

**ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ,
ΠΡΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΡΙΜΗΝΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.**

**ΕΞΑΡΧΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

2023

Η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

- 1) Α-Β. Ρουσσάκη- Σούλτσε, Καθηγήτρια, ΤΙ ΠΘ
(Επιβλέπουσα)**
- 2) Ε. Ζαφειρίου, Αν. Καθηγήτρια, ΤΙ ΠΘ**
- 3) Γ. Κουκούλη, Ομότιμο Καθηγητή, ΤΙ ΠΘ**

Η Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

- 4) Χ. Κατσιάρη, Αν. Καθηγήτρια, ΤΙ ΠΘ**
- 5) Α. Καψωριτάκη, Καθηγητή, ΤΙ ΠΘ**
- 6) Α. Μανωλάκη, Επ. Καθηγητή, ΤΙ ΠΘ**
- 7) Ι. Στεφανίδη, Καθηγητή, ΤΙ ΠΘ**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από την θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια Δερματολογίας και Διευθύντρια της Δερματολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, Α. Ρουσάκη-Σούλτσε, χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και εμπιστοσύνη της οποίας, δεν θα ήταν δυνατό να ολοκληρωθεί αυτή η μελέτη. Με τίμησε αναθέτοντάς μου την παρούσα Διδακτορική Διατριβή κι ελπίζω το αποτέλεσμα να την δικαιώνει.

Ιδιαίτέρως ευχαριστώ τον Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας – Ρευματολογίας Λ. Σακκά, οι συμβουλές και η ενίσχυση του οποίου, ήταν πραγματικά πολύτιμες για μένα.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Ομότιμο Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής Γ. Κουκούλη και την συνεργάτιδα του εργαστηρίου, Βιολόγο Δ. Βαγγέλη, οι οποίοι κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών με βοήθησαν άμεσα ή έμμεσα με τις υποδείξεις, τις προτροπές και τις συμβουλές τους και είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί τους και να αποκομίσω πολύτιμη εμπειρία.

Ευχαριστώ πολύ, επίσης, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας της Δερματολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, Ε. Ζαφειρίου για την βοήθεια της στην συλλογή των κλινικών δειγμάτων και την κλινική παρακολούθηση των ασθενών με ψωρίαση.

Ευχαριστώ θερμά τους γονείς μου και τους δασκάλους μου.

Τέλος, ευχαριστώ τον ΘΕΟ και την ΠΑΝΑΓΙΑ, που με αξίωσε να ολοκληρώσω και αυτό το κοπιαστικό και σημαντικό έργο.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Αρχαίο κείμενο

“Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρήζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ

ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν
χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος
καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι
τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ
ἱητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ’ ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν,
ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι
ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ
ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ’ ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν
πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε
γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ’ ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων,
ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ
βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον.
παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιорκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Απόδοση στα νέα Ελληνικά

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον γιατρό, και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην
Πανάκεια και όλους τους θεούς και όλες τις θεές μάρτυρες βάζω πως θα τηρήσω
τον όρκο μου αυτόν και αυτό το συμβόλαιο, όσο θα διατηρώ τις δυνάμεις μου και
την κρίση μου.

Τον μεν διδάξαντά με την τέχνη αυτήν θα τιμώ όσο και τους δικούς μου γονεείς και
θα τον κάνω κοινωνό του δικού μου βίου και θα του οφείλω τα νενομισμένα. Τους

δε γιους του θα θεωρώ ίσους προς αδερφούς μου και θα τους διδάξω την τέχνη αυτήν, αν νιώθουν την ανάγκη να τη μάθουν, χωρίς μισθό και χωρίς έγγραφο συμβόλαιο.

Θα διδάξω τα προφορικά και γραπτά μαθήματα και όλη γενικά την υπόλοιπη εξάσκηση του επαγγέλματος μόνο στους δικούς μου γιους, στους γιους του διδασκάλου μου και σε μαθητές που με όρκο και σύμβολαιο, κατά τους άγραφους νόμους της ιατρικής, θα έχουν συνδεθεί μαζί μου. Σε κανέναν άλλον.

Θα χρησιμοποιήσω τις θεραπευτικές δίαιτες μόνο προς όφελος των ασθενών, όσο μπορώ και όπως κρίνω ορθό, να αποφύγω δε κάθε βλάβη και αδικία.

Δεν θα χορηγήσω κανένα θανατηφόρο φάρμακο, όποιος κι αν μου το ζητήσει, και δεν θα δώσω καμία τέτοια συμβουλή. Επίσης, δεν θα δώσω σε καμία γυναίκα φάρμακο εκτρωτικό. Αγνό και θείο θα διατηρήσω όλον μου τον βίο, καθώς και την τέχνη μου.

Να μην ευνουχήσω δε κανέναν, όπως το ζητούν, αφήνοντας την εργασία αυτή για άλλους που ασχολούνται με τέτοιες πράξεις.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα εισέρχομαι μόνο προς όφελος των ασθενών, μακριά από κάθε θεληματική αδικία και βλάβη. Και μακριά από αφροδίσιες πράξεις, επί γυναικείων σωμάτων και αντρικών, ελευθέρων ή δούλων.

Όσα κατά τις θεραπείες (ή και πέραν της ασχολίας μου, στην καθημερινή ζωή των ανθρώπων) ακούσω ή δω, για τα οποία δεν πρέπει να λέγεται τίποτε, θα σιωπώ θεωρώντας τα ως εμπιστευτικά μυστικά.

Όσο τον όρκο μου, λοιπόν, θα τηρώ και δεν θα τον παραβαίνω, είτε να έχω καλό όνομα και στη ζωή και στη τέχνη μου και να με εκτιμούν για πάντα όλοι οι άνθρωποι. Εάν δε παραβώ τον όρκο μου και επιορκήσω, να πάθω τα αντίθετα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Βιογραφικό σημείωμα

2. Περίληψη

3. Γενικό μέρος

3.1. Ψωρίαση – ορισμός

3.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

3.3. Αιτιολογία και παθογένεια-γενετικοί παράγοντες

3.4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

3.5. Παθογενετικοί μηχανισμοί-κυτταροκίνες

3.6. Ιντερλευκίνη-33 στην ψωρίαση

3.7.Ανοσολογικό σύστημα - φυσική και ειδική ανοσία - μακροφάγα και ουδετερόφιλα - υποδοχείς φυσικής ανοσίας - υποδοχείς toll-like receptors (TLRs)

3.8. Ιστοπαθολογική εικόνα - πρώιμη βλάβη και όψιμη βλάβη

3.9. Κλινικές μορφές :

A) Κοινή κατά πλάκας ψωρίαση

B) Ερυθροδερμική ψωρίαση

Γ) Σταγονοειδής ψωρίαση

Δ) Φλυκταινώδης ψωρίαση

- Γενικευμένη

- Εντοπισμένη παλαμών, πελμάτων

3.10. Ειδικής εντόπισης ψωρίαση

A) Τριχωτό κεφαλής

B) Πρόσωπο

Γ) Πτυχές (ανάστροφη ψωρίαση)

Δ) Παλάμες και πέλματα

E) Όνυχες

ΣΤ) Βλεννογόνοι

3.11. Ψωριασική αρθρίτιδα

3.12. Συσχέτιση ψωρίασης με άλλα νοσήματα

3.13. Διαφορική διάγνωση

3.14. Θεραπευτική αντιμετώπιση

1) Τοπική θεραπεία

- A) Πίσσα
- B) Ανθραλίνη ή διθρανόλη
- Γ) Κορτικοστεροειδή
- Δ) Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης
- E) Ανάλογα βιταμίνης D
- ΣΤ) Τοπικά ρετινοειδή, κερατολυτικοί παράγοντες
- Z) Φωτοθεραπεία και φωτοχημειοθεραπεία

2) Συστηματική θεραπεία

- A) Μεθοτρεξάτη
- B) Κυκλοσπορίνη
- Γ) Ρετινοειδή
- Δ) Κορτικοστεροειδή
- E) Εστέρες φουμαρικού οξέος

3.15. Βιολογική θεραπεία στην ψωρίαση

- A) Γενικά – στοιχεία παθοφυσιολογίας
- B) Ενδείξεις χορήγησης
- Γ) Προθεραπευτικός έλεγχος
- Δ) Etanercept
- E) Infliximab
- ΣΤ) Adalimumab
- Z) Ustekinumab
- H) Συμπεράσματα

3.16. Φλεγμονώδεις δείκτες στην ψωρίαση

- A) Γενικά
- B) Πρωτεΐνες οξείας φάσης
- Γ) Αυξητικοί παράγοντες και κυτταροκίνες

4. Ειδικό μέρος

4.1. Εισαγωγή

4.2. Σκοπός

4.3. Υλικό και μεθοδολογία

4.3.1. Συλλογή κλινικών δειγμάτων

4.3.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

4.4. Στατιστική ανάλυση

4.5. Αποτελέσματα

4.5.1. Πίνακες και γραφήματα

4.6. Συζήτηση – συμπεράσματα

4.7. Περίληψη

4.8. Παράρτημα

Βιβλιογραφία

1. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Αφαίρεση προσωπικών
δεδομένων (Υπηρεσία
Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)

*****, Αθήνα Τ.Κ. *****

Κινητό : *****

E-mail : katerinaexarchou@yahoo.gr

ΕΞΑΡΧΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Μαθήτρια : Γενικός βαθμός 18 ^{8/15} «ΑΡΙΣΤΑ».

1994-2000: Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής, Βαθμός πτυχίου : 8,8 / 10, Βαθμός πτυχιακής μελέτης : 10 / 10 .

21-2-2005 : Χορήγηση Άδειας Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος για την Περιφέρεια Ιατρικού Συλλόγου Λάρισας .

13-6-2005 - 12-9-2005: Εκπλήρωση Τρίμηνης Ευδόκιμης Άσκησης.

13-9-2005 - 21-9-2006: Εκπλήρωση ενός χρόνου υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι. Αρμενίου, του Κ.Υ.Τυρνάβου, του Γ.Ν. Λάρισας, Νομού Λάρισας.

11-7-2007 : Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Λάρισας, με τριμελή συμβουλευτική επιτροπή Αναπληρωτών Καθηγητών, κας Ρουσάκη, κου Σακκά, κου Παπανδρέου, σύμφωνα με την Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύνθεσης του Τμήματος Ιατρικής(5^η Συνεδρίαση) και Πρόεδρο Τμήματος Καθηγητή Κων/νο Ν. Μαλίζο.

21-11-2007 : Έναρξη Ειδικότητας Ιατρική της Εργασίας

1-10-2009- 31-9-2010: Παρακολούθηση υποχρεωτικής εκπαίδευσης στην Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας του ακαδημαϊκού έτους 2009-2010

Μαθήματα Α' Εξαμήνου του ακαδημαϊκού έτους 2009-2010

1. Βασικές Αρχές Δημόσιας Υγείας
2. Αρχές της Επιδημιολογίας στη Δημόσια Υγεία
3. Αρχές Διοίκησης και Στρατηγικής Υπηρεσιών Υγείας
4. Βιοστατιστική

Μαθήματα Β' Εξαμήνου του ακαδημαϊκού έτους 2009-2010

1. Διοίκηση Ανθρωπίνων Πόρων και Ηγεσία στις Υπηρεσίες Υγείας

2 . Επίκαιρα Θέματα Υγιεινής Περιβάλλοντος και Εκτίμηση της Διακινδύνευσης

21-5-2011 : Λήξη Ειδικότητας Ιατρική της Εργασίας

24-5-2011 : ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ : ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ ΣΤΟΥΣ ΚΟΜΜΩΤΕΣ. ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΚΑΙ ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΓΓΡΟΣ

29-5-2011: Παράταση Ειδικότητας Ιατρική της Εργασίας

30-6-2011 : Εξετάσεις Ειδικότητας Ιατρική της Εργασίας

28-7-2011: ΤΙΤΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ : ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

2-3-2012: ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΟΡΚΩΜΟΣΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΣΤΥΝΟΜΙΑ ΩΣ ΑΞΙΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΚΑΘΗΚΟΝΤΩΝ, ΜΕ ΤΟΝ ΒΑΘΜΟ ΤΟΥ ΑΣΤΥΝΟΜΟΥ Β' ΜΕ ΤΗΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

28-3-2018 – Προεδρικό Διάταγμα : Προαγωγή στο Βαθμό του Αστυνόμου Α' Ειδικών Καθηκόντων – Υγειονομικός της Ελληνικής Αστυνομίας.

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

(Αναφορικά σε κάποιες επιχειρήσεις) :

Ιατρός Εργασίας του ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ – ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΨΥΧΙΚΟΥ.

Ιατρός Εργασίας σε ναυτιλιακές εταιρείες.

Ιατρός Εργασίας του Δήμου ΑΝΔΡΟΥ, του Δήμου ΤΗΝΟΥ.

Ιατρός Εργασίας του Δήμου Δελφών κι του Δήμου Ιστιαίας Αιδηψού.

Ιατρός Εργασίας σε ξενοδοχειακές επιχειρήσεις ΜΥΚΟΝΟΥ κ ΤΗΝΟΥ.

Ιατρός Εργασίας του Ιδρύματος Βασίλη κι Ελίζας Γουλανδρή.

Ιατρός Εργασίας σε επιχειρήσεις Εστίασης.

Κατάρτιση

Δημοσιεύσεις :

1. Ανακοίνωση Αναρτημένη Poster 2 - 4 Οκτωβρίου 2003, Ρόδος.

24ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΟΥ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ (PRECONDITIONING) ΣΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΧΟΙΡΟΥΣ, ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ Τ.

“Assessment of Preconditioning - Induced Protection in Pigs after Acute Miocardial Infraction using Cardiac Troponin T”.
Hellenic J Cardiol 44(B): 20, 2003.

2. Ανακοίνωση Αναρτημένη Poster MAY 20-24, 2009. PRAGUE CZECH REPUBLIC.
10th International Congress of Dermatology. Poster Area B: P 258
Head and Neck Cutaneous Tumors. An epidemiological study in our clinic.

3. Ανακοίνωση Αναρτημένη Poster 23-26 Ιουνίου 2011, Καβούρι Αττικής, Αθήνα.
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας.
ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ. ΑΑ-45. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης από Σταφυλόκοκκο Aureus και Σταφυλόκοκκο MRSA κατά τη διάρκεια ενός έτους σε Δερματολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου. Μελέτη της αντοχής σε φουσιδικό οξύ και σιπροφλοξασίνη.

4. Ανακοίνωση Αναρτημένη Poster ACR, November 2011 Chicago.

Erosive osteoarthritis is associated with preclinical atherosclerosis.

5. EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 10: 1573-1577, 2015.

Effect of TNF- α inhibitors on transcriptional levels of pro-inflammatory interleukin-33 and Toll-like receptors-2 and -9 in psoriatic plaques. DIMITRA P. VAGELI^{1,2}, AIKATERINI EXARCHOU³, EFTERPI ZAFIRIOU³, PANAGIOTIS G. DOUKAS¹, SOTIRIOS DOUKAS² and ANGELIKI ROUSSAKI-SCHULZE³

Συμμετοχές :

1. 22 - 24 Μαΐου 1998 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
13ο Διαπανεπιστημιακό Ιατρικό Συμπόσιο
2. 4-5 Δεκεμβρίου 1998 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας
3. 16-18 Απριλίου 1999 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο Ετήσιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Χειρουργικής Ογκολογίας
4. 26-27 Μαΐου 2000 Καλαμπάκα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)

16ο Περιφερειακό Σεμινάριο Ορθοπαιδικών Θεσσαλίας και Κεντρικής Στερεάς Ελλάδας

5. 2-4 Οκτωβρίου 2000 Κραϊόβα, Ρουμανία (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
4th Balkan Congress of Medicine and Dentistry for Students and Young Doctors
6. 1-3 Δεκεμβρίου 2000 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
3ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας
7. 10-12 Μαΐου 2001 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
International Conference on Consequences in Adult Age of Endocrine Disease in Childhood
8. 30 Σεπτεμβρίου - 3 Οκτώβρη 2001, Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
BANTAO - 5TH Congress
9. 10-12 Μαΐου 2001 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Η ιατρική της άθλησης στον 21ο αιώνα»
10. 17-19 Μαΐου 2001 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο Σεμινάριο Κλινικής Καρδιολογίας
11. 31 Οκτωβρίου - 3 Νοέμβρη 2001, Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας
12. 15-18 Νοέμβρη 2001 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
15ο Ετήσιο Συνέδριο Δ.Ε.Β.Ε.
13. 1-2 Δεκεμβρίου 2001 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Συμπόσιο : «Εμμηνοπαυση: Σύγχρονα Κλινικά Δεδομένα»
14. 1-2 Μαρτίου 2002 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
International Conference "New Trends in Cardiology"
15. 2 Μαρτίου 2002 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
11ο Ενημερωτικό Σεμινάριο «Επίκαιρα Παιδιατρικά Θέματα»
16. 7-10 Μαρτίου 2002 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαστολογίας με διεθνή συμμετοχή
17. 14-16 Μαρτίου 2002 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Πανελλήνιο Συμπόσιο «Αρτηριακή Υπέρταση και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος»
18. 1-2 Ιουνίου 2002 Καρδίτσα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
3η Πανθεσσαλική Καρδιολογική Δημερίδα
19. 5 Οκτωβρίου 2002 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας

20. 29 Νοεμβρίου - 1 Δεκεμβρίου 2002 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας
21. 20-22 Φεβρουαρίου 2003 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Σεμινάριο Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας από το European Board of Accreditation in Cardiology
22. 27 Φεβρουαρίου - 2 Μαρτίου 2003 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
First International Symposium on "Integrated Research Approaches for Clinical Applications and Practices"
23. 7-9 Μαρτίου 2003 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης
24. 27 Σεπτεμβρίου 2003 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: «Στοματική Φροντίδα και Οδοντιατρική περίθαλψη των ΑμεΑ»
25. 17-19 Οκτωβρίου 2003 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Εργασίες «Ιπποκρατείων 2003» Ιατρικού Συλλόγου Λάρισας
26. 27-30 Νοεμβρίου 2003 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Διεθνές Συμπόσιο για την Πρόληψη και Αντιμετώπιση των Αθλητικών Κακώσεων
27. 28-30 Νοεμβρίου 2003 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
6ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας
28. 25-26 Φεβρουαρίου 2004 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα με θέμα: «Νοσήματα του Υπεζωκότα»
29. 19 Ιουνίου 2004 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Επιστημονική Μετεκπαιδευτική Ημερίδα στην Χειρουργική Ογκολογία
30. 2-3 Οκτωβρίου 2004 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Συμπόσιο «Οικογενειακός Προγραμματισμός - Αντισύλληψη»
31. 29-31 Οκτωβρίου 2004 Λάρισα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
7ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας
32. 2-4 Δεκεμβρίου 2004 Λάρισα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
International Symposium "Current Concepts & Advancements in the Management of Knee Disorders"
33. 3-4 Δεκεμβρίου 2004 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ο Συνέδριο με θέμα: «Κοινωνική Διαχείριση του Θανάτου»
34. 29-30 Ιανουαρίου 2005 Αθήνα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
15ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας

35. 7-9 Απριλίου 2005 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Διεθνές Συμπόσιο «Εξελίξεις στο Τραύμα του Άνω Άκρου»
36. 9 Απριλίου 2005 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Επιστημονική Ημερίδα «Το μεταβολικό σύνδρομο»
37. 15-17 Απριλίου 2005 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Συνέδριο «Εξελίξεις στην Ωτορινολαρυγγολογία» από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών
38. 16-17 Απριλίου 2005 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο Παιδιατρικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας
39. 23-24 Απριλίου 2005 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ο Εαρινό Συμπόσιο Γαστρεντερολογίας Κεντρικής Ελλάδας
40. 7 Μαΐου 2005 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Συμπόσιο Ελληνικής Εταιρείας Αθλητισμού και Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
41. 25 Ιουνίου 2005 Αθήνα (5 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Επιστημονική Ημερίδα Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας.
42. 17 Σεπτεμβρίου 2005 Αθήνα
35ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : «Χειρουργική δέρματος- όνυχα: βασικό -μέσο επίπεδο»
43. 1-2 Απριλίου 2006 Αθήνα
36ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : «Λιπογλυπτική Σώματος & Προσώπου και Εφαρμογές Αλλαντοτοξίνης-Α στη Δερματολογία»
44. 13 Μαΐου 2006 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
32ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
45. 31 Μαΐου – 3 Ιουνίου 2006 Χαλκιδική (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
46. 16-17 Ιουνίου 2006 Λευκωσία Κύπρου (18 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
International Course on Coronary, Carotid, Renal and Peripheral Endovascular Therapy “ CCPR 2006 ”
47. 4-8 Οκτωβρίου 2006 Ρόδος 15th EADV
15ο Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology
48. 19 Οκτωβρίου 2006 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Ελληνική Εταιρεία Έρευνας Μελέτης και Εκπαίδευσης στις Λοιμώξεις: «Αντιβιοτικά και Αντιμετώπιση των Λοιμώξεων».
49. 13-16 Νοεμβρίου 2006 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές Υγείας.

50. 10-12 Νοεμβρίου 2006 Αθήνα (15 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Συνέδριο «Αττικές» Δερματολογικές Ημέρες
51. 13-16 Νοεμβρίου 2006 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές Υγείας.
52. 21-22 Απριλίου 2007 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
7ο Παιδιατρικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας
53. 28 - 30 April 2007 Porto Heli , Greece (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5th Mediterranean Congress of Phlebology – Societa Italiana Di Flebologia
54. 16-20 May 2007 Vienna , Austria (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
16th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology
55. 1-3 Ιουνίου 2007 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής Αγγειολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
56. 14-17 Ιουνίου 2007 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας
57. 21-23 Σεπτεμβρίου 2007 Βόλος (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
«Ημέρες Πνευμονολογίας 2007» Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Λάρισας
58. 11-14 Οκτωβρίου 2007 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
10ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος
59. 30 Νοεμβρίου – 1 Δεκεμβρίου 2007 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Διεθνές Συμπόσιο – « Γονιδιωματική και Νανοτεχνολογία στη Βιοϊτρική»
60. 30 Νοεμβρίου – 2 Δεκεμβρίου 2007 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
3ου Χειρουργικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας
61. 16 Φεβρουαρίου 2008 Καστοριά (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Επιστημονική Εκδήλωση Α' Δερματολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης – « Ψωρίαση : Νεότερα δεδομένα και σύγχρονες θεραπείες »
62. 23 Φεβρουαρίου 2008 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Ημερίδα « Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας από την Θεωρία στην Πράξη»
63. 29 Φεβρουαρίου - 1 Μαρτίου 2008 Βόλος (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ο Επιστημονικό Συνέδριο : «Υγιεινή και Ασφάλεια Εργασίας στους Τομείς της Υγείας, το Ιδανικό, το Εφικτό, το Κοινωνικά Αναγκαίο »
64. 14 Μαρτίου 2008 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Ημερίδα « Επίκαιρα Θέματα Ταξιδιωτικής Ιατρικής »
65. 17 -19 Μαρτίου 2008 Αθήνα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας :

« Περιβάλλον και Δημόσια Υγεία »

66. 12 Απριλίου 2008 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Κοινή Επιστημονική Ημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων και της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
67. 12-13 Απριλίου 2008 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
8ο Παιδιατρικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας
68. 13 Μαΐου 2008 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ου Μετεκπαιδευτικού Κύκλου Εξειδίκευσης του Εργαστηρίου Μοριακής Μικροβιολογίας του Ινστιτούτου Βιοιατρικής Έρευνας και Τεχνολογίας (IBET) και του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
69. 5 και 6 Ιουλίου 2008 Αθήνα
42ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : «Εφαρμογές Laser και άλλων πηγών ενέργειας στη Δερματολογία»
70. 17-21 September 2008 Paris-France (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
17th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology
71. 4 Οκτωβρίου 2008 Αθήνα (5 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Φθινοπωρινή Ημερίδα της Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας
72. 9-12 Οκτωβρίου 2008 Λάρισα (18 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
11ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος
73. 17-19 Οκτωβρίου 2008 Βόλος (7 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
3η Επιστημονική Εκδήλωση «Εξελίξεις στην Δερματολογία και Αφροδισιολογία» - Ελληνικό Κολλέγιο Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας
74. 24-26 Οκτωβρίου 2008 Λάρισα (10 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Σεμινάριο-Κλινικό Φροντιστήριο Αλλεργιολογικής Μονάδας Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» : « 2ες αλλεργιολογικές εξελίξεις 2008»
75. 28 Οκτωβρίου 2008 Βόλος (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Τριήμερο Συμπόσιο « Εξελίξεις στην Πυρηνική Ιατρική »
76. 12-14 December 2008 Athens (15 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
XIIIth COSMODERM-a Joint Meeting of ESCAD (European Society for Cosmetic and Aesthetic Dermatology) and the Hellenic Society of Dermatology and Venerology
77. 7th February 2009 Larissa (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
European Course on Lymphoedema (ECL) 2009 – University of Thessaly
78. 7 Μαρτίου 2009 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)

Εκπαιδευτική Ημερίδα Αιματολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Λάρισας : « Οξέα σύνδρομα στην Αιματολογία »

79. 14-15 Μαρτίου 2009 Αθήνα
43ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : « Δερματολόγος και αισθητικές επεμβάσεις στην καθημερινή πράξη »
80. 19-21 Μαρτίου 2009 Λάρισα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος – Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
81. 11 Απριλίου 2009 Θεσσαλονίκη (6 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Εαρινή Ημερίδα της Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας
82. 20-23 May 2009 Prague, Czech Republic (24 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
10th International Congress of Dermatology-World Congress of the International Society of Dermatology
83. 12-13 Ιουνίου 2009 Χάλκη Δωδεκανήσου (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
9η Δερματολογική Δημερίδα – Γ' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός» - “ ΨΩΡΙΑΣΗ AENIGMA EST ”
84. 24-28 June 2009 Stockholm , Sweden(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference 2009: “ Psoriasis –Skin and Beyond ”
85. 11-13 Σεπτεμβρίου 2009 Λάρισα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Συνέδριο Ογκολογίας Κεντρικής Ελλάδας : «Γαστρεντερικός και Ουρολογικός Καρκίνος»
86. 25-27 September 2009 Myconos(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
4th International “Bone Quality Parameters and Bone Strength” – Hellenic Society for the Study of Bone Metabolism HSSBM
87. 25-29 Σεπτεμβρίου 2009 Αθήνα (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο « Υποειδικοτήτων στη Δερματολογία »
88. 3 Οκτωβρίου 2009 Αθήνα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Ημερίδα Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας «ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ »
89. 7-11 October 2009 Berlin, Germany
18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology
90. 27-29 Νοεμβρίου 2009 Αθήνα(μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο Συνέδριο « Αττικές Δερματολογικές Ημέρες»
91. 28-29 Νοεμβρίου 2009 Θεσσαλονίκη (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
1η διημερίδα Πανελλήνιας Επιστημονικής Ένωσης Θεραπευτικής με Laser

92. 2-5 Δεκεμβρίου 2009 Αθήνα(**μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**)
5ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές Υγείας
93. 13-14 Μαρτίου 2010 Αθήνα
46ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : « Δερματολόγος και αισθητικές επεμβάσεις. Ευρυαγγείες κάτω άκρων. (Αντιμετώπιση με Laser και σκληροθεραπεία) »
94. 22-23 Μαρτίου 2010 Αθήνα (**12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**)
3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Λοιμώξεων : « Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Θεραπεία στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη » - ΕΣΔΥ.
95. 19- 23 Απριλίου 2010 Αθήνα (**μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**
4ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο : «Αλλεργίες Δέρματος» Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός
96. 4-8 Μαΐου 2010 Αθήνα (**30 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**)
36ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
97. 10 Μαΐου 2010 Αθήνα (**μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**)
« Addressing Ethical Issues in Tuberculosis Programmes with special focus on Social Determinants».
- National School of Public Health
– World Health Organization
98. 27 Μαΐου 2010 Αθήνα
« Ηπατίτιδες Επαγγελματικής Αιτιολογίας » - ΕΣΔΥ - Τομέας Επαγγελματικής κ Βιομηχανικής Υγιεινής
99. 1- 4 June 2010 Oslo Norway (**μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**) **«32nd Nordic Congress in Medical Biochemistry»**
100. 16-19 June 2010 Athens (**21 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**)
6th Congress of the European Association of Dermatologic Oncology (EADO)
101. 16-19 June 2010 Athens
Advance Dermatoscopy Course in 6th Congress of the European Association of Dermatologic Oncology (EADO)
102. 1 Ιουλίου 2010 Αθήνα
«Σύσκεψη του Εθνικού Δικτύου Πληροφόρησης με τη συμμετοχή εταίρων σε θέματα ασφάλειας και υγείας στην εργασία στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Εκστρατείας 2010-2011 με θέμα : « Ασφαλείς Εργασίες Συντήρησης». Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικής Ασφάλισης – Γενική Διεύθυνση Συνθηκών και Υγιεινής της Εργασίας
103. 2-4 July 2010 Athens (**14 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**)
1st International Summit for Nail Diseases – Hellenic Society of Dermatology and Venerology

104. 17-18-19 Σεπτεμβρίου 2010 Λάρισα
3^ο Συνέδριο Ογκολογίας Κεντρικής Ελλάδας «Γυναικολογικός και Ουρολογικός Καρκίνος»
105. 26-28 Νοεμβρίου 2010 Αθήνα (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
100 Χρόνια λειτουργίας Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» και Χειμερινής Ημερίδας της Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας
106. 3-4 Δεκεμβρίου 2010 Αθήνα (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
7^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Λοιμώξεων στον Ανοσοκατεσταλμένο Ασθενή - Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Αθηνών
107. 13-15 Ιανουαρίου 2011 Αθήνα (15 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελανώματος
108. 21-23 Ιανουαρίου 2011 Αθήνα (μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
6^ο Συνέδριο «Αττικές Δερματολογικές Ημέρες» - Ελληνικό Κολλέγιο Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας - Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
109. 5-6 Φεβρουαρίου 2011 Αθήνα
47^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : «Τα Lasers στην Δερματολογία »
110. 13-14 Μαΐου 2011 Αθήνα
11^η Δερματολογική Δημερίδα ... επί της ουσίας. Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός». Γ' Δερματολογική Κλινική. Διευθυντής : Δρ. Α. Πετρίδης
111. 13 Μαΐου 2011 Αθήνα
11^η Δερματολογική Δημερίδα ...επί της ουσίας. Φροντιστήριο «Δερματοσκόπηση»
112. 23-26 Ιουνίου 2011, Καβούρι Αττικής, Αθήνα (20 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας
113. 7-8 Οκτωβρίου 2011, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (Ε.Σ.Δ.Υ.), Αθήνα
Συμπόσιο Επαγγελματικής Υγείας και Ασφάλειας «Καινοτομίες και Πρακτικές Εφαρμογές»
114. 10 Δεκεμβρίου 2011 Αθήνα (4 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Χειμερινή Ημερίδα της Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας
115. 21-22 Ιανουαρίου 2012 Αθήνα
49^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δερματοχειρουργικής : « Εφαρμογές Lasers και πηγών ενέργειας στην Δερματολογία του 2012 »
116. 24 Ιανουαρίου 2012 Λάρισα (3 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
«Λοιμώξεις στη Χειρουργική» Δ' Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του Χειρουργικού Τομέα Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

117. 27-29 Ιανουαρίου 2012 Αθήνα (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
7ο Συνέδριο « Αττικές Δερματολογικές Ημέρες»
118. 28 Μαρτίου 2012 Αθήνα
9ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ. Η ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ ΥΠΟ ΤΟ ΦΩΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ “ΕΠΙΔΗΜΙΩΝ”
4ο Συμπόσιο Επαγγελματικής και Περιβαλλοντικής Υγείας
“Quam artem exerceat ?” ΕΘΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (Ε.Σ.Δ.Υ.)
119. 29 Μαρτίου 2012 Αθήνα
Υγεία και Ασφάλεια κατά την αναδιάρθρωση “Πρόγραμμα Καλλικράτης ” - Ελληνικό Ινστιτούτο Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας (ΕΛ.ΙΝ.Υ.Α.Ε.)
120. 11-12 Μαΐου 2012 Αθήνα
12η Δερματολογική Δημερίδα. Συμβάματα Θέρους. Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός». Γ’ Δερματολογική Κλινική. Διευθυντής : Δρ. Α. Πετρίδης.
121. 11 Μαΐου 2012 Αθήνα
12η Δερματολογική Δημερίδα. Συμβάματα Θέρους.
Φροντιστήριο “Κλασματική Φωτοθερμόλυση – Πρακτικές Εφαρμογές ”
122. 21-23 Σεπτεμβρίου 2012 Λάρισα (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
2ο Συνέδριο Ρευματικών και Αυτοάνοσων Παθήσεων Κεντρικής Ελλάδος
123. 23-25 Νοεμβρίου 2012 Αθήνα (16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
24ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS
124. 23 Νοεμβρίου 2012 Αθήνα **24ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS – Εκπαίδευση Αξιωματικών της ΕΛ.ΑΣ. ΣΤΗΝ HIV Λοίμωξη**
125. 22 Δεκεμβρίου 2012 Αθήνα (3 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
Χειμερινή Ημερίδα της Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας.
126. 27-30 June 2013 Athens (18 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
9 TH WORLD CONGRESS OF COSMETIC DERMATOLOGY
127. 30 Μαΐου – 1 Ιουνίου 2014 Λάρισα (12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
“Αναπνευστικές Λοιμώξεις στη ΜΕΘ”, “Πως θα βελτιώσω την Πρόληψη της Πνευμονίας στη ΜΕΘ”
128. 12-15 Ιουνίου 2014 Ναύπλιο (16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)
5ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ
129. 28 Νοεμβρίου 2014
26ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ AIDS. ΕΙΔΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΣΤΥΝΟΜΙΑΣ
130. 30-31 Ιανουαρίου 2015 Αθήνα (13 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)

4ου Συνεδρίου «Καρκίνος του Μαστού 2015. Τι άλλαξε, τι αλλάζει».

