίες των πληθυσμών που μελετήθηκαν (μόνον παιδιά, μόνον ενήλικες, οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα) και οι τεχνικές δειγματοληψίας. Αυτές οι διαφορές μεθοδολογίας έχουν επηρεάσει σαφώς τα ποσοστά επιπολασμού. Αναλόγως της περιοχής, τα ποσοστά στις μελέτες επιπολασμού διέφεραν από 0,09% στην Ηνωμένη Δημοκρατία της Τανζανίας (128) έως 11,4% στη Νορβηγία (131). Διαπιστώθηκε πολύ αδύναμη συσχέτιση μεταξύ γεωγραφικού πλάτους και ποσοστών επιπολασμού (137). Η Ψωρίαση φαίνεται να εκδηλώνεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα στους πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης (131, 138) και με τη μικρότερη στους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (139-147). Ορισμένες μελέτες διερεύνησαν τις εθνοτικές διαφορές στον επιπολασμό της Ψωρίασης. Σύμφωνα με μια μελέτη του 2001 στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα άτομα καυκάσιας, μαύρης ή άλλης καταγωγής είχαν επιπολασμό 2,5%, 1,3% και 1,0% αντίστοιχα. Σε μια άλλη μελέτη του 2009 - 2010 στις Ηνωμένες Πολιτείες, αυτές οι διαφορές ήταν υψηλότερες, με τον επιπολασμό για τα άτομα καυκάσιας, μαύρης, ισπανικής και άλλης καταγωγής να είναι 3,6%, 1,9%, 1,6% και 1,4% αντίστοιχα. (148)

Ο επιπολασμός της Ψωρίασης θεωρείται ίσος και για τα δυο φύλα ωστόσο ορισμένες έρευνες έδειξαν ότι είναι **συχνότερος στους άνδρες**. Επομένως η διαφοροποίηση των γενετικών και συμπεριφορικών παραγόντων χρήζει περαιτέρω διερεύνηση (118). Επιπρόσθετα, υπάρχουν πολλά στοιχεία με βάση την ηλικία εμφάνισης της Ψωρίασης. Πολλές μελέτες επισημαίνουν ότι η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα **33 έτη** (149) ενώ κάποιες άλλες αναφέρουν δυο ηλικιακά εύρη έξαρσης. Το πρώτο μεταξύ **16-22** και το δεύτερο μεταξύ **57-60** ετών (150). Παρόλα αυτά το 75% των περιστατικών εμφάνισαν πριν τα 46 έτη (149). Ψωρίαση εμφανίζεται και στα παιδιά. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες μελέτες για την επίπτωση ή τον επιπολασμό της Ψωρίασης στα παιδιά και οι υπάρχουσες μελέτες αποκαλύπτουν διαφορές ανάμεσα στη σχεδόν απουσία νεανικής Ψωρίασης στην Ταϊβάν και την Κίνα και σε ποσοστό δια βίου επιπολασμού 1,37% στα παιδιά ηλικίας 0-17 ετών στη Γερμανία (139,140).

### 4.3.2. Αύξηση της συχνότητας της Ψωρίασης

Τα τελευταία χρόνια με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα ερευνών παρατηρείται μια ανοδική τάση εμφάνισης της Ψωρίασης. Ανατρέχοντας σε παλαιότερα δεδομένα και κάνοντας σύγκριση με πιο πρόσφατα, παρατηρείται αύξηση των ποσοστών σε κάποιες χώρες περισσότερο και σε κάποιες λιγότερο. Ο επιπολασμός της Ψωρίασης στην Κίνα το **1984** ήταν **0,17%**, ενώ 25 χρόνια αργότερα, μια άλλη μελέτη βρήκε ότι ήταν **0,59%** (139,145). Ο επιπολασμός στην Ισπανία το 1998 ήταν **1,43%**, ενώ 15 χρόνια αργότερα αναφέρθηκε ότι ήταν **2,31%** (151,152). Τα δεδομένα της Έρευνας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Διατροφής για τον επιπολασμό της Ψωρίασης στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξαν αύξηση από **1,62%** σε **3,10%** μεταξύ 2004 και 2010 (148, 153). Εντούτοις, οι διαφορετικές μεθοδολογίες διεξαγωγής αυτών των ερευνών, ιδιαίτερα εάν ληφθούν υπόψη οι διάφοροι κατά περίπτωση ορισμοί της Ψωρίασης, δεν επιτρέπουν τη σαφή αξιολόγηση της τάσης αύξησης.

Η πιο κατατοπιστική μελέτη των τάσεων που εκδηλώνονται στον επιπολασμό είναι η 30ετής παρακολούθηση μιας πληθυσμιακής ομάδας στο Tromsø της Νορβηγίας (131). Οι αναλύσεις των τάσεων του επιπολασμού στο διάστημα 1979-2008 δείχνουν ότι ο αυτοαναφερόμενος δια βίου επιπολασμός της Ψωρίασης (στην ίδια ομάδα) αυξήθηκε **από 4,8% σε 11,4%**.

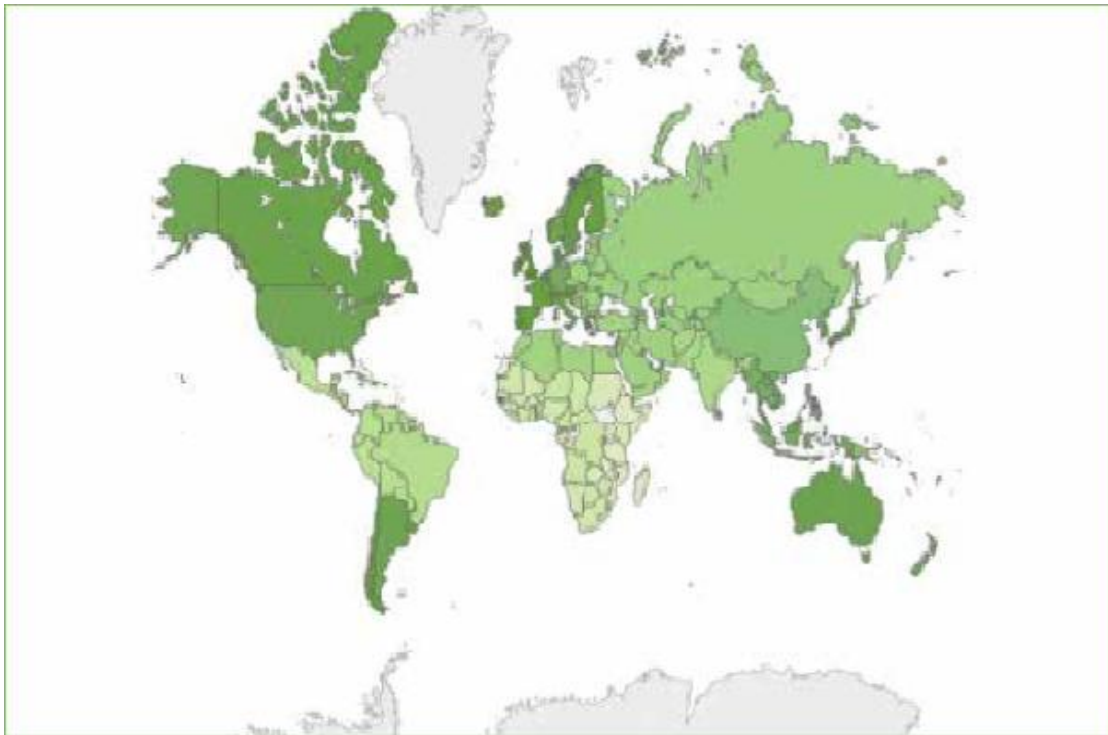
### 4.3.3. Μελέτη παγκόσμιας νοσοεπιβάρυνσης 2010

Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε για να μετρηθεί η έκταση της αναπηρίας ή της απώλειας υγείας παγκοσμίως που προκαλείται από διάφορες νόσους. Ένας από τους δείκτες που χρησιμοποιούνται γι' αυτή τη μέτρηση είναι το προσαρμοσμένο στην αναπηρία έτος ζωής (DALY). Ο δείκτης DALY ισούται με το άθροισμα των ετών ζωής με αναπηρία (YLD) και των απολεσθέντων ετών ζωής (YLL). Ένα DALY ισούται με ένα έτος απολεσθείσας υγιούς ζωής. (116)

$DALY = YLD + YLL$  1 DALY = 1 έτος απολεσθείσας υγιούς ζωής

Οι αναλύσεις της μελέτης έδειξαν ότι η νοσοεπιβάρυνση λόγω Ψωρίασης είναι υψηλή. Ο παγκόσμιος μέσος όρος για την Ψωρίαση το 2010 εκτιμήθηκε στα **1.050.660**

προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής (DALY), **αριθμός διπλάσιος** από αυτόν που ισχύει για την οξεία ηπατίτιδα C. Τα DALY και για τα δύο φύλα αυξάνονται γραμμικά με την αύξηση της ηλικίας έως τα 60 έτη. Η μελέτη έδειξε ότι η μεγαλύτερη νοσοεπιβάρυνση εμφανίστηκε στην ηλικιακή ομάδα των **50-69** ετών και ότι η Ψωρίαση προκάλεσε ελαφρά υψηλότερη επιβάρυνση εκφρασμένη σε DALY στους **ενήλικες άνδρες** παρά στις γυναίκες ηλικίας έως και 75 ετών (116)



**Εικόνα4-1 Παγκόσμιος χάρτης για την Ψωρίαση εκφρασμένος σε DALY ανα 100.000 πληθυσμό για όλες τις ηλικίες και τα δυο φύλα**

(Πηγή: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010*)



## 4.4. Διάγνωση, τύποι Ψωρίασης και εκδήλωση της νόσου

Η Ψωρίαση όπως προαναφέρθηκε είναι ένα χρόνια, μη μεταδιδόμενο και ανίατο νόσημα το οποίο εκδηλώνεται στο δέρμα και τα νύχια και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για χρόνια εκφυλιστικά νοσήματα (NCD). Δεν έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα και ενδέχεται να αναπτυχθεί φλεγμονώδης αρθρίτιδα (ψωριασική αρθρίτιδα) (154). Το νόσημα αυτό επηρεάζει ιδιαίτερα την ψυχολογία των ασθενών λόγω της κοινωνικής στιγματοποίησης και θέτει το άτομο στην απομόνωση. Οι ασθενείς με Ψωρίαση έχουν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα αυτοκτονικού ιδεασμού, απόπειρες αυτοκτονίας και ολοκληρωμένες αυτοκτονίες. Μεταξύ των ασθενών με Ψωρίαση, εκείνοι που είναι νεότεροι και των οποίων η Ψωρίαση είναι πιο σοβαρή, διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για αυτοκτονία (155)

Για την αξιολόγηση της βαρύτητας της Ψωρίασης υπάρχουν περίπου 40 δείκτες. Οι μετρήσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη βαθμολόγηση της βαρύτητας της Ψωρίασης συμπεριλαμβάνουν τον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης (**PASI**) και τον δείκτη Γενικής Αξιολόγησης από τον Γιατρό. Οι κλινικοί γιατροί αξιολογούν τη βαρύτητα της νόσου, λαμβάνοντας υπόψη τον βαθμό απολέπισης, ερυθρότητας, το πάχος των δερματικών βλαβών ή το μέγεθος του εμβαδού επιφανείας σώματος (BSA) που έχει προσβληθεί από την Ψωρίαση. Σημαντικές είναι επίσης οι μετρήσεις της ποιότητας ζωής (QoL). Επιπλέον, χρήσιμα **screening tools** για την αξιολόγηση ύπαρξης ψωριασικής αρθρίτιδας είναι Τα ακόλουθα :

- **PASQ**(ερωτηματολόγιο ελέγχου της Ψωρίασης και της αρθρίτιδας)
- **PEST**( το εργαλείο διάγνωσης της επιδημιολογίας της Ψωρίασης)
- **ToPAS** (Toronto Psoriatic Arthritis Screening)
- **STRIPP** (Εργαλείο διαλογής για ρευματολογική έρευνα σε ασθενείς με Ψωρίαση )(156)

Το STRIPP είναι ένα νέο εργαλείο ανίχνευσης της Ψωρίασης, είναι ένα πολύ εύκολο ερωτηματολόγιο, γρήγορο και έχει πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, υψηλότερα από το PASI. Σε μια έρευνα που διεξήχθη το 2016, συμμετείχαν 212 άτομα με την

διάγνωση της Ψωρίασης, 47 στα 212 άτομα διαγιγνώστηκαν με πρόωμη ψωριασική αρθρίτιδα. (157)

## 4.5. Συμπτώματα

Βάσει του τύπου των δερματικών βλαβών, της θέσης τους, της ηλικίας έναρξης και της πορείας της νόσου, χρησιμοποιούνται αρκετές κλινικές ταξινομήσεις της Ψωρίασης. Τα συμπτώματα που συνδέονται με την Ψωρίαση και αναφέρονται συχνότερα είναι (158): η απολέπιση του δέρματος στο 92% των ατόμων η κνησμός στο 72% η ερυθρότητα δέρματος στο 69% η καταβολή στο 27% η οίδημα στο 23% η αίσθημα καύσου στο 20% η αιμορραγία στο 20%

Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, ξεφλούδισμα ή απολέπιση σε περιοχές εκτός τριχωτού της κεφαλής εμφανίστηκε στο 89% των ασθενών και ξεφλούδισμα ή απολέπιση στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής στο 62%. Φαγούρα ή ξύσιμο παρατηρήθηκε στο 87%, εξάνθημα στο 74%, δερματικός πόνος στο 62%, αιμορραγία στο 58%, ερυθρότητα στο 57%, εξάψεις στο 49%, πόνος στις αρθρώσεις στο 42%, ρωγμές του δέρματος στο 39%, ξηροδερμία στο 34%, σωματική δυσφορία στο 32%, αίσθημα καύσου στο 28% και προβλήματα στα νύχια στο 22% των ασθενών (120).

## 4.6. Κοινοί τύποι Ψωρίασης και εκδηλώσεις

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι ανάλογα τον τρόπο και το σημείο εκδήλωσης της νόσου.