131. 3-4 Απριλίου 2015 Αθήνα **(12 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)**
1ου Μετεκπαιδευτικού Συμποσίου : Μελάνωμα, Διαφωνίες και Συμφωνίες
132. 15-17 Μαΐου 2015 Αθήνα **(15 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)**
Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Ταξιδιωτικής, Γεωργαφικής και Τροπικής Ιατρικής
133. 7-9 Οκτωβρίου 2016 Αθήνα **(16 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης)**
5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ταξιδιωτικής Ιατρικής και Τροπικής Ιατρικής.
134. 14-15 Οκτωβρίου 2016 Αθήνα **Συνέδριο - Δημερίδα «ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ».**
135. 19 Οκτωβρίου 2016 Αθήνα **Ημερίδα από το ΕΛ.ΙΝ.Υ.Α.Ε. και το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ «Υγεία και Ασφάλεια στα ερευνητικά εργαστήρια».**
136. 2 Δεκεμβρίου 2016 Αθήνα **28ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS – Εκπαίδευση σε προσωπικό των Σωμάτων Ασφαλείας.**
137. 12-13 Δεκεμβρίου 2016 Αθήνα **ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΕΘΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ.**
138. 16 Δεκεμβρίου 2016 Αθήνα **Συνάντηση ομάδας εργασίας Ταξιδιωτικής Ιατρικής - Επίκαιρα θέματα στην Ταξιδιωτική Ιατρική. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.**

Ξένες Γλώσσες : Αγγλικά (Proficiency , Toeic).

Γνώση Ηλεκτρονικών Υπολογιστών : 16/1/2004 European Computer Driving Licence (ECDL).

Διακρίσεις – Βραβεία : Πρωταθλητισμός σε αγωνίσματα στίβου (600μ. , 1000μ. και ανωμάλου δρόμου) : 7 κύπελλα, μετάλλια, διπλώματα.

Ενδιαφέροντα :

Πολιτισμός : Ιδρυτικό Μέλος Πολιτιστικού Συλλόγου Ελασσόνας «Πολιτιστικό Προξενείο» - Έφορος Καλλιτεχνικών (2005).

2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι η πιο κοινή μορφή ψωριασικής νόσου, και είναι μια χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας. Η ψωρίαση κατά πλάκας εμφανίζεται τυπικά ως ανυψωμένες, συμμετρικές, σαφώς αφοριζόμενες ερυθρές πλάκες που καλύπτονται από αργυρόχροα, παχιά λέπια. Οι πλάκες μπορεί να εμφανιστούν σ' όλο το σώμα, κυρίως όμως, πρρισσότερο συχνά εμφανίζονται στο τριχωτό του κεφαλής, στα γόνατα, στους αγκώνες κι στον κορμό. Οι πλάκες γενικά εμφανίζονται συμμετρικά στο σώμα, επηρεάζοντας τις ίδιες περιοχές του σώματος στην δεξιά και αριστερή πλευρά.

Οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α θεωρούνται αποτελεσματικοί στη θεραπεία των ψωριασικών πλακών, αν και η ακριβής θεραπευτική οδός δεν έχει αποσαφηνιστεί. Προ-φλεγμονώδη μόρια, όπως οι υποδοχείς τύπου Toll, TLR -2 και TLR -9, καθώς και η ιντερλευκίνη IL-33, μέλος του υποδοχέα της IL-1/της υπερουκογένειας των Toll Like Receptors, έχουν βρεθεί να εκφράζονται σε ψωριασικές πλάκες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει, εάν η θεραπεία με αναστολείς του TNF-α έχει αποτέλεσμα στην έκφραση των IL-33 και TLR-2 και TLR-9 σε ψωριασικές πλάκες.

Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF-α, Etanercept ή Infliximab, χορηγήθηκαν, σε δεκαεπτά ασθενείς με ψωριασικές πλάκες, για 12 εβδομάδες σε μια ανοιχτή δοκιμή με προσδιορισμό του δείκτη PASI (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης) πριν και μετά των 12 εβδομάδων. Ακολούθως, τα επίπεδα έκφρασης των IL-33 και TLR-2 και TLR-9, προσδιορίστηκαν σε δείγματα από ψωριασικές πλάκες πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με αντίστροφη μεταγραφική-ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

Πριν την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς, αυξημένα επίπεδα έκφρασης mRNA των IL-33 και TLR-2, ενώ η έκφραση mRNA του υποδοχέα TLR-9 έδειξε αυξημένη έκφραση μόνο στο 76% των περιπτώσεων. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, τα επίπεδα έκφρασης του mRNA και για τα τρία προ-φλεγμονώδη μόρια μειώθηκαν, με τους υποδοχείς TLR-2 και TLR-9, να είναι αυτοί που παρουσίασαν την πιο σημαντική μείωση στην έκφραση τους ($P < 0.0001$, έλεγχος προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon). Ο δείκτης PASI (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης) μειώθηκε εξίσου σημαντικά μετά τη θεραπεία με αναστολείς του TNF-α ($P < 0.0001$, έλεγχος προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon) και οι αλλαγές στους δείκτες PASI (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης) παρουσίασαν σημαντική, κατά Pearson γραμμική συσχέτιση, με τις σχετικές αναλογίες των P/B επιπέδων έκφρασης mRNA, των υποδοχέων TLR-2 και TLR-9 ($P < 0.05$), ειδικότερα στους ασθενείς που τους χορηγήθηκε Etanercept ($P < 0.0001$).

Τα ευρήματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αντί-TNF-α θεραπείας

ενάντια στην πρωτογενή-φυσική ανοσοαπόκριση στο ψωριασικό δέρμα, εστιάζοντας στην καταστολή των υποδοχέων TLR-2 και TLR-9, υποδηλώνοντας το ρόλο τους στον παθογόνο μηχανισμό της ψωρίασης κατά πλάκας, ο οποίος μπορεί και να σχετίζεται ακόμα και με το φύλο του πάσχοντα ατόμου.

Συμπερασματικά, σε όλους τους ασθενείς, το PASI score (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης) μειώθηκε με την θεραπεία. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος $\pm$ της τυπικής απόκλισης του PASI score μειώθηκε από 21.2 ± 8.8 πριν τη χορήγηση θεραπείας (B), σε 5.0 ± 4.8 μετά τη χορήγηση θεραπείας (P) (Δ PASI= 16.2, $P < 0,0001$). Στους ασθενείς που έλαβαν Etanercept, ο μέσος όρος $\pm$ της τυπικής απόκλισης του PASI score μειώθηκε σημαντικά από 20.3 ± 6.7 πριν τη χορήγηση θεραπείας (B), σε 5.2 ± 5.3 μετά τη χορήγηση θεραπείας (P) (Δ PASI=15.1, $P < 0,0001$; έλεγχος προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon).

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ: Αναστολείς έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκων - α - anti-tumor necrosis factor- α (anti-TNF- α), ψωριασικές πλάκες - psoriatic plaques, Ιντερλευκίνη-33 - interleukin-33(IL-33), Toll-like receptor - 2 (TLR-2), Toll-like receptor - 9 (TLR-9), Ετανερσέπτη - Etanercept, Ινφλιξιμάμπη - Infliximab, Ποσοτική - quantitative polymerase chain reaction (PCR), mRNA, προ θεραπείας - baseline (B), μετά την θεραπεία - post treatment (P), βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης της ψωρίασης - psoriasis area severity index (PASI).

Plaque psoriasis is the most common form of psoriatic disease, corresponding to a chronic inflammatory skin disorder. Plaques psoriasis typically appear as raised, inflamed, and scaly red patches of skin covered with a silvery white buildup of dead skin cells or scale. Plaques can appear anywhere on the body, although they most often appear on the scalp, knees, elbows, and torso. Plaques generally appear symmetrically on the body, affecting the same areas of the body on the right and left sides.

Tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitors are considered to be effective in the treatment of psoriatic plaques, although the precise therapeutic pathway is not clear. Pro-inflammatory molecules, such as Toll-like receptor (TLR)-2 and -9 and interleukin (IL)-33, a member of the IL-1 receptor/TLR superfamily, have been found to be expressed in psoriatic plaques.

The aim of the present study was to investigate whether TNF- α inhibitor treatment has an effect on the expression of IL-33 and TLR-2 and -9 in psoriatic plaques.

Seventeen patients with psoriatic plaques were treated with a TNF- α inhibitor (etanercept or infliximab) for 12 weeks in an open-label study, and the transcriptional levels of IL-33 and TLR-2 and TLR -9 were determined by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction in paired biopsies of psoriatic plaques obtained at baseline (B)

and following the 12 weeks of treatment (P). The psoriasis area severity index (PASI) score was also determined.

At B, elevated IL-33 and TLR-2 mRNA levels were observed in all cases, while TLR-9 showed elevated mRNA levels in 76% of cases. At P, reductions in the mRNA levels of IL-33, TLR-2 and TLR-9 were observed, with TLR-2 and TLR-9 levels exhibiting significant reductions ($P < 0.0001$, Wilcoxon signed-rank test). PASI scores were significantly reduced by the treatment ($P < 0.0001$, Wilcoxon signed-rank test) and the changes in PASI scores exhibited a significant positive Pearson's correlation with the P/B mRNA expression ratios of TLR-2 or -9 in males ($P < 0.05$), particularly in the etanercept group ($P < 0.0001$).

The findings support the efficacy of anti-TNF- α treatment on the innate immune response in psoriatic skin, with a focus on TLR-2 and -9 inhibition, suggesting their role in the pathogenic mechanism of plaque psoriasis, which may be associated with gender.

In conclusions, in all patients, the PASI improved with treatment; the mean $\pm$ standard deviation PASI score was reduced from 21.2 ± 8.8 at B to 5.0 ± 4.8 at P (Δ PASI=16.2, $P < 0.0001$; Fig 1A). In patients who received etanercept, the mean PASI score was decreased significantly from 20.3 ± 6.7 at B to 5.2 ± 5.3 at P (Δ PASI=15.1, $P < 0.0001$; Wilcoxon signed-rank test).

Key words: anti-tumor necrosis factor- α (anti-TNF- α), psoriatic plaques, interleukin-33(IL-33), Toll-like receptor-2 (TLR-2), Toll-like receptor-9 (TLR-9), etanercept, infliximab, quantitative polymerase chain reaction (PCR), mRNA, baseline (B), post treatment (P), psoriasis area severity index (PASI).

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΨΩΡΙΑΣΗ – ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης δερματική νόσος που οδηγεί σε υπερπλασία του δέρματος και στην παθογένεση της οποίας, έχουν ενοχοποιηθεί τόσο οι γενετικοί, όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Τυπικές δερματικές βλάβες σε ασθενή με ψωρίαση αποτελούν ερυθρές, λεπιδώδεις, σαφώς αφοριζόμενες, διηθημένες πλάκες που εντοπίζονται κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων, στον κορμό και στην κεφαλή. Η έναρξη και η διάρκεια της νόσου ποικίλει, χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, ενώ συχνά παρατηρούνται και μορφολογικές [1-6].

3.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης της ψωρίασης παγκοσμίως δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί εξαιτίας των ελλειπών στοιχείων, υπάρχουν όμως αρκετές ενδείξεις ότι η νόσος είναι σχετικά συχνή. Αποτελέσματα ερευνών, κυρίως από τη βόρεια Ευρώπη, και συγκεκριμένα σε Καυκάσιους, εκτιμούν ότι η ψωρίαση έχει μια επίπτωση στο γενικό πληθυσμό μεταξύ του 1,5% και 3% [1-9], ενώ υπάρχουν αναφορές που την ανεβάζουν μέχρι και το 4,8%. Σημαντικές είναι όμως και οι διακυμάνσεις που εμφανίζονται μεταξύ των διαφόρων φυλών, ενώ μεταξύ ατόμων της ίδιας φυλής άνδρες και γυναίκες έχουν την ίδια συχνότητα εμφάνισης την νόσου. Στην Κίνα προσβάλλει περίπου το 0,3% του πληθυσμού [7], ενώ είναι σχεδόν απύσχα στους Εσκιμώους [10], στους ιθαγενείς Ινδιάνους της Λατινικής Αμερικής [9] και στους κατοίκους των νησιών Samoa [8]. Ο αριθμός νέων περιπτώσεων ετησίως είχε υπολογιστεί ότι, είναι περίπου 60 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό [11], ενώ ο ετήσιος αριθμός νέων περιπτώσεων ψωρίασης στις ΗΠΑ έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 30 έτη [12], χωρίς να έχει ξεκαθαριστεί αν αυτό οφείλεται σε πραγματικά αίτια ή σε αλλαγή του τρόπου διάγνωσης και καταγραφής. Όλα τα παραπάνω ποσοστά αφορούν στην κοινή ψωρίαση (κατά πλάκας). Οι υπόλοιπες μορφές υπολογίζεται ότι είναι περίπου το 10% του συνόλου των ασθενών με ψωρίαση.

Όσον αφορά την ηλικία έναρξης της νόσου, τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα και θεωρείται ότι η ψωρίαση έχει μια αντίστοιχη κατανομή συχνοτήτων, ως προς την πρώτη πρώιμη εμφάνισή μεταξύ 16 και 22 ετών και μία δεύτερη όψιμη, μεταξύ 57-60 ετών [13, 14]. Αυτή η αντίστοιχη κατανομή συχνοτήτων, θα μπορούσε να υποδεικνύει δύο διαφορετικές παθογενετικές μορφές ψωρίασης, όπως περίπου συμβαίνει και με τον σακχαρώδη διαβήτη. Η ψωρίαση τύπου I, η οποία έχει ισχυρό κληρονομικό υπόβαθρο, είναι σχετιζόμενη με το HLA (ειδικότερα το HLA-Cw6), έχει πρώιμη έναρξη και συνήθως χειρότερη πρόγνωση και η ψωρίαση τύπου II, η οποία είναι σποραδικού χαρακτήρα, δεν συνδέεται με το HLA, έχει όψιμη έναρξη και είναι ηπιότερη [13, 15].

3.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το γεγονός ότι υπάρχουν γονίδια που εμπλέκονται στη γένεση της ψωρίασης, ενισχύεται από γονιδιακές μελέτες όπου παρουσίασαν σημαντική στατιστικά συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και τουλάχιστον εννέα χρωμοσωμικούς τόπους (loci) που ονομάζονται PSORSI-9, με ποιο σημαντικό από αυτούς τον PSORS1, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το 35-50% της κληρονομικότητας της νόσου [16]. Εδράζεται στο Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC), στο χρωμόσωμα 6p, καταλαμβάνοντας μια περιοχή περίπου 300kb στο HLA-B 9 (Human Leucocyte Antigen) τμήμα του χρωμοσώματος και περιλαμβάνει λιγότερα από 10 γονίδια [17, 18]. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι το HLA-Cw6 που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη MHC class I, το HLA-B13, το HLA-Bw17, το HLA-DR7, το CCHCRI και το CDSN που κωδικοποιεί την κορνεοδεσμοσίνη (συγκολλητική πρωτεΐνη της επιδερμίδας που βρίσκεται αυξημένη στην ψωρίαση) [19, 20]. Εξίσου

σημαντικός είναι και ο PSORS2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q, ο PSORS4 στο χρωμόσωμα 1q και ο PSORS8, ο οποίος εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q στο ίδιο σημείο με το παθογόνο γονίδιο CARD-15 που συνδέεται με την νόσο Crohn. Εντούτοις, σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρουσιάζεται 7 φορές συχνότερα ψωρίαση, απ' ό,τι θα αναμενόταν για την κάθε μία χωριστά [21].

Οι διάφορες κλινικές μορφές που παρατηρούνται στην ψωρίαση απεικονίζουν τη γενετική ετερογένεια, τουλάχιστον σε σχέση με την χρωμοσωμική αντιγονική περιοχή PSORSI, με ποιο τρανταχτό παράδειγμα, την σταγονοειδής ψωρίαση και την άμεση σχέση της με την αντιγονική περιοχή PSORSI [22], κάτι που συμβαίνει στην ακροφλυκταίνωση και την κοινή ψωρίαση με όψιμη έναρξη (μετά τα 50 έτη) [23]. Επιπλέον, η σταγονοειδής ψωρίαση και η κοινή κατά πλάκας ψωρίαση εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με το γονίδιο HLA-Cw6 [24, 25].

Άτομα ενδέχεται να έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της ψωρίασης λόγω των γονιδίων που κληρονόμησαν από τους γονείς τους, όπως αποκαλύφθηκε από έρευνες που έχουν γίνει. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ένα παιδί έχει πιθανότητα 14% να εμφανίσει ψωρίαση, εάν ο ένας από τους δύο γονείς έχει ψωρίαση, 41% αν είναι και οι δύο γονείς έχουν ψωρίαση και μόνο 6% πιθανότητα σε περίπτωση που έχει ψωρίαση κάποιο από τα αδέλφια του, ενώ μόλις 2% είναι η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε αρνητικό οικογενειακό ιστορικό [26].

3.4. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πολλοί είναι και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που φαίνεται ότι συνδέονται με την ψωρίαση, είτε πρόκειται για πρώτη εμφάνιση της νόσου, είτε για επιδείνωση ή υποτροπή προϋπάρχουσας νόσου.

Ένα φαινομενικά υγιές δέρμα μπορεί κατόπιν τραυματισμού να οδηγήσει στην εμφάνιση της ψωρίασης, ένα φαινόμενο που ονομάζεται ισομορφικό ή φαινόμενο Koebner που παρουσιάζεται και σε άλλα δερματικά νοσήματα, όπως η λεύκη και ο ομαλός λειχήνας. Πολλοί είναι οι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε ψωριασικές βλάβες συμπεριλαμβανομένου φυσικά, χημικά, ηλεκτρικά, χειρουργικά, λοιμώδη και φλεγμονώδη ερεθίσματα [27]. Ο χρόνος εμφάνισης κυμαίνεται εντός 7-14 ημερών μετά τον τραυματισμό (φαινόμενο Koebner) [28]. Το φαινόμενο Koebner εμφανίζεται συχνότερα στην ομάδα των ψωριασικών ασθενών με πρώιμη έναρξη νόσου και συχνές υποτροπές [29].

Επίσης, οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, κυρίως του ανωτέρου αναπνευστικού, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση οξείας σταγονοειδούς ψωρίασης ως εκλυτικός παράγοντας [30], είτε ως προγενέστερο είτε ως ταυτόχρονο γεγονός. Τέτοια επεισόδια σταγονοειδούς ψωρίασης είναι συχνότερα σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό κατά πλάκας ψωρίασης [31], όπου συνήθως το 1/3 αυτών των περιπτώσεων σταγονοειδούς ψωρίασης

θα καταλήξουν σε ψωρίαση. Ακόμα και η ίδια η ψωρίαση έχει συνδεθεί, σε μικρότερο όμως βαθμό, με στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, πράγμα αναμενόμενο, αφού έχει κοινό γονιδιακό υπόστρωμα (HLA-Cw6) με τη σταγονοειδή ψωρίαση [24, 25].

Ωστόσο, πολλά είναι και τα φάρμακα που έχουν βρεθεί να συνδέονται με έναρξη ή και την επιδείνωση ψωρίασης, με πιο διαδεδομένα τα άλατα λιθίου, τα ανθελονοσιακά, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, καθώς και η διακοπή της συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών. Υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες, ώστε να υπολογιστεί ο ακριβής βαθμός αλληλεπίδρασης μεταξύ όλων αυτών των φαρμάκων και της ψωρίασης. Από την μέχρι τώρα κλινική εμπειρία έχει φανεί ότι τα άλατα λιθίου και τα ανθελονοσιακά έχουν την ισχυρότερη αρνητική επίδραση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το γεγονός ότι, η έκθεση στον ήλιο βελτιώνει συνήθως την κλινική εικόνα της ψωρίασης.

Στους παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση της ψωρίασης συγκαταλέγονται οι ενδοκρινείς αδένες και ο μεταβολισμός. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι κατά την διάρκεια της εφηβείας, όπως και μετά από θεραπεία με υψηλές δόσεις οιστρογόνων παρατηρήθηκε πρόωμη έναρξη της νόσου της ψωρίασης. Επίσης, θεωρείται πλέον ότι τόσο το άγχος, όσο και οι ενδογενείς ψυχογενείς παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη ψωρίαση. Έρευνες έχουν παρουσιάσει τη συσχέτιση, μεταξύ σημαντικών στρεσογόνων συμβάντων στη ζωή των ασθενών και την επιδείνωση της νόσου [32]. Ακόμα και η ίδια η νόσος αποτελεί σημαντικό στρεσογόνο και συνάμα επιβαρυντικό παράγοντα στην ψυχολογία των ασθενών, μιας και επηρεάζει σημαντικά πολλές πλευρές της καθημερινότητάς τους. Αποτελέσματα που έχουν προκύψει από ειδικά διαμορφωμένων ερωτηματολόγια (Dermatology Life Quality Index, DLQ1), έχουν δείξει ότι η ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών με ψωρίαση είναι παρόμοια με αυτή που ασκούν νοσήματα, όπως η στεφανιαία νόσος, η αρθρίτιδα κ.λ.π. [33].

Ακόμα και η κατανάλωση αλκοόλ, αλλά και το κάπνισμα έχουν αρνητική δράση στην ψωρίαση, και παρ' όλη την έλλειψη που υπάρχει σε επιδημιολογικές μελέτες, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το αλκοόλ μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα ψωρίαση, αλλά όχι για την επαγωγή της de novo [34], κάτι που μπορεί να συσχετιστεί περισσότερο και με το ανδρικό φύλο. Αντίθετα, η αποχή από το αλκοόλ φαίνεται να ευνοεί την ύφεση της νόσου [35]. Όσον αφορά τις γυναίκες που πάσχουν από ψωρίαση, ενδιαφέρον παρουσιάζει η τάση που τις θέλει να καπνίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό απ' ότι οι υγιείς γυναίκες, ενώ ο σχετικός κίνδυνος (odds ratio) για μια γυναίκα καπνίστρια (περισσότερα από 15 τσιγάρα/ημέρα) να εμφανίσει ψωρίαση είναι 3.9 σε σχέση με μία γυναίκα που δεν καπνίζει. Για τους άνδρες, αυτός ο κίνδυνος είναι σημαντικά χαμηλότερος, περίπου 1.49, στην περίπτωση όμως, της ακροφλυκταίνωσης, ο κίνδυνος αυτός ανεβαίνει σημαντικά στο 10.5 [36, 37].

3.5. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ-ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Στη γένεση και σοβαρότητα της νόσου εμπλέκονται τόσο πολυγονιδιακοί κληρονομικοί παράγοντες, αλλά και εκλυτικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Τα κύρια χαρακτηριστικά του ψωριασικού δέρματος είναι: α) υπερπλασία της επιδερμίδας και ταυτόχρονα απώλεια της διαφοροποίησης των κυττάρων της, β) διάταση και υπερπλασία των αγγείων του χορίου και γ) συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων, δηλαδή ουδετερόφιλων και T-λεμφοκυττάρων, στην επιδερμίδα και στο χόριο. Μεγάλος αριθμός από μεσολαβητές φλεγμονής, όπως, κυτταροκίνες και χημειοκίνες εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου, χωρίς ωστόσο, να είναι ακριβώς γνωστό ποιος είναι ο μηχανισμός έναρξης της νόσου.

Πολλές πληροφορίες καταδεικνύουν ότι σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου παίζουν τα T-λεμφοκύτταρα [38], το οποίο υποστηρίζεται και από το γεγονός, ότι ουσίες που δρουν στα λεμφοκύτταρα, όπως η κυκλοσπορίνη, έχουν ενεργό ρόλο στη θεραπεία της ψωρίασης. Παλιότερα, θεωρούσαν ότι τα Th-1 λεμφοκύτταρα παίζανε πρωταρχικό ρόλο, όμως οι τελευταίες μελέτες παρουσιάζουν ότι, μια άλλη υπό-ομάδα, που εμπλέκεται σε μηχανισμούς αυτοανοσίας, των Th-17 λεμφοκυττάρων, είναι στην πρώτη γραμμή του παθογενετικού μηχανισμού [39, 40].

Από τα κύτταρα Langerhans, φαίνεται ότι ξεκινά η δερματική αντίδραση, αφού αυτά είναι τα κύτταρα, που προσλαμβάνουν και επεξεργάζονται αυτοαντιγόνα. Τα αυτοαντιγόνα μπορεί να είναι πρωτεϊνικές δομές των κερατινοκυττάρων [41] ή υπεραντιγόνα βακτηριδιακής προελεύσεως, που παρουσιάζουν διασταυρούμενη ομοιότητα με πρωτεΐνες των κερατινοκυττάρων [42]. Στη συνέχεια, τα κύτταρα Langreghans προχωρούν προς τους επιχώριους λεμφαδένες, όπου και έρχονται σε επαφή με μη ενεργά (naïve) T-λεμφοκύτταρα (CD45RA+). Σύμφωνα με μια μελέτη, τα κύτταρα Langerhans παρουσιάζουν τα επεξεργασμένα αντιγόνα που βρίσκονται πάνω σε μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Receptors, TCR) και τα μόρια MHC τάξης II, και με τη σειρά τους παρουσιάζουν αντιγόνα στα CD4+ λεμφοκύτταρα, ενώ τα μόρια MHC τάξης I στα CD8+ λεμφοκύτταρα. Άλλες πιθανές διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ κυττάρων Langerhans και T-λεμφοκυττάρων εντοπίζονται ανάμεσα στα μόρια CD2 με CD58, CD28 με CD80 ή και CD86. Η συγκεκριμένη διακυτταρική σύνδεση φαίνεται να σταθεροποιείται και μέσω άλλων συγκολλητικών πρωτεϊνών, τις ιντεγκρίνες. Η ανοσολογική σύναψη που προκύπτει οδηγεί στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και στη συνέχεια προκαλεί τη διαφοροποίησή τους σε CD45RO+T-λεμφοκύτταρα μνήμης. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν συγκεκριμένους υποδοχείς, τους cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), οι οποίοι τα βοηθούν να επανέλθουν στην αιματική κυκλοφορία, να εξαγγειωθούν και να προσεγγίσουν τα σημεία της φλεγμονής. Τη στιγμή που τα ενεργοποιημένα πια T-λεμφοκύτταρα (CD45RO+ & CLA+) συναντήσουν πάλι στο δέρμα το αρχικό αυτοαντιγόνο το οποίο τα είχε ενεργοποιήσει, θα αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται και ταυτόχρονα να εκκρίνουν μια σειρά από φλεγμονώδεις (proinflammatory) κυτταροκίνες. Με αυτόν το τρόπο αρχίζει, μια πολύπλοκη διαδικασία ενεργοποίησης και αλληλεπίδρασης κυτταρικών πληθυσμών με τελικό αποτέλεσμα την

εμφάνιση της ψωριασικής βλάβης μέσω των παραπάνω προαναφερθέντων αλλαγών.

Ανάμεσα στις κυτταροκίνες που εμπλέκονται, κυρίαρχο και ρυθμιστικό ρόλο παίζει ο παράγοντας νέκρωσης όγκων- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) και αυτός είναι ο λόγος που έχει στοχοποιηθεί έναντι αρκετών νέων βιολογικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της ψωρίασης [43, 44, 45].

Κυτταροκίνες, όπως ο TNF- α και η ιντερφερόνη- γ προάγουν την έκφραση μορίων σύνδεσης, όπως το Intercellular Adhesion Molecule I (ICAM-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του χορίου αλλά και των κερατινοκυττάρων, εμποδίζοντας την αλληλοεπίδραση τους με ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα. Έτσι, και με τη μεσολάβηση του TNF- α , αλλά και ενός ειδικού αυξητικού παράγοντα, του Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), πετυχαίνεται η αγγειογένεση. Ο παράγοντας TNF- α παρατηρείται αυξημένος στις ψωριασικές βλάβες [46], το οποίο είναι συναφές και με τα αυξημένα επίπεδα του στο αίμα ασθενών που πάσχουν από ψωρίαση, συγκριτικά με τα υγιή άτομα [47, 48, 49]. Η χρήση αναστολέων έναντι του παράγοντα TNF- α , όπως η ινφλιξιμάμπη και η εταρνεσέπτη, χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας [50]. Επίσης, η ιντερλευκίνη-1, η οποία ανήκει στις κυτταροκίνες, ενεργοποιεί τα μαστοκύτταρα, ο αυξητικός παράγοντας Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), που δρα ως κυτταροκίνη, ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα, ο Nerve Growth Factor (NGF) διεγείρει τους δερματικούς νευράξονες και τέλος, η ιντερλευκίνη-6 και ο Transforming Growth Factor (TGF) προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Παράλληλα, η αυξημένη παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών προκαλεί μείωση της παραγωγής των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-10. Κάτι άλλο που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι τα αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών, όπως η Ιντερλευκίνη-2 και η Ιντερφερόνη- γ , οι οποίες ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση του Th-1 υποπληθυσμού των λεμφοκυττάρων [51-55], ενώ αντίθετα, οι Ιντερλευκίνες IL-17, IL-22, IL-23 στοχεύουν στον υποπληθυσμό Th-17. Συγκεκριμένα, ο ρόλος της ιντερλευκίνης IL-23 φαίνεται ότι είναι κεντρικός στην παθογένεια της νόσου, αφού και αυτή αποτελεί στόχο των νέων βιολογικών θεραπειών [39, 40]. Στην προσέλκυση και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, εκτός από τους μεσολαβητές φλεγμονής, φαίνεται ότι παίρνουν μέρος και Νευροπεπτίδια, όπως η Ουσία P (Substance P), ο NGF μαζί με τον υποδοχέα του, τον p75 Neurotrophin Receptor, και η Τυροσινική Κινάση A. Η παρουσία νευροπαθογενετικών μηχανισμών υποστηρίζεται και από την καταγεγραμμένη αύξηση των ελευθέρων νευρικών απολήξεων στις ψωριασικές βλάβες [64, 65], ενώ σημαντικό ρόλο στην προσέλκυση δένδριτικών και T-λεμφοκυττάρων φαίνεται να παίζουν τα αντιμικροβιακά πεπτίδια με το ρόλο των Natural Killer Cells (NK) να χρίζει περαιτέρω διερεύνησης, επειδή αποτελούν συνδετικό κρίκο μεταξύ ενδογενούς ή φυσικής (innate) και επίκτητης (acquired) ανοσίας. Σύμφωνα με μία μελέτη, τα NK κύτταρα βρέθηκαν αυξημένα στις δερματικές ψωριασικές βλάβες, τα οποία προάγουν την φλεγμονώδη αντίδραση, συσχετίστηκαν ενεργά με την παθογένεια της ψωρίασης [56].

Στην ψωρίαση, όπως και σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους, η συγκέντρωση των λευκοκυττάρων στις περιοχές με ψωριασικές βλάβες προκαλείται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολυάριθμων κυτταροκινών, κυτταρικών πληθυσμών και μορίων σύνδεσης, όπου εν ολίγης, στο παθογενετικό μοντέλο της ψωρίασης, προϋποθέτει την ύπαρξη ενός ερεθίσματος που προκαλεί μια διαταραχή στην κερατίνη στιβάδα, η οποία ενεργοποιεί την ενδογενή ανοσία. Στη συνέχεια προσελκύονται και ενεργοποιούνται τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία μέσω της δράσης φλεγμονωδών κυτταροκινών επάγουν μια σειρά χαρακτηριστικών αλλαγών για την ψωρίαση[57-58].

3.6. ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-33 ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

Ένα από τα νεότερα μέλη της οικογένειας των IL-1, που εκφράζεται κυρίως στα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, είναι η ιντερλευκίνη 33 (IL-33), γνωστή και ως IL-1F11, η οποία παράγεται μετά από προφλεγμονώδη διέγερση και ενεργεί είτε ως προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, είτε ως αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη [59]. Έτσι, η δράση της μπορεί να είναι αυτή της κλασσικής κυττοκίνης, μπορεί όμως και να έχει και ενεργό δράση στην γονιδιακή ρύθμιση ως ένας πυρινικός παράγοντας. Έχει δειχθεί, πως ο παράγοντας TNF-α ρυθμίζει την παραγωγή της IL-33 και συμβάλλει στην ωρίμανση της [59,60]. Η δράση της IL-33, ως προφλεγμονώδης παράγοντας στο ψωριασικό δέρμα μπορεί να αναχαιτιστεί μέσω των αναστολέων του παράγοντα TNF-α [61].

Η IL-33, ως προφλεγμονώδης κυττοκίνη, ενεργώντας στα κύτταρα έμφυτης ανοσίας και στα βοηθητικά Th2 κύτταρα (Th2), μπορεί να προάγει την παραγωγή της κυττοκίνης Th2 συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεση ασθενειών, όπως το άσθμα, η ατοπική δερματίτιδα και η αναφυλαξία [62]. Η IL-33 έχει ενεργό ρόλο σε διάφορες χρόνιες, αλλά και οξείες φλεγμονώδεις νόσους, όπως και σε αυτοάνοσα νοσήματα[63]. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει πως η IL-33, μπορεί να προάγει διάφορες ρευματικές νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα [64], ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος [60, 64, 65, 66] και η δερματική ίνωση [67], όπως και δράση στην ουδετεροφιλική διήθηση της ψωρίασης [68].

Από τη άλλη, η IL-33, ως αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη, φαίνεται ότι δρα προστατευτικά σε καρδιαγγειακές νόσους, όπως η αθηροσκλήρωση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η ανάπλαση (remodeling) του μυοκαρδίου[62].

Όσον αφορά την ψωρίαση, η IL-33 φαίνεται ότι εκκρίνεται από τα κερατινοκύτταρα που βρίσκονται στις ψωριασικές βλάβες και ταυτόχρονα ενεργοποιεί τα κερατινοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα [69], δρώντας έτσι ως προφλεγμονώδης παράγοντας [70]. Η δράση αυτή της IL-33, υποστηρίζεται και από μία μελέτη. Σε δείγματα βιοψίας από ψωριασικές βλάβες, βρέθηκε ότι υπάρχει μεγαλύτερη συγκέντρωση IL-33 μέσα στις βλάβες, αλλά και γύρω από τις βλάβες συγκριτικά με βιοψίες που ελήφθησαν από υγιές δέρμα [68]. Επίσης, σύμφωνα

με μία άλλη μελέτη, τα επίπεδα έκφρασης του mRNA για την IL-33 είχαν αυξηθεί παρουσία του ενζύμου δεκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (HDC) στο ψωριασικό δέρμα, γεγονός που δείχνει την παρουσία και ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, ακόμα και σε απόσταση 15 εκατοστών από τη βλάβη [71]. Στην ίδια μελέτη, τα αποτελέσματα ανοσοϊστοχημείας που συγκεντρώθηκαν έδειξαν ότι η IL-33 συγκεντρώνεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ στις πάσχουσες ψωριασικές περιοχές ανευρίσκεται συγχρόνως μεγάλη συγκέντρωση ανοσολογικών κυττάρων [71]. Αλλά και μία άλλη μελέτη παρουσίασε ότι τα επίπεδα της IL-33 ήταν αυξημένα στο αίμα ασθενών με ψωρίαση, γεγονός που ενισχύει την ύπαρξη αυξημένης φλεγμονώδους αντίδρασης στους ασθενείς αυτούς [72].

3.7. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ - ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΑΙ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Toll-Like receptors (TLRs).

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ανοσολογικό σύστημα είναι το σύνολο των φυσιολογικών μηχανισμών, κυττάρων και οργάνων που δίνουν στον οργανισμό την ικανότητα να αναγνωρίζει κάθε ξένη ουσία, όπως είναι τα μικρόβια, οι ιοί, οι μύκητες και τα παράσιτα, να την εξουδετερώνει και να την αποβάλλει προκειμένου να προστατευτεί. Οι μηχανισμοί της ανοσίας δρουν όχι μόνο ενάντια στους λοιμογόνους παράγοντες, αλλά και σε μη λοιμογόνους, όπως είναι οι νεοπλασίες, οι μεταμοσχευμένοι ιστοί, αλλά και σε ιστούς του ίδιου του οργανισμού [73].

ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Ο οργανισμός χαρακτηρίζεται από δύο είδη ανοσίας, την μη ειδική-φυσική ή έμφυτη ανοσία και στην ειδική ή επίκτητη. Η φυσική ανοσία αποκτάται κατά τη γέννηση του οργανισμού, και δεν εξελίσσεται καθώς αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι των παθογόνων μικροβίων, έτσι ώστε, όταν έρθει σε επαφή μαζί τους, να ενεργοποιείται άμεσα. Περιλαμβάνει τους φυσιολογικούς φραγμούς του δέρματος και των βλεννογόνων που εμποδίζουν την είσοδο λοιμογόνων παραγόντων στον οργανισμό, αλλά και διαθέτει μηχανισμούς άμυνας, που ενεργοποιούνται αμέσως μετά την επίδραση ενός βλαπτικού ερεθίσματος. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν διαφοροποιούνται ενάντια στους διάφορους λοιμογόνους παράγοντες, αλλά αντιλαμβάνονται τις αλλαγές που προκαλούν κατά την είσοδο και παραμονή τους μέσα στον οργανισμό. Σε αυτούς περιλαμβάνονται διηθητικοί φραγμοί, κυκλοφορούντα δραστικά κύτταρα (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, κύτταρα φυσικοί φονείς), συστήματα πρωτεϊνών (συμπλήρωμα, πρωτεΐνες οξείας φάσης, παράγοντες πήξης), μεμβρανικοί και ενδοκυττάριοι υποδοχείς (TLRs και NOD-like receptors), κυτταροκίνες και

κυκλοφορούντα φυσικά αυτοαντισώματα.

Αντίθετα, η ειδική ανοσία αποτελεί ένα πιο εξελιγμένο μηχανισμό άμυνας, που απαρτίζεται από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, καθώς και τα παραγόμενα μεμβρανικά ή κυκλοφορούντα αντισώματα. Εμφανίζεται πιο αργά αλλά ενισχύεται με το χρόνο αφού εξελίσσεται για αρκετές μέρες ή εβδομάδες, μετά την επαφή με τον βλαπτικό παράγοντα. Η ειδική ανοσία διακρίνεται για την ικανότητα της να στρέφεται κατά συγκεκριμένων αντιγόνων και για την μνήμη της, που της δίνει τη δυνατότητα να αντιδρά ταχύτερα και πιο έντονα σε παράγοντες με τους οποίους ο οργανισμός έχει ξανάρθει σε επαφή. Η λειτουργία της εξασφαλίζεται από λεμφοκύτταρα μνήμης και δεν αντιδρά σε ότι ανήκει στον ίδιο οργανισμό. Η ειδική ανοσολογική απάντηση, χωρίζεται σε τρεις φάσεις. Πρώτη είναι η φάση της αναγνώρισης του αντιγόνου, το οποίο προσδένεται πάνω σε ειδικούς λεμφοκυτταρικούς υποδοχείς. Η δεύτερη φάση είναι αυτή της ενεργοποίησης, όπου ο ειδικός για κάθε αντιγόνο λεμφοκυτταρικός κλώνος πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε αντίστοιχο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό ικανό να αναγνωρίζει και να εξουδετερώνει το συγκεκριμένο αντιγόνο. Στη φάση αυτή, τα Β κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα, τα οποία συνδέονται με τα αντίστοιχα διαλυτά (εξωκυττάρια) αντιγόνα και κινητοποιούν τους μηχανισμούς εξουδετέρωσής τους. Ορισμένα Τ κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα ενεργοποίησης φαγοκυττάρων για την καταστροφή ενδοκυττάρων μικροβίων, ενώ άλλα Τ κύτταρα προκαλούν την άμεση λύση των κυττάρων που παράγουν ξένα αντιγόνα, όπως π.χ. ιικές πρωτεΐνες. Στην τρίτη και τελευταία φάση τα ειδικά, ενεργοποιημένα από το αντιγόνο, λεμφοκύτταρα, προχωρούν στην εξουδετέρωση του αντιγόνου.

Η εξουδετέρωση των αντιγόνων και γενικά η άμυνα του οργανισμού είναι αποτέλεσμα στενής συνεργασίας των μηχανισμών της ειδικής και φυσικής ανοσίας. Έτσι, η ειδική ανοσολογική απάντηση ενισχύει, κατευθύνει και εστιάζει τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας προς τα σημεία εισόδου του αντιγόνου κάνοντας τους αποτελεσματικότερους, καθώς βρίσκονται σε μια λειτουργική συνέχεια. Η ανοσία ως εννοιολογική οντότητα, όπως και κάθε σύστημα του οργανισμού, αποτελεί ένα λειτουργικό σύνολο, που δεν μπορεί να διαχωριστεί και να κατηγοριοποιηθεί.

Έτσι, το παράδειγμα της ενεργοποίησης των υποδοχέων της φυσικής ανοσίας (TLRs) στην μεμβράνη ή το κυτταρόπλασμα του δενδριτικού κυττάρου, του κατεχοχύν αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου αποτελεί ένα επιπρόσθετο σήμα (<<τρίτο σήμα>>) της ανοσολογικής απόκρισης, φανερώνοντας τη λειτουργική αλληλεπίδραση της φυσικής με την ειδική ανοσία. Συγχρόνως, η παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ και Β λεμφοκύτταρα, μέσω των μορίων MHC (πρώτο σήμα) με την αρωγή των <<δεύτερων σημάτων>> (υπόθεση των δυο σημάτων), που δεν είναι άλλα από τα συνδιεγερτικά μόρια (CD80 και CD86) των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, οι κυττοκίνες, και τα προϊόντα αποδόμησης του συμπληρώματος, βοηθούν την ολοκλήρωση αυτής της απάντησης [73].

ΟΡΓΑΝΑ, ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΟΡΓΑΝΑ

Το σύνολο των οργάνων του ανοσολογικού συστήματος μπορεί να διακριθεί στα φυσικά και δευτερογενή όργανα. Στα πρωτογενή λεμφικά όργανα συναντάμε τον μυελό των οστών και τον θύμο αδένα. Στα όργανα αυτά παράγονται και ωριμάζουν τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων κατόπιν αναγνώρισης του ξένου ερεθίσματος πραγματοποιείται στα στους λεμφαδένες και στο σπλήνα και η μεταφορά τους εκεί γίνεται μέσω της λέμφου, την ίδια οδό που χρησιμοποιούν και τα αντιγόνα, τα οποία στη συνέχεια ξαναμπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος. Με τη διαδικασία αυτή, όταν στο μέλλον τα λεμφοκύτταρα αυτά συναντήσουν το αντιγόνο, θα το αναγνωρίσουν και η ανοσολογική απόκριση θα είναι άμεση.

ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τα Τ και Β λεμφοκύτταρα είναι οι δυο τύποι κυττάρων που είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία της ειδικής προς το αντιγόνο ανοσολογικής απόκρισης. Η παραγωγή των Τ-λεμφοκυττάρων γίνεται στο μυελό των οστών και στη συνέχεια μετακινούνται στον θύμο αδένα κατά τη διάρκεια της εμβρυικής και νεογνικής ζωής του ατόμου, όπου ωριμάζουν και διαφοροποιούνται σε ώριμα Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία θα περάσουν στην κυκλοφορία του αίματος και της λέμφου. Τα ώριμα Τ-λεμφοκύτταρα αποτελούν το 80% με 90% των λεμφοκυττάρων του αίματος και είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της λειτουργίας όλων των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος, όπως τα Β-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, μέσω της παραγωγής και έκκρισης των κυτταροκινών. Υπάρχουν διάφορες υποκατηγορίες Τ κυττάρων, που καθεμία επάγει και μία διαφορετική λειτουργία. Έτσι, άλλα Τ κύτταρα συμβάλουν στην εμφάνιση φλεγμονής στους ιστούς, άλλα απομακρύνουν τους ιούς και άλλα βοηθούν τα Β κύτταρα να παράγουν αντισώματα.

Από τη άλλη τα Β κύτταρα αποτελούν μόνο το 10% με 15% των λεμφοκυττάρων του αίματος και παράγονται στο μυελό των οστών, με κύρια λειτουργία τους την παραγωγή αντισωμάτων. Τα Τ και Β κύτταρα διεγείρονται από αντιγόνα μέσω ειδικών υποδοχέων, που είναι ο κυτταρικός υποδοχέας των Τ λεμφοκυττάρων και οι ανοσοσφαιρίνες, αντίστοιχα. Κάθε Β κύτταρο φέρει στην επιφάνεια του ανοσοσφαιρίνες που είναι όλες ίδιες μεταξύ τους και αναγνωρίζουν ένα και μόνο αντιγόνο. Με την αναγνώριση αντιγόνου-επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης, το Β κύτταρο μετατρέπεται σε πλασματοκύτταρο, έτοιμο να παράγει διαλυτές ανοσοσφαιρίνες ίδιας ειδικότητας με αυτές της επιφάνειας. Το ανοσολογικό σύστημα με τους υποδοχείς που διαθέτει είναι ικανό να αναγνωρίσει μια

ευρείας κλίμακα αντιγόνων και να αναπτύσσει κύτταρα μνήμης, τα οποία αφορούν τόσο στα Τ, όσο και στα Β κύτταρα, έχουν διάρκεια και μπορούν να αναγνωρίζουν το ίδιο ερέθισμα σε βάθος χρόνου [74].

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΑΙ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα είναι επίσης κυκλοφορούντα στο αίμα ανοσολογικά κύτταρα και επιβλέπουν για τυχόν εισβολή ξένων μικροοργανισμών στον οργανισμό. Μόλις εντοπίσουν κάποιον εισβολέα, τον φαγοκυτταρώνουν και τον καταστρέφουν, εκκρίνοντας τοξικές ουσίες, όπως ένζυμα και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Αν η παραγωγή αυτών των τοξικών ουσιών συνεχιστεί ανεξέλεγκτα, τότε, εκτός από τα ξένα αντιγόνα, καταστρέφονται και οι παρακείμενοι φυσιολογικοί ιστοί [74].

ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ : ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ

Το ανοσολογικό σύστημα έχει την ικανότητα να ρυθμίζει μόνο του την επικοινωνία, τον συντονισμό και την μετακίνηση των κυττάρων του και αυτό επιτυγχάνεται μέσω μικρών πρωτεϊνικών μορίων, τα οποία παράγονται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Τα μόρια αυτά ονομάζονται κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες μπορούν να δράσουν σε τρία επίπεδα : σε μακρινό κύτταρο-στόχο μέσω της ενδοκρινικής οδού, σε ένα παρακείμενο κύτταρο μέσω της παρακρινικής οδού, αλλά και στο ίδιο το κύτταρο που τις παράγει, αυτοκρινικά. Οι κυτταροκίνες διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με τη λειτουργία τους, και είναι αυτές που προωθούν την ανάπτυξη και την ωρίμανση ορισμένων κυττάρων, όπως η ερυθροποιητίνη, που είναι υπεύθυνη για την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων και οι παράγοντες ωρίμανσης των μακροφάγων και μονοκυττάρων, για αυτό χαρακτηρίζονται και ως αναπτυξιακοί παράγοντες. Άλλη λειτουργία τους είναι η ωρίμανση και ανάπτυξη ορισμένων Τ-λεμφοκυττάρων, όπως η ιντερλευκίνη-2, η ιντερλευκίνη-4, και η ιντερφερόνη-γ και τότε μιλάμε για τις ανοσορρυθμιστικές κυτταροκίνες. Υπάρχουν οι κυτταροκίνες, οι οποίες είναι απαραίτητες για την έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονής, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF-α), η ιντερλευκίνη-1 και η ιντερλευκίνη-6, που χαρακτηρίζονται ως προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τέλος οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, που καταστέλλουν τη δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (tumor growth factor-β, TGF-β) και η ιντερλευκίνη-10.

Οι χημειοκίνες, από την άλλη, είναι απαραίτητες για την προστασία του οργανισμού καθώς είναι εκείνα τα μικρά μόρια που προσελκύουν κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος στην περιοχή όπου εντοπίζεται η φλεγμονή [75].

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Toll-Like receptors (TLRs)

Η οικογένεια των υποδοχέων TLRs ανήκει στην ευρύτερη ομάδα των υποδοχέων αναγνώρισης μοριακών μοτίβων (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs) και πρόσφατα μέσα από μια σειρά πειραμάτων *in vitro* και *in vivo*, βρέθηκε ότι οι υποδοχείς TLR-3, -7, -8, -9 σχετίζονται άμεσα με την αναγνώριση του RNA και DNA του ίδιου του οργανισμού, γεγονός που τους καθιστά να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων [76, 77].

Η ιστορία των TLRs ξεκινά με τον προσδιορισμό της πρωτεΐνης Toll, η οποία βρέθηκε να παίζει κεντρικό ρόλο στον καθορισμό του ραχιαίο-κοιλιακού άξονα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο της μύγας του ξυδιού *Drosophila ssp* [78, 79, 80]. Αργότερα, ανακαλύφθηκε η σημασία της πρωτεΐνης Toll και στην ανοσολογική απόκριση του εντόμου κατά μυκήτων και θετικών κατά gram βακτηρίων [81]. Η πρωτεΐνη Toll είχε την ιδιότητα να διαχωρίζει μεταξύ τάξεων μικροβίων, δίνοντας το εναρκτήριο λάκτισμα ενός ενδογενούς μονοπατιού μεταγωγής σήματος που προσομοίαζε με εκείνο του υποδοχέα της ιντερλευκίνης I (IL-1), λόγω της διατηρημένης κοινής ενδοκυττάριας περιοχής TIR που διαθέτουν και οι δυο πρωτεΐνες Toll και IL-1. Μετά από την ανακάλυψη της ανοσιακής λειτουργίας της πρωτεΐνης Toll, ανακαλύφθηκε το ομόλογο της στα θηλαστικά, ο υποδοχέας TLR-4 [82].

Ο κάθε υποδοχέας Toll, αναγνωρίζει ένα μοναδικό μοτίβο παθογόνων (Pathogen Associated TLRs Molecular Patterns, PAMP) που έχει διατηρηθεί κατά την εξέλιξη και αποτελεί τον ενδιάμεσο κρίκο για την αναγνώριση και δράση των ανοσοενισχυτικών στοιχείων (adjuvants), ειδοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα για την παρουσία παθογόνων, ώστε να ξεκινήσει η φυσική ανοσοαπόκριση, και να προσαρμοστεί η ειδική ανοσία στο συγκεκριμένο παθογόνο [83, 84]. Επίσης, οι TLRs συμμετέχουν και στην προδιέγερση των δενδριτικών κυττάρων (DCs), τα οποία ήταν γνωστά για πολλά χρόνια, αλλά ο μηχανισμός δράσης παρέμενε άγνωστος [85].

Σε σχέση με την ψωρίαση, έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση του TLR-2 στις ψωριασικές πλάκες, τόσο στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας [86], όσο και στα κατώτερα στρώματα αυτής [87], ενώ η έκφραση της TLR-5 πρωτεΐνης φαίνεται να είναι μειωμένη στα βασικά κερατινοκύτταρα [86]. Η διακύμανση αυτή της έκφρασης του TLR στο ψωριασικό δέρμα και που όμως δεν παρατηρείται στο φυσιολογικό δέρμα, μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές στην ηλικία και την ωριμότητα των κερατινοκυττάρων μέσα στην επιδερμίδα [88].

Μια άλλη μελέτη με ανοσοιστοχημική ανάλυση έδειξε ότι στο ψωριασικό δέρμα παρατηρείται μία υπερέκφραση του TLR-2 στην επιδερμίδα σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα [87], ενώ σε μία άλλη ομάδα ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, βρέθηκε ότι ο TLR-2 ήταν αυξημένος στα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα στους ασθενείς [88, 89]. Γενικά, οι υποδοχείς TLRs παρατηρούνται αυξημένοι στα μαστοκύτταρα των ψωριασικών βλαβών [90, 91]. Ο ρόλος των TLRs εντοπίζεται στους μηχανισμούς της δερματικής άμυνας ενάντια στους διάφορους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου βακτήρια, μύκητες και ιούς,

καθώς και την ανάπτυξη των TLRs στην παθογένεση των διαφόρων δερματολογικών παθήσεων [92]. Επιπλέον, πολλές είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι τα κερατινοκύτταρα των ψωριασικών βλαβών έχουν αυξημένα επίπεδα των TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 και TLR-9 σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα [92], όπως και τα γονίδια των υποδοχέων TLR-2 και TLR-4 παρουσιάζονται σε υπερέκφραση στους ψωριασικούς ασθενείς [93].

Άλλα ευρήματα σχετικά με τους υποδοχείς TLRs αποτελούν, η ενεργοποίηση τους από διάφορα αντιγόνα μικροοργανισμών [94, 95, 96] ή ενδογενείς πρωτεΐνες θερμικού σοκ που συναντώνται σε θέσεις ιστικών καταστροφών και φλεγμονών [97], αλλά και η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων TLR-9 στα κερατινοκύτταρα των ψωριασικών βλαβών [98]. Η υπερέκφραση αυτή των υποδοχέων TLR-9 φαίνεται να ενεργοποιείται από αλληλουχίες μη μεθυλιωμένου DNA, τα οποία είναι παρών στο DNA των βακτηρίων και στους ιούς [92].

3.8. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

ΠΡΩΤΉ ΒΛΑΒΗ

Τα κύρια ιστολογικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν την πρώιμη βλάβη, αφορούν την υπερπλασία της επιδερμίδας και την φλεγμονώδη διήθηση του χορίου από πολυμορφοπύρρηνα. Η υπερκεράτωση της επιδερμίδας με σταδιακή εξαφάνιση της κοκκιώδους στιβάδας και τη διόγκωση των επιδερμικών καταδύσεων αποτελούν τις άμεσες επόμενες επιδερμικές αλλαγές. Τα πολυμορφοπύρρηνα είναι εκείνα που διηθούν μεταγενέστερα στην επιδερμίδα και συγκεντρώνονται στη μαλπιγγιανή στιβάδα σχηματίζοντας τα χαρακτηριστικά σπογγιόμορφα αποστημάτια του Kogoj [99].

ΟΨΙΜΗ ΒΛΑΒΗ

Μία τυπική ψωριασική βλάβη χαρακτηρίζεται από πάχυνση της επιδερμίδας, επιμήκυνση των επιδερμικών καταδύσεων με διόγκωση των θηλών του χορίου και την λέπτυνση της επιδερμίδας υπερκείμενης των θηλών. Η κοκκιώδης στιβάδα της επιδερμίδας τείνει να εξαφανιστεί και έχουμε την εμφάνιση της υπερκεράτωσης. Τα ελικοειδή αγγεία στο θηλώδες χόριο παρουσιάζουν διόγκωση, καθώς και περιμετρική αυτών διήθηση από εξαγγειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα. Η μετακίνηση των πολυμορφοπυρήνων στην επιδερμίδα αποτελεί την δημιουργία των μικροαποστημάτων του Munro [99].

3.9. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Η ψωρίαση εμφανίζει ποικιλία δερματικών εκδηλώσεων αλλά και εξωδερματικών εντοπίσεων, όπως η ψωριασική ονυχία και η αρθρίτιδα. Θα αναφερθούμε συνοπτικά σε όλα

αυτά παρακάτω.

Α)ΚΟΙΝΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΨΩΡΙΑΣΗ

Πρόκειται για συχνότερη μορφή ψωρίασης με σαφώς περιγεγραμμένες ερυθρές πλάκες, με αργυρόχροα, πεταλιοειδή λέπια, τα οποία μπορεί να αποκολληθούν εύκολα. Η μηχανική απομάκρυνση των λεπιών γίνεται με ξέστρο. Όταν τα λέπια απομακρύνονται από τις πλάκες δημιουργούνται αιμορραγούντα σημεία που αντιπροσωπεύουν τα διατεταμένα αγγεία του ανώτερου χορίου (σημείο αιματηράς δρόσου ή Auspitz). Μεγάλη ποικιλομορφία συναντάμε στο μέγεθος και στο σχήμα των πλακών, το οποίο μπορεί να είναι από λίγα χιλιοστά μέχρι και πάνω από 20cm. Το σχήμα τους είναι συνήθως κυκλικό, ωοειδές ή πολυκυκλικό από συρρέουσες πλάκες. Τα πιο συνηθισμένα σημεία εμφάνισης των πλακών είναι οι επιφάνειες των άκρων, οι αγκώνες, τα γόνατα, το τριχωτό της κεφαλής, η οσφυο-ιερά χώρα της ράχης ακόμα και τα γεννητικά όργανα και πολύ λιγότερο εμφανίζεται στο πρόσωπο. Συνήθως, στην κατά πλάκας ψωρίαση δεν υπάρχουν συμπτώματα, με εξαίρεση ελάχιστες περιπτώσεις κνησμού ή άλγους [100-102].

Β) ΕΡΥΘΡΟΔΕΡΜΙΚΗ ΨΩΡΙΑΣΗ

Η ψωριασική ερυθροδερμία μπορεί να εμφανιστεί ξαφνικά ή να εξελεγχθεί από προϋπάρχουσα χρόνια κοινή ή φλυκταινώδη ψωρίαση, εξαιτίας απότομης διακοπής συστηματικών κορτικοστεροειδών, έγκαιμα από τον ήλιο, φαρμακευτική αντίδραση, λοίμωξη HIV κλπ. Καταλαμβάνει ολόκληρο ή το μεγαλύτερο τμήμα του δέρματος και χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα και από λέπια ξηρά και λεπτά, με ενδιάμεσες περιοχές υγιούς δέρματος. Η διάχυτη αυτή δερματική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε παροδική αλωπεκία ή διαταραχές στην ανάπτυξη των ονύχων και γενικά να οδηγήσει τον ασθενή σε μια βαριά κατάσταση. Ο ασθενής μπορεί να έχει υψηλό πυρετό με ρίγη, κακουχία, οίδημα κάτω άκρων και διαταραχές στην θερμορύθμιση, εξαιτίας της εκτεταμένης αγγειοδιαστολής και διατάραξης του επιδερμικού φραγμού. Η αυξημένη ροή του αίματος στα αγγεία του δέρματος μπορεί να προκαλέσει επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας ακόμη και καρδιακή ανεπάρκεια. Σημαντική απώλεια λευκωμάτων και σιδήρου από τα αποπίπτοντα λέπια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υποπρωτεϊναιμία και αναιμία αντίστοιχα, ενώ παλιότερα η ερυθροδερμική ψωρίαση χαρακτηριζόταν και από μεγάλα ποσοστά θνητότητας κάτι που, όμως, τείνει να εκλείψει, εξαιτίας των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων[103,104].

Γ) ΣΤΑΓΟΝΟΕΙΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ

Η σταγονοειδής ψωρίαση από την άλλη παρουσιάζεται αυξημένη σε παιδιά και νέους

ενήλικες με οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, και τα πρώτα σημάδια εμφανίζονται 2-3 εβδομάδες μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού, ανεξάρτητα από τη λήψη ή μη αντιβιοτικής αγωγής. Επίσης, μπορεί να έχει προηγηθεί μια έντονη στρεσογόνος κατάσταση της νόσου. Χαρακτηρίζεται από σταγονοειδείς βλατίδες ή μικρές πλάκες μεγέθους 0,3-1,5 cm, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στον κορμό και στα άκρα. Οι βλάβες είναι χρώματος ερυθρού με το τυπικό αργυρόχροο λέπι της ψωρίασης να εμφανίζεται εντός λίγων μηνών[105].

Δ)ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ

ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ

Πρόκειται για σπάνια και σοβαρή εκδήλωση της νόσου με απειλητικό για τη ζωή ιατρικό πρόβλημα και οξεία έναρξη. Τα αίτια της δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, αν και στις περισσότερες φορές οφείλεται σε λάθος χειρισμούς στη θεραπευτική αγωγή. Η απότομη διακοπή συστηματικών κορτικοστεροειδών, καθώς κι η εφαρμογή τοξικής ή ερεθιστικής τοπικής θεραπείας αποτελούν κάποιους από τους συχνότερους εκλυτικούς παράγοντες. Σε κάποιες περιπτώσεις οφείλεται σε μετάπτωση από εντοπισμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από οξεία γενικευμένη φλυκταινώση συνδυαζόμενη με υψηλό πυρετό, λευκοκυτάρρωση και κακουχία. Το εξάνθημα αποτελείται από εκτεταμένες ερυθρηματώδεις πλάκες που καλύπτονται από μικρά φλυκταινίδια με στείρο κιτρινωπό περιεχόμενο, τα οποία εμφανίζονται κατά αθροίσματα σε διαδοχικές εκθύσεις. Το δέρμα παρουσιάζεται ξηρό και έντονα ερυθρό συνοδευόμενο από αίσθημα άλγους ή καύσου. Σε ορισμένες περιοχές, οι φλύκταινες συρρέουν σχηματίζοντας «πυώδεις λίμνες». Περιοχές που προσβάλλονται είναι ιδιαίτερα η περιγεννητική περιοχή, καθώς κι οι πτυχές του σώματος, ο στοματικός βλεννογόνος (κυκλικές ή ημικυκλικές λευκοκίτρινες πλάκες) και η κοίτη των ονύχων. Συνήθης επιπλοκή, είναι η αφυδάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και δευτερογενείς λοιμώξεις εξαιτίας της διατάραξης του αμυντικού επιδερμικού φραγμού που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία του. Οι ασθενείς συνήθως νοσηλεύονται και με κατάλληλη φροντίδα, η νόσος υποχωρεί [106].

ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ ΠΑΛΑΜΩΝ-ΠΕΛΜΑΤΩΝ

Στην εντοπισμένη φλυκταινώδη ψωρίαση παλαμών-πελμάτων (ακροφλυκταίνωση), υπάρχει εμφάνιση κιτρινόχροης ή καφέχροης φλύκταινας, μεγέθους περίπου 2-8 mm. Πρόκειται για μια στοιχειώδης βλάβη που σχηματίζεται από την συνάθροιση των πολυμορφοπύρηνων στην επιδερμίδα. Η φλύκταινα περιέχει άσηπτο πυώδες υγρό, το οποίο προοδευτικά, μέσα σε μία περίπου εβδομάδα, αποξηραίνεται και δημιουργεί μια κιτρινόφαιη ή καφεοειδή βλατίδα. Το εξάνθημα παρουσιάζεται συμμετρικό και αμφοτερόπλευρο. Οι βλάβες στα χέρια ξεκινούν εντοπισμένα στην περιοχή του θένaros και

στη συνέχεια επεκτείνονται σε ολόκληρη την επιφάνεια της παλάμης, ακόμα και στις ραχιαίες και πλάγιες επιφάνειες των δακτύλων, περιστασιακά. Στα πόδια, οι βλάβες εμφανίζονται αρχικά στην ποδική καμάρα και στις πτέρνες και κατόπιν επεκτείνονται σε ολόκληρο το πέλμα [107].

3.10.ΕΙΔΙΚΗΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ

Η κλινική εικόνα της ψωρίασης μπορεί να διαφοροποιείται όταν αυτή εντοπίζεται σε ειδικές θέσεις του σώματος. Θα περιγράψουμε συνοπτικά τα κλινικά χαρακτηριστικά τέτοιων θέσεων [108-109].

Α)ΤΡΙΧΩΤΟ ΚΕΦΑΛΗΣ

Το τριχωτό τη κεφαλής μπορεί επίσης να προσβληθεί αρκετά συχνά αποτελώντας πολλές φορές και την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Εμφανίζεται με τη μορφή ερυθηματο-λεπιδωδών πλακών, στέρεα προσκολλημένων στο δέρμα του κρανίου, οι οποίες μπορεί να αποτελούνται από πολύ ψιλό έως και αρκετά παχύ λέπι, να είναι διάχυτες ή εντοπισμένες, συνήθως στην ινιακή χώρα και οπισθοωτιαίως. Οι βλάβες είναι σαφώς περιγεγραμμένες και από το εσωτερικό τους αναφύουνται τρίχες, χωρίς να προκαλείται αλωπεκία, ενώ η αφαίρεση των τριχών δεν προκαλεί αποκόλληση της λεπιδώδους πλάκας. Κάποιες φορές είναι δύσκολο να διαχωρίσει κανείς τις ψωριασικές βλάβες από αυτές της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας.

Β) ΠΡΟΣΩΠΟ

Το πρόσωπο, αν και προσβάλλεται σπανίως από την ψωριασική νόσο, πιθανώς λόγω της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, ενίοτε αποτελεί ένα έντονο αισθητικό πρόβλημα για τους ασθενείς. Όταν συμβαίνει όμως, παρατηρούνται σαφώς περιγεγραμμένες ερυθηματο-λεπιδώδεις πλάκες κοντά στο όριο έκφυσης του τριχωτού ή και αλλού, ενώ θεωρείται από πολλούς δυσμενές προγνωστικό στοιχείο για την πορεία της νόσου.

Γ) ΠΤΥΧΕΣ (ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΨΩΡΙΑΣΗ)

Στην περίπτωση της ανάστροφης ψωρίασης η εμφάνιση της νόσου συναντάται στις πτυχές του σώματος και ιδιαίτερα στις μηροβουβωνικές, μασχαλιαίες, υπομαστικές, μεσογλουτιαία σχισμή, παλάμες και πέλματα. Ηλικιακά, νοσούν συχνότερα άνθρωποι μέσης και μεγάλης ηλικίας και ακόμα συχνότερα τα παχύσαρκα άτομα, πιθανώς εξαιτίας της τριβής του δέρματος (φαινόμενο Koebner). Πολλές φορές σε αυτούς τους ανθρώπους εμφανίζονται ταυτόχρονα και άλλες τυπικές ψωριασικές βλάβες σε διαφορετικά σημεία του σώματος. Οι βλάβες είναι αλλοιώσεις σαφώς περιγεγραμμένες, έντονα ερυθρές,

στίλβουσες πλάκες με εφύγρανση και συχνά απολέπιση, μικρής όμως έκτασης, και μερικές φορές σχηματίζονται διαβρώσεις σε κεντρικά σημεία.

Δ) ΠΑΛΑΜΕΣ ΚΑΙ ΠΕΛΜΑΤΑ

Τα άκρα συνήθως προσβάλλονται από την κοινή κατά πλάκας, την σταγονοειδή ή την φλυκταινώδη ψωρίαση. Στις παλάμες και στα πέλματα, η ψωρίαση έχει την κλασσική της εμφάνιση με τις συμμετρικές, σαφώς αφοριζόμενες, ερυθρηματο-λεπιδώδεις πλάκες και οι βλάβες έχουν συνήθως κυκλικό ή ωοειδές σχήμα. Έχουν ξηρή αίσθηση, ενώ αρκετές φορές εμφανίζονται ρωγμές ή υπερκεράτωση, χωρίς όμως να παρατηρούνται εξιδρωματικά στοιχεία (φυσαλίδες ή ορώδες εξίδρωμα). Είναι συνιθισμένο να προσβάλλονται ταυτόχρονα τα χέρια και τα πόδια, ενώ σπανίως προσβάλλεται μία μόνο περιοχή. Οι βλάβες συχνά δημιουργούν το αίσθημα του πόνου, όπως και παρουσιάζουν προβλήματα στην αφή, στη βάδιση, δυσανεξία σε απορρυπαντικά, καθαριστικά κλπ, αλλά και ευαισθησία σε δευτερογενείς επιμολύνσεις, λόγω της διατάραξης του επιδερμικού φραγμού. Τα κοινωνικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ψωρίαση σε περιοχές, όπως οι παλάμες και τα πέλματα, είναι έντονα και συνοδεύονται από αμηχανία ιδίως, όταν πρόκειται για χειραψίες, καθώς συχνά χρειάζεται να δίνουν στους γύρω εξηγήσεις, ότι η νόσος τους δεν είναι μεταδοτική.