#### 4.6.1. Ψωρίαση κατά πλάκας ( psoriasisVulgaris)

Ο συχνότερος τύπος Ψωρίασης, προσβάλλει ποσοστό μεταξύ 58% και 97% (147)όλων των ασθενών. Φλεγμονώδεις ερυθρές, σαφώς περιγεγραμμένες, επηρμένες, ξηρές πλάκες διαφορετικών μεγεθών, συνήθως καλυμμένες με αργυρόχροες ή λευκές φολίδες. Προσβάλλει το τριχωτό της κεφαλής και την περιοχή πίσω από τα αυτιά, ιδιαίτερα αγκώνες και γόνατα, τον κορμό, το πρόσωπο, τις παλάμες, τα πέλματα και τα νύχια. Αυτές οι πλάκες είναι το αποτέλεσμα του αυξημένου πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων, όπου έχει αποδειχθεί έως και οκταπλάσια αύξηση στην κυκλοφορία των επιδερμικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την πάχυνση της επιδερμίδας (ακανθώση) και τη διαφοροποίηση της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων. Αυτή η έντονη ταχύτερη διέλευση των κερατινοκυττάρων στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας προκαλεί διαταραχή του κανονικού τους προγράμματος ωρίμανσης, με αποτέλεσμα την αλλοιωμένη έκφραση πρωτεΐνης, την απώλεια ενός ώριμου κοκκώδους στρώματος και τη συγκράτηση των πυρήνων κερατινοκυττάρων(162)



**Εικόνα 4-2 ψωρίαση κατά πλάκας**

#### **4.6.2. Ανάστροφη Ψωρίαση (Ψωρίαση στις δερματικές πτυχές και τις περιοχές των γεννητικών οργάνων)**

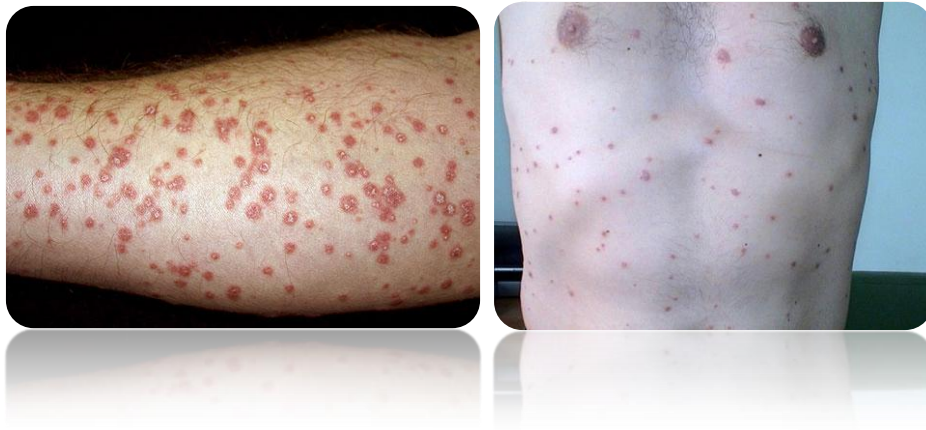
Προσβάλλει ποσοστό μεταξύ 12% (158) και 26% (160) όλων των ασθενών με Ψωρίαση. Έντονα ερυθρές ή λευκές, επίπεδες, σαφώς περιγεγραμμένες, υγρές κηλίδες ή πλάκες χωρίς φολίδες. Προσβάλλει μασχάλες, εσωτερικές πλευρές των αγκώνων και των γονάτων, υπομάστιες πτυχές, ομφαλό, βουβωνική χώρα, περιοχή γεννητικών οργάνων, γλουτιαία σχισμή και άλλες πτυχές του σώματος.



**Εικόνα 4-3 ανάστροφη ψωρίαση**

### 4.6.3. Σταγονοειδής Ψωρίαση

Προσβάλλει ποσοστό μεταξύ 0,6% (147) και 20% (158)των ατόμων που έχουν διαγνωσθεί με Ψωρίαση και συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και την εφηβεία. Ροδόχρωμες βλατίδες και πλάκες σαν σταγόνες που εμφανίζονται κυρίως στον κορμό, τα άνω και κάτω άκρα. Η έναρξη συνδέεται με στρεπτοκοκκική λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και προϋπάρχοντα δερματικά συμπτώματα.



**Εικόνα 4-4 σταγονοειδής ψωρίαση**

#### 4.6.4. Φλυκταινώδης Ψωρίαση

Προσβάλλει ποσοστό μεταξύ 1,1% (147) και 12% (158) όλων των ασθενών με Ψωρίαση. Συρρέουσες φλύκταινες γεμάτες με μη-μολυσματικό πύον. Προσβάλλει είτε μικρές περιοχές όπως οι παλάμες των χεριών, τα άκρα των δακτύλων, τα νύχια και τα πέλματα των ποδιών είτε ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος και μπορεί να εμφανιστεί ως ενιαίο επεισόδιο μετά από πρόκληση.



Εικόνα 4-5 φλυκταινώδης ψωρίαση

#### 4.6.5. Ερυθροδερμική Ψωρίαση

Προσβάλλει ποσοστό μεταξύ 0,4% (147) και 7% (158) όλων των ασθενών με Ψωρίαση. Έντονη ερυθρότητα και απολέπιση του μεγαλύτερου μέρους της επιφάνειας του σώματος. Ο σοβαρότερος τύπος Ψωρίασης, δυνητικά απειλητικός για τη ζωή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υποθερμία, υπολευκωματιναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής. Η ερυθροδερμική Ψωρίαση είναι μια επιθετική, φλεγμονώδης μορφή Ψωρίασης

Τα συμπτώματα της ερυθροδερμικής Ψωρίασης περιλαμβάνουν:

- Σοβαρό κοκκίνισμα του δέρματος σε μεγάλο μέρος του σώματος
- Αποβολή δέρματος
- Φλύκταινες ή φουσκάλες

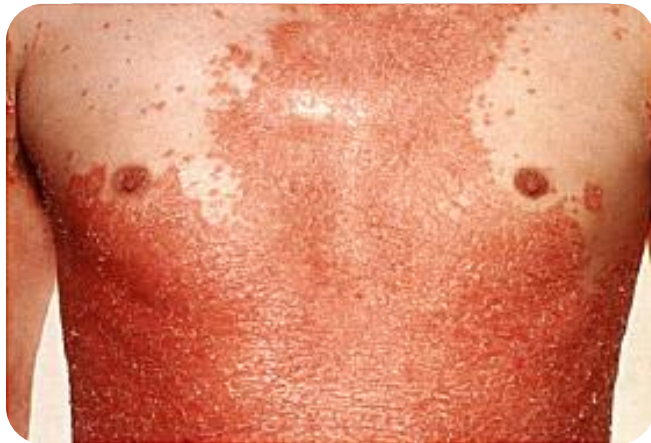
- Το δέρμα φαίνεται σαν καμμένο
- Σοβαρή φαγούρα
- Έντονος πόνος
- Αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- Διακυμάνσεις της θερμοκρασίας του σώματος

Επειδή η ερυθροδερμική Ψωρίαση μπορεί να μεταβάλλει την χημεία του σώματος, παρατηρούνται και άλλα συμπτώματα όπως:

- Οίδημα, ειδικά γύρω από τους αστραγάλους
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Ρίγη ή πυρετός

### **Επιπλοκές**

- Σοβαρή ασθένεια από απώλεια πρωτεϊνών ή υγρών
- Υπερβολική διόγκωση από την κατακράτηση υγρών
- Σοβαρές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και της σηψαιμίας
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (161)



**Εικόνα4-6ερυθροδερμική Ψωρίαση**

Πηγήεικόνων: Gardens. Stephanie, 7 types of psoriasis, webmd, 2017

#### 4.6.6. Ψωριασική ονυχία

Η ψωριασική ονυχία κυμαίνεται σε ποσοστά μεταξύ 4,2% (8) και 69% (9) όλων των ασθενών που πάσχουν από Ψωρίαση. Η ψωριασική ονυχία μπορεί να εμφανιστεί μαζί με προσβολή του δέρματος ή μόνη της, οπότε αποτελεί και το μοναδικό σύμπτωμα. Η ψωριασική ονυχία δεν είναι μόνον πρόβλημα αισθητικής φύσης, αλλά μπορεί να περιορίσει και τη δεξιότητα των χεριών. Η ψωριασική ονυχία μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, ποικίλης βαρύτητας. Μπορεί να προσβάλλει μόνον έναν νύχι ή όλα τα νύχια και να συνοδεύεται από σοβαρή καταστροφή ή απώλεια των νυχιών

Η ψωριασική ονυχία μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις που εμφανίζονται σε ποσοστό 4,6% έως 30% των περιστατικών (107).

Οι ασθενείς που πάσχουν από ψωριασική ονυχία έχουν σημαντικά χειρότερο βαθμό βαρύτητας της Ψωρίασης σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς προσβεβλημένα νύχια (108). Επιπλέον, αναφέρουν χειρότερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερο αριθμό ημερών κατά τις οποίες δεν μπορούν να εργαστούν (108). Είναι επίσης πιθανότερο αυτοί οι ασθενείς να χρειαστούν νοσηλεία και πάσχουν συχνότερα από ψωριασική αρθρίτιδα

#### 4.6.7. Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα εμφανίζεται σε ένα υποσύνολο ασθενών με Ψωρίαση και ως εκ τούτου συναντάται συχνά στην δερματολογική πρακτική. Αν και η ακριβής παθογένεσή του είναι άγνωστη, η ψωριασική αρθρίτιδα πιστεύεται ότι μοιράζεται κοινούς μηχανισμούς με συμπτώματα ψωριασικού δέρματος. Οι έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις ενεργοποιούνται μη φυσιολογικά στην Ψωρίαση και μπορεί να αποκτήσουν την ικανότητα να προσβάλλουν περιφερειακές αρθρώσεις και άλλες θέσεις μετά από περιβαλλοντική ενεργοποίηση (π.χ στρες, τραύμα, μόλυνση) σε γενετικά ευαίσθητους ασθενείς. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που ενυπάρχει στην Ψωρίαση εμφανίζεται περαιτέρω αυξημένος στην ψωριασική αρθρίτιδα, πιθανώς αντανακλώντας το συνολικό βάρος της συστηματικής φλεγμονής που συμβάλλει στις αθηρογενετικές διεργασίες. Βασικές έρευνες και κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων είναι σημαντικός στην παθοφυσιολογία της ψωριασικής



αρθρίτιδας και η συσσώρευση στοιχείων υποδηλώνει ότι τα Th17 κύτταρα και η ιντερλευκίνη-17Α μπορεί επίσης να είναι σημαντικά. (164)

Η ψωριασική αρθρίτιδα (PsA) είναι μια μορφή χρόνιας αρθρίτιδας που σχετίζεται με την Ψωρίαση (173). Δερματικές εκδηλώσεις παρατηρούνται πολύ πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων στις αρθρώσεις στις περισσότερες περιπτώσεις, αν και περίπου το 14-20% των ασθενών με PsA πριν ή ταυτόχρονα με τα δερματικά συμπτώματα. Όταν πρώτα εμφανίζονται συμπτώματα ψωριασικού δέρματος, ο μέσος χρόνος εμφάνισης PsA είναι 10-12 έτη (173). Κλινικά, το PsA χαρακτηρίζεται από περιφερική ή / και αξονική φλεγμονή των αρθρώσεων με συναφή πόνο και / ή τρυφερότητα (Σχήμα 1). Άλλα κοινά χαρακτηριστικά είναι η δαχτυλίτιδα (δηλαδή, φλεγμονή ενός ολόκληρου δάκτυλου), η ενθεσίτιδα ( φλεγμονή στις ενώσεις των τενόντων) και η σπονδυλίτιδα ( φλεγμονή στην σπονδυλική στήλη)

Η κλινική πορεία της νόσου οδηγεί σε χρόνια πόνο και αλλαγή της φυσικής εμφάνισης. Συνήθως η ψωριασική αρθρίτιδα εμφανίζεται σε συνδυασμό με μακροχρόνιες δερματικές βλάβες, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί και μόνη της, χωρίς Ψωρίαση (165)



**Εικόνα4-7PsAσταάκρα**

Πηγήεικόνων: dr Tim cunliffe, psoriatic arthritis, oct 2017

## 4.7. Θεραπεία (δερματικών εκδηλώσεων)

Για την θεραπεία της Ψωρίασης προτείνονται τρίαθεραπευτικά σχήματα ανάλογα την βαρύτητα της νόσου κατά την πρώτη επίσκεψη στον ιατρό.-τοπική θεραπεία,φωτοθεραπεία και συστηματική θεραπεία. Η ήπια Ψωρίαση συνήθως αντιμετωπίζεται με τοπική θεραπεία, που συνεχίζεται με φωτοθεραπεία σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης. Η μέτριας έως βαριάςμορφής Ψωρίαση απαιτεί συστηματική θεραπεία. Τα φάρμακα πρώτης γραμμής που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν συνήθως μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ασιτρετίνη και ετρετινάτη. Σε μερικές χώρες, υπάρχουν διαθέσιμες και άλλες συστηματικές θεραπείες όπως βιολογικοί παράγοντες και εστέρες φουμαρικού οξέος (166). Όλες οι θεραπείες της Ψωρίασης, εκτός των ρετινοειδών, είναι κατά κύριο λόγο αντιφλεγμονώδεις και επομένως οδηγούν σε επιβράδυνση της ανάπτυξης των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας και σε υποχώρηση των πλακών (167)

### 4.7.1. Παραδοσιακές θεραπείες

Η φωτοθεραπεία, οι εστέρες του φουμαρικού οξέος και τα συστηματικά ρετινοειδή μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματικές στρατηγικές πρώτης γραμμής για την Ψωρίαση, αλλά δεν βελτιώνουν τα σημεία και τα συμπτώματα του PsA]. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) αποτελούν επιλογές θεραπείας πρώτης γραμμής για ήπια PsA και μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα των αρθρώσεων Ωστόσο, τα NSAIDs δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της Ψωρίασης, επειδή μπορεί να επιδεινώσουν τις δερματικές βλάβες Παρομοίως, τα παραδοσιακά σκευάσματα συστηματικών κορτικοστεροειδών δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της Ψωρίασης, διότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών και λόγω της συσχέτισης τους με τις φλεγμονές Ψωρίασης κατά τη διάρκεια ή μετά τη μείωση της απόκλιση].

### Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για σοβαρή, δυσνόητη, αναπηρική Ψωρίαση και στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία, τη Γαλλία, τη Σουηδία και την Ισπανία για σοβαρή Ψωρίαση. Οι ευρωπαϊκές

εγκρίσεις μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία της συνακόλουθης Ψωρίασης και PsA είναι περιορισμένες. Παρόλο που δεν υπάρχουν επίσημα κλινικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης στο PsA, χρησιμοποιείται συνήθως ως θεραπεία πρώτης γραμμής και σε συνδυασμό με βιολογικά φάρμακα. Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με PsA. Κάθε μελέτη κατέδειξε σημαντικές βελτιώσεις στις αξιολογήσεις συνολικής αξιολόγησης με ενεργή θεραπεία. Ωστόσο, καμία από τις μελέτες δεν έδειξε θετική επίδραση της μεθοτρεξάτης με βάση αντικειμενικά μέτρα, όπως τεστ προσβολής και πρήξιμο των αρθρώσεων. Η μεθοτρεξάτη δεν έχει βρεθεί ότι έχει θετικά αποτελέσματα στη ραδιογραφική εξέλιξη που παρατηρείται σε διάστημα 24 μηνών. Μια μελέτη παρατήρησης κοόρτη, ωστόσο, βρήκε μια ήπια θετική επίδραση της μεθοτρεξάτης στην εξέλιξη του PsA. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ μεθοτρεξάτης και άλλων θεραπειών σε ασθενείς με Ψωρίαση έχουν γενικά δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως η κυκλοσπορίνη A [1], η αδαλιμουμάμπη [2] και η μπριακινούμαμ [3]. Η θεραπεία με μεθοτρεξάτη έχει συσχετιστεί με ηπατική, πνευμονική και τοξικότητα του μυελού των οστών, καθώς και τερατογένεση. Επιπλέον, σε ασθενείς με Ψωρίαση με παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο, όπως η παχυσαρκία (λιπώδης συκώτι) και ο αλκοολισμός, η πιθανότητα αύξησης των τρανσαμινασών και ηπατική παθολογία περιορίζουν τη μακροχρόνια χρήση της μεθοτρεξάτης.

## Σουλφασαλαζίνη

Η σουλφασαλαζίνη δεν έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία ασθενών με Ψωρίαση ή PsA. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της σουλφασαλαζίνης είναι άγνωστος, πιστεύεται ότι έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που προκαλούνται μέσω της αναστολής της οδού 5-λιποξυγενάσης. Μειωμένες βελτιώσεις στην Ψωρίαση έχουν αναφερθεί σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες σουλφασαλαζίνης. Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της σουλφασαλαζίνης στο PsA, με βραχυπρόθεσμα δεδομένα σε μία μικρή μελέτη που επίσης δείχνει δερματολογικές βελτιώσεις. Ωστόσο, η επίδραση της σουλφασαλαζίνης στη ραδιογραφική εξέλιξη δεν έχει αναφερθεί [4]. Η σουλφασαλαζίνη έχει συσχετιστεί με

γαστρεντερική δυσανεξία, αρθραλγία, αναστρέψιμη ολιγοσπερμία, λευκοπενία και ακοκκιοκυτταραιμία.

## **Λεφλουνομίδη**

Σε τυχαιοποιημένες έρευνες η λεφλουνομίδη βελτίωσε τα συμπτώματα του δέρματος και των αρθρώσεων. Η λεφλουνομίδη έχει συσχετιστεί με γαστρεντερική τοξικότητα (π.χ. διάρροια και ναυτία), αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και λευκοπενία

## **Κυκλοσπορίνη Α**

Η κυκλοσπορίνη Α είναι ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό και πιστεύεται ότι δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα σε πολλαπλές οδούς. Έχει εγκριθεί από το FDA για σοβαρή Ψωρίαση βάσει θετικών ευρημάτων από διάφορες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Τρεις μελέτες έχουν δείξει, επίσης, την ασφάλεια και την μέτρια αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης Α σε ΨΑ. Η κυκλοσπορίνη Α έχει συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα και υπέρταση και συνιστάται μόνο για βραχυχρόνια χρήση (έως και 12 μήνες).

## **Ustekinumab**

Το μονόκλωνο αντίσωμα anti-IL-12/23 ustekinumab ενδείκνυται και έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην Ψωρίαση. Σε μια μελέτη φάσης II του PsA, η ustekinumab παρουσίασε βελτίωση στα ποσοστά απόκρισης ACR και σημαντική βελτίωση στην δερματική νόσο, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα και φυσική λειτουργία

## **Συνδυασμός σχημάτων θεραπείας**

## 4.8. Συνυπάρχουσες ασθένειες

Πληθώρα ερευνών αναφέρουν την συνύπαρξη χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων με την Ψωρίαση. Πιο συγκεκριμένα, συχνότερα οι ασθενείς με Ψωρίαση εμφανίζουν κλινική εικόνα μεταβολικού συνδρόμου (δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση), καρδιαγγειακά νοσήματα και νόσο του crown. Ακόμη και τα παιδιά έχουν αυξημένη συννοσηρότητα. Ενδιαφέρον λοιπόν παρουσιάζει η σχέση μεταξύ καρδιαγγειακών νοσημάτων και Ψωρίασης.

Οι ασθενείς με διάγνωση Ψωρίασης έχουν αυξημένη επιβάρυνση λόγω υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης και αγγειακής φλεγμονής. Εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα λιπίδια ορού (αυξημένα τριγλυκερίδια και ολική χοληστερόλη) σε σχέση με τα υγιή άτομα. Επιπρόσθετα η Ψωρίαση συσχετίζεται και με κολπική μαρμαρυγή και εγκεφαλικά επεισόδια ακόμα και σε νεαρά άτομα. Παρόλα αυτά η Ψωρίαση δεν αποτελεί ακόμα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία ή η αύξηση του βάρους αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης Ψωρίασης. Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα. Έχει βρεθεί επίσης ότι η συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, κατάθλιψης και στυτικής δυσλειτουργίας είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με διάγνωση Ψωρίασης. Σε ορισμένες νόσους και υποομάδες ασθενών, η Ψωρίαση έχει αποδειχθεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών για τη σχέση της Ψωρίασης με συννοσηρότητες, η αιτιολογία και η ανεξαρτησία ορισμένων συνυπαρχουσών νόσων παραμένει ασαφής και απαιτεί περαιτέρω έρευνα (174)

### 4.8.1. Ψωρίαση και Κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη διαβήτη

Πολλές μελέτες θίγουν την Ψωρίαση ως ένα μεγάλο κίνδυνο για συννοσηρότητα ακόμα και τον θάνατο. Όπως ταυτοποίησαν οι γενετικές έρευνες οι κοινές θέσεις ευαισθησίας καθώς και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται στην Ψωρίαση προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μία πρόσφατη μελέτη μετανάλυσης δείχνει ότι η Ψωρίαση σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη με διάστημα εμπιστοσύνης

95%.οι ιατροί αναφέρουν ότι ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου αυξάνεται ο κίνδυνος νοσηρότητας από σακχαρώδη διαβήτη. Με βάση την κατηγοριοποίηση της Ψωρίασης ανάλογα με τον βαθμό προσβολής της επιφάνειας του σώματος (σε ήπια, μέτρια και σοβαρή) οι ασθενείς με 10% και πάνω εκδήλωσης δερματικών αλλοιώσεων στο σώμα (δηλαδή σοβαρή Ψωρίαση) ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Επομένως χρήζουν καθημερινού ελέγχου και διατροφικής παρέμβασης για την πρόληψη από σακχαρώδη διαβήτη ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου αλλά αναλογικά με το στάδιο της νόσου (168)

#### **4.8.2. Η σχέση μεταξύ της διάρκειας της Ψωρίασης της αρτηριοσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων**

Οι ασθενείς με Ψωρίαση τείνουν να έχουν αυξημένη συχνότητα και μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα η χρήση φλουδεοξυγλυκόζης f-18, - ένα ποζιτρόνιο που χρησιμοποιείται στην τομογραφία για την πρόγνωση καρδιαγγειακών νοσημάτων - ανευρίσκεται αυξημένη ποσότητα σε ασθενείς με Ψωρίαση. Η συσσωρευμένη έκθεση στην φλεγμονή που υπάρχει στην Ψωρίαση συνδέεται με αυξημένη αρτηριοσκλήρυνση και επομένως με καρδιαγγειακά νοσήματα. Επομένως όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της νόσου τόσο πιο πολύ αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι έρευνες αναφέρουν ότι υπάρχει 1% αύξηση κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια ανά έτος που διαρκεί η νόσος. Η NIH cohort μελέτη που διεξήχθη συμπεριέλαβε 190 ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή Ψωρίαση, μέσης ηλικίας το 57% ήταν άνδρες, υπέρβαροι με ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά χαμηλό κίνδυνο νοσηρότητας με βάση το Framingham score είχαν ήδη αναπτύξει αρτηριοσκλήρωση. Επομένως πέρα από τους ήδη θεσπισμένους παράγοντες κινδύνου (ανδρικό φύλο, κάπνισμα, Framingham score και BMI) η ετήσια σταδιακή επίδραση της Ψωρίασης στους ασθενείς επιβαρύνει την πρόγνωση για αθηροσκλήρωση και τα καρδιαγγειακά συμβάντα ανεξαρτήτως των 'παραδοσιακών' παραγόντων κινδύνου. Επομένως συστηματική φλεγμονή είναι η πιο πιθανή εξήγηση για την σχέση μεταξύ Ψωρίασης και CVD. Η φλεγμονή επίσης συσχετίζεται με ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στεφανιαία νόσο (169)

#### **4.8.3. Ψωρίαση και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου**

Υπάρχει μια σημαντική σχέση μεταξύ Ψωρίασης και των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου όμως ακριβός επιπολασμός είναι άγνωστος. Σε ασθενής με σοβαρή Ψωρίαση ο σχετικός κίνδυνος για νόσο του crown υπολογίζεται στο 2,85 και για την ελκώδη κολίτιδα στο 1,96. Γενετικοί πολυμορφισμοί στην ιντερλευκίνη 23R (IL-23R) που μεταβάλλουν την σηματοδότηση της διαδρομής στη IL-12/23 συμβαίνουν και στις δυο νόσους. Επομένως, λόγω της πιθανής συσχέτισης των αναστολέων ιντερλευκίνης 17 στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου συνιστάται προσοχή και ενημέρωση για τους ψωριασικούς ασθενείς. Φάρμακα όπως το infliximab και το adalimumab χορηγούνται κοινώς και για τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και για την Ψωρίαση (170)

## 4.9. Διατροφική Παρέμβαση

### 4.9.1. Το αντίκτυπο των παρεμβάσεων απώλειας βάρους

Πέρα από τις δερματικές εκδηλώσεις η Ψωρίαση όπως προαναφέρθηκε σχετίζεται με μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση όπου συνδέεται με την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρόλα αυτά η σχέση συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας και Ψωρίασης έχει πλέον αναγνωριστεί αν και δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Τα λιποκύτταρα παράγουν μια ποικιλία προ-φλεγμονώδων κυτοκινών περιλαμβάνοντας παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-Α), μονοκυτταρικό χημειοελκυστικό πρωτεΐνης -1 (MCP-1) και ιντερλευκίνης (IL-6). Επιπλέον, οι βασικές κυτοκίνες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην Ψωρίαση η IL-23 και η IL-17 ανευρίσκονται αυξημένες σε παχύσαρκες γυναίκες απ' ό,τι στις φυσιολογικού βάρους. Αυτές οι κυτοκίνες ενδεχομένως να οδηγούν στην επιδείνωση της υπάρχουσας Ψωρίασης ή να ενισχύσουν την ενεργοποίηση της νόσου στον υγιή πληθυσμό. Πρόσφατα, μια cross-sectional έρευνα που διεξήχθη περιλαμβάνοντας 296 ψωριασικούς ασθενείς συγκρίνοντας μετρήσεις λίπους με τα PASI score των ασθενών. Οι ασθενείς με BMI κάτω από 25,25 και πάνω και μεγαλύτερο από 30 είχαν διάμεσο PASI score 3,9, 6.0 και 7,0 αντίστοιχα. Ακόμα και με την χρήση άλλων παραμέτρων αξιολόγησης παχυσαρκίας όπως περίμετρο μέσης και αναλογία μέσης με ισχίων υπήρξε συσχέτιση με το PASI score καταλήγοντας στο

συμπέρασμα ότι το περίσσιο λίπος είναι παράγοντας κίνδυνου για την εξέλιξη της νόσου και την σοβαρότητα αυτής (171)

#### **4.9.2. Ο ρόλος των διατροφικών συμπληρωμάτων**

Παρά το γεγονός του μεγάλου ενδιαφέροντος των ψωριασικών ασθενών για τον ρόλο των διατροφικών συμπληρωμάτων υπάρχει έλλειψη επιβεβαιωμένων πληροφοριών από στοιχεία. Βιβλιογραφικά όμως έχει διατυπωθεί ότι τα ω3 λιπαρά οξέα, η βιταμίνη B12, η βιταμίνη D καθώς και το σελήνιο είναι ωφέλιμα για τον πληθυσμό.