Ε) ΟΝΥΧΕΣ

Οι ασθενείς με προσβολή των ονύχων αποτελούν το 25-50% των ασθενών που πάσχουν από ψωρίαση. Μπορεί είτε να αποτελεί μεμονωμένη εκδήλωση της νόσου, είτε να συνοδεύεται με δερματικές εκδηλώσεις με τάση να αναπτύσσουν ψωριασική αρθρίτιδα στο μέλλον.

Οι μορφολογικές αλλοιώσεις στους όνυχες εξαρτώνται από το χρόνο της νόσου στους όνυχες, καθώς και το τμήμα του όνυχος που έχει προσβληθεί. Η συχνότερη εκδήλωση είναι τα βόθρια, δηλαδή στικτές εμβαθύνσεις πάνω στην ονυχαία πλάκα σε κάποια ή και όλα τα δάχτυλα. Τα βόθρια δεν είναι παθογνωμονικά της ψωρίασης, αφού μπορούν να εμφανιστούν και σε άλλες ασθένειες, όπως ο ομαλός λειχήνας, η γυροειδής αλωπεκία κ.α. Η λευκονυχία οφείλεται σε προσβολή του μεσαίου τμήματος της μήτρας του νυχιού. Αν προσβληθεί ολόκληρη η μήτρα, σχηματίζεται ένα χρώματος λευκό νύχι με ανώμαλη επιφάνεια, το οποίο είναι χαλαρά προσκολλημένο στην κοίτη του νυχιού. Προσβολή της κοίτης του νυχιού οδηγεί σε βλάβη, η οποία απεικονίζεται με εξωκυτάρρωση λευκών αιμοσφαιρίων στο χώρο κάτω από το νύχι. Η υπονύχια προσβολή προκαλεί αποχωρισμό της ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του νυχιού (ονυχόλυση), ενώ, μερικές φορές, παρατηρείται υπονύχιος υπερκεράτωση και σχισμοειδής αιμορραγία (splitter hemorrhage).

Τα νύχια μπορεί ακόμα και να προσβληθούν ως αποτέλεσμα της συνεχούς ακροδερματίτιδας του Hallopeau. Οι βλάβες στα νύχια συχνά επιβαρύνονται αρνητικά από

μυκητιασικές ή βακτηριδιακές επιμολύνσεις, περιπλέκοντας έτσι την κλινική τους εικόνα.

ΣΤ) ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΙ

Ο στοματικός βλεννογόνος προσβάλλεται πιο σπάνια, ενώ αντίθετα ο γεννητικός βλεννογόνος προσβάλλεται μεμονωμένα ή μετά από γενικότερη προσβολή του δέρματος.

3.11.ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ψωριασική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη αρθρίτιδα που σχετίζεται με ψωρίαση που εντοπίζεται κυρίως και στους όνυχες. Συνοδεύεται συνήθως από αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα και από την απουσία ρευματικών οζιδίων. Οι ασθενείς που πάσχουν από δερματική ψωρίαση καταλαμβάνουν περίπου ποσοστό 5-30%[110]. Μόλις το 10-15% των περιπτώσεων, τα συμπτώματα της αρθρίτιδας προηγούνται των δερματικών βλαβών. Το τυπικό χαρακτηριστικό της είναι η διαβρωτική αρθρίτιδα με συνοδό παραγωγή νέου οστού (proliferative erosions) η οποία μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και μετά από καιρό από την στιγμή εμφάνισης της νόσου[111]. Πιο συχνά με ποσοστό περίπου 20%, εμφανίζονται οι διάχυτες ή εντοπισμένες αρθρομυαλγίες, χωρίς υποκείμενα ευρήματα ψωριασικής αρθρίτιδας. Το πιο πιθανό είναι να αποτελούν ένα προστάδιο αρθρίτιδας ή λανθάνουσας με εξελισσόμενης ενθεσίτιδας και συνοδεύουν τη δερματική ψωρίαση.

Η παρακάτω ταξινόμηση της ψωριασικής αρθρίτιδας έχει προταθεί από τον Moll [112].

Ασύμμετρη μονοαρθρίτιδα-Ολιγοαρθρίτιδα

Η Ολιγοαρθρίτιδα αναφέρεται περίπου στο 30-60% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Η εμφάνιση αυτής της μορφής είναι η προσβολή μιας μεγάλης άρθρωσης (π.χ. του γόνατος) σε συνδυασμό με 1-2 εγγύς ή/και άπω μεσαφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών. Η συμμετοχή των άπω μεσαφαλαγγικών αρθρώσεων παρατηρείται στο 25 % των περιπτώσεων και χαρακτηρίζει κλινικά και διαγνωστικά την νόσο. Συχνά συνοδεύεται από προσβολή των ονύχων (ονυχοδυστροφία). Ο συνδυασμός μεσοφαλαγγικής αρθρίτιδας και τενοντοελυτρίτιδας ή συνδεσμίτιδας (δακτυλίτις), μπορεί να προκαλέσει την ομοιόμορφη διόγκωση του δακτύλου. Αυτό παίρνει ένα αλλαντοειδές (σαν λουκάνικο, sausage-like) σχήμα, τυπικό της νόσου. Οι μισοί περίπου ασθενείς που πάσχουν από αυτή τη μορφή της ψωριασικής αρθρίτιδας εξελίσσουν με το πέρασμα του χρόνου τη συμμετρική πολυαρθρίτιδα, δυσδιάκριτη κλινικά από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Αρθρίτιδα των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων

Μια άλλη κλασσική εκδήλωση της ψωριασικής αρθρίτιδας που πολύ συχνά συνοδεύεται από ψωριασική ονυχία είναι η προσβολή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρείται με την πάροδο του χρόνου αγκύλωση των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων.

Συμμετρική πολυαρθρίτιδα

Η κλινική της εικόνα μοιάζει με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και εμφανίζεται στο 15-20% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Προσβάλλει μικρές και μεσαίου μεγέθους αρθρώσεις κι ειδικότερα τις εγγύς και άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, τα γόνατα, τους αγκώνες, τα σφυρά κλπ. Τελικά, καταλήγει σε παραμορφώσεις των άκρων χειρών με αγκυλώσεις, γαμψοχειρία ή χείρα δίκην εφιππίου. Τις περισσότερες φορές οι ασθενείς έχουν αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα κι απουσιάζουν τα ρευματικά οζίδια.

Σπονδυλίτιδα-Ιερολαγονίτιδα

Περιγράφεται από ασύμμετρη προβολή των ιερολαγόνιων αρθρώσεων, των σπονδύλων της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ακόμα και του αυχένα. Περίπου το 10-33% των ασθενών πάσχει από ψωριασική αρθρίτιδα ενώ προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα. Συχνά δεν παρατηρούνται συμπτώματα, ενώ ελάχιστα συμπτώματα προκύπτουν μετά από αρκετά έτη στην περιφερειακή αρθρίτιδα. Η ιερολαγονίτιδα παρατηρείται στο 1/3 των περιπτώσεων, είναι συνήθως ασύμμετρη, εμφανίζεται πιο συχνά στους άντρες και σχετίζεται με το αντιγόνο HLA-B27. Κάποιοι από αυτούς μπορεί επίσης να πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή/και ιριδοκυκλίτιδα. Ιερολαγονίτιδα μπορεί να υφίσταται μεμονωμένα κι ανεξάρτητα της σπονδυλίτιδας και αντίστροφα. Η προσβολή του αυχένα εκδηλώνεται με περιορισμό της κινητικότητας και δυσκαμψία. Η αξονική προσβολή της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι κλινικά και ακτινολογικά ηπιότερη από εκείνη της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, με την οποία έχουν ομοιότητες.

Αρθρίτιδα πυρωτική ή ακρωτηριαστική (mutilans)

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι σαφώς λιγότερο συχνή (<5 %) αν και πρόκειται για μια σοβαρή, ταχέως εξελισσόμενη φλεγμονώδη περίπτωση, η οποία προοδευτικά καταστρέφει τις αρθρώσεις που προσβάλλει. Χαρακτηρίζεται από οστεόλυση των φαλάγγων και των μετακαρπίων ή των μεταταρσίων. Οι μόνιμες παραμορφώσεις είναι αναπόφευκτες με πιο χαρακτηριστική αυτήν του τηλεσκοπίου και σαν του μολυβιού στο κύπελλο (pencil in a cup).

3.12. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΨΩΡΙΑΣΗΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση παρουσιάζουν με μεγαλύτερη συχνότητα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, νοσήματα, όπως η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η κατάθλιψη, η νόσος Crohn κλπ. Φαίνεται, επίσης, να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας [113].

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να είναι πιο συχνά σε ασθενείς με ψωρίαση, ενώ παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η ψωρίαση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ισχαιμικής καρδιοπάθειας με συνακόλουθο αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και έμφραγμα του μυοκαρδίου [114]. Στην αρχή ενοχοποιήθηκε η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η κατάθλιψη, για τους οποίους θεωρούσαμε ότι προκαλούνταν από το ψυχοκοινωνικό φορτίο της νόσου [115], πρόσφατες όμως, μελέτες δείχνουν ότι η ψωρίαση είναι από μόνη της ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στη βάση αυτής της θεώρησης βρίσκεται η χρόνια φλεγμονώδης φύση της νόσου και οι παθοφυσιολογικές ομοιότητες που παρατηρούνται μεταξύ ψωριασικής και αθηρωματικής πλάκας[116].

Ομοίως, μελέτες έχουν δείξει αυξημένο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση, το οποίο είναι ανεξάρτητο της βαρύτητας της νόσου [117]. Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από συνδυασμό παραγόντων κινδύνου, όπως η κοιλιακή παχυσαρκία, η αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η ανάπτυξη αντοχής στη γλυκόζη ή στην ινσουλίνη και γενικότερα καταστάσεις που ευοδώνουν τη θρόμβωση και τη φλεγμονή [118].

3.13. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ανάλογα με την κλινική μορφή, η ψωρίαση έχει και διαφορετική διάγνωση:

Η κατά πλάκας από το νομισματοειδές έκζεμα, το δερματικό T-λέμφωμα και την δερματομυκητίαση.

Η σταγονοειδής από την ροδόχρου πιτυρίαση, την οξεία λειχηνοειδή πιτυρίαση και την δευτερογόνο σύφιλη.

Η ανάστροφη από την δερματομυκητίαση, την σημηματορροϊκή δερματίτιδα, το νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, την εξωμαστική νόσο του Paget και την εξ' επαφής δερματίτιδα.

Η ψωρίαση των ονύχων από την ονυχομυκητίαση, τον ομαλό λειχήνα και το τραύμα.

Η ερυθροδερμική από την εκτεταμένη ατοπική δερματίτιδα, το σύνδρομο Sezary και φαρμακευτικό εξάνθημα.

Η ψωρίαση του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής από την σμηγματορροϊκή δερματίτιδα.

Οι μεμονωμένες ψωριακές βλάβες από την νόσο του Bowen, βασικοκυτταρικό ή και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα [119-120].

3.14. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ψωρίασης, τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο έχει πολλές προσεγγίσεις που διαφέρουν, κυρίως στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Κάποιες από τις θεραπείες είναι αρκετά παλιές, ενώ άλλες νεότερες έχουν δείξει θεαματικά αποτελέσματα μέχρι τώρα. Ριζική και τελική θεραπεία για την ψωρίαση δεν υπάρχει αυτό που επιτυγχάνεται είναι ο έλεγχος της και μακροχρόνια ύφεση της νόσου, με μεγάλα διαστήματα ελεύθερα κλινικών ευρημάτων.

Κάθε περίπτωση ασθενούς θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ξεχωριστά και η θεραπεία να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το επάγγελμα, την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση του, καθώς και με την έκταση, τύπο, διάρκεια και φυσική πορεία της νόσου. Οι ασθενείς είναι σημαντικό να έχουν πληροφορίες για τη νόσο, ιδιαίτερα για τη χρονιότητα και την καλοήγη πορεία της, όπως επίσης και για τη μη-μεταδοτικότητά της.

1) ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης συναντάμε την τοπική θεραπεία σε περίπτωση νόσου περιορισμένης έκτασης και βαρύτητας. Όταν οι ψωριασικές πλάκες δεν ξεπερνούν το 10% της συνολικής επιφάνειας του σώματος, η τοπική θεραπεία επαρκεί. Σε αντίθετη περίπτωση, συνδυάζεται με συστηματική θεραπεία.

A) ΠΙΣΣΑ

Η πίσσα παρασκευάζεται με απόσταξη απουσία οξυγόνου, από διάφορες πηγές στην φύση. Η λιθανθρακόπισσα χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια στην τοπική θεραπεία της ψωρίασης. Αποτελείται από ένα πολύπλοκο μείγμα που περιέχει χιλιάδες χημικές ουσίες, εκ των οποίων οι τετρακόσιες γνωστές αποτελούν το 55% του βάρους της. Δρα πιθανώς αντιμυτωτικά στη βασική στοιβάδα της επιδερμίδας [121].

B) ΑΝΘΡΑΛΙΝΗ ή ΔΙΘΡΑΝΟΛΗ

Η ανθραλίνη ή διθρανόλη (1,8-dihydroxy-9anthrone) είναι ένα συνθετικό παράγωγο της ουσίας chrysarobin, που προέρχεται από το φλοιό των δέντρων [122].

Η διθρανόλη είναι γνώστη για την αντιφλεγμονώδη δράση της και την αναστολή της υπερπλαστικής δραστηριότητα έναντι των κερατινοκυττάρων, κυρίως μέσω της μείωσης παραγωγής της τριφωσφορικής αδενοσίνης, λόγω καταστροφής των μιτοχονδρίων [123]. Δεν συνίσταται η χρήση της στις πτυχές, στη γεννητική χώρα, στο λαιμό και στο πρόσωπο. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η πρόκληση τοπικού ερεθισμού και ο χρωματισμός δέρματος και ρούχων. Τον περασμένο αιώνα, η χρήση της ήταν αρκετά διαδεδομένη στην Ευρώπη, σήμερα όμως η χρήση της είναι αρκετά περιορισμένη.

Γ) ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τα κορτικοστεροειδή συνιστούν εδραιωμένη τοπική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Η δράση τους οφείλεται στις αντιφλεγμονώδεις, αντιμυτωτικές και ανοσοκατασταλτικές τους ιδιότητες. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι μικρά υδρόφοβα μόρια, τα οποία διέρχονται από την κυτταρική μεμβράνη με παθητική διάχυση, συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα και ρυθμίζουν τη μεταγραφή γονιδίων, που αφορούν κυρίως στην παραγωγή κυτταροκινών [124, 125]. Δρουν, επίσης, άμεσα στη διαφοροποίηση και λειτουργικότητα των δενδριτικών κυττάρων και στην απόπτωση των λεμφοκυττάρων. Η αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών προσδιορίζεται από την αγγειοσυσπαστική τους ιδιότητα στα επιπολής αιμοφόρα αγγεία. Η δοκιμασία αυτή δεν είναι ιδανική για την αξιολόγηση της ισχύος τους, μιας και δεν λαμβάνει υπόψη την έκταση των αντιφλεγμονωδών τους ιδιοτήτων. Με βάση το Ευρωπαϊκό Σύστημα ταξινόμησης, τα τοπικά κορτικοστεροειδή διακρίνονται σε τέσσερις τάξεις (I-IV) ισχύος: ήπια, μέτρια, ισχυρά και πολύ ισχυρά. Ενδεικτικά, αναφέρουμε την υδροκορτιζόνη, το πρώτο συνθετικό τοπικό κορτικοστεροειδές, ως εκπρόσωπο της τάξης I και την clobetasol propionate ως εκπρόσωπο της τάξης IV.

Η τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματική, με άμεσα αποτελέσματα, καλά ανεκτή, εύκολη στη χρήση και οικονομικότερη σε σχέση με άλλες αγωγές. Αποτελούν θεραπεία επιλογής όταν η νόσος εντοπίζεται στις παλάμες και στα πέλματα, στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής. Γενικά, τα τοπικά κορτικοστεροειδή χορηγούνται δύο φορές ημερησίως, αλλά και μια ενισχυμένη δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί άπαξ ημερησίως. Συχνά, συνδυάζονται και με άλλους τοπικούς παράγοντες, όπως το σαλικυλικό οξύ, τα ανάλογα της βιταμίνης D κ.λ.π. Η χρονική διάρκεια χορήγησης εξαρτάται από το προσδοκώμενο όφελος σε σχέση με την παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών σε παρατεταμένη χορήγηση είναι η πρόκληση ατροφίας του δέρματος, η εμφάνιση ραβδώσεων (striae), ευρυαγγειών, υπερτρίχωσης και ακμοειδούς εξανθήματος. Όταν εφαρμόζονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή/και σε μεγάλη έκταση του σώματος (>20 % της συνολικής

επιφάνειας) είναι δυνατό να παρουσιαστεί καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και συνακόλουθη εμφάνιση ιατρογενούς συνδρόμου Cushing. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ακόμα και ταχεία υποτροπή της νόσου μετά από απότομη διακοπή παρατεταμένης θεραπείας (rebound phenomenon) και η ταχυφυλαξία, δηλαδή η προοδευτική απώλεια της αποτελεσματικότητας των τοπικών κορτικοστεροειδών, όσο διαρκεί η χορήγησή τους [126].

Δ) ΤΟΠΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΑΛΣΙΝΕΥΡΙΝΗΣ

Οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, όπως το pimecrolimus και το tacrolimus, που παρήχθησαν για την αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας αποτελούν ουσίες με αντιφλεγμονώδη δράση σε βλάβες εντοπιζόμενες στο πρόσωπο, στον τράχηλο, στις πτυχές και στα γεννητικά όργανα (ανάστροφη ψωρίαση). Το πλεονέκτημά τους είναι ότι δεν παρουσιάζουν τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών και δεν φαίνεται να απορροφώνται συστηματικά. Το αίσθημα καύσου που υποχωρεί προοδευτικά αποτελεί τη συχνότερα ανεπιθύμητη ενέργεια [127, 128].

Ε) ΑΝΑΛΟΓΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η κύρια πηγή βιταμίνης D στον άνθρωπο παράγεται μέσω της μετατροπής της 7-dehydrocholesterol (pre-vitamin D3) σε cholecalciferol (vitamin D3) παρουσία της υπεριώδους ακτινοβολίας στη επιφάνεια του δέρματος. Ακολουθούν δύο αντιδράσεις υδροξυλίωσης, αρχικά στο ήπαρ και τελικά στους νεφρούς, με αποτέλεσμα τη σύνθεση του ενεργού μεταβολίτη, της 1,25 - dihydroxy - vitamin D3 ή calcitriol (vitaminD). Ο κύριος ρόλος της είναι στην ομοίωση του ασβεστίου.

Η calcitriol καθώς και τα τρία συνθετικά ανάλογα, η calcipotriol, tacalcitol (1,24-dihydroxy vitamin D3) maxacalcitol (1a,25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) έχει παρουσιαστεί ως αποτελεσματική στην θεραπεία της ψωρίασης [129, 130, 131]. Οι παραπάνω ουσίες αναστέλλουν την υπερπλαστική δράση στα κερατινοκύτταρα, αλλά παρουσιάζουν και αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, μέσω ρύθμισης παραγωγής ιντερλευκινών. Θεωρείται ότι προκαλούν μια στροφή του ανοσολογικού προφίλ των κυτταροκινών από Th1 σε Th2 [132]. Υποδοχείς βιταμίνης D έχουν εντοπιστεί στα κερατινοκύτταρα, στα κύτταρα Langerhans, στα μελανοκύτταρα, στους ινοβλάστες, στα μονοκύτταρα μακροφάγα και στα T-λεμφοκύτταρα [133].

Η εμφάνιση των τοπικών αναλόγων βιταμίνης D στις αρχές της δεκαετίας του 1990 άλλαξε τη θεραπευτική πρακτική στην ψωρίαση [133]. Το πιο συχνά συνταγογραφούμενο ανάλογο βιταμίνης D είναι η calcipotriol (50 µg/g), η οποία είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη betamethasone valerate 0,1% και περισσότερο αποτελεσματική από τη διθρανόλη [134].

Η calcipotriol δύναται να συνδυαστεί με PUVA και φωτοθεραπεία UVB, μετά όμως το πέρας της φωτοθεραπείας. Είναι δυνατό, επίσης, να συνδυαστεί με μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη και ασιτρετίνη [135, 136].

ΣΤ) ΤΟΠΙΚΑ ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ

Τα ρετινοειδή, με κύριο χαρακτηριστικό τους τη δράση τους στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση, αποτελούν ιδανική θεραπεία για την ψωρίαση. Σε δοκιμές που έγιναν με τρετινοΐνη παρουσιάστηκε αποτελεσματικότητα, αλλά ο τοπικός ερεθισμός αποτέλεσε σημαντικό πρόβλημα [137]. Η ταζαροτένη είναι ένα συνθετικό ρετινοειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Διατίθεται υπό μορφή γέλης και κρέμας, σε πυκνότητα 0,05% και 0,1%. Χρησιμοποιείται μια φορά την ημέρα, το βράδυ [138].

ΚΕΡΑΤΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πρόκειται για ουσίες με χαρακτηριστική ικανότητα την ελάττωσης της συνοχής των κερατινοκυττάρων και παράλληλη μείωση του πάχους της κερατίνης στιβάδας. Το σαλικυλικό οξύ είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας [139].

Ζ) ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η έκθεση του ασθενούς σε συγκεκριμένα μήκη κύματος υπεριώδους ακτινοβολίας έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην θεραπεία της ψωρίασης. Κατά την διάρκεια της φωτοθεραπείας ο ασθενής εκτίθεται σε υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB), είτε ευρέος φάσματος (290 με 320 nm), είτε στενού φάσματος 311nm. Η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA: psoralens + UVA) συνδυάζει την τοπική ή συστηματική χορήγηση μιας φωτοευαίσθητοποιού ουσίας, όπως το 5- ή 8-μεθοξυψωραλένιο (5-MOP, 8-MOP), με ακόλουθη έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία Α.

Η φωτοθεραπεία συνήθως εφαρμόζεται τρεις φορές την εβδομάδα για χρονικό διάστημα που κυμαίνεται ανάλογα με την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αποτελεσματικότητά της είναι μεγάλη με ένα ποσοστό των ασθενών 63-75% που παρουσιάζουν την κάθαρση των βλαβών σε 4-12 εβδομάδες [140].

2) ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Α) ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η μεθοτρεξάτη (methotrexate, MTX) χρησιμοποιείται στην θεραπεία της ψωρίασης τα

τελευταία χρόνια. Είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος και αναστέλλει την δράση του ενζύμου αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος, το οποίο μετατρέπει το φυλλικό οξύ προς τετραϋδροφυλλικό οξύ. Έτσι, αναστέλλει την σύνθεση νουκλεοτιδίων, δηλαδή πουρινών και πυριμιδινών και συνακόλουθα την σύνθεση του DNA [141]. Προκαλεί αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του κυκλικού AMP (adenosine monophosphate, cAMP) μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της. Η αντιμυτωτική της δράση δεν περιορίζεται μόνο στα κερατινοκύτταρα, αλλά και στα λεμφοκύτταρα, όπου η αντιμυτωτική δράση της έχειδειχθεί να είναι 10-100 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα καλλιεργούμενα κερατινοκύτταρα [142]. Μπορεί επίσης, να αναστείλει και την χημειοταξία των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων [143]. Με δεδομένο τον κεντρικό ρόλο των λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ψωρίασης, οι παραπάνω ιδιότητες παραπέμπουν στην κλινική της δράση. Η μεθοτρέξατη μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα (per os), ενδομυικά, υποδόρια ή ενδοφλέβια [144].

Η χορήγηση της ενδύκνεται στην ψωρίαση που είναι ανθεκτική στην τοπική θεραπεία και στην φωτοθεραπεία, στην χρόνια ερυθροδερμική και γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση, καθώς, επίσης και στην ανθεκτική μη-φλυκταινώδη ψωρίαση παλαμών-πελμάτων και την ψωριασική αρθρίτιδα. Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία, διαταραγμένη νεφρική ή και ηπατική λειτουργία, ενεργός λοίμωξη, πεπτικό έλκος, ελκώδης κολίτιδα, κατάχρηση αλκοόλ, ανοσοανεπάρκεια, κύηση και γαλουχία είναι οι κυριότερες αντενδείξεις χορήγησης μεθοτρέξατης [145].

Η κλινική ανταπόκριση είναι εμφανείς σε 7-14 ημέρες, αλλά η μέγιστη ανταπόκριση μπορεί να χρειαστεί 4-8 εβδομάδες για να εκδηλωθεί πλήρως. Η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση, στην οξεία μορφή της, μπορεί να ανταποκριθεί και εντός 48 ωρών.

B) ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

Η κυκλοσπορίνη χαρακτηρίζεται από ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση, χωρίς να είναι κυτταροτοξικό ή μυελοτοξικό φάρμακο [146]. Η χορήγηση της είναι από το στόμα ή παρεντερικά και μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 [147]. Η κυκλοσπορίνη στοχεύει κυρίως τα λεμφοκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα αναστέλλει την ενεργοποίηση των T- λεμφοκυττάρων, την παραγωγή ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Παίζει ρόλο, επίσης, στην αλληλεπίδραση των T- λεμφοκυττάρων με τα μακροφάγα και στην ενεργοποίηση των Natural killers Cells (NK) [148].

Η χορήγηση της ενδύκνεται στην ανθεκτική ψωρίαση και φαίνεται πως είναι δραστική και στην ακροφλυκταίνωση. Η αρχική δόση για την per os χορήγηση είναι 2,5mg/kg ημερησίως διαιρεμένη σε δυο δόσεις. Σταδιακά, μπορεί να αυξηθεί μέχρι 5 mg/kg ημερησίως. Η κλινική απόκριση είναι γρήγορη, συνήθως εντός 2 εβδομάδων. Χορηγείται

σε διαλείποντα σχήματα διάρκειας 3-4 μηνών, περισσότερο ως θεραπεία εφόδου, παρά συντήρησης[149]. Για την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου απαιτείται στενή παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Γ) ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ

Τα ρετινοειδή είναι συνθετικά παράγωγα της Βιταμίνης Α. Επιδρούν στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη χημειοταξία ουδετεροφίλων, καθώς και έναντι της φωτογήρανσης και της καρκινογένεσης. Στην ψωρίαση ειδικότερα, συμβάλλουν στη ομαλή διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό τους [150].

Δ) ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή ενδύκνεται να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας, στην θεραπεία της ερυθροδερμικής ψωρίασης, της φλυκταινώδους ψωρίασης, καθώς επίσης και σαν συμπλήρωμα στην θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Το πιο συνηθισμένο στεροειδές είναι η πρεδνιζολόνη(prednisolone), είτε per os, είτε παρεντερικά, αν και έχει βρεθεί ότι τα φθοριωμένα στεροειδή (triamcilone, betamethasone) είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της ψωρίασης [151].

Ε) ΕΣΤΕΡΕΣ ΦΟΥΜΑΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Κλινικές έρευνες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους. Περίπου 57% των ασθενών επιτυγχάνουν βελτίωση κατά 70% [152]. Αναστέλλουν την σύνδεση του Nuclear Factor Kappa B (NF-kB) και προάγουν την έκκριση των Th2 [153].

3.15. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

Α) ΓΕΝΙΚΑ

Η χρήση της γενετικής μηχανικής και της τεχνικής του ανασυνδυασμένου DNA πρόσφερε πολλά στον τομέα των βιολογικών θεραπειών. Οι βιολογικές θεραπείες περιλαμβάνουν φαρμακολογικά ενεργά πρωτεϊνικά πεπτίδια που παράγονται από ζώντες οργανισμούς και είναι σχεδιασμένες να μιμούνται ή να αναστέλλουν τη δράση των φυσικών πρωτεϊνών. Δρουν στοχεύοντας σε ένα συγκεκριμένο παθοφυσιολογικό μονοπάτι, χρησιμοποιώντας την ειδικότητα αναγνώρισης αντιγόνων των ανοσοσφαιρινών (μονοκλωνικά αντισώματα) ή φέρουν ειδικά τμήματα υποδοχέων των φυσικών πρωτεϊνών. Η δομή τους αντανακλάται εν μέρει στην ονοματολογία τους. Η χορήγησή τους είναι παρεντερική, εξαιτίας της πρωτεϊνικής του δομής παραγόντων. Η βιολογική θεραπεία έχει εφαρμοστεί με επιτυχία τα τελευταία χρόνια σε αρκετούς τομείς, όπως η Δερματολογία, η

Ρευματολογία, η Γαστρεντερολογία κλπ. Ενδεικτικά αναφέρουμε την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τη νόσο του Crohn κ.λ.π.

Η βιολογική θεραπεία στην ψωρίαση έφερε επανάσταση στην αντιμετώπιση της νόσου, παρέχοντας αποτελεσματικές λύσεις, ακόμα και στις ανθεκτικές στην κλασική θεραπεία μορφές της νόσου [154]. Οι εγκεκριμένοι βιολογικοί παράγοντες για την ψωρίαση χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους και πρόκειται για ουσίες που στοχεύουν στον παράγοντα νέκρωσης όγκων- TNF-α και ουσίες έναντι των ιντερλευκινών IL-12/23, IL-23 και IL-17. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει το etanercept (υποδοχέας διαλυτός soluble TNF-α), το Infliximab, το Adalimumab και Certolizumab Pegol (anti- TNFα μονοκλωνικά αντισώματα), η δεύτερη περιλαμβάνει το Ustekinumab (anti - IL 12/23), το Guselkumab, Risankizumab και Tildrakizumab (anti - IL 23), το Secukinumab (anti - IL 17) και Ixekizumab (anti - IL 17A), Bimekizumab (anti - IL 17A/F), Brodalumab (anti - IL17RA, κατά του υποδοχέα των IL17). Υπάρχει, όμως, και μια άλλη κατηγορία που περιλαμβάνει ουσίες, που στρέφονται έναντι μορίων προσκολλησεως (CD11a, CD2 και T-λεμφοκυττάρων). Σε αυτήν ανήκουν το alefacept (εγκεκριμένο μόνο στις ΗΠΑ και Ελβετία) και το efalizumab που αποσύρθηκε το 2010.

Στη θεραπεία της ψωρίασης χρησιμοποιούνται, επίσης, και άλλα μικρότερα μόρια που δρουν ενδοκυτταρίως, όπως η Απρεμιλάστη (Apremilast), ένας μικρομοριακός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4) και σε κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί Jak-inh (αναστολείς Jak κινασών πχ. Tofacitinib, Upatacitinib) με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ο παράγων νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη με μικρό μοριακό βάρος (17 kD), η οποία παράγεται από τα κερατινοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα T-λεμφοκύτταρα, τα μαστοκύτταρα και τα NK (Natural Killers). Ο παράγων νέκρωσης όγκων ανήκει στην οικογένεια των κυτταροκινών και θεωρείται ο κυριότερος διαμεσολαβητής της οξείας φλεγμονώδους απόκρισης. Παίζει κεντρικό ρόλο στη φυσική (innate), όπως και στην επίκτητη ανοσία, ενώ έχει ειδικό ρόλο έναντι στις λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια. Στην ψωρίαση κατά πλάκας, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα και ιδιαίτερα από T-λεμφοκύτταρα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του TNF-α στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα.

Ο TNF-α απελευθερώνεται από τα κύτταρα ως διαλυτή κυτταροκίνη (soluble TNF-α, sTNF-α), μετά την αποκοπή του από το πρόδρομο σύμπλοκο που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη (tm-TNF-α). Και οι δυο μορφές του TNF-α είναι βιολογικά ενεργείς και ασκούν τη δράση τους μέσω δύο διαφορετικών μεμβρανικών υποδοχέων: του p55 και του p75. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στην επιφάνεια των περισσότερων κυττάρων του

οργανισμού κι αποτελούνται από δύο τμήματα, ένα εξωκυττάριο, στο οποίο και προσδένεται ο TNF-α κι ένα ενδοκυττάριο, το οποίο μεταφέρει το διεγερτικό σήμα στο κύτταρο. Η απόσπαση του εξωκυτταρίου τμήματος του υποδοχέα είναι δυνατό να δώσει ελεύθερο διαλυτικό κυκλοφορούντα υποδοχέα, ο οποίος δρα ως φυσικός αναστολέας του κυκλοφορούντος TNF-α, εμποδίζοντας τη σύνδεση του με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Ο χρόνος δράσης των διαλυτών υποδοχέων είναι μόλις λίγα λεπτά της ώρας και η φυσιολογική τους δράση έχει να κάνει με την αυτορρύθμιση και ομοιοστάση της σύνθεσης του TNF-α. Η ενεργοποίηση των κυτταρικών υποδοχέων μετά την πρόσδεση του TNF-α οδηγεί σε έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, αλλά και ενίοτε ξεκινά τη διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση).

Εν κατακλείδι, ο TNF-α: 1) Ενεργοποιεί τον NF-kB (nuclear factor kB) που προκαλεί την έκφραση των υπεύθυνων γονιδίων για την παραγωγή κυτταροκινών και άλλων παραγόντων φλεγμονής, 2) Οδηγεί σε αυξανόμενη έκφραση και ενεργοποίηση διάφορων κυτταροκινών των λευκοκυττάρων (IL-1, IL-6, IL-8, IL -18, GM-CSF), 3) Αυξάνει την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών, μεταλλοπρωτεϊνών και προσταλανδινών, 4) Παίζει βοηθητικό ρόλο στην προσέλκυση νέων κυττάρων στην εστία της φλεγμονής αυξάνοντας τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, 5) Αλλάζει την υφή του ενδοθηλίου, στρέφοντας την ισορροπία του πηκτικού μηχανισμού υπέρ της πήξης με την παραγωγή θρομβομοδουλίνης και τέλος, 6) Μεταβάλλει τον τόνο των αγγείων, μειώνοντας ως αποτέλεσμα την καρδιακή παροχή.

Οι ιντερλευκίνες IL-12 και IL-23 είναι δομικά σχετιζόμενα ετεροδιμερή με μια κοινή υπομονάδα 40kD (p40). Η εκκρίση του γίνεται από τα αντιγο-παρουσιαστικά κύτταρα και όσον αφορά τη συμμετοχή τους στην παθογένεια της ψωρίασης, η IL-12 ενεργοποιεί τα κύτταρα CD4 και τα κύτταρα φυσικοί φονείς NK, με αποτέλεσμα την παραγωγή τύπου I κυτταροκινών (TNF-α και interferon-γ), ενώ η IL-23 επάγει τον πολλαπλασιασμό των Th17 λεμφοκυττάρων, τα οποία έχουν κεντρικό ρόλο στον καταρράκτη που οδηγεί στην ψωριαστική βλάβη. Σύμφωνα με τα παραπάνω είναι προφανές, για πιο λόγο ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-α και οι ιντερλευκίνες IL-12 και IL-23 αποτέλεσαν μοριακούς στόχους, με σκοπό την ανάδειξη ειδικών θεραπειών για την ψωρίαση. Συνοπτικά, οι βιολογικοί παράγοντες έχουν ανοσοτροποποιητική και ανοσοκατασταλτική δράση, με τελικό στόχο να ανακόψουν τον παθολογικό καταρράκτη έκλυσης κυτταροκινών κι αλληλεπίδρασής τους με τους κυτταρικούς πληθυσμούς [155,156].

B) ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση ανταποκρίνονται σε βάθος χρόνου στην κλασσική συστηματική θεραπεία, ενώ ο μακροχρόνιος έλεγχος είναι πιο δύσκολος και απαιτεί την επί μακρόν χορήγηση της

αγωγής, η οποία, όπως είναι αναμενόμενο, αυξάνει την πιθανότητα τοξικότητας. Για την χορήγηση βιολογικής θεραπείας θα πρέπει να συνεκτιμηθεί τόσο η βαρύτητα της νόσου, όσο και η υποκειμενική επίπτωση που έχει η νόσος στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Ο δείκτης PASI - βαθμολόγηση της έκτασης της δερματικής βλάβης (εύρος 0-72) αποτελεί μέτρο βαρύτητας της νόσου και κατ' επέκταση ανταπόκρισης στη θεραπεία. Χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές δοκιμές και στην καθημερινή πρακτική. Δείκτης PASI>10 σημαίνει ότι ανταποκρίνεται σε σοβαρή κλινική βαρύτητα της νόσου, που σχετίζεται με έναρξη συστηματικής θεραπείας ή και νοσηλείας στο νοσοκομείο. Συγχρόνως, η συνολική επιφάνεια σώματος που είναι προσβεβλημένη (Body Surface Area, BSA), με τη σοβαρή ψωρίαση να ορίζεται αυτή με BSA>10%. Επίσης, ο δείκτης DLQI (Dermatology Life Quality Index) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του επιπέδου ποιότητας ζωής ανθρώπων που πάσχουν από δερματοπάθειες και έχει φανεί ότι DLQI>10 (0-30) σχετίζεται με πολύ μεγάλη επίπτωση στην καθημερινή ζωή των ασθενών [157].

Ένας ασθενής θα πρέπει να πάσχει από σοβαρή ψωρίαση, ώστε να θεωρηθεί υποψήφιος για την έναρξη χορήγησης βιολογικής θεραπείας. Ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από σοβαρή ψωρίαση αν έχει PASI (βαθμολόγηση της έκτασης της δερματικής βλάβης) ίσο ή μεγαλύτερο του 10 (ή BSA ίσο ή μεγαλύτερο του 10% αν το PASI δεν έχει εφαρμογή στην περίπτωση του) ή/και δείκτη DLQI μεγαλύτερο του 10. Επιπλέον, θα πρέπει να πληρεί και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια [158, 159]:

- i. Να έχει αντένδειξη ή να μην ανταποκρίνεται ή να παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στη φωτοθεραπεία (ασθενείς με περισσότερες από 150-200 θεραπείες PUVA ή περισσότερες από 350 θεραπείες narrow band UVB, ασθενείς με ιστορικό καρκίνου δέρματος, ασθενείς με φωτότυπο I).
- ii. Να μην ανταποκρίνεται στην κλασική συστηματική θεραπεία (κυκλοσπορίνη 2,5 – 5mg/kg/ημέρα, μεθοτρεξάτη 15 – 25 mg/ημέρα).
- iii. Να παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην κλασική συστηματική θεραπεία.
- iv. Να έχει σημαντική συννοσηρότητα που αποκλείει τη χορήγηση συστηματικών θεραπειών
- v. Να έχει σοβαρή, ασταθή και απειλητική για τη ζωή του ψωρίαση
- vi. Εντόπιση βλαβών σε ειδικές θέσεις (πρόσωπο, παλάμες-πέλματα, γεννητική περιοχή, τριχωτό κεφαλής), χρόνιες σταθερές ανθεκτικές πλάκες και έντονος κνησμός.

Σε όσες περιπτώσεις συνυπάρχουν και συμπτώματα από τις αρθρώσεις, τότε υπάρχει ένδειξη χορήγησης βιολογικών παραγόντων, ή και όταν πληρούνται οι ανωτέρω προϋποθέσεις για τη δερματική ψωρίαση ανεξάρτητα από την αρθρίτιδα ή όταν πληρούνται οι προϋποθέσεις για την ψωριασική αρθρίτιδα ανεξάρτητα από την δερματική ψωρίαση [160]. Σε αυτή την περίπτωση, η συνεργασία με ρευματολόγο είναι

απαραίτητη.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις υπάρχουν ασθενείς που δεν εμπίπτουν αυστηρά στον ορισμό της σοβαρής ψωρίασης και μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι για βιολογικό παράγοντα, για παράδειγμα ασθενείς που παρουσιάζουν ψωρίαση σε σημεία που παραβλάπτουν σημαντικά τη λειτουργική τους ικανότητα, όπως τα χέρια ή τους επιβαρύνουν ψυχολογικά σε πολύ σημαντικό βαθμό όπως τα γεννητικά όργανα. Σε κάθε περίπτωση, η απόφαση για την έναρξη βιολογικής θεραπείας λαμβάνεται από κοινού με τον ασθενή, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την ισορροπία κινδύνων και οφέλους, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα.

Γ) ΠΡΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ακόμα κι αν ένας ασθενής εκπληρώνει τα κριτήρια των ενδείξεων χορήγησης βιολογικής θεραπείας, δεν πρόκειται να λάβει την αγωγή του, προτού ολοκληρωθεί ο αναγκαίος προ-θεραπείας κλινικός έλεγχος. Σκοπός του ελέγχου αυτού είναι να αποτυπώσει με ακρίβεια την κλινική και εργαστηριακή εικόνα του ασθενούς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θα ληφθούν στοιχεία που θα αποτελέσουν ένα μέτρο σύγκρισης (baseline) για να αξιολογηθεί η περαιτέρω πορεία της νόσου, η ανταπόκριση στη θεραπεία και οι πιθανές επιπλοκές. Παράλληλα, θα μπορέσουμε να αναγνωρίσουμε τυχόν παθολογικές καταστάσεις που αποτελούν αντένδειξη και αποκλείουν τον συγκεκριμένο ασθενή από τη βιολογική θεραπεία [157].

Μετά λοιπόν από την εκτίμηση της νόσου (μέσω PASI ή/και BSA) και της ψυχολογικής επίπτωσης που πιθανόν να έχει στον ασθενή (μέσω του ερωτηματολογίου DLQI), ξεκινάμε από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, όπου θα πρέπει να βεβαιωθούμε για την απουσία ενδείξεων:

- νεοπλασματικής νόσου την τελευταία πενταετία (εξαιρείται μονήρες επιθηλίωμα του δέρματος).
- φυματίωσης στον ίδιο ή στο οικογενειακό/στενό περιβάλλον,
- σοβαρής χρόνιας ή υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βακτηριδιακής ή ιογενούς),
- σκλήρυνσης κατά πλάκας ή οπτικής νευρίτιδας,
- ηπατικής πάθησης,
- καρδιακής ανεπάρκειας (αντένδειξη στα στάδια NYHA III και IV),
- πρόσφατου εμβολιασμού (εντός του τελευταίου μήνα) με ζώντα παράγοντα (πχ BCG, MMR κλπ). Σε περίπτωση που κριθεί αναγκαία η χορήγηση ενός εμβολίου που περιέχει ζώντα παράγοντα, τότε θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 εβδομάδες προ της έναρξης της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της σε διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο από 5

χρόνους ημίσειας ζωής του φαρμάκου (για το Infliximab 6 μήνες αργότερα).

-εγκυμοσύνης (διερεύνηση επιθυμίας και προγραμματισμός). Με τα έως τώρα περιορισμένα δεδομένα η χορήγηση βιολογικής θεραπείας αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα. Σημειώνεται επίσης ότι, οι βιολογικοί παράγοντες φαίνεται κατά πάσα πιθανότητα να μην έχουν μεταλλαξιγόνο δράση στο σπέρμα, οπότε δεν συνιστάται η διακοπή θεραπείας στον άνδρα που επιθυμεί να τεκνοποιήσει.

Συνεχίζοντας με την κλινική εξέταση θα πρέπει να βεβαιωθούμε για την απουσία:

- πυρετού
- λοίμωξης
- διόγκωσης λεμφαδένων
- ενδείξεων νεοπλασίας
- ενδείξεων καρδιακής ανεπάρκειας ή σοβαρού καρδιαγγειακού κινδύνου
- ενδείξεων απομυελινωτικής νόσου
- ενδείξεων ανοσολογικής διαταραχής

Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- γενική αίματος, γλυκόζη ορού και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ)
- έλεγχο ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, γ-GT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη, ολικά λευκώματα)
- έλεγχο νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες)
- Χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια
- ορολογικό έλεγχο για Ηπατίτιδα Α, Β, C και HIV
- αντιπυρηνικά αντισώματα και anti-ds DNA
- CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού
- ακτινογραφία θώρακος
- φυματινοαντίδραση Mantoux
- γενική ούρων
- test κύησης στα ούρα (σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας) και επί θετικού ευρήματος επιβεβαίωση με β-HCG (β-χοριακή γοναδοτροπίνη) στον ορό.

Ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα ή σε περίπτωση αμφιβολίας είναι δεδομένο ότι ζητείται ειδική παθολογική, καρδιολογική, πνευμονολογική, νευρολογική ή και γυναικολογική εκτίμηση.

Όσον αφορά τη φυματίωση, οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χορήγηση βιολογικού παράγοντα θα πρέπει να ελέγχονται αρχικώς με φυματινοαντίδραση Mantoux και ακτινογραφία θώρακος, παράλληλα με λήψη ιστορικού για πιθανή έκθεση σε φυματίωση και κλινική εξέταση (βήχας, απώλεια βάρους κλπ). Η φυματινοαντίδραση Mantoux αποτελεί τη συνηθέστερη δοκιμασία για έλεγχο (screening) φυματίωσης. Πραγματοποιείται με ενδοδερμική έγχυση 5 IU κεκαθαρμένης φυματίνης και εκτίμηση της διήθησης (όχι του ερυθήματος) μετά από 48-72 ώρες. Αποτέλεσμα πάνω από 10mm θεωρείται θετικό, ενώ κάτω από 5 mm αρνητικό. Παρόλο που η φυματινοαντίδραση Mantoux θεωρείται δοκιμασία επιλογής, έχει πολλούς περιορισμούς : χρειάζονται τουλάχιστον δύο επισκέψεις στον ιατρό, έχει σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα (74% και 81%, αντίστοιχα), υπάρχει διακύμανση στην εκτίμηση του αποτελέσματος μεταξύ των παρατηρητών (interrater variability) και τέλος, προηγούμενος εμβολιασμός με BCG ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία αλλοιώνουν το αποτέλεσμα. Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα της φυματοαντίδρασης Mantoux θεωρηθεί αμφίβολο (πχ διήθηση 5-10 mm) προτείνεται η χρήση του QuantiFERON - TB Gold test. Αυτή η δοκιμασία μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον τη goldstandard δοκιμασία ανίχνευσης πιθανής λοίμωξης από φυματίωση. Είναι εγκεκριμένη από το FDA (2005) για τη διάγνωση λανθάνουσας και χρόνιας φυματίωσης. Η λειτουργία της βασίζεται στην ανίχνευση ιντερφερόνης-γ που απελευθερώνεται από λευκά αιμοσφαίρια που έχουν ευαισθητοποιηθεί μετά από έκθεση σε αντιγόνα φυματίωσης. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα (89% και 98,1%, αντίστοιχα), με μοναδικό της μειονέκτημα, το υψηλό κόστος. Σε περίπτωση ενεργού φυματίωσης, η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες αντενδεικνύεται απολύτως. Αν στους προκαταρκτικούς ελέγχους και την κλινική εικόνα, υπάρχει υποψία λανθάνουσας φυματίωσης, τότε προχωρούμε σε χημειοπροφύλαξη. Ένα συνηθισμένο σχήμα είναι η χορήγηση ισονιαζίδης που ξεκινά ένα μήνα προ της έναρξης της βιολογικής θεραπείας και συνεχίζεται για επιπλέον 9 μήνες [161 - 166].

Δ) ETANERCEPT

Το etanercept (Enbrel) είναι ανταγωνιστικός αναστολέας του TNF-α. Πρόκειται για ανθρώπινο διαλυτό υποδοχέα του TNF-α, ο οποίος συνδέεται πάνω στην θέση(Fc) του ανθρώπινου IgG1 και αναστέλλει την φυσιολογική του λειτουργία. Ουσιαστικά παρεμποδίζει τη δυναμική σύνδεση του TNF-α με τους φυσικούς υποδοχείς του, οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων ή κυκλοφορούν διαλυτοί. Δεν είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, αλλά είναι πρωτεΐνη σύντηξης αποτελούμενη από δύο μέρη, το

εξωκυττάριο τμήμα του μεμβρανικού υποδοχέα TNF-α και το σταθερό τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Είναι πλήρως ανθρώπινο προϊόν πλην όμως τεχνητό. Παράγεται με χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών (ωαρίων κινέζικου hamster). Το etanercept παρουσιάζει μεγαλύτερη χημική συγγένεια σύνδεσης (affinity) με τα μόρια του TNF-α, σε σύγκριση με τους φυσικούς υποδοχείς του, μιας και διαθέτει δύο θέσεις σύνδεσης (διμερής ανταγωνιστικός αναστολέας). Η σύνδεση του με τον TNF-α είναι αναστρέψιμη και όταν συμβεί αυτό, ο αποδεσμευμένος TNF-α παραμένει βιολογικά δραστικός. Δεσμεύει, επίσης, και τον TNF-β, αν και η βιολογική σημασία είναι ακόμη άγνωστη. Το etanercept απορροφάται βραδέως από το σημείο της ένεσης. Η απόλυτη βραδιαθεσιμότητά του υπολογίζεται στο 60%, ενώ ο μέσος χρόνος για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση του είναι 51 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του υπολογίζεται στις 68 ώρες. Διαχέεται ευρέως στους ιστούς και μεταβολίζεται πιθανότατα μέσω πρωτεολυτικών διαδικασιών στο ήπαρ, προτού απεκκριθεί στη χολή ή στα ούρα[167,168].

Το etanercept είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της νόσου Crohn, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Επίσης, έχει έγκριση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και για την θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους 4-17 ετών. Η χορήγηση της γίνεται υποδορίως σε δόση 25 ή συνηθέστερα 50 mg δύο φορές την εβδομάδα, τουλάχιστον για 12 εβδομάδες. Αν τότε ο ασθενής παρουσιάσει βελτίωση στο δείκτη PASI (βαθμολόγηση της έκτασης της δερματικής βλάβης) τουλάχιστον κατά 75% (κάτι που συμβατικά αναφέρεται ως PASI 75 κι αποτελεί το σημείο αξιολόγησης της πλειοψηφίας των σχετικών κλινικών δοκιμών), θα μπορούσε να συνεχίσει με 25 mg δις εβδομαδιαίως. Σε αντίθετη περίπτωση, θα συνεχίσει με 50 mg δις εβδομαδιαίως. Στα παιδιά, η δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε ήταν 0,8 mg/kg μια φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες.

Έχουν συγκεντρωθεί αρκετές έως τώρα πληροφορίες για το etanercept, κυρίως στη χρήση του εδώ και χρόνια στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και πολλές μελέτες έχουν γίνει σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα του είναι δοσο-εξαρτώμενη και τα κλινικά οφέλη γίνονται εμφανή μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Περίπου οι μισοί ασθενείς (49%) υπό etanercept (50mg) δις εβδομαδιαίως πέτυχαν PASI 75 στις 12 εβδομάδες, ενώ με δόση 25 mg δις εβδομαδιαίως και άπαξ εβδομαδιαίως τα ποσοστά ήταν 34% και 14% αντίστοιχα[169]. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η μείωση της δόσης μετά τις 12 εβδομάδες δεν επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα. Ειδικότερα, την εβδομάδα 24, το 54% των ασθενών που μείωσαν τη δόση τους από 50 σε 25 mg δυο φορές εβδομαδιαίως πέτυχαν PASI 75,

συγκριτικά με το 45% των ασθενών που πέτυχαν το ίδιο, αλλά είχαν διατηρήσει τη δόση στα 25 mg δις εβδομαδιαίως [170]. Η αποτελεσματικότητα διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα: 51% των ασθενών υπό etanercept 50 mg δυο φορές την εβδομάδα διατηρούν PASI 75 μέχρι την εβδομάδα 96 [171]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε άλλη μελέτη που αφορούσε παιδιά κι εφήβους, όπου το 57% των ασθενών υπό etanercept 0,8mg/kg μια φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες, πέτυχε PASI 75 [172]. Η μελέτη PRESTA αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του etanercept τόσο στη δερματική ψωρίαση, όσο και στην ψωριασική αρθρίτιδα. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ δύο διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων με 50mg δις εβδομαδιαίως και 50 mg άπαξ εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες και μετά 50mg άπαξ εβδομαδιαίως για άλλες 12 εβδομάδες. Στις 12 εβδομάδες, οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά αποτελεσματικότητας για την αρθρίτιδα (ανάλογα με τα κριτήρια PsARC), δηλαδή 77% και 76% αντίστοιχα. Η δερματική ψωρίαση όμως είχε πάει καλύτερα στην πρώτη ομάδα (46%) σε σχέση με τη δεύτερη (32%) [173]. Το etanercept φαίνεται ότι βελτιώνει την ψωριασική ονυχία [174]. Συνολικά, η συνεχιζόμενη θεραπεία φαίνεται ότι προσφέρει καλύτερο έλεγχο της νόσου σε σχέση με τη διακοπτόμενη. Όταν διακόπτεται η θεραπεία, η υποτροπή είναι βραδεία (PASI 50 σε περίπου 90 ημέρες μετά τη διακοπή) [175, 176]. Γενικά, το δασολογικό σχήμα 25 mg δις εβδομαδιαίως φαίνεται να είναι ισοδύναμο με τα 50mg άπαξ εβδομαδιαίως, με δεδομένο ότι έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική και κλινική αποτελεσματικότητα [177, 178].

Ο συνδυασμός του etanercept με μεθοτρεξάτη, αν και συνηθισμένος στη Ρευματολογία, βρίσκεται υπό διερεύνηση ακόμη στην ψωρίαση, ενώ κάποιες μελέτες δείχνουν ότι ίσως υπάρχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το συνδυασμό τους παρά με το καθένα ξεχωριστά [179, 180]. Συγκεκριμένα, μια μελέτη έδειξε ότι υπάρχει παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ του συνδυασμού ασιτρετίνης 0,4 mg/kg/ημέρα και etanercept 25 mg άπαξ εβδομαδιαίως και του etanercept 25mg δις εβδομαδιαίως. Επίσης, ότι και τα δυο ανωτέρω σχήματα είναι αποτελεσματικότερα συγκριτικά με τη χορήγηση ασιτρετίνης μόνης της [181].

Φαίνεται να είναι μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, οίδημα). Συνολικά παρατηρείται αυξημένη συχνότητα των λοιμώξεων χωρίς να έχουν αυξημένη επίπτωση [171, 182, 183]. Ακόμη και ο κίνδυνος αναζωπύρωσης φυματίωσης είναι σημαντικός και γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικός ο προθεραπευτικός έλεγχος. Προς το παρόν, δεν είναι γνωστό κατά πόσο οι ψωριασικοί ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος ή καρκίνου δέρματος. Με τα έως τώρα δεδομένα, ένας τέτοιος δυνητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, ειδικά σε μακροχρόνιο επίπεδο. Μια πρόσφατη ανασκόπηση

(review and meta-analysis) αναφέρει ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών σε βραχυχρόνια χορήγηση ανταγωνιστών TNF-α [183]. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ψωρίαση και ρευματοειδή αρθρίτιδα, ως υποπληθυσμοί, φέρουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος, απ' ότι ο γενικός πληθυσμός [184]. Επίσης, πρέπει να συνυπολογιστεί και η επιβάρυνση από πιθανές προηγούμενες θεραπείες, όπως PUVA ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα [185, 186]. Για όλους τους παραπάνω λόγους είναι σημαντικό να υπάρχει στενή παρακολούθηση καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας τους. Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται οι απομυελινωτικές νόσοι, η καρδιακή ανεπάρκεια, η καταστολή του μυελού, ο ερυθματώδης λύκος, οι αγγειίτιδες και οι αναφυλακτικές αντιδράσεις. Σε ένα ποσοστό με ευρεία διακύμανση (10-70% σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 18% σε ασθενείς με ψωρίαση) είναι δυνατό να αναπτυχθούν αντιπυρηνικά αντισώματα ή/και anti-dsDNA. Πρόκειται για παροδικές αντιδράσεις IgM και εξαφανίζονται μετά το πέρας της θεραπείας [267]. Επίσης, έχουν αναφερθεί και παράδοξες περιπτώσεις εμφάνισης ψωρίασης ή ψωριασιόμορφων εξανθημάτων (σε ασθενείς υπό θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες για άλλο λόγο) ή επιδείνωσης αυτής (πιθανώς λόγω έλλειψης ανταπόκρισης) [187,188].

Στις απόλυτες αντενδείξεις περιλαμβάνονται: η εγκυμοσύνη/γαλουχία, οι ενεργείς λοιμώξεις και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III, IV). Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται: προηγούμενη PUVA (>200 συνεδρίες), HIV λοίμωξη, ηπατίτιδα C, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA I, II), απομυελινωτικές νόσοι, ιστορικό κακοηθειών. Βάση των αρχών της φαρμακοκινητικής, εκτιμάται ότι το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν από πιθανή σύλληψη. Αντενδείκνυται, η συγχορήγηση με anakinra (ανταγωνιστής IL-1) και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, διότι αυξάνουν την τοξικότητα τους. Εμβόλια με ζώντες παράγοντες θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν κρίνεται απαραίτητος ο εμβολιασμός, τότε θα πρέπει πρώτα να διακοπεί η βιολογική θεραπεία για 4-8 εβδομάδες προ του εμβολιασμού και να ξαναρχίσει μετά από 2-3 εβδομάδες [157].

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες [157] για τη συστηματική θεραπεία της κοινής ψωρίασης, οι θεραπείες χωρίζονται σε συνιστώμενες (Recommended, PASI 75: >60% των ασθενών), προτεινόμενες (Suggested, PASI 75: 30-60% των ασθενών) και μη προτεινόμενες (Not suggested, PASI 75: <30% των ασθενών).

Συμπερασματικά, το Etanercept είναι προτεινόμενο για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ψωρίασης (25mg ή 50mg δις εβδομαδιαίως), σε περίπτωση που η φωτο(χημειο)θεραπεία και η συμβατική συστηματική θεραπεία είναι ανεπαρκείς, μη καλά

ανεκτές ή αντενδείκνυνται. Αν, μετά από 10-16 εβδομάδες θεραπείας, υπάρχει κλινική ανταπόκριση (PASI 75), τότε μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με τη μικρότερη αποτελεσματική δόση [157].

E) INFLIXIMAB

Το Infliximab(Remicade) είναι ένα χημειοκίνητο (ανθρώπινο-ζωϊκό) μονοκλωνικό αντίσωμα. Το σταθερό τμήμα του αντισώματος προέρχεται από ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG1, ενώ το μεταβλητό προέρχεται από ποντίκι. Συνδέεται με υψηλή χημική συγγένεια και ειδικότητα τόσο με το διαλυτό (κυκλοφορούντα), όσο και με το διαμεμβρανικό TNF- α , αλλά και τον δεσμευμένο από το φυσικό υποδοχέα του TNF- α , εξουδετερώνοντας τις βιολογικές δράσεις του τελευταίου. Δε δεσμεύει τον TNF- β , ενώ δύναται να προκαλέσει λύση του κυττάρου στο οποίο προσκολλάται μέσω καθήλωσης του συμπληρώματος και έναρξης της διαδικασίας απόπτωσης [189, 190].

Το Infliximab είναι από τους πρώτους βιολογικούς παράγοντες που κυκλοφόρησαν. Έχει ένδειξη για τη θεραπεία τη μέτριας προς σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά 6-17 ετών. Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως. Για την ψωρίαση, το δοσολογικό σχήμα είναι 5mg/kg σε χρονικό διάστημα 2-3 ωρών. Οι δόσεις χορηγούνται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον (Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας) τις εβδομάδες 0,2,6 και κατόπιν κάθε 8 εβδομάδες. Το φάρμακο έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8,5-9 ημέρες [190].

Τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για την υψηλή αποτελεσματικότητα του Infliximab στην χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση [191-193]. Η έναρξη της δράσης είναι ταχεία, εντός των δύο πρώτων εβδομάδων, με μέγιστη απόκριση την εβδομάδα 10, όπου το 79% των ασθενών έχουν πετύχει PASI75 [193]. Το κλινικό αποτέλεσμα διατηρείται για αρκετό χρονικό διάστημα. Το 74% και το 53% των ασθενών συνεχίζουν να διατηρούν το PASI75 στους 6 και 12 μήνες αντίστοιχα[192]. Η απώλεια της αποτελεσματικότητας έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ουσίας, γεγονός που έχει παρατηρηθεί στο 19% των ασθενών [192]. Μεταξύ συνεχόμενης και διακοπτόμενης θεραπείας, η συνεχόμενη φαίνεται να υπερτερεί [193]. Η ανάπτυξη αντισωμάτων φαίνεται ότι είναι συχνότερη κι εντονότερη όταν το Infliximab χορηγείται διακεκομμένα. Επιπλέον, η παρουσία αυτών των αντισωμάτων σχετίζεται με συχνότερα φαινόμενα κατά την ενδοφλέβια έγχυση[194]. Υπάρχει μια υπόθεση ότι αν προστεθεί μεθοτρεξάτη στο δοσολογικό σχήμα, μπορεί να μειωθεί η πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων και να βελτιωθεί η διατήρηση του κλινικού αποτελέσματος [195]. Η ψωριασική ονυχία ανταποκρίνεται καλά με μονοθεραπεία με Infliximab. Μια μελέτη

έδειξε 26,8% βελτίωση στο δείκτη NAPSΙ (Nail Psoriasis Severity Index) την εβδομάδα 10, με μέγιστη βελτίωση 57,2% του NAPSΙ την εβδομάδα 24. Την τελική εβδομάδα 50, το 44,7% των ασθενών υπό Infliximab είχε πετύχει πλήρη κάθαρση[196].

Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες σχετικά με τη συγχορήγηση του Infliximab με μεθοτραξάτη, μολονότι αυτός ο συνδυασμός έχει ένδειξη στη Ρευματολογία. Σε περίπτωση συνύπαρξης αρθρικών βλαβών, η προσθήκη της μεθοτρεξάτης ίσως θα ήταν δόκιμη, ειδικά αν δεν υπάρχει το αναμενόμενο αποτέλεσμα από τη μονοθεραπεία με Infliximab.

Οι αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εμφανίζονται στο 20% περίπου των ασθενών υπό θεραπεία με Infliximab. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι πυρετός, ρίγη, υπόταση, κεφαλαλγία, κνίδωση, δύσπνοια και λιποθυμική τάση. Σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό μικρότερο του 1%. Στις περιπτώσεις αυτές, μειώνεται ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου ή διακόπτεται προσωρινά η χορήγηση. Προφυλακτική χορήγηση αντι-ισταμινικών, ή/και κορτικοστεροειδών πριν από την έγχυση έχει προταθεί ως μέτρο αντιμετώπισης [197]. Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την πιθανότητα (8%) σημαντικής αύξησης ηπατικών ενζύμων, τις λοιμώξεις, τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών και την ανάπτυξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Μέχρι και 50% των ασθενών υπό Infliximab μπορεί να αναπτύξουν αντιπυρηνικά αντισώματα, ενώ anti-dsDNA έχουν παρατηρηθεί στο 17%. Τα εν λόγω αυτοαντισώματα έχουν συνήθως χαμηλό τίτλο και είναι παροδικής φύσεως, χωρίς κλινική συμπτωματολογία. Στο 1% των περιπτώσεων είναι δυνατό να παρουσιαστεί το λεγόμενο lupus-like-syndrome [197].

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στην οδηγία για ασφαλή αντισυλληπτικά μέτρα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών από την τελευταία έγχυση του φαρμάκου, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής. Επίσης, βασιζόμενοι στις αρχές φαρμακοκινητικής υπολογίζεται ότι το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 2 μήνες πριν από πιθανή σύλληψη[157]. Εν τούτοις, αξιωματικά ότι σε μια μικρή αναδρομική μελέτη 131 γυναικών με νόσο Crohn και ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπό Infliximab, προ και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες αποβολές ή εμβρυϊκές ανωμαλίες[198]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη διακοπή του φαρμάκου σε περίπτωση εγκυμοσύνης, χωρίς όμως να θεωρούν απαραίτητη τη διακοπή της κύησης [197].

Συμπερασματικά, το Infliximab είναι συνιστώμενο για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ψωρίασης, αν η φωτο(χημειο)θεραπεία και η συμβατική συστηματική θεραπεία είναι ανεπαρκείς, μη καλά ανεκτές ή αντενδείκνυνται. Το πλεονέκτημα του φαρμάκου αυτού είναι η ταχεία έναρξη δράσης και η αρκετά υψηλή κλινική του αποτελεσματικότητα. Αν, μετά από 10-16 εβδομάδες θεραπείας, υπάρχει κλινική ανταπόκριση (PASI 75), τότε μπορεί να συνεχιστεί περαιτέρω η θεραπεία[198].

ΣΤ) ADALIMUMAB

Το Adalimumab (Humira) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο, μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης IgG1. Παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης κυττάρων θηλαστικών. Έχει μοριακό βάρος περίπου 148 kDa. Είναι ανταγωνιστής του TNF- α , τον οποίο δεσμεύει με υψηλό βαθμό συγγένειας και ειδικότητας. Αναστέλλει τη βιολογική δράση τόσο του διαλυτού (κυκλοφορούντος), όσο και διαμεμβρανικού TNF- α , παρεμποδίζοντας τη σύνδεση του τελευταίου με τους φυσικούς υποδοχείς του. Είναι επίσης ικανό να προκαλέσει λύση του κυττάρου *in vitro*, παρουσία συμπληρώματος [199-201]. Μετά από μια και μόνη υποδόρια δόση 40 mg σε υγιείς ενήλικες, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό επιτυγχάνεται μέσα σε 131+/- 56 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 64%. Το φάρμακο συγκεντρώνεται και κατανέμεται κυρίως στα αγγειακά διαμερίσματα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 11,8 ημέρες μετά από δόση 0,5 mg/kg και 13,3 ημέρες μετά από δόση 10 mg/kg. Μόνο ένα μικρό κλάσμα της διακύμανσης στην κάθαρση του φαρμάκου μπορεί αποδοθεί στο σωματικό βάρος, πράγμα το οποίο δικαιολογεί μια σταθερή δόση ανεξάρτητα σωματικού βάρους [199-202].

Το φάρμακο χορηγείται υποδορίως. Η συνιστώμενη δοσολογία στην ψωρίαση περιλαμβάνει μια αρχική δόση φόρτισης 80mg κι ακολούθως 40 mg μετά από 1 εβδομάδα και μετά κάθε 2 εβδομάδες.