##### **Ω3 λιπαρά οξέα**

Διεξήχθησαν δυο τυχαίοποιημένες μελέτες (Maysereetal&Grimmingeretal) όπου συγκρίναν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης ωμέγα 3 λιπαρών οξέων με την ενδοφλέβια χορήγηση ωμέγα 6 λιπαρών οξέων για την θεραπεία της Ψωρίασης. Στην πρώτη μελέτη έλαβαν 75 άτομα με Ψωρίαση κατά πλάκας σε θεραπεία δεκατεσσάρων ημερών είτε με ενδοφλέβια χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων είτε με ενδοφλέβια χορήγηση ω6 λιπαρών οξέων. Στο group με τα ω3 το PASI score μειώθηκε από 11.2 +/- 9.8 έναντι του group με τα ω6 όπου ο μέσος όρος του PASI score μεταβλήθηκε από 7,5 +/- 8,8 με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων ερυθρήματος, λεπιών και σκλήρυνσης του δέρματος. Όμοια αποτελέσματα είχε και η δεύτερη έρευνα η μονή διαφορά ήταν στο ότι οι ασθενείς είχαν σταγονοειδής Ψωρίαση με όμοια υποχώρηση συμπτωμάτων στο group όπου χορηγήθηκε ω3 λιπαρά ενδοφλέβια. (172)

##### **Βιταμίνη D**

Έχει αναφερθεί ότι η έλλειψη Βιταμίνης D σχετίζεται με την Ψωρίαση και έχουν διεξαχθεί έκτοτε κάποιες έρευνες. Επιτεύχθηκε μια έρευνα ( Perezetal) για να εκτιμηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δια του στόματος 1,25 διυδροξυβιταμίνη D3 για την θεραπεία της Ψωρίασης. Δόθηκε στους ασθενείς 0,5 γρ Calcitriol δια του στόματος καθημερινά όπου αυξήθηκε κατά 0,5 γρ ανα δυο εβδομάδες σε διάστημα μέχρι οι εργαστηριακές τιμές να γίνουν φυσιολογικές σε διάστημα μεταξύ 6-36 μηνών.



Συνολικά το 88% των συμμετεχόντων είχε μια κλινική βελτίωση στην Ψωρίαση κατά την περίοδο της έρευνας. το 26,5 είχε πλήρη βελτίωση, το 36,2 είχε μέτρια βελτίωση, το 25,3 έδειξε μικρή βελτίωση ενώ το 12% έδειξε καμία αλλαγή. Επιπλέον ο μέσος όρος του PASI score μειώθηκε από 18,4 σε 9,7 στους 6 μήνες και σε 7,8 στους 24 μήνες θεραπείας (172)

## **Βιταμίνη B12**

Έχει αναφερθεί επίσης ότι η έλλειψη β12 σχετίζεται με την Ψωρίαση. Oruedemann βρήκε ευνοϊκά αποτελέσματα με την χορήγηση 1000 γρ/cm βιταμίνης 12 ενδομυϊκά για 10 συνεχείς ημέρες. Από τους 34 ασθενείς στο 32% καθάρισαν από τις πλιγές της Ψωρίασης, το 29% βρήκε περίπου 75% βελτίωση στην κλίμακα του PASI score ενώ 4 ασθενείς στην αρχή της θεραπείας είχαν σοβαρό κνησμό όπου μετά τις 3 ημέρες επιλύθηκε. Αντιθέτως μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Baker και Comaish όπου συμμετείχαν 73 ασθενείς με την ίδια δοσολογία χορήγησης β12 ενδομυϊκά για 5 φορές την εβδομάδα/3 εβδομάδες δεν βρέθηκε κάποια σημαντική βελτίωση. (172)

## **Σελήνιο**

Το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο με αντιοξειδωτικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Μια μελέτη όπου διεξήχθη (Serwinetal) βρήκε ότι μια μείωση στο σελήνιο ορού σχετίζεται με αύξηση της σοβαρότητας της Ψωρίασης σε ασθενείς διαγνωσμένους για πάνω από τρία χρόνια. Παρόλ' αυτά έγιναν και άλλες έρευνες πάνω σε αυτό τον ισχυρισμό. Στην έρευνα Kharaevaetal όπου συμμετείχαν 58 ασθενείς μελετήθηκαν οι επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης ασπαρατικού σεληνίου, συνενζύμου Q10 και βιταμίνης Ε σε αντίθεση με placebo συμπλήρωμα. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκαν τα παραπάνω αντιοξειδωτικά συμπληρώματα καθώς βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά στον μέσο όρο του PASI score και του severity score. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του οξειδωτικού stress. Αντιθέτως, έχουν διεξαχθεί και άλλες έρευνες όπου δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά, οπότε η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου είναι διφορούμενη. (172)

## 5. Κεφάλαιο: Ατοπική δερματίτιδα

### 5.1. Ορισμός και περιγραφή της Ατοπικής δερματίτιδας

Η ατοπική δερματίτιδα (AD) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος και είναι μια από τις πιο συχνές δερματικές διαταραχές στα παιδιά (177). Η διαταραχή έχει ως αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα και επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής (178). Όχι μόνο οι ασθενείς επηρεάζονται από το κοινωνικό στίγμα μιας ορατής κατάστασης του δέρματος, αλλά η έντονη φαγούρα χαρακτηριστικό της νόσου συχνά οδηγεί σε τραυματισμό του δέρματος και σημαντικές διαταραχές του ύπνου. Επιπλέον, η αντιμετώπιση της πάθησης απαιτεί συχνή εφαρμογή μαλακτικών (παραγόντων που καταπραΰνουν, ενυδατώνουν και μαλακώνουν το δέρμα) και τοπικών φαρμάκων, καθώς και επισκέψεις γιατρών. Η AD δημιουργεί επίσης σημαντικό οικονομικό βάρος με εκτιμώμενο ετήσιο κόστος στον Καναδά ύψους 1,4 δισεκατομμυρίων δολαρίων (179).

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η AD είναι ένα βασικό ελάττωμα του φραγμού του δέρματος που διευκολύνει την ανάπτυξη άλλων ατοπικών συνθηκών (180,181). Στην πραγματικότητα, η AD είναι συχνά το αρχικό βήμα της «ατοπικής πορείας» (η διαδοχική ανάπτυξη εκδηλώσεων αλλεργικής νόσου κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας), η οποία οδηγεί σε άσθμα και/ή αλλεργική ρινίτιδα στην πλειονότητα των ασθενών που πάσχουν από προσβολή (182). Η πρώιμη μορφή της νόσου μπορεί επίσης να αποτελέσει παράγοντα που προκαλεί την ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας (183).

Οι νεώτερες γνώσεις σχετικά με τη AD υποδηλώνουν ότι τόσο οι δομικές ανωμαλίες του δέρματος όσο και η ανοσολογική ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος παίζουν σημαντικούς ρόλους στην παθοφυσιολογία της νόσου. Επομένως, η βέλτιστη διαχείριση της AD απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που στοχεύει στην επούλωση και την προστασία του φραγμού του δέρματος και στην αντιμετώπιση της σύνθετης ανοσοπαθογένεσης της νόσου (184,185).

## 5.2. Αναγνώριση των παραγόντων “ενεργοποίησης” της AD.

Σημαντικόκεφάλαιο για την διατήρηση της υγείας και την επικράτηση της ύφεσης από τα συμπτώματα είναι η αναγνώριση των ενεργοποιητών της ατοπικής δερματίτιδας. Κάθε άτομοεπηρεάζεται διαφορετικά και οι ενεργοποιητές του εκζέματος διαφέρουν από άνθρωπο σε άνθρωπο (175).

*Παράγοντες ενεργοποίησης:*

### 1. ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΑ

- Μέταλλα, ειδικότερα, νικέλιο
- Σαπούνια και οικιακάΚαθαρισμού
- Αρώματα
- Ορισμένα υφάσματα όπως το μαλλί και οΠολυεστέρας
- Αντιβακτηριακή αλοιφή όπως η νεομυκίνηκαι βακιτρακίνη
- Φορμαλδεΰδη, η οποία βρίσκεται σε οικιακά απολυμαντικά, μερικά

εμβόλια, κόλλες καιΙσοθειαζολινόνες,που βρίσκεται στα προϊόνταπροσωπικής φροντίδαπροϊόντα όπως μωρομάντηλα

- η κοκαμιδοπροπυλο βεταΐνη σε σαμπουάν και λοσιόν
- Παραφαινυλενο-διαμίνη, που χρησιμοποιείταισε δερμάτινες βαφές και προσωρινά τατουάζ, μεταξύ άλλων.

### 2. ΦΥΣΙΚΑ

- Το άγχος
- Βακτήρια στο δέρμα
- Ιδρώτας
- Ορμόνες

- Μεγάλα, ζεστά μπάνια ή ντους (ειδικά όταν δεν είναι αμέσως ακολουθούμενη από μια ενυδατική κρέμα)
- Λοίμωξη
- Υπερβολικό ξύσιμο ή τρίψιμο το δέρμα

### **3. ΚΛΙΜΑ**

- Αλλαγή εποχής
- Ζεστός καιρός
- Ψυχρός, ξηρός καιρός
- Χαμηλή υγρασία
- Υψηλή υγρασία

### **4. ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ**

- Γύρη
- Ζωοτροφές
- Μούχλα
- Αραχίδες σκόνης
- Καπνός τσιγάρων (συμπεριλαμβανομένων των καπνός απο δεύτερο χέρι)

### **5. ΑΛΛΑ**

Τσιμπήματα εντόμων/ Περίσσεια σμήγματος

### 5.3. Παθογένεση

Η παθογένεση της AD δεν είναι πλήρως κατανοητή, ωστόσο, η διαταραχή φαίνεται να προκύπτει από τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των ελαττωμάτων στη λειτουργία του φραγμού του δέρματος, της ανοσορυθμιστικής δυσλειτουργίας και των περιβαλλοντικών και λοιμωδών παραγόντων (181, 182, 186). Οι ανωμαλίες του φραγμού του δέρματος φαίνεται ότι σχετίζονται με μεταλλάξεις εντός ή με εξασθενημένη έκφραση του γονιδίου *filaggrin*, το οποίο κωδικοποιεί δομική πρωτεΐνη απαραίτητη για το σχηματισμό φραγμού του δέρματος. Το δέρμα ατόμων με AD έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι ανεπαρκές στα κεραμίδια (μόρια λιπιδίων) καθώς επίσης και σε αντιμικροβιακά πεπτίδια όπως οι κατιλικιδίνες, που αντιπροσωπεύουν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι πολλών μολυσματικών παραγόντων. Αυτές οι ανωμαλίες του φραγμού του δέρματος οδηγούν σε απώλεια νερού από το δέρμα (διέλευση νερού από το εσωτερικό του σώματος μέσω του επιδερμικού στρώματος του δέρματος προς την περιβάλλουσα ατμόσφαιρα) και αυξημένη διείσδυση αλλεργιογόνων και μικροβίων στο δέρμα. Ο μολυσματικός παράγοντας που συχνότερα εμπλέκεται στον AD είναι ο *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), που αποικίζει περίπου το 90% των ασθενών με AD. Οι ελαττωματικές έμφυτες ανοσοαποκρίσεις φαίνεται να συμβάλλουν επίσης σε αυξημένες βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις σε ασθενείς με AD. Αυτή η αλληλεπίδραση των παραγόντων οδηγεί σε αποκρίσεις των T κυττάρων στο δέρμα (αρχικά μια απόκριση T βοηθού-2 [Th2] και αργότερα μια κατά κύριο λόγο απόκριση Th1) με επακόλουθη απελευθέρωση χημειοκινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. ιντερλευκίνη [IL] -5 και παράγοντα νέκρωσης όγκου) που προάγουν την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E (IgE) και συστηματικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οδηγώντας σε κνησμώδη φλεγμονή του δέρματος.

### 5.4. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της AD έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια. Σήμερα εκτιμάται ότι το 10-20% των παιδιών και το 1-3% των ενηλίκων στις ανεπτυγμένες χώρες επηρεάζονται από τη διαταραχή [ 187 ]. Η AD συχνά ξεκινά από την πρώιμη παιδική ηλικία. περίπου το 45%

όλων των περιπτώσεων αρχίζει μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής, το 60% κατά το πρώτο έτος και το 85% πριν από την ηλικία των 5 ετών. Στην πραγματικότητα, πολλά νεογνά που προορίζονται να αναπτύξουν AD έχουν ήδη μετρήσιμη αύξηση της απώλειας διαδερμικού νερό κατά τη δεύτερη ημέρα της ζωής τους (180), και αυτό το εύρημα είναι ισχυρή πρόβλεψη για τη μελλοντική τροφική αλλεργία (189). Ευτυχώς, μέχρι το 70% των παιδιών με AD θα πάει σε κλινική ύφεση πριν από την εφηβεία (190, 191).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα παιδιά με AD διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργιών, άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας. Το σοβαρό AD στη βρεφική ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τις αλλεργίες στο αυγό και το φυστίκι (183, 189, 192). Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης υποδηλώνουν ότι η AD με αυξημένη σοβαρότητα και χρόνια συνάφεια συνδέεται ιδιαίτερα με την τροφική αλλεργία και ότι η AD προηγείται της εξέλιξης της τροφικής αλλεργίας, υποδεικνύοντας μια αιτιώδη συνάφεια (183). Τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι από εκείνους που αναπτύσσουν AD πριν την ηλικία των 2 ετών, το 50% θα αναπτύξει άσθμα κατά τα επόμενα έτη. Επιπλέον, τα παιδιά με AD που αναπτύσσουν άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα είναι πιο πιθανό να έχουν σοβαρή νόσο.

## 5.5. Διάγνωση

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες διαγνωστικές εξετάσεις για το AD. Η διάγνωση της διαταραχής βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια που λαμβάνουν υπόψη το ιστορικό και τις κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς. Παρόλο που έχουν προταθεί και επικυρωθεί διάφορα διαγνωστικά κριτήρια για την AD, η εφαρμογή πολλών από αυτά τα κριτήρια είναι χρονοβόρα και συχνά απαιτεί επεμβατικές δοκιμές. Ο Πίνακας 5-1 παρέχει απλουστευμένα κριτήρια που προτάθηκαν από τους Williams et al. που είναι εύκολο στη χρήση, δεν απαιτούν διηθητικούς ελέγχους και έχουν αποδειχθεί ότι έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του AD (194, 195, 196, 197). Με τη χρήση αυτών των κριτηρίων, η διάγνωση της AD απαιτεί την παρουσία κνησμώδους δερματικής πάθησης (ή αναφορές γονέα για γρατζουνιές ή κνησμό σ' ένα παιδί) συν τρία ή περισσότερα ελάχιστων κριτήρια, τα οποία ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς.

**Πίνακας 5-1 κριτήρια διάγνωσης ατοπικής δερματίτιδας**

<b>Βασικά κριτήρια</b>
Ο ασθενής πρέπει να έχει: <ul style="list-style-type: none"><li>• Κνησμώδης κατάσταση του δέρματος</li></ul>
<b>Ελάχιστονα κριτήρια</b> Τουλάχιστον τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω δευτερεύοντα κριτήρια
<b>Για μεγαλύτερα παιδιά/ενήλικες</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ιστορικό κνησμού στις πτυχές του δέρματος (π.χ. πτυχές των αγκώνων, πίσω από τα γόνατα, μπροστά των αστραγάλων, γύρω από το λαιμό)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Προσωπικό ιστορικό άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ορατή δερματίτιδα κάμψης (δηλ. Στις στροφές ή τις πτυχές του δέρματος στον αγκώνα, τα γόνατα, τους καρπούς κ.λπ.)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Έναρξη κάτω των 2 ετών</li></ul>
<b>Για παιδιά &lt;4 ετών</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ιστορικό κνησμού στα μάγουλα</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ιστορικό ατοπικής νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Έκζεμα στα μάγουλα/στα άκρα</li></ul>

\*μια πρόωμη έναρξη δεν είναι πάντα διαγνωστική στα παιδιά κάτω των 4 ετών

(Πηγή: Sandeep kapur et al, atopic dermatitis, Sep 2018)



**Εικόνα5-1βρεφικόέκζεμα**

(Πηγή:Sandeep kapur et al,atopic dermatitis,Sep 2018)

### **5.5.1. Κλινικήεικόνα**

#### **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Τα σημεία και τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας (έκζεμα) ποικίλλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο και περιλαμβάνουν:

- Ξηρό δέρμα
- Κνησμός, που μπορεί να είναι σοβαρός, ειδικά τη νύχτα
- Κόκκινες έως καστανόχρωμες κηλίδες, ειδικά στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, τους καρπούς, το λαιμό, το άνω μέρος του στήθους, τα βλέφαρα, στο εσωτερικό της καμψής των αγκώνων και των γόνατων και στα βρέφη, το πρόσωπο και το κρανίο



- Μικρά οιδήματα, τα οποία μπορούν να σπάσουν και να διαρρεύσουν υγρό Πυκνό, όταν τραυματιστούν
- ραγισμένο, λείο δέρμα
- Ακατέργαστο, ευαίσθητο, διογκωμένο δέρμα από το ξύσιμο

Η ατοπική δερματίτιδα αρχίζει συχνότερα πριν την ηλικία των 5 ετών και μπορεί να παραμείνει στην εφηβεία και την ενηλικίωση. Για μερικούς ανθρώπους, αναβλύζει περιοδικά και στη συνέχεια καθαρίζει για κάποιο χρονικό διάστημα, ακόμα και για αρκετά χρόνια.

### 5.5.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Οικλινικές εκδηλώσεις της AD ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία (βλ. Πίνακα 5-2). Στα βρέφη, οι επιφάνειες του τριχωτού, του προσώπου, του λαιμού, του κορμού και του εκτεινόμενου (εξωτερικού) άκρου επηρεάζονται γενικά, ενώ στη περιοχή της πάνας συνήθως λιγότερο. Τα παιδιά επηρεάζονται συνήθως στις καμπτικές επιφανειών των άκρων δηλαδή στοναγκώνα και το πίσω μέρος του γόνατος, το λαιμό, τους καρπούς και τους αστραγάλους. Στην εφηβεία και την ενηλικίωση, επηρεάζονται συνήθως οι κάμψεις των άκρων, των χεριών και των ποδιών. Ανεξάρτητα από την ηλικία, ο κνησμός που σχετίζεται με την AD συνεχίζεται γενικά όλη την ημέρα και επιδεινώνεται τη νύχτα, οδηγώντας σε απώλεια ύπνου και σημαντικές βλάβες στην ποιότητα ζωής (QOL).

**Πίνακας 5-2 (κλινικές εκδηλώσεις ανα ηλικία)**

<b>Βρέφη (0-2 ετών)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Εξωθήσεις των άκρων, πρόσωπο, τριχωτό της κεφαλής, λαιμός, κορμός</li></ul>
<b>Παιδική ηλικία (2 ετών μέχρι την εφηβεία)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Εύκαμπτες επιφάνειες των άκρων, λαιμός, καρποί αστράγαλοι</li></ul>
<b>Εφηβική ηλικία / ενηλικίωση</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Εύκαμπτες επιφάνειες των άκρων, χέρια, πόδια</li></ul>

(Πηγή: Sandeep kapur et al, atopic dermatitis, Sep 2018)



**Εικόνα5-2έκζεμασταάκρα**

(Πηγή: Sandeep kapur et al, atopic dermatitis, Sep 2018)



**Εικόνα 5-3** εκζέμα στην εσωτερική περιοχή του αγκώνα

*Πηγήεικόνων: Sandeepkaruretal,2018*

Είναι μερικές φορές δύσκολο να διαφοροποιηθεί η AD από άλλες δερματικές καταστάσεις (π.χ. σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, δερματίτιδα εξ επαφής, Ψωρίαση, ψώρα). Ωστόσο, ένα οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και η κατανομή των βλαβών είναι χρήσιμες για τη διάγνωση σε πολλές περιπτώσεις (185)

### **Screening tools**

Για την εκτίμηση της έκτασης και της σοβαρότητας του εκζέματος χρησιμοποιείται ένα κλινικό εργαλείο δείκτης SCORAD, ο οποίος χρησιμοποιείται και μετά την λήψη θεραπείας για την αξιολόγησή της επιτυχίας αυτής. Ο συγκεκριμένος δείκτης έχει τροποποιηθεί και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε παιδιά (176)

## 5.6. Συνυπάρχουσες καταστάσεις σε ασθενείς με Ατοπική δερματίτιδα

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μέρος μιας ομάδας αλλεργικών συνθηκών. Στην πραγματικότητα, το "ατοπικό" σημαίνει αλλεργία. Αυτά περιλαμβάνουν το άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργίες τροφίμων. Η σχέση μεταξύ της ατοπικής δερματίτιδας και αυτών των συννοσηρών καταστάσεων παραμένουν άγνωστες.

Περισσότερο από το 20% των ενηλίκων με ατοπική δερματίτιδα έχει αλλεργικό άσθμα.

Τα συμπτώματα του αλλεργικού άσθματος περιλαμβάνουν:

- Βήχας
- Συριγμός
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Στενή αίσθηση στο στήθος

Οι ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα μπορεί επίσης να αναπτύξουν αλλεργική ρινίτιδα. Τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας περιλαμβάνουν φαγούρα, υγρά μάτια, μύτη και το λαιμό. Αποπληκτική ρινική καταρροή, πίεση στα αυτιά, και κόπωση.

Πολλοί ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα έχουν τροφικές αλλεργίες. Μια τροφική αλλεργία ορίζεται από μια αντίδραση που συμβαίνει εντός 30 λεπτών από την έκθεση και προκαλεί συμπτώματα που κυμαίνονται και πρήξιμο των χειλιών, αναπνευστικά προβλήματα, εμετό και διάρροια. Κοινά τρόφιμα που ενεργοποιούν μια αλλεργική αντίδραση περιλαμβάνουν τα φυστίκια, τα αυγά, γάλα, σόγια και σιτάρι. Δεν είναι γνωστό αν οι τροφικές αλλεργίες διέγερουν ή συμβάλλουν στη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας (175).

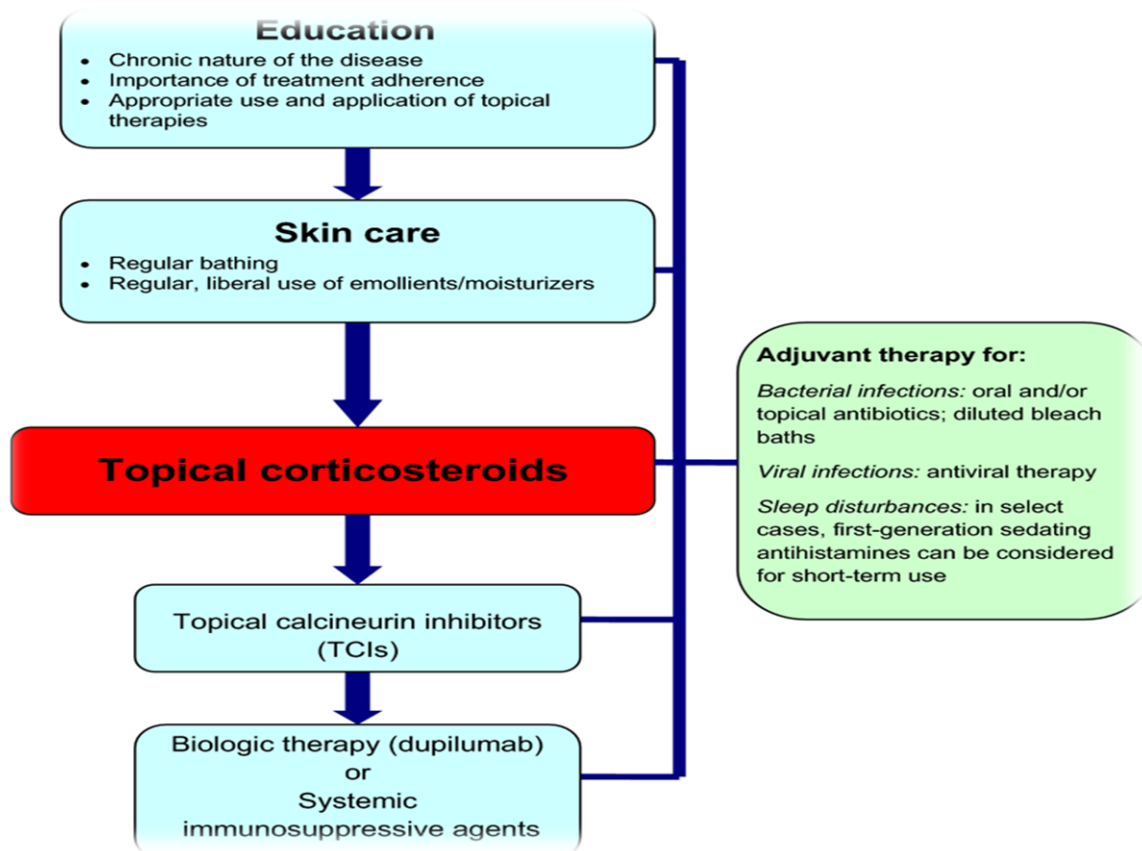
## 5.7. Θεραπεία

Η θεραπεία του AD πρέπει να κατευθύνεται στην αποκατάσταση του φραγμού του δέρματος, η οποία περιλαμβάνει ενυδάτωση και αποκατάσταση του δέρματος, περιορισμό του κνησμού και μείωση φλεγμονής όταν είναι απαραίτητο. Συνεπώς, η επιτυχής αντιμετώπιση της AD απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που περιλαμβάνει την εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών, τις βέλτιστες πρακτικές φροντίδας του δέρματος, την αντιφλεγμονώδη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή (πρώτης γραμμής) και / ή τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης (TCI) και τη θεραπεία του δέρματος λοιμώξεως (177, 184, 185, 193). Οι συστηματικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψη σε σοβαρές περιπτώσεις που δεν μπορούν να ελεγχθούν με κατάλληλη φροντίδα του δέρματος και τοπική θεραπεία. Παρόλο που τα αντισταμινικά πρώτης γενιάς δεν συνιστώνται συστηματικά για τη διαχείριση του AD λόγω των ηρεμιστικών και παρεμποδιστικών παρενεργειών τους, η βραχυπρόθεσμη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να είναι χρήσιμη σε εκείνα τα άτομα που υποφέρουν από σοβαρές φλεγμονές του AD, ιδιαίτερα εάν αυτές οι φωτοβολίδες συσχετίζονται με σημαντικές διαταραχές του ύπνου.

Ένας απλοποιημένος, κλιμακωτός αλγόριθμος για τη θεραπεία της AD παρέχεται στο Σχήμα 5-1. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τακτικά την πορεία των ασθενών και να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα της θεραπείας. Οι επακόλουθες αξιολογήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν αξιολόγηση της χρήσης φαρμάκων (π.χ. τύπος, ποσότητα που εφαρμόζεται, επαναπλήρωση κ.λπ.), η οποία επιτρέπει στον ιατρό να μετρήσει τους κινδύνους συμμόρφωσης και φαρμακευτικής αγωγής.

Η θεραπεία του AD πρέπει να κατευθύνεται στην αποκατάσταση του φραγμού του δέρματος, η οποία περιλαμβάνει ενυδάτωση και αποκατάσταση του δέρματος, περιορισμό του κνησμού και μείωση φλεγμονής όταν είναι απαραίτητο. Συνεπώς, η επιτυχής αντιμετώπιση της AD απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που περιλαμβάνει την εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών, τις βέλτιστες πρακτικές φροντίδας του δέρματος, την αντιφλεγμονώδη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή (πρώτης γραμμής) και / ή τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης (TCI) και τη θεραπεία του δέρματος λοιμώξεως

(177, 184, 185, 193). Οι συστηματικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψη σε σοβαρές περιπτώσεις που δεν μπορούν να ελεγχθούν με κατάλληλη φροντίδα του δέρματος και τοπική θεραπεία. Παρόλο που τα αντιισταμινικά πρώτης γενιάς δεν συνιστώνται συστηματικά για τη διαχείριση του AD λόγω των ηρεμιστικών και παρεμποδιστικών παρενεργειών τους, η βραχυπρόθεσμη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να είναι χρήσιμη σε εκείνα τα άτομα που υποφέρουν από σοβαρές φλεγμονές του AD, ιδιαίτερα εάν αυτές συσχετίζονται με σημαντικές διαταραχές του ύπνου.