Έχει ένδειξη για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης, της ψωριακής αρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της νόσου του Crohn. Τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες αξιολόγησαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Adalimumab στην χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας [203, 204, 205]. Η έναρξη δράσης είναι ταχεία με σημαντική κλινική βελτίωση εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης και μέγιστη ανταπόκριση μεταξύ εβδομάδας 12 και 16. Η ανταπόκριση είναι δοσοεξαρτώμενη, με 69% των ασθενών υπό adalimumab 40mg κάθε 2 εβδομάδες να επιτυγχάνουν PASI 75 την εβδομάδα 12, ενώ αντίστοιχα το 80% να επιτυγχάνουν PASI 75 υπό adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως. Δεδομένα διατήρησης αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα για χρονικό διάστημα θεραπείας μέχρι 1 έτος, χωρίς ενδείξεις μειωμένης κλινικής ανταπόκρισης για όσους ασθενείς είχαν επιτύχει τον αρχικό θεραπευτικό στόχο [204]. Ο βαθμός υποτροπής (<PASI 50) μετά από διακοπή της θεραπείας υπολογίζεται περίπου στο 28% εντός περίπου 6 μηνών. Η ανταπόκριση μετά από επανέναρξη της θεραπείας είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με την αρχική, γεγονός που δείχνει ότι η διακοπτόμενη θεραπεία μπορεί να οδηγεί σε μερική μείωση της κλινικής ανταπόκρισης. Αντισώματα έναντι του Adalimumab αναπτύσσονται στο 8,4% των ασθενών και συνδέονται με μειωμένη αποτελεσματικότητα, αλλά όχι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μελέτη CHAMPION συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του Adalimumab (40mg ανά 2 εβδομάδες)

και της μεθοτρεξάτης (7,5 mg/εβδομάδα ως αρχική δόση με προοδευτική αύξηση έως και 25 mg/εβδομάδα, αν ήταν ανεκτή). Το 80% των ασθενών υπό adalimumab πέτυχαν PASI 75 μέχρι την εβδομάδα 16, σε σύγκριση με το 36% των ασθενών υπό μεθοτρεξάτη και το 19% των ασθενών υπό placebo [205]. Εντύπωση προκαλούν τα σχετικά υψηλά ποσοστά της ομάδας placebo, αφού τα συνηθισμένα επίπεδα PASI 75 για την ομάδα αυτή είναι γύρω στο 5% σε ανάλογες μελέτες [158]. Αναμενόμενα καλύτερα ήταν τα ποσοστά του Adalimumab σε σύγκριση με τις άλλες δυο ομάδες και στους δείκτες ποιότητας ζωής [206]. Η μελέτη ADEPT αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς, με δερματική ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα. Στο τέλος της εβδομάδας 24, η κλινική ανταπόκριση ήταν 59% για το PASI 75, ενώ την εβδομάδα 48 οι ασθενείς που είχαν πετύχει τον στόχο όσον αφορά στην αρθρίτιδα ήταν 58,7%. Επιπλέον, γεγονός πολύ σημαντικό, παρατηρήθηκε αναστολή στην πρόοδο των ακτινολογικών αλλοιώσεων αρθρίτιδας και σαφής αντίστοιχη βελτίωση της συμπτωματολογίας [207].

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού χορήγησης Adalimumab και της μεθοτρεξάτης δεν έχει διερευνηθεί στην περίπτωση της ψωρίασης. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεθοτρεξάτη μειώνει την αντιγονικότητα και πιθανώς ενισχύει το κλινικό αποτέλεσμα του Adalimumab. Επίσης, φαίνεται ότι ο συνδυασμός και των δυο είναι αποτελεσματικότερος από ότι το καθένα ξεχωριστά [208, 209]. Τέλος, υπάρχουν δυο αναφορές για συγχορήγηση με ασιτρετίνη [210, 211].

Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερες είναι οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, άλγος κλπ) με ποσοστό γύρω στο 20%. Η προδιάθεση σε λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού, εντάσσεται στις αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν φαίνεται να είναι αυξημένο στο γενικό πληθυσμό, παρά μόνο σε ευπαθείς ομάδες (πχ ηλικιωμένοι). Η αναζωπύρωση φυματίωσης είναι ένα σημαντικό θέμα, το οποίο αντιμετωπίζεται με ενδεδειγμένο προθεραπευτικό έλεγχο. Αντιπυρηνικά αντισώματα αναπτύσσονται σε ένα ποσοστό 12% [199-204]. Το φάρμακο αντεδείκνυται κατά την περίοδο της κύησης, ενώ βασιζόμενοι στις αρχές φαρμακοκινητικής, υπολογίζεται ότι θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 μήνες πριν από πιθανή σύλληψη [157].

Συμπερασματικά, το Adalimumab είναι συνιστώμενο για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ψωρίασης, αν η φωτο(χημειο)θεραπεία και η συμβατική συστηματική θεραπεία είναι ανεπαρκείς, μη καλά ανεκτές ή αντενδείκνυνται. Αν, μετά από 10-16 εβδομάδες θεραπείας, υπάρχει κλινική ανταπόκριση (PASI 75), τότε μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με τη μικρότερη αποτελεσματική δόση [157].

Z) USTEKINUMAB

Το Ustekinumab (Stelara) ως νέο μέλος της οικογένειας των βιολογικών παραγόντων είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης IgG1κ, που προσδένεται ειδικά στην πρωτεϊνική υπομονάδα p40, η οποία είναι κοινή στις Ιντερλευκίνες 12 και 23

(IL-12 και IL-23) και δεν αποτελεί ανταγωνιστή της TNF-α. Παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μυελώματος ποντικών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. Το Ustekinumab αναστέλλει τη βιολογική δράση της ανθρώπινης IL-12, IL-23, εμποδίζοντας τις να δεσμευτούν με τους υποδοχείς τους που εκφράζονται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Οι IL-12 και IL-23, παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση στις ψωριασικές βλάβες και έχει αποδειχθεί ότι διεγείρουν την ανάπτυξη και ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Το Ustekinumab, ως αναστολέας των IL-12, IL-23, εμποδίζει τους καταρράκτες σηματοδότησης από τα δενδριτικά κύτταρα προς τα λεμφοκύτταρα, επιβραδύνοντας έτσι την φλεγμονώδη απάντηση [212-221].

Η) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι βιολογικές θεραπείες έχουν φέρει μια σημαντική, νέα θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς παρέχοντας στην επιστημονική κοινότητα νέα και αποτελεσματικά όπλα στην αντιμετώπιση της μέτριας προς σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και σε ορισμένες περιπτώσεις της ερυθροδερμικής και της γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης. Αυτό που εξετάζεται έντονα είναι η ασφάλεια των παραγόντων αυτών σε μακροχρόνιο επίπεδο, ενώ η συσχέτιση τους με κακοήθειες του δέρματος και ανάπτυξη λεμφωμάτων δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, αν και υπάρχουν ανησυχητικές ενδείξεις. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν βιολογική θεραπεία για πιθανή εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών είναι επιβεβλημένη. Για το λόγο αυτό, έχουν θεσπιστεί στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, αρχεία καταγραφής όλων των ασθενών υπό βιολογική θεραπεία (BAD BIR στο Ηνωμένο Βασίλειο, Rapso bio στη Γαλλία, Pso Best στη Γερμανία κλπ), ώστε να είναι ευκολότερη αυτή η παρακολούθηση. Μ' αυτό τον τρόπο θα αποκαλυφθούν ταχύτερα σοβαρές παρενέργειες των φαρμάκων, οι οποίες τυγχάνει να είναι και πολύ σπάνιες. Η ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων χρειάζεται συνεχιζόμενη αξιολόγηση και επανεκτίμηση στους πληθυσμούς και για μεγάλα χρονικά διαστήματα [222, 223].

3.16. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

A. ΓΕΝΙΚΑ

Η φλεγμονή είναι η συνολική αμυντική απάντηση του οργανισμού σε επικίνδυνα ή βλαβερά εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα. Τέτοια ερεθίσματα μπορεί να προέρχονται από μικροοργανισμούς ή τοξίνες τους, τραυματισμούς, κλιματολογικές συνθήκες (ζέστη, κρύο, ηλιακή ακτινοβολία), καθώς και οτιδήποτε μπορεί να αλλάξει την ισορροπία της ομοιόστασης του οργανισμού. Η φλεγμονώδης απόκριση περιλαμβάνει πλήθος κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών, που απώτερο σκοπό έχουν να αποκαταστήσουν την ακεραιότητα του οργανισμού εξαλείφοντας το παθογόνο ερέθισμα. Μεγάλη σημασία έχει

να αποφευχθεί κυτταρική βλάβη και να διατηρηθεί η ιστική λειτουργία. Την ισορροπία μεταξύ τους την προσφέρει μια μεγάλη ποικιλία ουσιών, που συνολικά χαρακτηρίζονται ως μεσολαβητές φλεγμονής. Οι ουσίες αυτές περιλαμβάνουν κυτταροκίνες, χημοκίνες, κινίνες, πρωτεΐνες οξείας φάσεως, προστανοειδή, λευκοτριένια, νευροδιαβιβαστές, προϊόντα μεταβολισμού οξυγόνου, αζώτου και άνθρακα. Ο σκοπός τους είναι η επικοινωνία μεταξύ κυττάρων μέσω αυτοκρινούς, παρακρινούς και ενδοκρινούς δράσης, με τελικό αποτέλεσμα την ενορχήστρωση της φλεγμονώδους απόκρισης. Οι μεσολαβητές φλεγμονής απελευθερώνονται κυρίως από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, αλλά και από οποιοδήποτε κύτταρο που βρίσκεται στο σημείο του τραυματισμού ή της επαφής με το παθογόνο ερέθισμα. Η φύση, η βαρύτητα και η διάρκεια του ερεθίσματος θα καθορίσει την έκταση και το είδος της φλεγμονώδους απόκρισης [224 - 235].

Η φλεγμονώδης απόκριση στο ερέθισμα μπορεί να είναι μια οξεία αντίδραση ή να μεταπέσει σε μια χρόνια κατάσταση. Η οξεία φάση της φλεγμονής συμβαίνει τις πρώτες 6 ώρες μετά το παθογόνο ερέθισμα. Προκαλείται αγγειοδιαστολή, σχηματισμός οιδήματος, εξαγγείωση πλάσματος, ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων κι απελευθέρωση των πρώιμων μεσολαβητών φλεγμονής. Η αγγειοδιαστολή των μικρών αγγείων προκαλείται από κινίνες (βραδυκινίνη), αμίνες (σεροτονίνη), προσταγλανδίνες (PGE2) και νευροπεπτίδια, τα οποία εκλύονται από αιμοπετάλια, μαστοκύτταρα ενδοθηλιακά κύτταρα ή αισθητικούς νευρώνες. Στη συνέχεια υπάρχει εξαγγείωση του πλάσματος στους μεσοκυττάριους χώρους, που οδηγεί στο οίδημα. Οι περισσότερες από τις παραπάνω μεταβολές επάγονται από τη ρύθμιση (up-regulation) συγκεκριμένων υποδοχέων κι ειδικότερα του bradykinin-2 receptor και του prostaglandin-E2 receptor. Αντίθετα, ο τερματισμός της αγγειοδιαστολής, μεσολαβείται από πεπτιδάσες καθώς, επίσης, και αναστολείς της συνθετάσης του NO. Τηρείται, έτσι, μια ισορροπία, που επαναφέρει το μικροπεριβάλλον στην προηγούμενη κατάσταση [236-244].

Τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, με τις φαγοκυτταρικές τους ιδιότητες, βρίσκονται στην πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι στους μικροοργανισμούς. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν ιδικούς υποδοχείς, όπως οι toll-like receptors (TLR) και nucleotide-binding oligomerization-domain protein-like receptors, που χρησιμοποιούνται για να αναγνωρίσουν συγκεκριμένα μοριακά πρότυπα (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Τα κύτταρα αυτά προσελκύονται στο σημείο της ιστικής βλάβης από τις χημοκίνες, ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και ξεκινούν ταχέως τη φαγοκυττάρωση των εισβολέων. Εξίσου σημαντική είναι και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος με τη μεσολάβηση κυτταροκινών, καθώς και μοριακών προϊόντων από την καταστροφή των μικροοργανισμών.

Εκτός από τους μηχανισμούς που προάγουν την φλεγμονώδη απόκριση υπάρχουν και αντισταθμιστικοί μηχανισμοί που την καταστέλλουν, ώστε να επιτυγχάνεται η ισορροπία κατά την οποία καταστρέφεται ο εισβολέας ή αίρεται το παθογόνο ερέθισμα, αλλά δεν παραβλάπτεται το ιστικό περιβάλλον. Οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για

την επιβράδυνση της φλεγμονώδους απόκρισης, την απομάκρυνση ιστικών καταλοίπων, την απόπτωση πλεοναζόντων κυττάρων. Σημαντικό σημείο είναι η απομάκρυνση του πρωταρχικού παθογόνου ερεθίσματος γιατί σε αντίθετη περίπτωση, η φλεγμονή μεταπίπτει από οξεία σε χρόνια. Εξωγενείς παράγοντες που μπορεί να διατηρούνται για πολύ χρόνο στο σημείο της φλεγμονής είναι μικροοργανισμοί ή τοξίνες τους, ενώ αντίστοιχοι ενδογενείς παράγοντες είναι τα αυτοαντισώματα. Παράδειγμα της πρώτης περίπτωσης αποτελούν οι λοιμώξεις ή μυκοβακτηρίδια, ενώ στην περίπτωση παρουσίας αυτοαντισωμάτων αναφέρουμε την κοινή πέμφιγα ή τον ερυθηματώδη λύκο.

Οι μεσολαβητές φλεγμονής αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ των δυο σκελών του ανοσοποιητικού συστήματος, της ενδογενούς ή φυσικής ανοσίας (innate immunity) και της επίκτητης ανοσίας (acquired immunity). Συνοπτικά, τα κύρια χαρακτηριστικά της επίκτητης ανοσίας είναι:

A. Η εξειδικευμένη απόκριση σε συγκεκριμένα αντιγόνα κάθε φορά και

B. Η ανοσολογική μνήμη που διατηρείται από μακρόν μετά την πρώτη επαφή με το αντιγόνο. Έτσι, σε πιθανή επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο, η απόκριση του οργανισμού είναι ταχύτερη και αποτελεσματικότερη. Ο κύριος κυτταρικός πληθυσμός της επίκτητης ανοσίας είναι τα B-λεμφοκύτταρα, που υπάρχουν αντισώματα και τα T-λεμφοκύτταρα, με βοηθητικές, ρυθμιστικές και κυτταροτοξικές ιδιότητες. Τα κύτταρα Langerhans παρουσιάζουν τα επεξεργασμένα αντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται με τη σειρά τους. Κατόπιν, προσελκύονται στο σημείο της βλάβης κι ενισχύουν περαιτέρω τη φλεγμονώδη απόκριση. Τα αντισώματα παράγονται από τα ενεργοποιημένα B-λεμφοκύτταρα που ωριμάζουν προς πλασματοκύτταρα. Διακρίνουμε 5 τάξεις αντισωμάτων IgM, IgG, IgA, IgD και IgE. Τα αντισώματα που παράγονται σε πρώτη έκθεση είναι κυρίως IgM, ενώ σε κατοπινή έκθεση στο ίδιο αντιγόνο είναι IgG. Τα αντισώματα IgE κατέχουν κεντρικό ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις.

Το ανοσοποιητικό σύστημα εν γένει διατηρεί έναν υψηλό βαθμό δυναμικής επιτήρησης, με συνεχή κυκλοφορία του κυτταρικού του πληθυσμού στα αγγεία, στα όργανα και στο λεμφικό ιστό. Οι λεμφαδένες και ο σπλήνας παραμένουν οι κύριες εστίες, όπου συναστώνται με τα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα και εκεί διαφοροποιούνται και πολλαπλασιάζονται. Όλα τα παραπάνω, θα ήταν αδύνατα χωρίς τη συμμετοχή των μεσολαβητών φλεγμονής [245-251].

B) ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης η συγκέντρωσή των οποίων αυξάνεται ή μειώνεται στο πλάσμα σχετικά ταχέως, ως αντίδραση σε φλεγμονώδη παράγοντα (χημικό ή φυσικό τραύμα, λοίμωξη, ισχαιμική νέκρωση, νεοπλασία). Τόπος παραγωγής των πρωτεϊνών αυτών είναι το ήπαρ και δρουν είτε προάγοντας, είτε αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη διαδικασία. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, λόγω των ιδιοτήτων τους, χρησιμοποιούνται ως

φλεγμονώδεις δείκτες, προκειμένου να μετρηθεί ποσοτικά και να εκτιμηθεί αντικειμενικά η απόκριση σε μια θεραπευτική παρέμβαση.

Το ήπαρ φυσιολογικά συνθέτει μια σειρά από πρωτεΐνες του πλάσματος, οι οποίες διατηρούνται σε σταθερά επίπεδα. Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες έχουν σημαντικό φυσιολογικό ρόλο στην οξεία φάση της φλεγμονής μετά από κάποιο εξωτερικό ή εσωτερικό ερέθισμα. Οι περισσότερες από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης παράγονται από το ήπαρ, αλλά υπάρχουν και μερικές που παράγονται από ενδοθηλιακά κύτταρα, από μονοκύτταρα, ινοβλάστες και λιποκύτταρα.

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης ενεργοποιούνται άμεσα μετά το παθογόνο ερέθισμα που δύναται να προκαλέσει φλεγμονώδη εξεργασία. Η σύνθεση τους μεσολαβείται κυρίως από την IL-1, IL-6 και τον TNF-α. Η οξεία φάση συνήθως διαρκεί από μερικές ώρες έως λίγες ημέρες. Ωστόσο, σε περίπτωση παρέκκλισης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού είναι δυνατό να παρατηρηθεί παράταση του φαινομένου με αποτέλεσμα την επαγωγή κατάστασης χρόνιας ή υποτροπιάζουσας φλεγμονής. Αυτό συνεπάγεται επίταση ή διαιώνιση της ιστικής βλάβης, όπως σε διάφορες αρθρίτιδες, επιπλοκές σε άλλα όργανα ή αντιδραστική εναπόθεση πρωτεϊνών (αμυλοείδωση).

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης έχουν ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων: στρέφονται άμεσα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, επάγουν την προσέλκυση κυττάρων του ανοσοποιητικού στο σημείο της βλάβης, συμμετέχουν στην επαγωγή πυρετογόνων ερεθισμάτων σε συνδυασμό με τον υποθάλαμο, προστατεύουν τους ιστούς από παράπλευρες βλάβες, βοηθούν στη δομική και λειτουργική αποκατάσταση των ιστών. Ειδικότερα, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος με την ενεργοποίησή τους προσελκύουν ουδετερόφιλα και μακροφάγα στο σημείο της βλάβης. Αυτά στρέφονται έναντι των μικροβίων, τα οποία και φαγοκυτταρώνουν. Την ισορροπία στην περιοχή κρατούν οι αναστολείς των πρωτεασών, οι οποίοι εξουδετερώνουν τις λυσοσωμιακές πρωτεάσες που απελευθερώνουν τα φαγοκύτταρα. Οι μεταλλοδεσμευτικές πρωτεΐνες με τη σειρά τους, εμποδίζουν την απώλεια σιδήρου κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απόκρισης. Μειώνεται έτσι ο σίδηρος της αίμης που είναι διαθέσιμος προς πρόσληψη από τα βακτήρια και ο οποίος παίζει ρόλο στη δημιουργία τοξικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Στην επακόλουθη διαδικασία της επούλωσης κεντρικό ρόλο κρατούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την πήξη, όπως το ινωδογόνο. Το ινωδογόνο (ή αλλιώς παράγοντας Ι), εκτός από πρωτεΐνη οξείας φάσης, ανήκει στους παράγοντες πήξης. Η ενεργοποίηση του ενζυμικού καταρράκτη της πήξης έχει ως αποτέλεσμα, μεταξύ άλλων, τη σύνθεση θρομβίνης, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε μονομερές του ινώδους. Αυτό πολυμερίζεται αυτόματα σχηματίζοντας το δίκτυο ινικής, βασικό, δομικό, συστατικό του θρόμβου.

Η κύρια πρωτεΐνη οξείας φάσης που λειτουργεί ως αρχέτυπο και για τις υπόλοιπες είναι η

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP). Ανακαλύφθηκε στη δεκαετία του 1930 κι ονομάστηκε έτσι διότι παρατηρήθηκε ότι αντιδρούσε με τον πολυσακχαρίτη C του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιοκόκκου. Συντίθεται στο ήπαρ κι ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών. Έχει μοριακό βάρος 1,15 kD κι αποτελείται από 5 πανομοιότυπες υπομονάδες διατεταγμένες σε σχήμα κυκλικού πενταμερούς. Σε κάθε υπομονάδα υπάρχουν υποδοχείς σύνδεσης για δύο ιόντα ασβεστίου. Είναι φυσιολογικό συστατικό του ορού του αίματος, η δε τιμή της ποικίλει και τείνει να αυξάνει προοιούσης της ηλικίας. Φυσιολογική τιμή θεωρείται μικρότερη των 6 mg/L στους ενήλικες, αν και υπάρχουν αρκετοί φαινομενικά υγιείς άνθρωποι με υψηλότερες τιμές. Με τις νεότερες εργαστηριακές μεθόδους μπορούμε πλέον να μετρούμε και τιμές της CRP κάτω του 1 mg/L (high sensitivity CRP, hs-CRP). Μετά από παθογόνο ερέθισμα, η CRP αυξάνει μέσα σε 6 ώρες και μπορεί να διπλασιάζεται κατόπιν κάθε 8 ώρες, φτάνοντας το μέγιστο της τιμής της σε περίπου 50 ώρες. Μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 1000 φορές σε σύγκριση με την τιμή ηρεμίας. Αντιστοίχως, μετά τη διακοπή του ερεθίσματος, μειώνεται ταχέως με εκθετικό τρόπο. Υπολογίζεται ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της στη κυκλοφορία είναι περίπου 19 ώρες.

Ο ρυθμός καταβολισμού της είναι σταθερός ανεξάρτητα από τη παρουσία παθογόνου ερεθίσματος ή όχι. Συνεπώς, τα επίπεδα της εξαρτώνται μονάχα από το ρυθμό σύνθεσης της στα ηπατοκύτταρα.

Η κλινική χρησιμότητα της CRP βρίσκεται στη διάγνωση οξείας λοίμωξης και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επίσης, χρησιμοποιείται σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως οι αγγειίτιδες και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, για την εκτίμηση του φλεγμονώδους φορτίου της νόσου. Τέλος, υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι τιμές της CRP ελάχιστα μεγαλύτερες του φυσιολογικού είναι δείκτης ήπιας φλεγμονής και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου.

Το κυριότερο μόριο σύνδεσης (ligand) της CRP είναι η φωσφοχολίνη, η οποία βρίσκεται στο κυτταρικό τοίχωμα αρκετών μικροοργανισμών. Η CRP συνδέεται εκεί και ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και τα T-λεμφοκύτταρα, ώστε να αντιμετωπιστεί ο εισβολέας. Κυρίαρχο ρόλο στη διαδικασία αυτή παίζει η IL-1 και ο TNF-α. Η φωσφοχολίνη, όμως, βρίσκεται και σε τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης, το οποίο αποκαλύπτεται μετά από ιστική βλάβη ή κατά τη διαδικασία της απόπτωσης. Η CRP συνδέεται με τη φωσφοχολίνη των κυτταρικών μεμβρανών, αλλά και με πυρηνικά αντιγόνα, που μπορεί να παίξουν ρόλο αυτοαντιγόνων. Με τις συνδέσεις αυτές, απομακρύνονται τα κύτταρα που αποπίπτουν και ταυτόχρονα καλύπτονται τα αυτοαντιγόνα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αποτρέπεται έτσι, η έναρξη μιας διαδικασίας ενεργοποίησης αυτοάνοσων μηχανισμών.

Η αποτελεσματικότητα της CRP ως διαγνωστικό εργαλείο, έχει συγκριθεί με εκείνη πιο παραδοσιακών δεικτών, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και ο πυρετός. Μελέτες σε μετεγχειρητικούς ασθενείς έδειξαν ότι η CRP ανεβαίνει ταχύτερα

απ' ό,τι τα ουδετερόφιλα ή τη θερμοκρασία, σε περίπτωση λοίμωξης. Το εύρημα αυτό όμως δεν ήταν καθολικό. Η ΤΚΕ συνήθως ανεβαίνει βραδέως μετά από παθογόνο ερέθισμα και παραμένει σε υψηλά επίπεδα για αρκετές εβδομάδες, μιας και εξαρτάται από το ινωδογόνο, μια πρωτεΐνη με μεγάλο χρόνο ημιζωής. Αντίθετα, η CRP όπως προαναφέραμε ανεβαίνει ταχέως και ανταποκρίνεται επίσης ταχέως σε επιτυχή θεραπεία. Επιπλέον, η CRP δεν επηρεάζεται από το σχήμα ή τον αριθμό των ερυθρών (αναιμία ή πολυκυτταραιμία). Θα λέγαμε ότι η συσχέτιση μεταξύ CRP και ΤΚΕ θα μπορούσε να παραλληλιστεί με εκείνη μεταξύ γλυκόζης ορού και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Σε μια δεδομένη χρονική στιγμή, η CRP μας δίνει μια γενική εικόνα των προηγούμενων 12 ωρών, ενώ η ΤΚΕ των προηγούμενων 2 εβδομάδων. Συνολική, αν και μη-ειδική, η CRP είναι μάλλον πιο χρήσιμη από την ΤΚΕ ως δείκτης φλεγμονής, λοίμωξης και νέκρωσης. Να σημειώσουμε εδώ ότι έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις, όπου η φλεγμονώδης απόκριση οξείας φάσης δεν συνοδεύεται από την αναμενόμενη αύξηση της CRP. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και είναι αγνώστου αιτιολογίας, καθιστά δε την παρακολούθηση της νόσου ιδιαιτέρως δυσχερή [252-257].

Γ) ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Η ψωρίαση, είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης, υπερπλαστική νόσος του δέρματος. Όπως συμβαίνει σχεδόν σε κάθε φλεγμονή, παρατηρείται αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα, κι ειδικότερα των ουδετεροφίλων. Ειδικότερα, η βιοψία από ενεργείς ψωριασικές βλάβες αποκαλύπτει διήθηση της επιδερμίδας και του χορίου από πολυμορφοπύρρηνα καθώς και τη δημιουργία μικροαποστημάτων. Επιπλέον, αρκετές έρευνες αναφέρουν την ανίχνευση υψηλών επιπέδων προϊόντων ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων, τόσο στις ψωριασικές βλάβες, όσο και στο περιφερικό αίμα. Η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων πυροδοτεί μια σειρά από λειτουργικές και μεταβολικές αντιδράσεις, μεταξύ των οποίων είναι η αποκοκκίωση, η απελευθέρωση λυτικών ενζύμων και η γένεση αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS). Οι ρίζες αυτές λαμβάνουν μέρος σε διαδικασίες επαγωγικές της φλεγμονής. Εμπλέκονται σε οξειδωτικές κυρίως διεργασίες, όπως η υπεροξειδωση λιπιδίων και η οξείδωση πρωτεϊνών. Μπορούν πραγματικά να ενισχύσουν σημαντικά τη φλεγμονώδη απόκριση, αλλά ταυτόχρονα μπορεί να προκαλέσουν και παράπλευρη ιστική βλάβη. Για την αντίρροπηση των οξειδωτικών αυτών στοιχείων, υπάρχουν ειδικοί επανορθωτικοί ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί. Αποτελούνται από ένζυμα, όπως superoxide dismutase, catalase, και glutathione peroxidase, τα οποία προάγουν την αποτοξίνωση των ROS [258-259].

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, σερουλοπλασμίνη και τρανσφερρίνη, δεσμεύοντας σίδηρο, αναστέλλουν την αντίδραση Fenton. Αυτή είναι μια χημική αντίδραση με σημαντικό ρόλο στη γένεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, από υπεροξείδιο του υδρογόνου παρουσία ιόντων

σιδήρου κι αναγωγικών παραγόντων. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αποτελούν τοξικό για τους ιστούς παράγωγο του μεταβολισμού. Τοξικός για τα κύτταρα είναι και ο ελεύθερος σίδηρος. Η σερουλοπλασμίνη είναι α2-σφαιρίνη που περιέχει περίπου το 95% του ολικού χαλκού στον ορό. Παίρνει μέρος σε αντιδράσεις οξειδο-αναγωγής, ιδιαίτερα στην οξείδωση του Fe^{2+} σε Fe^{3+} . Είναι, επίσης, σημαντική στον έλεγχο της οξείδωσης των λιπιδίων των μεμβρανών. Η τρανσφερρίνη αποτελεί την κυρίαρχη πρωτεΐνη του πλάσματος για τη μεταφορά σιδήρου. Χρησιμοποιείται για τη διαφορική διάγνωση και την παρακολούθηση θεραπείας των αναιμιών. Τα επίπεδά της στο πλάσμα ρυθμίζονται από τη διαθεσιμότητα σιδήρου. Ο σίδηρος που απορροφάται από το έντερο ή προέρχεται από αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης δεσμεύεται από τη τρανσφερρίνη και μεταφέρεται κυρίως στο ήπαρ, όπου ενσωματώνεται σε φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη. Η λακτοφερρίνη, η οποία απελευθερώνεται από κοκκία των ουδετεροφίλων προάγει την προσκόλληση ουδετεροφίλων στο ενδοθηλιακό τοίχωμα, επιτείνοντας τη φλεγμονώδη απόκριση. Έχει βακτηριοκτόνες ιδιότητες και μπορεί κι αυτή να προκαλέσει αντίδραση Fenton.

Η απτοσφαιρίνη είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος, η οποία ανήκει στις α-σφαιρίνες. Δεσμεύει με μεγάλη συγγένεια ελεύθερη αιμοσφαιρίνη προερχόμενη από τη λύση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το σύμπλοκο απτοσφαιρίνη – αιμοσφαιρίνη φαγοκυτταρώνεται πολύ γρήγορα από τα μονοκύτταρα. Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της αιμολυτικής αναιμίας, μιας και ασθενείς με ενδαγγειακή ή εξωαγγειακή αιμόλυση έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα απτοσφαιρίνης. Δεσμεύοντας την αιμοσφαιρίνη και κατ' επέκταση το σίδηρο, εμποδίζει τη χρήση του τελευταίου από βακτήρια που επωφελούνται της αιμόλυσης. Περιλαμβάνεται στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και η φερριτίνη, η οποία αυξάνεται στην οξεία φάση της φλεγμονής. Η φερριτίνη αποτελεί την κύρια αποθήκη σιδήρου. Ανευρίσκεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η φερριτίνη ορού είναι εξαιρετικός δείκτης των διαθέσιμων ποσοτήτων αποθηκευμένου σιδήρου, μιας και συσχετίζεται άμεσα με τις αποθήκες σιδήρου. Σε περίπτωση που συνυπάρχει αναιμία και οξεία φλεγμονή, είναι δυνατό η αύξηση της φερριτίνης, ως πρωτεΐνης οξείας φάσης, να επισκιάσει τις πραγματικά χαμηλές τιμές, λόγω έλλειψης σιδήρου. Οι φυσιολογικές τιμές της αυξάνονται προϊούσης της ηλικίας.

Βλάβες στους ιστούς μπορεί να προκαλέσουν και πρωτεάσες από τα ουδετερόφιλα, όπως η ελαστάση, η οποία αποδομεί της μεταλλοπρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας. Σε αντίρροπηση της δράσης αυτών των πρωτεασών, υπάρχουν ειδικά ενδογενή αντιπρωτεασικά ενζυμικά συστήματα, όπως η α1-αντιθρυψίνη και η α2-μακροσφαιρίνη, οι οποίες και υπερπαραγονται επί τούτου. Η α1-αντιθρυψίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μέλος της οικογένειας των αναστολέων πρωτεάσης σερίνης (serin protease /inhibitor, serpin). Ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και συνιστά πάνω από το 90% του κλάσματος των αιμοσφαιρινών που απεικονίζονται στην ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού.

Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. Ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης σχετίζεται με ηπατική νόσο και πνευμονικό εμφύσημα. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και η α2-μακροσφαιρίνη. Είναι ένας από τους κυριότερους αναστολείς πρωτεϊνών του πλάσματος (ελαστάση, κολλαγενάση, μεταλλοπρωτεϊνάση). Λόγω του μεγάλου μοριακού της βάρους ανευρίσκεται μόνο στον ενδαγγειακό χώρο. Χρησιμοποιείται στη διάγνωση του νεφρωσικού συνδρόμου και στην εκτίμηση της παγκρεατίτιδας [260-265].

Υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι το φλεγμονώδες υπόβαθρο της ψωρίασης είναι υπεύθυνο για ανεβασμένες τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης(CRP), του ινωδογόνου, καθώς και του συμπληρώματος C3, C4. Επιπλέον, όπως είναι αναμενόμενο από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου, παρατηρείται αύξηση σε πληθώρα κυτταροκινών και ειδικότερα στον παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α, στην ιντερφερόνη-α και -γ, στις Ιντερλευκίνες -2, -6, -8, -12, -15, -17, -22, -23. Αντιθέτως, παρατηρείται μείωση στις Ιντερλευκίνες -1, -4, -5, -10. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε ψωριασικές πλάκες έχουν δείξει υπερπλασία των δερματικών νευρικών απολήξεων, αυξημένη συγκέντρωση νευροπεπτιδίων, όπως της ουσίας P (substance P), του αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου - vasoactive intestinal peptide (VIP), του προϊόντος του γονιδίου πρωτεΐνης - protein gene product 9,5, του πεπτιδίου σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης - calcitonin gene-related peptide (CGRP) και του αυξητικού παράγοντα των νεύρων (nerve growth factor, NGF). Τα κερατινόκυτταρα από περιοχές βλάβης, αλλά και από φαινομενικά υγιείς περιοχές ψωριασικών ασθενών, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα NGF συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα σωματοστατίνης βρέθηκαν μειωμένα [265-269].