**Σχήμα5-1Θεραπευτικό σχήμα**

(Πηγή: Sandeep kapur, atopic dermatitis, Sep 2018)

### 5.7.1. Εκπαίδευση

Για τη βέλτιστη διαχείριση της νόσου, οι ασθενείς και / ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τη χρόνια πάθηση της νόσου, την ανάγκη συνέχισης της τήρησης των κατάλληλων πρακτικών περιποίησης του δέρματος και την κατάλληλη

χρήση και εφαρμογή τοπικών θεραπειών. Τα ανεπαρκή αποτελέσματα της θεραπείας συχνά σχετίζονται με την κακή προσκόλληση, ιδιαίτερα σε τοπικές θεραπείες, που προκύπτουν από παράλογους φόβους για ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπαρκή πληροφόρηση (185). Ο χρόνος που δαπανάται για την αντιμετώπιση αυτών των φόβων και την εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών έχει αποδειχθεί ότι έχει θετική επίδραση στα αποτελέσματα της νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν γραπτές οδηγίες / πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση φαρμάκων, τη φροντίδα του δέρματος και τη διαχείριση των φλεγμονωδών νόσων για την ενίσχυση της μάθησης.

### **5.7.2. Αρχές φροντίδας του δέρματος**

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της διαχείρισης AD είναι η κατάλληλη καθημερινή φροντίδα του δέρματος. Αν και η συχνότητα του λουτρού είναι κάπως αμφιλεγόμενη, οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν το καθημερινό λουτρό (200). Η κολύμβηση μία ή δύο φορές την ημέρα (ανάλογα με τη σοβαρότητα του AD) σε ζεστό νερό για 10-15 λεπτά συνιστάται για να βοηθήσει στην ενυδάτωση και καθαρισμό του δέρματος, να βοηθήσει στην απολέπιση του μολυσμένου δέρματος και να βελτιώσει τη διείσδυση τοπικών θεραπειών. Συνιστώνται ενυδατικά καθαριστικά ενώ πρέπει να αποφεύγονται τα πολύ αρωματισμένα σαπούνια, καθώς μπορεί να ερεθίσουν το δέρμα. Μετά το λουτρό, το δέρμα του ασθενούς πρέπει να στεγνώσει με μια πετσέτα (έτσι παραμένει λίγο βρεγμένο) και οι ενυδατικές / μαλακτικές πρέπει να εφαρμόζονται ανελλιπώς για να αποτρέψουν την απώλεια υγρασίας και την ξήρανση του δέρματος. Σημειώστε ότι οι κρέμες και οι αλοιφές είναι πιο αποτελεσματικές για την ενυδάτωση του δέρματος από τις λοσιόν.

### **5.7.3. Τοπικά κορτικοστεροειδή**

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι οι φαρμακολογικές θεραπείες πρώτης γραμμής για την AD. Αυτοί οι παράγοντες ελέγχουν αποτελεσματικά τις ατοπικές φλεγμονές μέσω των αντιφλεγμονωδών, αντιπολλαπλασιαστικών και ανοσοκατασταλτικών δράσεών τους. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή εφαρμόζονται στα κοκκινίσματα, φαγούρες ή φλεγόμενες περιοχές του δέρματος πριν από τη χρήση των μαλακτικών. Μερικοί ασθενείς έχουν αναποδογυρίσει την σειρά, η οποία μειώνει σημαντικά τα οφέλη του τοπικού

κορτικοστεροειδούς. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών για να βοηθήσουν στην επιλογή ενός κορτικοστεροειδούς. Τα παρασκευάσματα αλοιφής γενικά προτιμώνται έναντι των κρεμών, καθώς παρέχουν περισσότερο ομοιόμορφη κάλυψη και διείσδυση. Επίσης, πρέπει να χρησιμοποιείται το λιγότερο ισχυρό παρασκεύασμα που απαιτείται για τον έλεγχο της AD (ιδιαίτερα σε ευαίσθητες περιοχές όπως το πρόσωπο, ο λαιμός, η βουβωνική χώρα και οι μασχάλες). Συχνά, ένα παρασκεύασμα χαμηλής ισχύος, όπως οξική υδροκορτιζόνη 1% ή ισοδύναμο, χρησιμοποιείται για το πρόσωπο.

Όταν χρησιμοποιούνται κατάλληλα, τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι εξαιρετικά ασφαλή και αποτελεσματικά. Οι πιθανές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας χρήσης τοπικών κορτικοστεροειδών περιλαμβάνουν ραβδώσεις, πετέχειες, τελαγγειεκτασία (μικρά, διασταλμένα αιμοφόρα αγγεία στην επιφάνεια του δέρματος), αραίωση του δέρματος, ατροφία και ακμή. Ωστόσο, αυτές οι επιδράσεις είναι ασυνήθιστες με χαμηλά ή μέτρια παρασκευάσματα ισχύος. Οι συστηματικές παρενέργειες με τοπική χρήση κορτικοστεροειδών είναι σπάνιες και συσχετίζονται συνήθως με παρασκευάσματα υψηλότερης ισχύος που εφαρμόζονται σε μεγάλη επιφάνεια σώματος.

Επίσης, τα στοιχεία δείχνουν ότι τα τοπικά κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι επωφελείς για την προφύλαξη από φλεγμονές. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι, μετά τη σταθεροποίηση της AD, η προσθήκη τοπικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων δύο φορές την εβδομάδα στη θεραπεία συντήρησης με μαλακτικά μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπών τόσο σε παιδιατρικά όσο και σε ενήλικα άτομα (201).

Οι TCIs είναι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που έχουν επίσης αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί για τη θεραπεία της AD (185, 202, 203), καθώς και για την προφύλαξη από φλεγμονές AD (201). Δύο TCIs-pimecrolimus (Elidel) και tacrolimus (Protopic) - που έχουν εγκριθεί επί του παρόντος στον Καναδά για τη δεύτερη γραμμή, διαλείπουσα θεραπεία ανοσοκατασταλτικών ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή AD. Λόγω του υψηλού κόστους αυτών των παραγόντων, υπάρχουν επιφυλάξεις για ασθενείς με επίμονη ασθένεια και/ή συχνές εκδηλώσεις που απαιτούν συνεχή τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς που επηρεάζονται σοβαρά σε ευαίσθητες περιοχές του δέρματος (π.χ. γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, γεννητικά όργανα) όπου η συστηματική απορρόφηση και ο κίνδυνος ατροφίας του δέρματος με τοπικά κορτικοστεροειδή προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία.



Οι πιο συχνές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των TCI είναι η καύση και ο ερεθισμός του δέρματος, οι οποίες συχνά βελτιώνονται με συνεχή χρήση. Παρόλο που τόσο η Health Canada όσο και η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) πρότειναν προσοχή κατά τη συνταγογράφηση TCIs λόγω σπάνιων αναφορών κακοήθειας του δέρματος και λεμφώματος σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αυτούς τους παράγοντες, η Καναδική Εταιρεία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (CSACI) ότι μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευθεί αποδεικτικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι TCI προφανώς προδιαθέτουν σε κακοήθεια. Η CSACI κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα TCI είναι αποτελεσματικές θεραπείες για AD και ότι τα οφέλη από τη χρήση τους στον κατάλληλα επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών υπερτερούν του θεωρητικού κινδύνου αυξημένης κακοήθειας (203).

#### 5.7.4. Θεραπεία δερματικών λοιμώξεων

Το δέρμα των ασθενών με AD είναι συχνά πολύ αποικισμένο με *S. aureus*, ακόμη και σε μη εμπλεκόμενες περιοχές. Συνιστάται βραχυχρόνια τοπική και / ή στοματική αντιβιοτική θεραπεία όταν υπάρχει εμφανής δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη. Τα κατάλληλα συστηματικά αντιβιοτικά ενδείκνυνται για τη γενικευμένη δευτερογενή μόλυνση και οι κεφαλοσπορίνες πρώτης ή δεύτερης γενιάς ή οι αντι-σταφυλοκοκκικές πενικιλίνες για 7-10 ημέρες είναι συνήθως αποτελεσματικές στη διαχείριση της λοίμωξης. Επειδή οι οργανισμοί που είναι ανθεκτικοί στην ερυθρομυκίνη είναι συνήθεις σε ασθενείς με AD, τα μακρολίδια είναι λιγότερο χρήσιμες εναλλακτικές λύσεις (193).

Οι ασθενείς με AD είναι επίσης επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις. Το έκζεμα herpeticum (σοβαρή διάδοση της λοίμωξης από έρπητα που εμφανίζεται γενικά σε σημεία βλάβης του δέρματος, επίσης γνωστό ως έκρηξη του varicelliform του Kaposi) είναι σοβαρός κίνδυνος σε ασθενείς με εκτεταμένη AD και μπορεί εύκολα να διαγνωσθεί ως βακτηριακή επιμόλυνση. Οι ασθενείς με αυτή την πάθηση χρήζουν συστηματική αντικική θεραπεία με acyclovir ή άλλους αντιϊικούς παράγοντες (193). Το *Molluscum contagiosum* (κοινή ιογενής δερματική λοίμωξη που προκαλείται από ιό του γένους *Molluscipox*) παρατηρείται συχνά σε παιδιά με AD. Αν και η μόλυνση είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, οι βλάβες συχνά υποχωρούν αργά και τείνουν να

εξαπλωθούν σε ασθενείς με AD(185). Η σοβαρή, επίμονη λοίμωξη από το λοίμωκη contagiosum μπορεί να απαιτεί θεραπεία με λέιζερ ή/και αντι-ική.

### **5.7.5. Αντιισταμινικά**

Παρόλο που τα αντιισταμινικά πρώτης γενιάς (π.χ. υδροξυζίνη, διφαινυδραμίνη, χλωρφαινιραμίνη) δεν επηρεάζουν άμεσα τον κνησμό που σχετίζεται με AD, τα ηρεμιστικά αποτελέσματα αυτών των παραγόντων έχουν βρεθεί ότι συμβάλλουν στη βελτίωση του ύπνου σε ασθενείς με AD(177, 193). Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι αυτοί οι παράγοντες μειώνουν την ταχεία κίνηση των ματιών (REM), μειώνουν τη μάθηση και μειώνουν την αποτελεσματικότητα της εργασίας (205) και συνεπώς δεν συνιστώνται συστηματικά για ασθενείς με AD. Μπορούν να ληφθούν υπόψη για τη βραχυπρόθεσμη ανοσοενισχυτική θεραπεία ασθενών που πάσχουν από σοβαρές φλεγμονές AD που αντιμετωπίζουν δυσκολία στον ύπνο. Η μακροχρόνια ή / και η ημερήσια χρήση των αντιισταμινικών πρώτης γενιάς θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω των ηρεμιστικών ιδιοτήτων τους. Τα μη κατασταλτικά αντιισταμινικά δεύτερης γενιάς φαίνεται να παρέχουν μετριοπαθή όφελος σε ασθενείς με AD με αλλεργικές αιτίες (177, 193) και, συνεπώς, μπορεί να εξεταστεί μια θεραπευτική δοκιμή αυτών των παραγόντων σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις.

### **5.7.6. Άλλες θεραπείες**

Η υπεριώδης (UV) φωτοθεραπεία μπορεί να είναι επωφελής για τη θεραπεία της AD σε ενήλικες. Ωστόσο, η μακροχρόνια τοξικότητα της θεραπείας με υπεριώδη ακτινοβολία είναι ακόμη άγνωστη(193).

### **5.7.7. Πρόγνωση**

Η πρόγνωση για ασθενείς με AD είναι γενικά ευνοϊκή, με τα περισσότερα παιδιά να ξεπερνούν την πάθηση κατά την πρώιμη εφηβεία. Ωστόσο, οι ασθενείς με σοβαρή,

εκτεταμένη ασθένεια και συνακόλουθες ατοπικές καταστάσεις, όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα, είναι πιθανό να παρουσιάσουν φτωχότερες εκβάσεις (191).

## 5.8. Διατροφική Παρέμβαση

Τα ιχνοστοιχεία είναι μικροθρεπτικά συστατικά που υπάρχουν σε μικρές ποσότητες στο σώμα και είναι απαραίτητα για την φυσιολογική λειτουργία του τα ανοσοποιητικού. Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι σημαντικοί παθογόνοι μηχανισμοί στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας. Ο ρόλος των μικροθρεπτικών συστατικών στη AD έχει διερευνηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών, αν και τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Ωστόσο, ο ρόλος του ψευδαργύρου, του σιδήρου, του μαγνησίου και του χαλκού στη AD έχει ερευνηθεί.

Σε μια έρευνα που διεξήχθη στην Άγκυρα, έγινε σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς τις τιμές των παραπάνω ιχνοστοιχείων μεταξύ παιδιών όπου έχουν διαγνωστεί με ατοπικό έκζεμα με υγιή παιδιά. Οι δυο ομάδες που συμμετείχαν ήταν ίδιας ηλικίας, φύλου και κατάστασης θρέψης. Η ομάδα που έχει διαγνωστεί με AD βρέθηκε με πολύ χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου και ψευδαργύρου σε σχέση με την άλλη ομάδα ενώ δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά όσον αφορά τον σίδηρο και τον χαλκό. Επιπρόσθετα, δεν βρέθηκε κάποια διαφορά στους ασθενείς μεσοβαρή ατοπική δερματίτιδα με τους ασθενείς με ήπια προς μέτρια AD όσον αφορά τις συγκεντρώσεις ορού μαγνησίου, σιδήρου και χαλκού (207)

### Πίνακας 5-3 συγκεντρώσεις ιχνοστοιχείων

Table. Serum Trace Element Levels in Patients With and Without Atopic Dermatitis<sup>a</sup>

	Cases (n=92)	Control (n=70)	P Value
Age, month	27 (25.8) (median, 19.5)	22.7 (23.6) (median, 13.5)	.259
Male, No. (%)	58 (63.0%)	37 (52.9%)	.192
Frequency of malnutrition, No. (%)	6 (6.5%)	3 (4.3%)	.733
Hemoglobin, g/dL	11.8 (1.0)	12.2 (1.1)	.011
Iron, µg/dL	64.1 (29.8)	64.6 (28.3)	.913
Copper, µg/dL	76.0 (27.3)	76.3 (14.1)	.921
Magnesium, mg/dL	2.1 (0.4)	2.3 (0.4)	.007
Zinc, µg/dL	823.9 (120.9)	1040.9 (199.7)	<.001

<sup>a</sup> Values are expressed as mean (SD) unless otherwise indicated.

Πηγή: Toyran et al, trace elements in patients with AD, 2012

Επομένως συνιστάται περιοδικός έλεγχος των προαναφερθέντων ιχνοστοιχείων.

#### 5.8.1. Επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και συσχέτιση με υποομάδες ασθενών με AD

Οι ερευνητές έχουν επίσης εξετάσει τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με AD.

Σε μία μελέτη, τα παιδιά ομαδοποιήθηκαν σε άτομα με αλλεργική ευαισθητοποίηση σε τρόφιμα ή σε κοινά αεροαλλεργιογόνα και σε εκείνα που δεν είχαν αλλεργική ευαισθητοποίηση. Στην ομάδα με αλλεργική ευαισθητοποίηση, τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό συσχετίστηκαν με υψηλότερες βαθμολογίες SCORAD, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση για την άλλη ομάδα. Σε μια άλλη μελέτη, όταν εξετάζονταν ένα υποσύνολο ασθενών με AD με ευαισθητοποίηση των τροφίμων, τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ήπια ασθένεια σε σύγκριση με τους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή AD. Επομένως η έλλειψη βιταμίνης D συσχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου (208)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, την μελέτη και την σύγκριση των ερευνών που ανευρέθηκαν το συμπέρασμα που έχει διεξαχθεί όσον αφορά την πρόγνωση της νόσου, σε συνάρτηση με την απόπειρα διατροφικών παρεμβάσεων είναι ότι υπάρχει συνολικά θετική συσχέτιση. Ο σχεδιασμός Διατροφικής Παρέμβασης διαπιστώνεται ότι στην Ψωρίαση και στην Λεύκη βελτιώνει κάποια δερματικά συμπτώματα. Η απώλεια βάρους και η χορήγηση συμπληρωμάτων, επίσης επιδρούν θετικά στους ασθενείς καθώς, εκτός του ότι μειώνονται οι συσχετιζόμενοι κίνδυνοι, καλύπτονται και οι διατροφικές ανεπάρκειες. Το αποτέλεσμα αυτών των ενεργειών (επούλωση πληγών, διατήρησης υγιούς σωματικού βάρους μέσω ενός διατροφικού πλάνου και ενημέρωσης) αντανακλάται και στο ψυχολογικό προφίλ των ασθενών. Επομένως, μια ολιστική παρέμβαση που δίνει έμφαση στην διατροφική υποστήριξη και την βελτιστοποίηση της ψυχικής υγείας των ασθενών αυτών, ενισχύει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, et al. "Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol." 1998;134:1532-1540.
- 2) Maja Kovacevic "VI Master Class on Vitiligo and Pigmentary Disorders and Innovative Therapy in Dermatology Symposium, Split, Croatia" May 1-3, 2015: 10.4172/2376-0427.S11-001
- 3) Nguyen CM., Beroukhim K., Danesh M., Babikian A., Koo J, Leon A. "The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis." 2016 Oct 20;9:383-392
- 4) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L et al." Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol "2008; 159: 1051-76
- 5) Whitton ME, Ashcroft DM, Gonzalez U. "Therapeutic interventions for vitiligo. J Am Acad Dermatol" 2008; 59: 713-7.
- 6) Alikhan, Ali, Lesley Felsten, Meaghan Daly, and Vesna Petronic-Rosic. "Vitiligo: A Comprehensive Overview." J Am Acad Dermatol 65 (2011): 473-491.
- 7) Felsten, Lesley M., Ali Alikhan, and Vesna Petronic-Rosic. "Vitiligo: A Comprehensive Overview." J Am Acad Dermatol (2011): 493-514.
- 8) Gawkrödger, David J., et al. "Vitiligo: Concise Evidence Based Guidelines on Diagnosis and Management." Postgrad Med J 86 (2010): 466-471.
- 9) Sharma CK, Sharma M, Prasad K. "Involvement of Different Genes Expressions during Immunological and Inflammatory Responses in Vitiligo." 2017;27(3):277-287.
- 10) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, et al." Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature." 1998; 134:1532-1540.
- 11) Abdel-Fattah A, Aboul-Enein MN, Wassel GM, et al" An approach to the treatment of vitiligo by khellin. "1982; 165:136-140.
- 12) Orecchia G, Sangalli ME, Gazzaniga A, et al. "Topical photochemotherapy of vitiligo with a new khellin formulation: preliminary clinical results." 1998;9:65-69.

- 13) Siddiqui AH, “ L-Phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Pharmacol Treat.*” 1994;188:215-18.
- 14) Siddiqui AH, Stolk LML, Bhaggoe R, et al. “ L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology.*” 1994;188:215-218.
- 15) Camacho F, Mazuecos J. “ Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol.*” 1999;135:216-217.
- 16) Schulpis CH, Antoniou C, Michas T, et al. “Phenylalanine plus ultraviolet light: preliminary report of a promising treatment for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.*” 1989;6:332-335.
- 17) Montes LF, Diaz ML, Lajous J, et al. “ Folic acid and vitamin B 12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis.*” 1992;50:39-42.
- 18) Kim SM, Kim YK, Hann S-K. “ Serum levels of folic acid and vitamin B 12 in Korean patients with vitiligo. *Yonsei Med J.*” 1999; 40:195-198.
- 19) Juhlin L, Olsson MJ. “Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B 12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol (Stockh).*” 1997;77:460-462.
- 20) Bedi KL, Zutshi U, Chopra CL, et al. “ Picrorhiza kurroa, an ayurvedic herb, may potentiate photochemotherapy in vitiligo. *J Ethnopharmacol.*” 1989;27:347-352.
- 21) Sieve BJ. “ The clinical effects of a new B complex factor, para-aminobenzoic acid, on pigmentation and fertility. *South Med Surg.* “ 1942; 104:135-139.
- 22) Hughes CG. “Oral PABA and vitiligo [letter]. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9:770.
- 23) Howitz J, Schwartz M. Vitiligo, achlorhydria, and pernicious anemia. *Lancet.* “1971; 1:1331-1334.
- 24) Parsad D, Pandhi R, Juneja A. “Effectiveness of oral ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol.*” 2003;28:285-287.
- 25) Maryham S, Michel R, Mohamed A El-Khayyat, et al. “ Expression of caspases-8, 9 & 3 in vitiligo” Nov.14-15,2016
- 26) Rashtak S, Pittelkow MR “Skin involvement in systemic autoimmune diseases. *Curr*

- Dir Autoimmun”(2008) 10: 344-358.
- 27) Spritz RA “The genetics of generalized vitiligo. Curr Dir Autoimmun “ (2008) 10: 244-257.
- 28) Oiso NT, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T “Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in japanese patients and their families.” (2011) 60(4): 505 -508.
- 29) Zum B, Alam M, Khondker L, Siddiqua A, Alam MN, et al. “Association of other Autoimmune Diseases in Vitiligo Patients.” (2013) 02: 57-61.
- 30) Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP “Increased Prevalence of Chronic Autoimmune (Hashimoto's) Thyroiditis in Children and Adolescents with Vitiligo. “ (2005) 53(2): 220-223.
- 31) Yang Y, Lin X, Fu W, Luo X, Kang K “An approach to the correlation between vitiligo and autoimmune thyroiditis in Chinese children.” (2010) 35: 706-710.
- 32) Rashtak S, Pittelkow MR “Skin involvement in systemic autoimmune diseases. “ (2008) 10: 344-358
- 33) Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S “Vitiligo: new and emerging treatments. “ (2008) 21: 110-117.
- 34) Pajvani U, Ahmad N, Wiley A “The relationship between family medical history and childhood vitiligo.” (2006) 55: 238-244.
- 35) Silverberg NB “Update on childhood vitiligo. “ (2010) 22: 445-452
- 36) Hedayat K, Karbakhsh M, Ghiasi M, Goodarzi A et al. “ Quality of life in patients with vitiligo: a cross-sectional study based on Vitiligo Quality of Life index (VitiQoL).” (2016 Jun) 7;14:86
- 37) Nguyen CM, Beroukhim K, Danesh MJ, Babikian A et al. “ The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review.” 2016 Oct 20;9:383-392
- 38) Salman A, Kurt E, Topcuoglu V, Demircay Z. “ Social Anxiety and Quality of Life in Vitiligo and Acne Patients with Facial Involvement: A Cross-Sectional Controlled Study.” 2016 Jun;17(3):305-11



- 39) Kossakowska MM1, Cieścińska C, Jaszewska J, Placek WJ. “ Control of negative emotions and its implication for illness perception among psoriasis and vitiligo patients.” 2010 Apr;24(4):429-33
- 40) Kieć-Swierczyńska M, Dudek B, Krecisz B, Swierczyńska-Machura D et al. “ The role of psychological factors and psychiatric disorders in skin diseases” 2006;57(6):551-5
- 41) Koo J, Lebwahl A. “ Psycho dermatology: the mind and skin connection” 2001 Dec 1;64(11):1873-8
- 42) Azambuja RD “ The need of dermatologists, psychiatrists and psychologists joint care in psychodermatology” 2017 Jan-Feb;92(1):63-71
- 43) Halder R, Taliaferro S. Vitiligo. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Lefell D “Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (7thedn).”2008:72.
- 44) HabifTP. “Light-related diseases and disorders of pigmentation.” (2009).
- 45) Viles J, Monte D, Gawkrödger DJ “Vitiligo.” (2010) 341: c3780.
- 46) Al-Dain Marzouka N “”SMOC2 gene variant and the risk of vitiligo in Jordanian Arabs”. (2010) 20: 701-704.
- 47) Ortonne J “Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. “ (2008) 1: 65.
- 48) Glassman SJ “Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. “ (2011) 120: 99-120.
- 49) Anaya JM, Adriana JC, Ricardo RV, Roger PT, Levy A “The Multiple Autoimmune Syndromes. A Clue for the Autoimmune Tautology.” (2012) 43: 256-264.
- 50) Matz H, Tur E “Vitiligo.” (2007) 35: 78-102.
- 51) Arican O, Kurutas EB “Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. “ (2008) 17: 12-16.
- 52) Poole ICL, Luiten RM “Autoimmune etiology of generalized vitiligo. ” (2008) 10: 227-243
- 53) Wankowicz-Kalinska A, Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, et al. “Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with

- melanocyte loss in human vitiligo. “ (2003) 83: 683-695.
- 54) AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. “ The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo.” 2013 Nov-Dec;79(6):750-8
- 55) Ebru Karagün, Can Ergin,corresponding, Sevim Baysak,Gönül Erden et al. “ The role of serum vitamin D levels in vitiligo”2016 Aug; 33(4): 300–302
- 56) Lips P. “Vitamin D physiology. “ 2006; 92:4–8
- 57) Adorini L, Penna G. “Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. “ 2008; 4:404–12
- 58) Ustun I, Seraslan G, Gokce C, et al. “Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. “ 2014; 22:110–3
- 59) Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT.” Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. “ 2013; 29:34–40
- 60) Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, Ohkawara A. “1,25-dihydroxyvitamin D3 and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes.” 1997;15:207–13
- 61) 61)Asem Alkhateeb, Pamela R.,Fain Anthony et al. “ Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families” 13 May 2003
- 62) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L et al. “Guideline for the diagnosis and management of vitiligo.”2008; 159: 1051-76.
- 63) Whitton ME, Ashcroft DM, Gonzalez U. “Therapeutic interventions for vitiligo.”2008; 59: 713-7.
- 64) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L et al. “Guideline for the diagnosis and management of vitiligo.” 2008; 159: 1051-76.
- 65) Whitton ME, Ashcroft DM, Gonzalez U. “Therapeutic interventions for vitiligo.” 2008; 59: 713-7
- 66) Chung, L., Lin, J. Furst, D.E. & Fiorentino, D. “Systemic and localized scleroderma”. 2006,24(5): 374-392.

- 67) Denton, C.P. & Black, C.M. Scleroderma – clinical and pathological advances. 2004. 18(3): 271–290. Review.
- 68) Lis-Świąty A, Skrzypek-Salamon I, Ranhosz-Janicka. “Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood- versus childhood-onset disease differences.” 2017 Oct;31(10):1595-1603.
- 69) Jimenez SA, Hitraya E, Varga J.” Pathogenesis of scleroderma. Collagen.” 1996 Nov;22(4):647-74
- 70) Singh S, Ali MJ, Mishra DK, Naik MN.” Lacrimal Drainage System Involvement in Linear Scleroderma.” 2017 Sep/Oct;33(5):e127-e128
- 71) Oh CK, Lee J, Jang BS, et al.” Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection.” 2003 Oct;29(10):1073-5.
- 72) Dixit S, Kalkur C, Sattur AP” Scleroderma and dentistry: Two case reports.” 2016 Oct 24;10(1):297.
- 73) Ardalan K, Zigler CK, Torok KS” Predictors of Longitudinal Quality of Life in Juvenile Localized Scleroderma.” 2017 Jul;69(7):1082-1087.
- 74) Valdes CCM, Novak GV, Brunelli JB. “ Esophageal abnormalities in juvenile localized scleroderma: is it associated with other extracutaneous manifestations?” 2017 Nov - Dec;57(6):521-525.
- 75) Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al., “ Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study.” 2007 Oct;91(10):1311-4
- 76) Rotimi Adigun, Steve S. Bhimji “ Systemic Sclerosis (CREST syndrome)” April 19, 2017.
- 77) Jecan CR, Bedereag ŞI, Sinescu RD, et al. “Case of a generalized symptomatic calcinosis in systemic sclerosis. 2016; 57:865-869.
- 78) Cruz JE, Ward A, Anthony S, Chang S, Bae HB, Hermes-DeSantis ER. “ Evidence for the Use of Epoprostenol to Treat Raynaud's Phenomenon With or Without Digital Ulcers. 2016 Dec;50(12):1060-1067.