4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι η πιο κοινή μορφή ψωριασικής νόσου, και είναι μια χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας [270]. Γενικά χαρακτηρίζεται από συμμετρικές, σαφώς αφοριζόμενες ερυθρές πλάκες που καλύπτονται από αργυρόχροα, παχιά λέπια. Εμφανίζει εξάρσεις και υφέσεις, καθώς και ποικιλία μορφών [271]. Εκτός του δέρματος, μπορεί να προσβάλλει τις αρθρώσεις και τα νύχια [272]. Προσβάλλει περίπου το 2% του πληθυσμού, με ίση συχνότητα και στα δύο φύλα. Αν και η ψωρίαση σπανίως είναι θανατηφόρος, η επίδρασή της στην ποιότητα ζωής των ασθενών θεωρείται συγκρίσιμη με εκείνη της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, του σακχαρώδους διαβήτη και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας [273]. Η αιτιολογία της νόσου θεωρείται πολυπαραγοντική. Είναι σίγουρο ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση, με ασαφές μέχρι στιγμής μοντέλο κληρονομικότητας. Κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (λοιμώξεις,

φάρμακα, τραύμα κλπ) έχουν, επίσης, ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ή επιδείνωση της νόσου [274].

Η νόσος χαρακτηρίζεται από υπερπολλαπλασιασμό και διαταραχή στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας. Στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης εμπλέκεται το κυτταρικό σκέλος της ανοσολογικής απάντησης, με τα Τ-λεμφοκύτταρα να κρατούν κυρίαρχο ρόλο. Στη διαδικασία συμμετέχουν, επίσης, τα δενδριτικά κύτταρα και τα πολυμορφοπύρρηνα. Ο συντονισμός επιτυγχάνεται με μια πλειάδα κυτοκινών και χημειοκινών [274]. Μολονότι κάποια κομμάτια του πολύπλοκου αυτού μηχανισμού έχουν φωτιστεί, πολλά ακόμα μένουν αδιευκρίνιστα, όπως για παράδειγμα ποιο είναι το πρωταρχικό ανοσολογικό «ερέθισμα» που ενεργοποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση του ψωριασικού φαινοτύπου. Στα πλαίσια της φλεγμονώδους αντίδρασης, ο οργανισμός κινητοποιεί πληθώρα κυτταροκινών, όπως ιντερλευκίνη (interleukin) IL -2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-24, interferon- γ και TNF- α . Μέσω αυτών, τα ανοσοποιητικά κύτταρα συντονίζονται και ενεργοποιούνται, ώστε να ξεδιπλωθεί πλήρως η φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού [275].

Η ψωρίαση, ως φλεγμονώδης εξεργασία με δερματική, αλλά ενίοτε και συστηματική εντόπιση, είναι αναμενόμενο να επηρεάζει όλες τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες του ορού.

Η αξιολόγηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών του ορού και η φλεγμονώδης αντίδραση του δέρματος αποτελούν παράγοντες παρακολούθησης της βαρύτητας και ανταπόκρισης στη θεραπεία ψωριασικών ασθενών και είναι ένα αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η θεραπεία σοβαρών ψωριασικών πλακών μπορεί να περιλαμβάνει βιολογικούς παράγοντες που εμποδίζουν τη δράση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)- α , όπως το Etanercept και το Infliximab [271, 276-279]. Το Etanercept, είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης, ανασυνδεδεμένου ανθρώπινου DNA και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF)- α , ο οποίος προσδένεται με την ελεύθερη TNF- α πρωτεΐνη (280, 281). Το infliximab είναι μονοκλωνικό αντι-TNF- α αντίσωμα που μπορεί να συνδέεται τόσο με διαλυτό, όσο και με δεσμευμένο σε μεμβράνη TNF- α και ουσιαστικά εξουδετερώνει τη δράση του [282]. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων, ως αναστολείς του TNF- α παράγοντα στην ψωρίαση δεν είναι ακόμη σαφής. Ωστόσο, η χορήγηση του Etanercept και του Infliximab έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει τη δράση πολλών προ-φλεγμονωδών μονοπατιών ενεργοποίησης στις ψωριασικές πλάκες [283, 284]. Η αποτελεσματικότητα της βιολογικής θεραπείας με αντι-TNF- α υποστηρίζει ένα ρόλο της πρωτογενούς - έμφυτης ανοσίας στην παθογένεση της ψωρίασης.

Έχει αποδειχθεί ότι οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) είναι βασικά στοιχεία του πρωτογενούς-έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος [285, 286]. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί περίπου 10 διαφορετικοί τύποι υποδοχέων TLR σε ανθρώπους και καθένας από

αυτούς ενεργοποιείται από ένα διαφορετικό μικροβιακό παράγοντα, παρόλο που όλοι τους προκαλούν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, όπως ο TNF-α, μέσω πυρηνικού παράγοντα NF-κB, αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του MyD88-εξαρτώμενου μονοπατιού [285]. Ο υποδοχέας TLR-2 είναι ένας τύπος TLR που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κερατινοκύτταρα, στα Langerhans και τα μαστοκύτταρα σε ψωριασικές πλάκες [87, 286, 91] και ενεργοποιείται από διάφορα αντιγόνα μικροοργανισμών [92, 94, 95, 96] ή ενδογενών πρωτεϊνών θερμικού σοκ που υπάρχουν σε θέσεις τραυματισμένου ιστού ή σε ιστική φλεγμονή [97]. Ο υποδοχέας TLR-9 είναι ένας άλλος τύπος TLR που έχει παρατηρηθεί ότι είναι αυξημένος στα κερατινοκύτταρα των ψωριασικών δερματικών βλαβών [98] και ενεργοποιείται από μη μεθυλιωμένα CpG δινουκλεοτίδια σε αλληλουχίες DNA που υπάρχουν στο βακτηριακό DNA και στους ιούς [92].

Η ιντερλευκίνη-33 (IL-33) είναι μέλος της υπεροικογένειας ιντερλευκίνης-1 (IL-1)/ Toll-like-υποδοχέων (TLR), έχει αναγνωριστεί ως προ-φλεγμονώδης μόριο που εκφράζεται κυρίως στον πυρήνα των κυττάρων με λειτουργία στην πρωτογενή-έμφυτη ανοσία ως φυσικός φραγμός, όπως τα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα [62, 70]. Αυτά τα κύτταρα μοιράζονται ένα κοινό ενδοκυτταρικό άκρο (TIR domain) που μπορεί, μέσω του MyD88, να ενεργοποιήσει το σηματοδοτικό μονοπάτι, προκαλώντας τη μετατόπιση του παράγοντα NF-κB [62]. Η ιντερλευκίνη IL-33 έχει βρεθεί ότι εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα στο προσβεβλημένο ψωριασικό δέρμα, σε σύγκριση με το υγιές δέρμα, και έχει επίσης προταθεί ως ένας νέος δείκτης για την ψωρίαση, σε σχέση με άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές του δέρματος [287, 288, 71, 68]. Σε μια πρόσφατη μελέτη [287], παρουσιάστηκε ότι, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως οι TNF-α, επάγουν την έκκριση της IL-33 από αθανатоποιημένα κερατινοκύτταρα [70] και υποστήριξαν την υπόθεση ότι, η IL-33 παίζει σημαντικό ρόλο στην επίδραση της αντι-TNF θεραπείας στο ψωριασικό δέρμα [287, 59].

4.2. ΣΚΟΠΟΣ

Στην παρούσα μελέτη, ο στόχος ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της θεραπείας με τους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF)-α, Etanercept ή Infliximab, τόσο στην έκφραση των μεταγραφικών επιπέδων, της προ-φλεγμονώδης Ιντερλευκίνης 33 (IL-33), όσο και υποδοχέων τύπου Toll Like Receptor-2 και -9 (TLR-2 και TLR-9) σε ασθενείς με ψωριασικές πλάκες. Για το σκοπό αυτής της μελέτης, τα επίπεδα mRNA, των γονιδίων IL-33, TLR-2 και TLR-9, προσδιορίστηκαν με αντίστροφη μεταγραφική-ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (qPCR), σε δείγματα ασθενών - βιοψίες που συλλέχτηκαν από τις ψωριασικές πλάκες των ασθενών πριν την έναρξη και μετά το τέλος της τρίμηνης θεραπείας (12 εβδομάδων) με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF)-α, Etanercept και Infliximab [289].

4.3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.3.1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Η συλλογή κλινικών δειγμάτων για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής έγινε κατά το χρονικό διάστημα 2007-2010 από τους ασθενείς των τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, (Διευθύντρια: Αναπλ. Καθηγήτρια Α. Ρουσσάκη-Σούλτσε). Το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας διατριβής εγκρίθηκε αρμοδίως από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου:

Αρ. Πρωτ. Αίτησης της Διδακτορικής Διατριβής : 1016/04.04.2007 και ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ : 5^η/11.07.2007 ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

Αρ. Πρωτ. 1^{ης} Έκθεσης Προόδου της Διδακτορικής Διατριβής : 3939/25.7.2008

Αρ. Πρωτ. 2^{ης} Έκθεσης Προόδου της Διδακτορικής Διατριβής : 3623/23.7.2009

Αρ. Πρωτ. 3^{ης} Έκθεσης Προόδου της Διδακτορικής Διατριβής : 305/22.1.2014

Στην συνέχεια κατατέθηκαν και οι επόμενες εκθέσεις της Διδακτορικής Διατριβής (4^η, 5^η, 6^η, 7^η, 8^η, 9^η, 10^η και 11^η) για τα Ακαδημαϊκά έτη από το 2014 έως και 2022.

Υποψήφιοι για συμμετοχή στη μελέτη ήταν ενήλικες ασθενείς με διάγνωση ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έναρξη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα. Στους ασθενείς αυτούς γινόταν λήψη ιστορικού, λεπτομερής κλινική εξέταση που περιλάμβανε και βαθμολογία του δείκτη PASI (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης), λήψη αίματος και ούρων, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία Mantoux. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλάμβανε: γενική αίματος, γενική ούρων, σάκχαρο ορού νηστείας, έλεγχο ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, γ-GT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη ολική, -άμεση, -έμμεση, λευκώματα, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, έλεγχο νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες) και test κύησης στα ούρα για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ασθενείς που περνούσαν επιτυχώς τον προθεραπευτικό έλεγχο και επίσης εκπλήρωναν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, μπορούσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Η συμμετοχή τους στη μελέτη είχε ως προϋπόθεση την έγγραφη ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους μετά από λεπτομερή ενημέρωση.

Οι δεκατρείς ασθενείς έλαβαν etanercept 50 mg υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα και οι τέσσερις ασθενείς έλαβαν Infliximab, με δοσολογικό σχήμα 5mg/kg σε χρονικό διάστημα 2-3 ωρών, σε νοσοκομειακό περιβάλλον (Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας) τις εβδομάδες 0, 2, 6 και κατόπιν κάθε 8 εβδομάδες. Πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά και μετά από την παρέλευση 12 εβδομάδων, πραγματοποιούνταν λήψη αίματος, βιοψία ψωριασικού δέρματος και πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, καθώς και προσδιορισμός του δείκτη PASI score. Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση καθ' όλη τη

διάρκεια της θεραπείας τους, με μηνιαίες επισκέψεις στα Εξωτερικά Ιατρεία της Κλινικής ή και εκτάκτως, αν αυτό κρινόταν αναγκαίο.

Χρησιμοποιήσαμε τυποποιημένες φόρμες παρακολούθησης των ασθενών, οι οποίες παρατίθενται στο Παράρτημα της παρούσας διδακτορικής διατριβής (ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ Δ.Δ., PASI SCORE- Βαθμολόγηση Έκτασης Δερματικής Βλάβης και ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ Δ.Δ.).

4.3.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Τα κριτήρια ένταξης για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν στην ουσία οι προϋποθέσεις για την έναρξη βιολογικής θεραπείας ενός ασθενούς με ψωρίαση κατά πλάκας. Ειδικότερα, τα κριτήρια ένταξης για την παρούσα μελέτη ήταν:

- Ηλικία άνω των 18 ετών

- Ενεργός, αλλά κλινικά σταθερή ψωρίαση κατά πλάκας, με PASI >10 και BSA >10%

- Αντένδειξη ή έλλειψη ανταπόκρισης ή εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από κλασική συστηματική θεραπεία (φωτοθεραπεία, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ασιτρετίνη)

- Φυσιολογικός εργαστηριακός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας

- Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος

- Φυματινοαντίδραση Mantoux < 5 mm

- Οι ασθενείς έπρεπε να είναι εκτός αγωγής (φωτοθεραπείας, τοπικής ή συστηματικής αγωγής, με εξαίρεση τα μαλακτικά) για τουλάχιστον ένα (1) μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας με etanercept και Infliximab.

Παρομοίως, τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη ήταν οι αντενδείξεις χορήγησης βιολογικής θεραπείας, με μια σημαντική προσθήκη της εξαίρεσης των ασθενών που παρουσίαζαν συμπτώματα ή σημεία ψωριασικής αρθρίτιδας. Ειδικότερα, τα κριτήρια αποκλεισμού για την παρούσα μελέτη ήταν:

- Κλινική εικόνα σταγονοειδούς, φλυκταινώδους ή ερυθροδερμικής ψωρίασης

- Συμπτώματα ή σημεία ψωριασικής αρθρίτιδας, όπως αρθραλγίες, παραμορφώσεις αρθρώσεων κλπ.

- Κλινικές ενδείξεις σοβαρής χρόνιας ή υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βακτηριδιακής ή ιογενούς)

- Κλινικές ενδείξεις ή ιστορικό χρόνιων φλεγμονωδών εξεργασιών (πχ ελκώδης κολίτις, νόσος Crohn, ρευματοειδής αρθρίτιδα)

- Κλινικές ενδείξεις φυματίωσης ή ενεργός φυματίωση στο εγγύς περιβάλλον

- Πρόσφατος εμβολιασμός (εντός του τελευταίου μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας) με ζώντα παράγοντα (πχ BCG, MMR κλπ)

-Φορία ηπατίτιδας B, C, HIV

-Ατομικό ιστορικό νεοπλασματικής νόσου την τελευταία πενταετία (εξαιρείται μονήρες επιθηλίωμα του δέρματος), σκλήρυνσης κατά πλάκας ή οπτικής νευρίτιδας, καρδιακής ανεπάρκειας (στάδια NYHA III και IV), στεφανιαίας νόσου, σοβαρής ηπατικής ή νεφρικής διαταραχής, αυτοάνοσων νοσημάτων και ανοσοανεπάρκειας

-Μείζων πρόσφατος τραυματισμός (εντός του τελευταίου τριμήνου), για τον οποίο χρειάστηκε νοσηλεία ή χειρουργική επέμβαση

-Προηγούμενη χορήγηση άλλου βιολογικού παράγοντα

-Κύηση και γαλουχία

-Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (μέγιστη ημερήσια κατανάλωση: 2 μονάδες για τις γυναίκες και 3 μονάδες για τους άνδρες) ή χρήση ψυχοτρόπων ουσιών

-Συστηματική κατανάλωση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (>2 φορές εβδομαδιαίως) για οποιοδήποτε λόγο [290].

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Δεκαεπτά ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 46.4 ± 9.6 χρονών, δεκατρείς άνδρες (13) και τέσσερις γυναίκες (4) με μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση προσήλθαν στα τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και συμπεριλήφθηκαν σε μια ανοικτή δοκιμή-μελέτη. Η βιοψία δέρματος επιβεβαίωσε την διάγνωση της ψωρίασης κατά πλάκας σ' αυτούς τους ασθενείς. Οι δεκατρείς από τους ασθενείς - έντεκα άνδρες (11) και δύο γυναίκες (2) με μέσο όρο ηλικίας 48.5 χρονών έλαβαν θεραπεία για τρεις μήνες με Etanercept και οι υπόλοιποι τέσσερις - δυο άνδρες (2) και δύο γυναίκες (2) έλαβαν θεραπεία για τρεις μήνες με Infliximab.

Η έκταση της ψωρίασης (PASI - βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης), υπολογίστηκε πριν την θεραπεία (PASI-1=10-45.5, με μέσο όρο 20.3) και μετά την τρίμηνη θεραπεία με (PASI-2=1.2-20.4 , με μέσο όρο 5.2), [290].

ΣΥΛΛΟΓΗ ΙΣΤΩΝ

Οι βιοψίες δέρματος (έξι χιλιοστών) συλλέχθηκαν από τις ψωριασικές πλάκες των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας (Baseline, B) και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας - τρίμηνης θεραπείας (Post treatment, P). Οι βιοψίες ελήφθησαν με τοπική θεραπεία με 1% λιδοκαΐνη από μια ψωριασική πλάκα του κάθε ασθενούς. Οι βιοψίες δέρματος αμέσως ετέθησαν στους -80°C , όπου κρυοσυντηρήθηκαν και διατηρήθηκαν μέχρι την μοριακή ανάλυση. Μέρος της βιοψίας χρησιμοποιήθηκε για ιστολογική ανάλυση. Η μελέτη της παρούσας διατριβής εγκρίθηκε αρμοδίως από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις Δηλώσεις του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν εγγράφως την συγκατάθεση τους μετά από λεπτομερή ενημέρωση.

ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ

Η ολική απομόνωση RNA από τις βιοψίες δέρματος έγινε με RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit (Qiagen) και ακολούθησε σύνθεση cDNA με Quanti Fast Reverse Transcription kit (Qiagen, Inc.), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η ποσοτική ανάλυση PCR (qPCR) της IL-33, TLR-2 και TLR-9 mRNAs, πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ειδικούς εκκινιτές-primers και probes διπλής σήμανσης της QuantiFast® Probe assay (Qiagen, Inc.), για χρήση με το σύστημα Rotor-Gene 6.1 (Qiagen, Inc.) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα στάδια της αντίδρασης PCR που ακολουθήθηκαν έχουν ως εξής : αρχική θέρμανση στους 95°C για 5min, και στη συνέχεια 40 κύκλοι αποδιάταξης με θέρμανση στους 95°C για 10sec, υβριδισμός εκκινιτών με μείωση της θερμοκρασίας στους 55°C για 15sec και τελικά, επιμήκυνση για τη σύνθεση της νέας αλυσίδας με άνοδο της θερμοκρασίας στους 72°C για 15sec. Ως γονίδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το porphobilinogen deaminase (PBGD), όπως περιεγράφηκε προηγουμένως [291]. Επιπροσθέτως, η έκφραση του mRNA για κάθε στόχο-γονίδιο της IL-33, και των TLR-2 και TLR-9 εκφράστηκαν ως αναλογία P/B mRNA (αναλογική έκφραση).

4.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η δοκιμή Wilcoxon signed-rank test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των αλλαγών στις τιμές των IL-33, TLR-2 και TLR-9 mRNA, καθώς και σε τιμές PASI (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης), μεταξύ B και P, οι οποίες είχαν διαστρεβλωμένες κατανομές (οι τιμές P αναφέρθηκαν για one-tailed test). Οι συντελεστές Pearson υπολογίστηκαν για να διερευνηθούν οι συσχετισμοί μεταξύ της έκφρασης των IL-33/TLR-2/TLR-9 ή μεταξύ της έκφρασης των προ-φλεγμονωδών μορίων και των τιμών PASI (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης). Η ανάλυση διακύμανσης χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθούν οι μεταβολές στην τιμή PASI σύμφωνα με τη σχετική έκφραση των IL-33, TLR-2 και TLR-9. Όλες οι τιμές P αναφέρθηκαν για τη δοκιμασία two-tailed test. Η στατιστική σημασία καθορίστηκε σε 0,05 και πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις χρησιμοποιώντας το λογισμικό GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

4.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

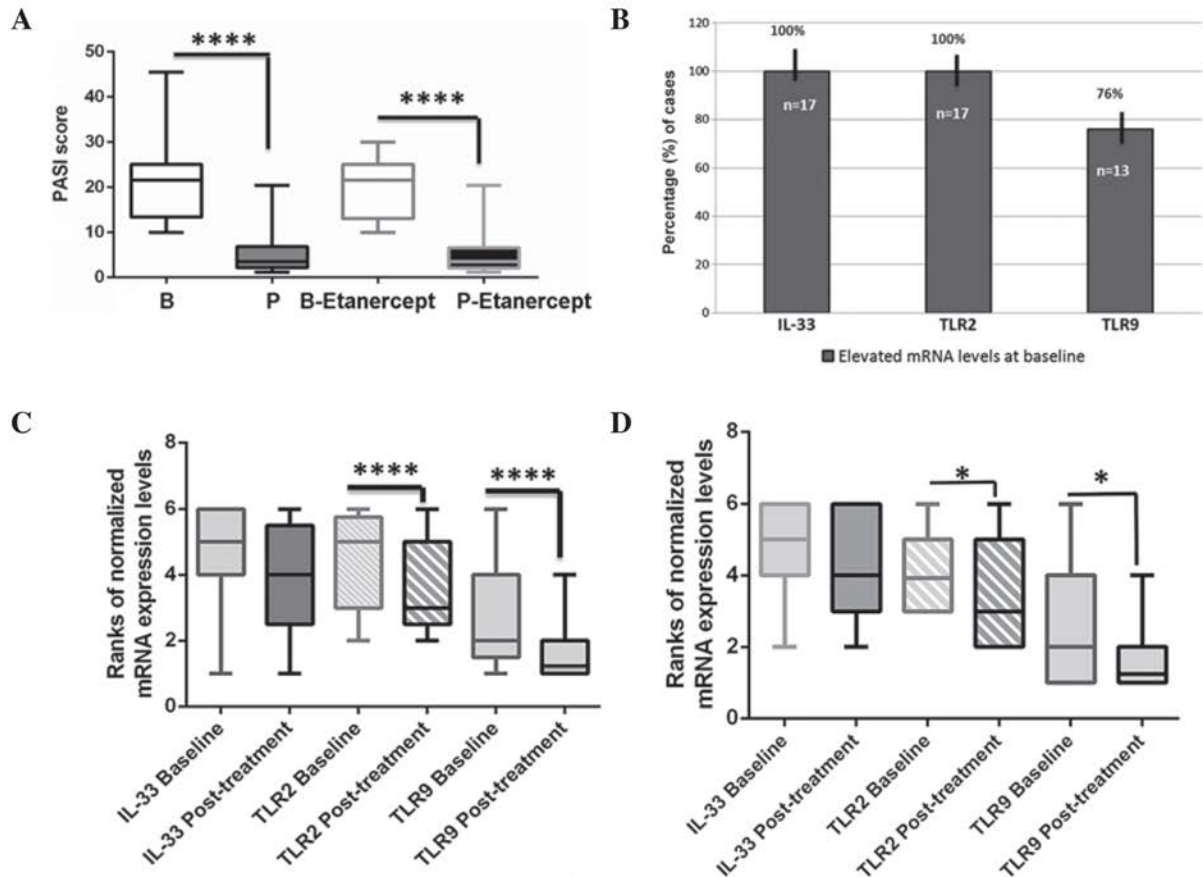
Σε όλους τους ασθενείς, το PASI score (βαθμολόγηση έκτασης δερματικής βλάβης)

μειώθηκε με την τρίμηνη θεραπεία. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος $\pm$ της τυπικής απόκλισης του PASI score μειώθηκε από 21.2 ± 8.8 πριν τη χορήγηση θεραπείας (B), σε 5.0 ± 4.8 μετά την χορήγηση της τρίμηνης θεραπείας (P) (Δ PASI- Μεταβολή της βαθμολόγησης της έκτασης της δερματικής βλάβης) = 16.2 , $P < 0,0001$; Εικ. 1A). Στους ασθενείς που έλαβαν Etanercept, ο μέσος όρος $\pm$ της τυπικής απόκλισης του PASI score (της βαθμολόγησης της έκτασης της δερματικής βλάβης) μειώθηκε σημαντικά από 20.3 ± 6.7 πριν τη χορήγηση θεραπείας (B), σε 5.2 ± 5.3 μετά τη χορήγηση της τρίμηνης θεραπείας (P) (Δ PASI= 15.1 , $P < 0,0001$; έλεγχος προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon; Εικ. 1A).

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ TNF- α ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ IL-33, TLR-2 και TLR-9 ΣΕ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΤΙΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΕΣ ΠΛΑΚΕΣ

Για να ερευνήσουμε την επίδραση των αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF- α , του Etanercept και του Infliximab στην έκφραση των προφλεγμονωδών μορίων στην κατά πλάκας ψωρίαση, τα μεταγραφικά επίπεδα των IL-33, TLR-2 και TLR-9 αξιολογήθηκαν στις ψωριασικές πλάκες πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία. Η ποσοτική έκφραση των IL-33, TLR-2 και TLR-9 έδειξε ότι πριν τη χορήγηση θεραπείας στο σημείο B, τα mRNA επίπεδα των IL-33 και TLR-2 ήταν αυξημένα σε όλες τις ψωριασικές πλάκες, ενώ των TLR-9 ήταν αυξημένα σε ποσοστό της πλειοψηφίας των 76% των περιπτώσεων (Εικ. 1B). Μετά την χορήγηση της τρίμηνης θεραπείας στο σημείο P, τα μεταγραφικά επίπεδα των TLR-2 και TLR-9 ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτών πριν την χορήγηση θεραπείας στο σημείο B ($P < 0,0001$; έλεγχος προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon), ενώ τα επίπεδα mRNA της IL-33 μειώθηκαν, όχι όμως σημαντικά (Εικ. 1C). Η ομάδα με το Etanercept επηρεάστηκε πιο πολύ. Η ανάλυση των t-test έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων mRNA των TLR-2 και TLR-9 στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας στο σημείο P με Etanercept σε σχέση με αυτών πριν τη χορήγηση θεραπείας στο σημείο B ($P = 0.017$ και $P = 0.0239$, αντιστοίχως, Εικ. 1D), ιδιαίτερα στους άνδρες ($P = 0.0210$ και $P = 0.0415$, αντιστοίχως).

4.5.1. Πίνακες και γραφήματα



Οι μεταγραφικές μεταβολές των προ-φλεγμονωδών μορίων IL-33, TLR-2 και TLR-9 και οι αλλαγές στις τιμές PASI (βαθμολόγησης έκτασης δερματικής βλάβης) των ψωριασικών πλακών πριν από την έναρξη της θεραπείας (baseline, B) και στο τέλος (μετά την τρίμηνη θεραπεία, P) με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α.

Στο γράφημα (1A), παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών PASI (βαθμολόγησης έκτασης δερματικής βλάβης) μετά την τρίμηνη θεραπεία έναντι των τιμών προ θεραπείας σε αλλοιώσεις του ψωριασικού δέρματος που αντιμετωπίστηκαν με αναστολείς του TNF-α και ιδιαίτερα με το Etanercept (Wilcoxon matched-pairs signed rank test; one-tailed).

Στο γράφημα (1B) παρατηρούνται τα ποσοστά κατά πλάκας ψωριασικών περιπτώσεων (%) που παρουσιάζουν αυξημένα mRNA επίπεδα (target/hPBGD ≥ 1) IL-33, TLR-2 και TLR-9 στο προ θεραπείας ψωριασικό δέρμα.

Διαφορές παρατηρούνται στα επίπεδα έκφρασης των IL-33, TLR-2 και TLR-9 mRNA μετά την τρίμηνη θεραπεία έναντι της προ θεραπείας στο γράφημα (1C) με ολόκληρη την ομάδα θεραπείας και στο γράφημα (1D) σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν Etanercept (Wilcoxon matched - pairs signed rank test; one-tailed).

Γραφήματα δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Graph Pad Prism 6. Τα πλαίσια - boxplots αντιπροσωπεύουν τις μεσαίες τάξεις των mRNA που αξιολογήθηκαν με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Η ανώτερη γραμμή υποδεικνύει την υψηλότερη τιμή, η κατώτερη γραμμή την χαμηλότερη τιμή και η μεσαία γραμμή τη μέση τιμή των φυσιολογικών ποσοτήτων κάθε μεταβλητής. * $P < 0,01$; **** $P < 0,0001$. IL, interleukin; TLR, Toll-like receptor; PASI, psoriasis area severity index; TNF, tumor necrosis factor; hPBGD, human porphobilinogen deaminase.

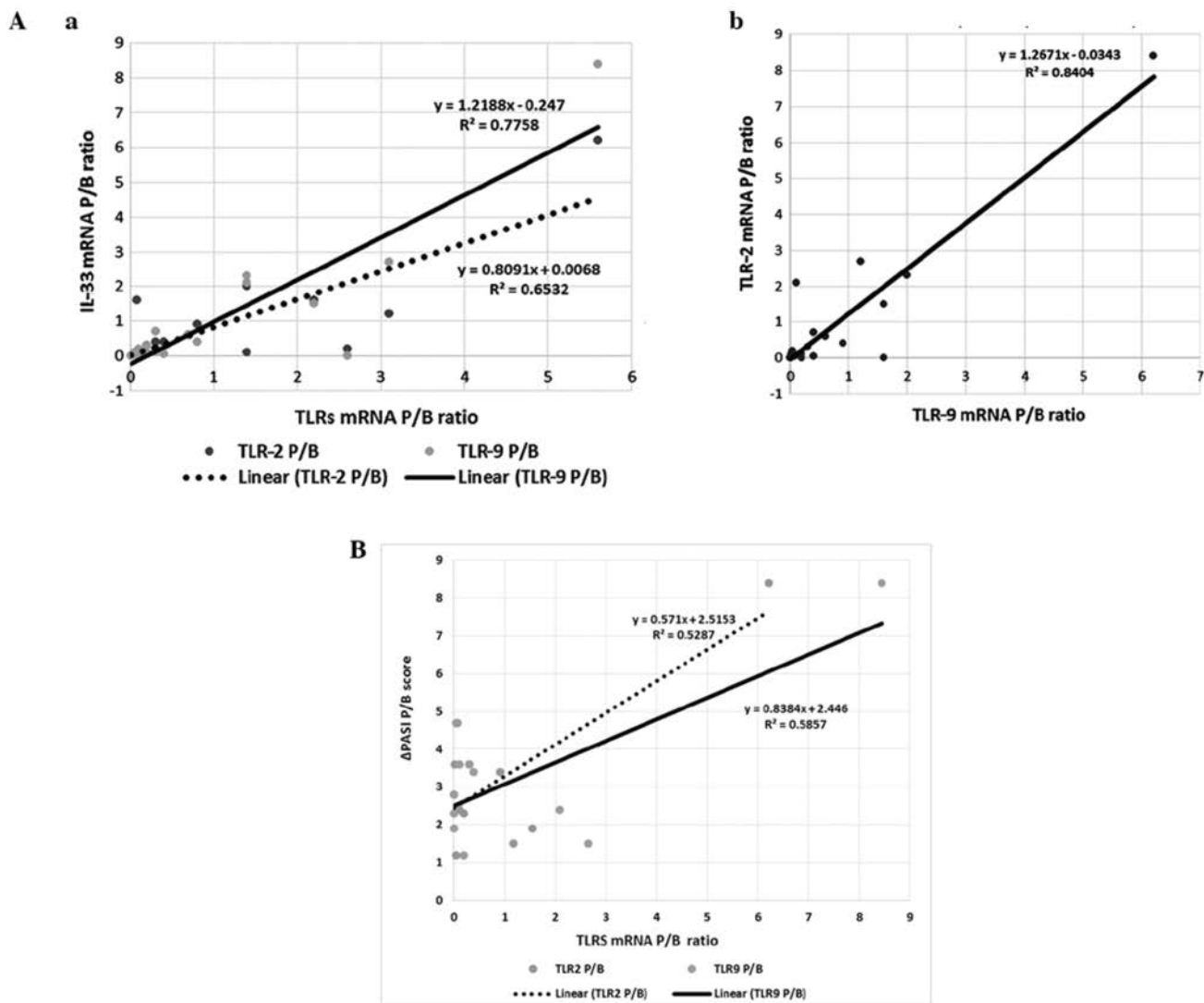
ΤΑ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ IL-33, TLR-2 και TLR-9 ΔΕΙΧΝΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΚΑΤΑ PEARSON ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Σημαντική, κατά Pearson γραμμική συσχέτιση, παρατηρήθηκε ανάμεσα στα μεταγραφικά επίπεδα των IL-33 και TLR-2 πριν τη χορήγηση θεραπείας στο σημείο B και μετά την χορήγηση της τρίμηνης θεραπείας στο σημείο P ($r=0.914635$ και $r=0.782228$, αντιστοίχως, $P < 0.0001$). Επίσης, σημαντική θετική συσχέτιση σημειώθηκε μεταξύ του σημείου B (πριν της χορήγησης θεραπείας), ανάμεσα στην IL-33 και TLR-9, καθώς και ανάμεσα στους υποδοχείς TLR-2 και TLR-9 ($r=0.914635$ και $r=0.763433$, αντιστοίχως, $P < 0.0001$), οι οποίοι ήταν λιγότερο ισχυροί στο τέλος της τρίμηνης anti-TNF- α θεραπείας ($r=0.534675$ και $r=0.668582$, αντιστοίχως, $P < 0.05$).

Επιπροσθέτως, ισχυρή κατά Pearson γραμμική συσχέτιση, παρατηρήθηκε μεταξύ των σχετικών αναλογιών πριν και μετά της τρίμηνης θεραπείας P/B επιπέδων έκφρασης mRNA της IL-33 και TLR-2, IL-33 και TLR-9 ή μεταξύ των TLR-2 και TLR-9 ($r=0.804390$, $r=0.876705$ και $r=0.916274$, αντιστοίχως, $P < 0.0001$), συγκεκριμένα στους άντρες - ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Etanercept ($r=0.803771$, $r=0.886865$ και $r=0.92$, αντιστοίχως, $P < 0.0003$).