- 79) Dixit S, Kalkur C, Sattur AP, Bornstein MM, Melton F. "Scleroderma and dentistry: Two case reports." J Med Case Rep. 2016 Oct 24;10(1):297
- 80) Almeida I, Oliveira Gomes A, Lima M, et al. "Different contributions of angiostatin and endostatin in angiogenesis impairment in systemic sclerosis: a cohort study." 2016 Sep-Oct;34 100(5):37-42.
- 81) Moaveni D, Cohn J, Brodt J, Hoctor K, Ranasinghe J. "Scleroderma and pulmonary hypertension complicating two pregnancies: use of neuraxial anesthesia, general anesthesia, epoprostenol and a multidisciplinary approach for cesarean delivery." 2015 Nov;24(4):375-82
- 82) Sujau I, Ng CT, Sthaneshwar P, Sockalingam S, et al. "Clinical and autoantibody profile in systemic sclerosis: baseline characteristics from a West Malaysian cohort." 2015 May;18(4):459-65
- 83) Frerix M, Meier FM, Müller-Ladner U. "The road to early diagnosis of systemic sclerosis: the evolution of diagnostic and classification criteria in the past decades" 2013 Dec;72(10):954-9
- 84) Fukuda Y, Miura S, Saku K. "CREST syndrome with pulmonary arterial hypertension." 2012;51(4):441-2
- 85) Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. "The pathogenesis of systemic sclerosis." 2011; 6:509-37 (ISSN: 1553-4014)
- 86) Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. "Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis." Autoimmun Rev. 2011; 10(5):276-81
- 87) Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. "Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease." 2013; 65(8):1953-62
- 88) Varga J, Whitfield ML. "Transforming growth factor-beta in systemic sclerosis (scleroderma)." 2009; 1:226-35
- 89) Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. "Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells." 2013; 15(3):215
- 90) Dospinescu P, Jones GT, Basu N. "Environmental risk factors in systemic sclerosis." 2013; 25(2):179-83

- 91) Carolina Barragán-Martínez, Cesar A. Speck-Hernández, Gladis Montoya-Ortiz “Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis” 2012 Dec 19.10.1371
- 92) Moroncini G; Mori S, Tonnini C, Gabrielli A “Role of viral infections in the etiopathogenesis of systemic sclerosis.” 2013; 31(2 Suppl 76):3-7
- 93) Mayes MD’ ‘Scleroderma epidemiology.’ Rheum Dis Clin North Am. 2003; 29(2):239-54
- 94) Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB. “Racial differences in scleroderma among women in Michigan.” 1997; 40(4):734-42
- 95) Arnett FC, Howard RF, Tan F. “Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype.” 1996; 39(8):1362-70
- 96) Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, Saulescu I “Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype.” 2016; 3(2):50-55
- 97) Gordon SM, Stitt RS, Nee R, et al. “Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis.” 2018 Jul 15
- 98) Fett N “Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies.” 2013 Jul-Aug; 31(4):432-437
- 99) Ziemek J, Man A, Hinchcliff M, et al. “The relationship between skin symptoms and the scleroderma modification of the health assessment questionnaire, the modified Rodnan skin score, and skin pathology in patients with systemic sclerosis.” 2016 May; 55(5):911-7.
- 100) Menche N. (ed.) “Biologie Anatomie Physiologie.” Munich: Urban & Fischer/ Elsevier; 2012.
- 101) Schmidt R, Lang F, Heckmann M. “Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.” Heidelberg: Springer; 2011.
- 102) Martini, FH. “Human Anatomy (third edition). New Jersey, Prentice-Hall, 2000.”
- 103) Moore KL, Dalley AF. “Clinically Oriented Anatomy (fourth edition). Baltimore,

- Lippincott Williams & Wilkins”1999.
- 104) Peakman M, Vergani D.” Basic and Clinical Immunology.” London, Churchill Livingstone (Elsevier), 2003.
- 105) Young B, Heath JW. “Wheater’s Functional Histology (fourth edition).”Edinburgh, Churchill Livingston, 2002.
- 106) Kumar V, Abbas AK, Aster JC. “Diseases of the immune system. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.”9th ed., 2015: chap 6.
- 107) Winter WE, Harris NS, Merkel KL, Collinsworth AL, Clapp WL. “Organ-specific autoimmune diseases. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods”. 23rd 2017: chap 54.
- 108) Hayter SM, Cook MC. “ Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease.”2012 Aug;11(10):754-65.
- 109) Aaron Lerner, Patricia Jeremias, Torsten Matthias “The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing” 2015, pp 151-155.
- 110) Arndt Manzel, Dominik N. Muller, David A. Hafler, et al. Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases” 2014 Jan; 14(1): 404.
- 111) McGrath JA, Eady RAJ, Pope FM. “Anatomy and organization of human skin.” pp. 3.1–3.15.
- 112) Cohen SJ.” Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal.”. 1962,237:1555–62.
- 113) Rheinwald JG, Green H. “Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes. Nature. “1977, 265:421–24.
- 114) Sticherling M, Erfurt-Berge C.” Autoimmune blistering diseases of the skin.” Autoimmunity Reviews. 2012,11:226–230.
- 115) Migrom F, Witebsky E. “Autoantibodies and autoimmune disease.” JAMA. 1962,181:706–16.
- 116) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010. Seattle: IHME; 2012.

- 117) Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.*2015;64:66–73.
- 118) Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–94.
- 119) Bedi TR. Clinical profile of psoriasis in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1995;61(4):202–5.
- 120) Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN, and Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2015;1–8.
- 121) Alshami MA. Clinical profile of psoriasis in Yemen, a 4-year retrospective study of 241 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(Suppl. 4):14.
- 122) Falodun OA. Characteristics of patients with psoriasis seen at the dermatology clinic of a tertiary hospital in Nigeria: a 4-year review 2008–2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(Suppl. 4)
- 123) Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.*2009;160(5):1040–7.
- 124) Fuji R, Mould JF J, Tang B, Brandt H, Pomerantz D, Chapnick J et al. Burden of disease in patients with diagnosed psoriasis in Brazil: results from 2011 national health and wellness survey (NHWS). *Value Health.*2012;15(4):A107.
- 125) Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.*2004;9(2):136–9.
- 126) Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.*2005;6(6):383–92
- 127) Russo PAJ, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):155– 9; quiz;160–1.
- 128) Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol.* 1996;35(9):633–9.

- 129) Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):299–303.
- 130) Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: To treat or to manage? *Exp Dermatol.* 2014;23(10):705–9.
- 131) Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30–year follow-up of a population–based cohort. *Br J Dermatol.* 2013; 168:1303–10.
- 132) Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, and the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–85.
- 133) Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):704–8.
- 134) Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980–1983. *Arch Dermatol.* 1991;127(8):1184–7.
- 135) Ammar-Khodja A, Benkaidali I, Bouadjar B, Serradj A, Titi A, Benchikhi H et al. EPIMAG: International Cross- Sectional Epidemiological Psoriasis Study in the Maghreb. *Dermatology.* 2015;231(2):134–44.
- 136) Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol.* 2010;20(5):593–8.
- 137) Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):870–3
- 138) Bø K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among



- adults. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216(1):40–5.
- 139) Shao CG, Zhang GW, Wang GC. Distribution of psoriasis in China: a nationwide screening. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll.* 1987;2(2):59–65.
- 140) Chen G-Y, Cheng Y-W, Wang C-Y, Hsu T-J, Hsu MM-L, Yang P-T et al. Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(1):21–9
- 141) Yang Y-C, Cheng Y-W, Lai C-S, Chen W. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(5):643–9
- 142) Li M-J, Wang P, Wu W-W, Fu L, Cai M, Chen M-X et al. An epidemiological survey of psoriasis in 18 cities in Hainan province of China. *J Dermatol.* 2012;39(Suppl. 1):243–4.
- 143) Chang Y-T, Chen T-J, Liu P-C, Chen Y-C, Chen Y-J, Huang Y-L et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):262–6.
- 144) Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):965–8.
- 145) Ding X, Wang T, Shen Y, Wang X, Zhou C, Tian S et al. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities. *Eur J Dermatol.* 2012;22(5):663–7.
- 146) Wang R, Cao L, Zhou C, Zhang J. Prevalence of 15 skin diseases in adolescents from Liangshan prefecture in Sichuan Province. *Chin J Dermatol.* 2012;45(4):270–2.
- 147) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open.* 2015;5(1): e006450.
- 148) Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512–6.
- 149) Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol.* 1996;135(4):533–7.

- 150) Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450–6.
- 151) Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (EpidermaProject: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(1):20–3.
- 152) Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermo- Sifiliográficas.* 2014;105(5):504–9
- 153) Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):218–24
- 154) Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586–92.
- 155) Sanminder S, Taylor C, Kornmehl H, Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis, Sept 2017, Volume 77, Issue 3, Pages 425–440.e2
- 156) Mease PJ, Gladman DD, Helliwell P, Khraishi MM, Fuiman J, Bananis E, Alvarez D Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics, *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):649-55
- 157) Burlando M, Cozzani E, Schiavetti I, The STRIPP questionnaire (Screening Tool for Rheumatologic Investigation in Psoriatic Patients) as a new tool for the diagnosis of early psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol* 2017 Nov 30. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05745-5
- 158) Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 155(4):729–36
- 159) Garden s. Stephanie, 7 types of psoriasis, webmd, 2017
- 160) Moradi M, Rencz F, Brodszky V, Moradi A, Balogh O, Gulácsi L. Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey. *Arch Iran*

Med. 2015;18(3):153–9.

- 161) Fletcher j, Erythrodermic psoriasis: What you need to know, medical news today,dec 2016
- 162) Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Flow cytometric identification of proliferative subpopulations within normal human epidermis and the localization of the primary hyperproliferative population in psoriasis. J Exp Med. 1993; 178:1271–81
- 163) Baliwag J,Barnes DH, Johnston A, Cytokines in psoriasis, 2015 Jun;73(2):342-50.
- 164) Kurt de Vlam, Alice B. Gottlieb, Philip J. Mease, Current Concepts in Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Management, acta dermato-venereol, 2014 Nov;94(6):627-34.
- 165) Tang MM, Chang CC, Chan LC, Heng A. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: a multicenter study. Int J Dermatol. 2013;52(3):314–22.
- 166) Mansouri B, Patel M, Menter A. Biological therapies for psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2013;13(12):1715–30
- 167) Phillip j.Mease, April W. Armstrong, Managing Patients with Psoriatic Disease: The Diagnosis and Pharmacologic Treatment of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis,2014; 74(4): 423–441.
- 168) Marilyn T.wan,Daniel B shin,Rebecca A.hubbard,Megan H. Noe,Nehal N.Mehta,Joel M. gelfand,Psoriasis and the risk of diabetes a prospective population –based cohort study,Jam acad dermatol,February 2018;78(2)317-322
- 169) Alexander Egeberg ,Lone skov, Aditya A, Joshi,Lotus Mallbris,Gunnar H. Gislason, the relationship between duration of psoriasis vascular inflammation and cardiovascular events,J Am Acad dermatol,Oct 2017
- 170) Scott M.Whitlock,Clinton W.enos, April w. Armstrong,Alice Gottlieb,Richard G.Langey,Mark lebwohl,Joseph Merola,Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the medical board of the national psoriasis foundation,J AM Acad dermatol,Febr 2018;78(2)384-394
- 171) Maya Debbaneh,Julian Milshop,Bhavnit Bhatia,John koo,Wilson Liao,Impact of

- weight loss interventions, *J Am Acad dermatol*, Jul 2014;71(1) 134-139
- 172) Jullian Millson, Bhavit K. Bhatia, Maya Debbaneh, John koo, Wilson Liao, Diet and psoriasis, part 3, role of nutritional supplements, *J Am Acad dermatol*, sept 2014;71(3)562-565
- 173) Sandeep Kapur, Wade watson, Stuard Carr, A practical guide of allergy and immunology in Canada, 2018;14(2)
- 174) *Επιδερμία, παγκόσμια έκθεση για την Ψωρίαση*, WHO, 2016:16
- 175) National eczema association, eczema basics for adults, 2018:10-15
- 176) Amanda Oakley, SCORAD, *derm net NZ*, 2009
- 177) Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*. 2008; 122:812–24.
- 178) McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8:228–31.
- 179) Barbeau M, Bpharm HL. Burden of atopic dermatitis in Canada. *Int J Dermatol*. 2006;45(1):31–6.
- 180) Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–8.
- 181) Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1548–55.
- 182) Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112: S128–39.
- 183) Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1071–8.
- 184) Lee JH, Son SW, Cho SH. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(3):181–90.
- 185) Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–22.

- 186) Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DYM. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: S138–49.
- 187) Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2002; 22:1–25.
- 188) Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, Irvine AD. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):930–5.
- 189) Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L, McLean WH, Irvine AD, Hourihane JO. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1111–6.
- 190) Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7:101–5.
- 191) Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358:1483–94.
- 192) Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, Stephens AC, Irwin McLean WH, Turcanu V, Wood RA, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):164–70.
- 193) Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:152–69.
- 194) Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA. The U.K. Working Party’s diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994; 131:383–96.

- 195) Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994; 131:397–405.
- 196) Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ, Shao CG, Ye GY. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al in a hospital-based setting. *Br J Dermatol.* 2001; 145:428–33.
- 197) Kim JS. Pediatric atopic dermatitis: the importance of food allergens. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27:156–60.
- 198) Bird JA, Crain M, Varshney P. Food allergen panel testing often results in misdiagnosis of food allergy. *J Pediatr.* 2015;166(1):97–100.
- 199) Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):229–36.
- 200) Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and associated treatments in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(1):45–57
- 201) Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):415–28.
- 202) Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):410–9.
- 203) Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016; 16:75.
- 204) Segal AO, Ellis AK, Kim HL. CSACI position statement: safety of topical calcineurin inhibitors in the management of atopic dermatitis in children and adults. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):24.

- 205) Huang JT, Abrams M, Tloughan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. Pediatrics. 2009;123: e808–14.
- 206) Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate ST, Zuberbier T, Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H (1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy. 2010;65(4):459–66.
- 207) Toyran M, Kaymak M, Trace element levels in children with atopic dermatitis, j investig, 2012;22(5):431-345
- 208) Megan J, Schlichte, Abbey vandersall, Rajani katta, Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis, dermatol pract, 2016 Jul; 6(3): 23–29.

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.