ΤΟ ΔΡΑΣΙ SCORES ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΚΑΤΑ PEARSON ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ mRNA ΤΩΝ TLR-2 ΚΑΙ TLR-9

Η ανάλυση της συσχέτισης κατά Pearson, έδειξε σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στο PASI score (ΔPASI- Μεταβολή της βαθμολόγησης της έκτασης της δερματικής βλάβης) και σχετικών αναλογιών πριν και μετά της τρίμηνης θεραπείας P/B επιπέδων έκφρασης mRNA των TLR-2 και TLR-9 στις ψωριασικές πλάκες των ανδρών που τους χορηγήθηκε θεραπεία με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α ($r=0.556958$ και $r=0.555675$, $P<0.05$ αντιστοίχως), ιδιαίτερα στην ομάδα που έλαβε Etanercept ($r=0.764774$ και $r=0.725006$, αντιστοίχως, $P<0.0001$, fig 2B). Καμία σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ του ΔPASI – της μεταβολής της βαθμολόγησης της έκτασης της δερματικής βλάβης και της αλλαγής της έκφρασης του mRNA της IL-33 στην ομάδα του Etanercept κατά την Pearson ανάλυση.



Οι συσχετίσεις μεταξύ μεταβολών mRNA [αναλογίες μετά την θεραπεία (P) / γραμμής βάσης προ θεραπείας (B)] και των αλλαγών των προ-φλεγμονωδών μορίων των IL-33, TLR-2 και TLR-9 και / ή στις τιμές PASI (ΔPASI- Μεταβολή της βαθμολόγησης της έκτασης της δερματικής βλάβης) υπό της anti-TNF-α θεραπείας των ψωριασικών πλακών. (A) Ο συντελεστής προσδιορισμού γραμμικής παλινδρόμησης (R²) προσδιορίζεται από την ανάλυση συσχέτισης Pearson των μεταβολών προ και μετά της τρίμηνης θεραπείας P / B mRNA μεταξύ (α) IL-33 και TLR-2 ($r=0.8082$) ή TLR-9 ($r=0.8808$), και (b) TLR-2 and TLR-9 ($r=0.916713$) ($P<0.0001$, two-tailed) σε ψωριασικές πλάκες, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α (Etanercept ή Infliximab). (B) Ο συντελεστής προσδιορισμού γραμμικής παλινδρόμησης (R²) προσδιορίστηκε με την ανάλυση συσχέτισης Pearson μεταξύ των μεταβολών των τιμών της μεταβολής της βαθμολόγησης της έκτασης της δερματικής βλάβης ΔPASI και των σχετικών αναλογιών της έκφρασης mRNA προ και μετά της τρίμηνης θεραπείας (P / B) των προ-φλεγμονωδών μορίων TLR-2 ($r = 0.76528$) και TLR-9 ($r = 0.72714$), σε ψωριασικές πλάκες ανδρών - ασθενών μετά από τρίμηνη θεραπεία με Etanercept ($P < 0,05$, two-tailed).

4.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παρόντα ευρήματα παρέχουν σημαντικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της anti-TNF-α θεραπείας σε ασθενείς με ψωρίαση, μειώνοντας την φυσική ανοσολογική αντίδραση, υποδεικνύοντας ότι οι προ-φλεγμονώδεις παράγοντες TLR-2, TLR-9 και IL-33 παίζουν σημαντικό ρόλο στο παθογόνο μηχανισμό της ψωριασικής πλάκας. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των πρωτογενών-φυσικών στοιχείων ανοσοαπόκρισης στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες [285, 92, 98, 62, 70, 288, 71, 292, 293, 294, 93, 60], αν και κάποιες από αυτές τις μελέτες έχουν αναφέρει αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με την έκφραση του TLR-9 υποδοχέα στην ψωρίαση [98, 294]. Η ενεργοποίηση των προ-φλεγμονώδων κυττοκίνων IL-33 και των υποδοχέων TLR-2 και TLR-9 στις ψωριασικές πλάκες μπορεί να είναι σημαντική, αφού αυτή η ενεργοποίηση τους έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB [285, 62, 295].

Τα παρόντα ευρήματα δείχνουν ότι η έκφραση των υποδοχέων TLR-2 και TLR-9, επηρεάστηκε περισσότερο από τη χορήγηση της anti-TNF-α θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ψωριασική φυσική ανοσοαπόκριση. Η προφλεγμονώδη κυττοκίνη IL-33 μπορεί να δράσει και ως προ-φλεγμονώδης, αλλά και ως αντί-φλεγμονώδης παράγοντας [296]. Πιστεύεται ότι, βιολογικά ενεργή η κυττοκίνη IL-33, εκκρίνεται κατά τη νέκρωση ως ένα ενδογενές «σήμα κινδύνου», και κατά την διαδικασία της απόπτωσης, η κυττοκίνη IL-33, τεμαχίζεται και απενεργοποιείται [276, 71]. Τα παρόντα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι, η προ-φλεγμονώδη δράση της κυττοκίνης IL-33 στο ψωριασικό δέρμα

μπορεί να παρεμποδιστεί με τους αναστολείς του TNF-α, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες [287, 61].

Στη παρούσα μελέτη, η αποτελεσματικότητα των αναστολέων του TNF-α, Etanercept και Infliximab στη θεραπεία των ψωριασικών πλακών, αλλά έχει και σαφώς καταδειχτεί, σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες [271-279]. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη, τον μικρό αριθμό των γυναικών-ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Infliximab, η παρούσα μελέτη αποκάλυψε αξιοσημείωτες παρατηρήσεις, όσον αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ των προ-φλεγμονωδών γονιδίων, της anti-TNF-α θεραπείας και του φύλου. Παρατηρήθηκε ότι, η χορήγηση είτε Etanercept, είτε Infliximab, παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα στην έκφραση των τριών πρωτογενών-φυσικών παραγόντων ανοσοαπόκρισης, IL-33, TLR-2, και TLR-9, στις ψωριασικές αλλοιώσεις του δέρματος. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται εδώ, δείχνουν ότι ο υποδοχέας TLR-2 και η προ-φλεγμονώδη κυττοκίνη IL-33, μπορεί και να μοιράζονται ένα κοινό μοτίβο διέγερσης στις ψωριασικές πλάκες, σύμφωνα με μια προηγούμενη μελέτη σε φλεγμονώδες δέρμα [61]. Οι άνδρες - ασθενείς, μπορεί να παρουσιάζουν ξεχωριστή βιολογική απόκριση στο Etanercept σε σύγκριση με τις γυναίκες - ασθενείς, κάτι που υποδηλώνει διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στις ψωριασικές πλάκες. Αυτό το συμπέρασμα είναι σύμφωνο με μια προηγούμενη μελέτη, η οποία πρότεινε ότι οι άνδρες εμφανίζουν πιο σοβαρή ψωρίαση, συγκριτικά με τις γυναίκες [297]. Επιπροσθέτως, οι υποδοχείς TLR-2 και TLR-9, ενδέχεται να εμπλέκονται ως δείκτες σοβαρών περιστατικών ψωρίασης, καθώς οι μεταβολές τους στην έκφραση του mRNA, έδειξαν σημαντική θετική συσχέτιση με το ΔPASI-2 σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν Etanercept.

4.7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα μεταγραφικά επίπεδα των τριών προ-φλεγμονωδών παραγόντων IL-33, TLR-2 και TLR-9, εξετάστηκαν πριν και μετά από τρίμηνη θεραπεία με anti-TNF-α σε ασθενείς με ψωριασικές πλάκες. Παρά τον μικρό αριθμό των περιπτώσεων μελέτης, τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων TNF-α, Etanercept ή Infliximab, στη μείωση της πρωτογενούς ανοσοαπόκρισης και καταδεικνύουν ότι οι προ-φλεγμονώδεις παράγοντες IL-33, TLR-2 και TLR-9 παίζουν σημαντικό ρόλο στη ψωριασική βιολογία. Ο αναστολέας Etanercept, τείνει να είναι περισσότερο αποτελεσματικός στην αναστολή της φυσικής ανοσοαπόκρισης στους άνδρες. Τα παρόντα ευρήματα χρήζουν περαιτέρω ερευνών, όσον αφορά τα φυσικά στοιχεία ανοσοαπόκρισης, ιδιαίτερα των υποδοχέων TLR-2 και TLR-9, υπό anti-TNF-α θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης, μιας πιο μεγαλύτερης ομάδας ασθενών, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο πιθανός μηχανισμός παθοφυσιολογίας των ψωριασικών πλακών και του μηχανισμού των anti-TNF-α θεραπειών, σχετικά με τη δράση και την αποτελεσματικότητά τους, καθώς και τη συσχέτιση με το φύλο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ και PASI SCORE - Βαθμολόγηση Έκτασης Δερματικής Βλάβης.

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

Α.Μ.:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ΨΩΡΙΑΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

ΑΡΧΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:

ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:

PASI=

0,1(ΕΡΥΘΗΜΑ ΚΕΦΑΛΗΣ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΕΦΑΛΗΣ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΚΕΦΑΛΗΣ)

ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ+

0,2(ΕΡΥΘΗΜΑ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ)

ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ +

0,3(ΕΡΥΘΗΜΑ ΚΟΡΜΟΥ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΟΡΜΟΥ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΚΟΡΜΟΥ)

ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΚΟΡΜΟΥ +

0,4(ΕΡΥΘΗΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΚΑΤΩ

ΑΚΡΩΝ) ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΕΚΤΑΣΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ	ΕΚΤΑΣΗ	ΕΡΥΘΗΜΑ Ή ΔΙΗΘΗΣΗ (ΠΑΧΟΣ ΠΛΑΚΑΣ) Ή ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ
0	0	ΚΑΘΟΛΟΥ
1	<10%	ΕΛΑΦΡΑ
2	11-30%	ΜΕΤΡΙΑ
3	31-50%	ΣΟΒΑΡΟ (ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ)
4	51-70%	ΑΣΥΝΗΘΙΣΤΑ ΣΟΒΑΡΟ (ΜΕΓΑΛΗ ΕΚΤΑΣΗ)
5	71-90%	
6	91-100%	

ΚΕΦΑΛΙ (Κ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ Χ ΕΚΤΑΣΗ	
Χ 0,1 (ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ)	(Κ)

ΚΟΡΜΟΣ (ΚΟ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	

ΕΚΤΑΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ Χ ΕΚΤΑΣΗΣ	
Χ 0,3 (ΣΥΝΤΑΛΕΣΤΗΣ)	(ΚΟ)

ΑΝΩ ΑΚΡΑ (ΑΑ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
ΕΚΤΑΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ Χ ΕΚΤΑΣΗΣ	
Χ 0,2 (ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ)	(ΑΑ)

ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ (ΚΑ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
ΕΚΤΑΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ Χ ΕΚΤΑΣΗΣ	
Χ 0,4 (ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ)	(ΚΑ)

PASI=(K).....+(ΚΟ).....+(ΑΑ).....+ΚΑ.....=.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:	
Α.Μ.:	
ΔΙΑΓΝΩΣΗ:	
ΘΕΡΑΠΕΙΑ:	
ΑΡΧΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:	
ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:	

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ...../...../ 20....

Ο/Η ΙΑΤΡΟΣ.....

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΨΩΡΙΑΣΗΣ: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

ΕΑΝ ΝΑΙ: Ο ΠΑΤΕΡΑΣ ☐

Η ΜΗΤΕΡΑ ☐

ΟΙ ΑΔΕΡΦΟΙ ☐ (.....ΑΠΟ.....ΑΔΕΡΦΟΥΣ)

ΟΙ ΑΔΕΡΦΕΣ ☐ (.....ΑΠΟ.....ΑΔΕΡΦΕΣ)

Ο ΠΑΤΕΡΑΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ☐

Η ΜΗΤΕΡΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ☐

Ο ΠΑΤΕΡΑΣ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ ☐

Ο ΜΗΤΕΡΑ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ ☐

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΛΛΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ:

ΠΟΜΦΟΥΛΥΓΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ☐,

ΔΕΛ ☐,

ΛΕΥΚΗ ☐,

ΣΥΣΤ. ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ☐,

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ☐,

ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ☐,

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ☐,

ΑΛΛΕΣ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ:.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ:.....ΜΗΝΕΣ / ΧΡΟΝΙΑ,

ΣΥΝΕΧΗΣ ☐

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ☐

ΧΕΙΡΟΤΕΡΕΥΕΙ: ΤΟ ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ ☐, ΤΟΝ ΧΕΙΜΩΝΑ ☐

ΕΞΑΝΘΗΜΑ: ΤΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΕΙΝΑΙ ΣΧΕΔΟΝ ΣΥΝΕΧΩΣ ΠΑΡΩΝ:

- ΣΤΟ ΤΡΙΧΩΤΟ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ☐
- ΑΓΚΩΝΕΣ ☐
- ΓΟΝΑΤΑ ☐
- ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΧΩΡΑ ☐
- ΠΕΡΙΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΧΩΡΑ ☐
- ΟΛΟ ΤΟ ΣΩΜΑ ☐

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ:

- ΤΟΠΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ☐,
- ΤΟΠΙΚΑ ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ ☐,

- ΤΟΠΙΚΑ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ ☐,
- ΚΑΛΣΙΠΟΤΡΙΟΛΗ ☐,
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ ☐,
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΚΙΤΡΕΤΙΝΗ ☐,
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ☐,
- ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ☐,
- UVA ☐,
- UVB ☐.
- ΑΛΛΕΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ:.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
- ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΙΝ: ΕΤΗ / ΜΗΝΕΣ .

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- ΝΑΙ ☐,
- ΟΧΙ ☐.
- ΕΑΝ ΝΑΙ ΑΠΟ ΕΤΗ / ΜΗΝΕΣ .

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ☐,

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ☐,

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ ☐

ΣΤΗΘΑΓΧΗ ☐,

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ☐,

ΑΛΛΕΣ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ:.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ _____:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

	ΠΡΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	E1	E2	E3	E4	E5	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ							
ΒΙΟΨΙΑ							
ΣΑΚΧΑΡΟ							
ΟΥΡΙΑ							
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ							
ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ							
SGOT							
SGPT							
GGT							
ALP							
ΑΣΒΕΣΤΙΟ							
ΦΩΣΦΟΡΟΣ							
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ							
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ							
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ							

ANTI HAV							
ANTI-HAV IgM							
HBsAG							
HBeAG							
ANTI-HBs							
ANTI-Hbe							
ANTI-HBc IgM							
ANTI-HBc IgG							
ANTI-HCV							
ASTO							
CRP							
RF							
β-hCG							
ΟΡΟΣ ΓΙΑ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ							
ANA							
ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ UVA1/ UVB1 MIN. Ή JOULE/CM ²							
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ							
PASI							

ΑΛΛΕΣ

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ:.....
.....
.....
.....
.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:	
A.M.:	
ΔΙΑΓΝΩΣΗ:	
ΘΕΡΑΠΕΙΑ:	
ΑΡΧΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:	
ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:	

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ...../...../20..

Ο/Η ΙΑΤΡΟΣ.....

PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Η αξιολόγηση της έκτασης και της βαρύτητας της ψωρίασης έγινε με το δείκτη PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Υπολογισμός του PASI.

Η κεφαλή, ο κορμός, τα άνω και κάτω άκρα βαθμολογούνται χωριστά για το ερύθημα, τη διήθηση (πάχυνση) και την απολέπιση. Ο μέσος βαθμός της βαρύτητας κάθε κλινικού σημείου σε κάθε ένα από τα τέσσερα τμήματα του σώματος βαθμολογείται από 0 έως 4. Η έκταση που

καλύπτεται από βλάβες σε κάθε τμήμα του σώματος υπολογίζεται σαν ποσοστό της συνολικής έκτασης αυτού του συγκεκριμένου τμήματος και βαθμολογείται από 0 έως 6.

Στον υπολογισμό αυτό:

1. Οι γλουτοί θεωρούνται τμήμα των κάτω άκρων,
2. Η μασχάλη και η μηροβουβωνική πτυχή θεωρούνται τμήμα του κορμού.
3. Ο τράχηλος θεωρείται τμήμα της κεφαλής.
4. Όταν υπολογίζεται η βαρύτης του ερυθήματος, τα λέπια δεν πρέπει να αφαιρούνται.

Το ερύθημα, η απολέπιση και η διήθηση για τα τέσσερα τμήματα του σώματος χωριστά βαθμολογούνται και αθροίζονται. Το άθροισμα πολλαπλασιάζεται με την πραγματική έκταση. Το γινόμενο πολλαπλασιάζεται με διαφορετικό συντελεστή που είναι για την κεφαλή 0,1 , για τον κορμό 0,3 , για τα άνω άκρα 0,2 και για τα κάτω άκρα 0,4. Ο αριθμός που προκύπτει από το άθροισμα των 4 γινομένων αποτελεί το συνολικό PASI και κυμαίνεται από 0-72 .

Πίνακας 12. Υπολογισμός έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης

Βαθμολογία	0	1	2	3	4	5	6
Ερύθημα							
Διήθηση	ουδέν	ελαφρύ	μέτριο	Σοβαρό	Πολύ σοβαρό	Πολύ σοβαρό	Πολύ σοβαρό
Απολέπιση							
Πραγματική έκταση %	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

Σε όλους του ασθενείς η κλινική διάγνωση της ψωρίασης επιβεβαιώθηκε ιστολογικά με βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Σε όλους του ασθενείς μαζί με την κλινική επανεκτίμηση, λήφθηκε και δεύτερη βιοψία με ιστολογική εξέταση μετά την τρίμηνη θεραπεία.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά την διάρκεια και μετά την τρίμηνη θεραπεία, όλοι οι ασθενείς της μελέτης, άντρες και γυναίκες υπεβλήθησαν σε γενική αίματος, μέτρηση ουρίας, κρεατινίνης, τρανσαμινασών (SGOT, SGPT), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CPR) και αντιστρεπτολυσίνης (ASTO). Επίσης, εξέταση των ασθενών από οδοντίατρο και ωτορινολαρυγγολόγο για τον αποκλεισμό ύπαρξης τυχόν εστιακής λοίμωξης, δεδομένου ότι τα μικροβιακά αντιγόνα δρουν ως ενισχυτικός, αν όχι εκλυτικός παράγοντας της ψωριασικής νόσου.

Όλες οι εξετάσεις ήταν φυσιολογικές.

ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ Δ.Δ. ΕΞΑΡΧΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ Ε.Ι.

Δ/ΝΤΡΙΑ : Καθηγήτρια ΒΙΚΤΩΡΙΑ-ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΡΟΥΣΣΑΚΗ

ΛΑΡΙΣΑ

... υπογεγραμμέν... , Κ..

δέχομαι να γίνουν βιοψίες δέρματος και λήψη ορού αίματος για την καταγραφή αυξητικών παραγόντων και κυττοκινών για ερευνητικούς λόγους, στην ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ.

Υπογραφή

.....

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lomholt G. Psoriasis: Prevalence, Spontaneous Course and Genetics. A Census Study on the Prevalence of Skin Diseases on the Faroe Islands. Copenhagen: GEC Gad, 1963: 31-3.
2. Hellgren L. Psoriasis: The Prevalence in Sex, Age and Occupational Groups in Total Populations in Sweden. Morphology, Inheritance and Association with Other Skin and Rheumatic Diseases. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1967: 19-53.
3. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. Br J Prevent Social Med 1976; 30: 107-14.
4. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996; 135: 533-7.
5. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. Dermatologica 1974; 48:1-18
6. US National Health Survey 1971-74. Vital and Health Statistics. Series II, No 212.
7. Yui Yip S. The prevalence of psoriasis in the mongoloid race. J Am AcadDermatol 1984; 10: 965-8.
8. Farber EM, Nall ML. Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI, eds. Psoriasis. New York: Marcel Dekker, 1985: 141-86.
9. Convit J. Investigation of the incidence of psoriasis among Latin American Indians. In: Proceedings of the XIIth Congress on Dermatology. Amsterdam: Excerpta Medica, 1962: 196.
10. Harvald B. Genetic epidemiology of Greenland. Clin genet 1989; 36: 364-7.
11. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minnesota, 1980-83. Arch Dermatol 1991; 127: 1184-7.
12. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. J Am AcadDermatol 2009; 6: 394-401.
13. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am AcadDermatol 1985; 13: 450-6.
14. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CME, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis in both patients and their relatives. Dermatology 1993; 186: 181-6.
15. Stuart P, Malick F, Nair RP, et al. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. Arch Dermatol Res 2002; 294: 207-13.
16. Lowes MA, Bowcock AM, et al. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007; 445: 866-73.
17. Trembath RC, Clough RL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet 1997; 6: 813-20.

18. Capon F, Munro M, et al. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118:745-51.
19. Asumalahti K, Laitinen T, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1533-42.
20. Allen MH, Veal C, et al. A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *Lancet* 1999; 353: 1589-90.
21. Karason AJ, Gudjonsson E, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 125-31.
22. Asumalahti K, Ameen M, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantarpustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-32.
23. Allen MH, Ameen M, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 103-6.
24. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1177-82.
25. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of psoriasis distinguishes guttate psoriasis and palmoplantarpustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-32.
26. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis: analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* 1982; 33:214-7.
27. Eyre RW, Krueger gg. The Koebner response in psoriasis. In Roenigk HH, Maibach HL, eds. *Psoriasis*. New York: Marcel Dekker, 1984: 105-16.
28. Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis and its relation to disease activity. *Br J Dermatol* 1982; 106: 153-9.
29. Melski JW, Bernhard JD, Stern RS. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 655-9.
30. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 39-42.
31. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 433-8.
32. Seville RH. Psoriasis and stress. *Br J Dermatol* 1977; 279-302.
33. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-7.
34. Rosset M, Oki G. Diseases in alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1971; 32: 1017-24.
35. Vincenti GE, Blunden SM. Psoriasis and alcohol abuse. *J R Army Med Corps* 1987; 133:77-8.
36. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minnesota, 1980-83. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1184-7.

37. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1479-84.
38. Christophers E. The immunopathology of psoriasis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 199-206.
39. Lee E, Treppichio WL, Ostreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-30.
40. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20r2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203: 2577-87.
41. Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, et al. Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T-lymphocytes in psoriasis? *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 580-6.
42. Boehncke W-H. Psoriasis and bacterial superantigens-formal or causal correlation? *Trends Microbiol* 1996; 4: 485-9.
43. Barker JNWN, Sarma V, Mitra RS, et al. Marked synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte derived adhesion molecules and chemotactic factors. *J Clin Invest* 1990; 85: 605-8.
44. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-22.
45. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of Infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-7.
46. Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dermatol*. 2003 Sep-Oct; 21(5): 392-7.
47. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146-151.
48. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, et al. Role of increased production of monocytes TNF- α , IL-1 β and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J Dermatol Sci* 1997; 14: 145-53.
49. Arndt J. G. S, Lyle L. M, Charles A. D, Khusru A, Wolfram Sand Carl K. E. Biology of tumor necrosis factor- α -implications for psoriasis. *Experimental Dermatology* 2004; 13: 193-222
50. Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, Bordignon V, Trento E, D'Agosto G, Cordiali-Fei P. and Berardesca E. Cytokine profiles during Infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. British Association of Dermatologists 2005. *British Journal of Dermatology* 2005; 153: 531-536.
51. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180: 1141-6.

52. Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, et al. Altered expression of angiopoietins and Tie-2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 713-20.
53. Michel G, Mirmohammadsadegh A, Olasz E, et al. Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8, and upregulation by an anti psoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes. *J Immunol* 1997; 159:6291-7.
54. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis: proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest* 1998; 101:783-94.
55. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9: 40-6.
56. Sinead D. and Clair M. G. NK Cells and Psoriasis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. Volume 2011, Article ID 248317, 10 pages.
57. Rasmus O B. and Jacob G M. Regulation of cytokines by small RNAs during skin inflammation. *Journal of Biomedical Science* 2010; 17:53.
58. Nickoloff JB and Nestle OF. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of Clinical Investigation* 2004; 112:113.
59. Balato A, Di Caprio R, Canta L, Mattii M, Lembo S, Raimondo A, et al. IL-33 is regulated by TNF- α in normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 299-304.
60. Meephansan J, Komine M, et al. Expression of IL-33 in the epidermis: The mechanism of induction by IL-17. *Journal of Dermatological Science* 71:2013; 107–114.
61. Li C, Li H, Jiang Z, Zhang T, Wang Y, Li Z, Wu Y, Ji S, Xiao S, Ryffel B, et al. Interleukin-33 increases antibacterial defense by activation of inducible nitric oxide synthase in skin. *PLoS Pathog* 10: e1003918, 2014.
62. Ashley M Miller. Role of IL-33 in inflammation and disease. *Journal of inflammation* 2011; 8:22
63. Smith DE. IL-33: a tissue derived cytokine pathway involved in allergic inflammation and asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 200-8.
64. Talabot-Ayer D, McKee T, Gindre P, Bas S, Baeten DL, Gabay C, Palmer G: Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL-33) levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2011.
65. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, Bouche G, Girard JP: IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:282-287
66. Moc MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, Lam KF, Xu D: Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:520-527.
67. Rankin LA, Mumm J, Murphy E, et al. IL-33 Induces IL-13–Dependent Cutaneous

- Fibrosis. *J Immunol* 2010; 184:1526-1535.
68. Hueber AJ, Alves-Filho JC, Asquith DL, Michels C, Millar NL, Reilly JH, Graham GJ, Liew FY, Miller AM and McInnes IB: IL-33 induces skin inflammation with mast cell and neutrophil activation. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2229-2237.
 69. Zoufiah A, Dirk E. S, Michael R. C and Guy D. Cutting Edge: The ST2 Ligand IL-33 Potently Activates and Drives Maturation of Human Mast Cells. *The Journal of Immunology* 2007.
 70. Balato A, Lembo S, Mattii M, Schiattarella M, Marino R, De Paulis A, Balato N and Ayala F. IL-33 is secreted by psoriatic keratinocytes and induces pro-inflammatory cytokines via keratinocyte and mast cell activation. *Exp Dermatol* 2012; 21: 892-894.
 71. Theoharides TC, Zhang B, Kempuraj D, Tagen M, Vasiadi M, Angelidou A, Alysandratos KD, Kalogeromitros D, Asadi S, Stavrianeas N, et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 4448-4453.
 72. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S, Kamata M, Miyagaki T, Fujita H, Sugaya M, Kadono T, Sato S and Asano Y. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2016; 41: 183-189.
 73. Abbas AK, Lichtman A, Pober S, Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia, Elsevier science; 2003.
 74. McPhee S, Μουτσόπουλος ΧΜ. Παθολογική Φυσιολογία. Αθήνα. Εκδόσεις Λίτσας, 2000.
 75. Μουτσόπουλος ΧΜ. Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Αθήνα: Εκδόσεις ΚΑΠΟΝ, 2005.
 76. Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp Quant Biol* 1989; 1:1-13.
 77. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:637-46.
 78. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell* 1988; 52: 269-79.
 79. Belvin MP, Anderson KV. A conserved signaling pathway: The Drosophila toll-dorsal pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12:393-416.
 80. Lemaitre B, Nickolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The Dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/Cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. *Cell* 1996; 86:973-83.
 81. Rutschmann S, Kilinc A, Ferrandon D. Cutting edge: the toll pathway is required for resistance to gram-positive bacterial infections in Drosophila. *J Immunol* 2002; 168:1542-6.
 82. Medzhitov R, Preston P, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein

- signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-7.
83. Tadeka K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335-76.
 84. Tadeka K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14.
 85. Datta SK, Redecke V et al. A subset of Toll-like receptor ligands induces cross-presentation by bone marrow-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 4102-10.
 86. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, Ring J and Mempel M. The Role of Toll-Like Receptors in Host Defenses and Their Relevance to Dermatologic Diseases. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(1):1-10.
 87. Begon É, Michel L, Flageul B, Beaudoin I, Jean-Louis F, Bachelez H, Dubertret L, Musette P. Expression, subcellular localization and cytokinetic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. *Eur J Dermatol* 2007; 17 (6): 497-506.
 88. McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Dermatological Disease. *J Invest Dermatol* 2005; 125:1-8.
 89. Candia L, Marquez J, Hernandez C, Zea AH and Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *The Journal of Rheumatology* February 2007; 34:2:374-379.
 90. Seung NR, Park EJ, Kim CW, Kim KH, Kim KJ, Cho HJ, Park HR. Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor gamma delta in plaque and guttate psoriasis. *J Cutan Pathol* 2007. Dec; 34(12):903-11.
 91. Sandig H and Bulfone-Paus S. TLR signaling in mast cells: common and unique features. *Front Immunol* 2012; 3:185.
 92. Lloyd S. Miller. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008; 24: 71-87.
 93. Garcia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandre's-Lopez R, Castellote L, Zumaquero E, Navarro P, Buendía-Eisman A, Ruiz JC, Orgaz-Molina J, Sancho J, Zubiaur M. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:242-250.
 94. Krishna S, Ray A, and Nigou J. Lipoglycans Contribute to Innate Immune Detection of Mycobacteria. *PLoS One* 2011; 6: e28476.
 95. Zughaier S. *J Leukoc Biol* 2011 Mar; 89(3): 469-480. *Neisseria meningitidis* capsular polysaccharides induce inflammatory responses via TLR2 and TLR4-MD-2. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 469-480.
 96. Bieback K, Lien E, Klagge IM, Avota E, Schneider-Schaulies J, Duprex WP, Wagner H, Kirschning CJ, Ter Meulen Vand Schneider-Schaulies S. Hemagglutinin Protein of Wild-Type Measles Virus Activates Toll-Like Receptor 2 Signaling. *J Virol* 2002; 76: 8729-8736.

97. Sloane J, Blitz D and Vartanian T. A Clear and Present Danger: Endogenous Ligands of Toll-like Receptors. *Neuromolecular Med* 2010; 12:149-163.
98. Morizane S, Yamasaki K, Muhleisen B, Kotol P, Murakami M, Aoyama Y, Iwatsuki K, Hata Y and Gallo R. Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 in Psoriasis Enables Keratinocyte Reactivity against TLR-9 Ligands. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 135-143.
99. Lever WF, Lever GS, eds. *Histopathology of skin*, 8th edn. Philadelphia: Lippincott, 1997.
100. Balasubramaniam P, Berth-Jones J. Erythroderma: 90% skin failure. *Hosp Med* 2004; 65: 100-2.
101. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 1996; 132: 717-8.
102. Asumalathi K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS 1 distinguishes guttate psoriasis and palmo-plantar Pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-32.
103. Rosenberg BE, Strober BE. Acrodermatitis continua. *Dermatol Online J* 2004; 10: 9.
104. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1339-45.
105. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7:317-21.
106. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatology* 2007; 25: 510-8.
107. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999 ; 29 : 159-71.
108. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted Country, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1247-50.
109. Jones JM, Armas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33 :834-9.
110. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O, Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994 ; 33 : 133-8.
111. Torre Alonso JC, Roodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al. Psoriatic Arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245-50.
112. Moll JMH. Psoriatic arthropathy. In: Mier PD, Van de Kerkhof PCM, eds. *Text book of Dermatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 55-82.
113. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156:271-6.
114. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 : 225-30.

115. Fortes C, Mastroeni S, Leffronde L, et al. Relationship between smoking and clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:1580-4.
116. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159 (suppl): S10-7.
117. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
118. Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, et al. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD. Evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 2007; 190:416-22.
119. Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*, 2nd ed. Spain: Mosby-Elsevier, 2008: 115-135.
120. Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010: 20.1 – 20.60.
121. Comaish JS. Tar and related compounds in the therapy of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6:639-645.
122. Becet PE. Psoriasis. *Arch Dermatol Syphilol* 1936; 33:327-34.
123. Pens D, Beyerle A, Rittner HL, et al. Anti psoriatic drug athralin activates JNK via lipid peroxidation: mononuclear cells are more sensitive than keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 114:688-92.
124. Cornell RC. Clinical trials of topical corticosteroids in psoriasis: correlations with vasoconstrictor assay. *Int J Dermatol* 1992; 31(suppl 1): S38-40.
125. Hughes J, Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 715-21.
126. Du Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol* 1975; 111:581-3.
127. Kalb RE, Bagel J, Korman NG, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 120-4.
128. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Shultz E, Herti M, Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis. *Dermatology* 2008; 216:133-6.
129. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel vitamin D₃ analogue MC903. *Arch Dermatol* 1989; 125:1647-52.
130. Baadsgaard O, Traulsen J, Roed-Petersen J, Jakobsen HB. Optimal concentration of tacalcitol in once-daily treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat* 1995; 6:145-50.
131. Van de Kerkhof PCM, Werfel T, Haustein UF et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo, placebo-controlled, double-blind study of efficacy and safety. *Br J Dermatol* 1996; 135: 758-65.

132. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Biopharmacol* 1998; 37:889-95.
133. Berth-Jones J. The emergence of vitamin D as a first-line treatment for psoriasis. *J Dermatol Treat* 1998; 9(Suppl. 3): 13-8.
134. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WAH, et al. A multicentre, parallel group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127:266-71.
135. Speight EL, Farr PM. Calcipotriol ointment improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 79-82.
136. Molin L. Topical Calcipotriol combined with phototherapy for psoriasis: the results of two randomized trials and a review of the literature. Calcipotriol –UVB Study Group. *Dermatology* 1999; 198: 375-81.
137. Fry L, Macdonald A, McMin RM, Effect of retinoic acid in psoriasis. *Br J Dermatol* 1970; 83: 391-6.
138. Macdonald A, McMin RM, Fry L. Retinoic acid in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1972; 86: 524-7.
139. Davies M, Marks R. Studies on the effect of salicylic acid on normal skin. *Br J Dermatol* 1976; 95: 187-192.
140. Berneburg M, Rocken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Dermatol Venereol* 2005; 85:98-108.
141. Taylor JR, Halprin KM, Levine V et al. Effects of methotrexate in vitro on epidermal cell proliferation. *Br J Dermatol* 1983; 108: 45-61.
142. Jeffes EWB, Mc Cullough JL, Pittelkow MR et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 183-8.
143. Walsdorfer U, Christophers E, Schroeder J-M. Methotrexate inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in psoriasis. *Br J Dermatol* 1983; 108; 451-6.
144. Comaish S, Juhlin L. Site of action of methotrexate in psoriasis. *Arch Dermatol* 1969; 100: 99-105.
145. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI et al. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 145-6.
146. Borel JF, Feurer C, Gubler HU et al. Biological effects of cyclosporin A: a new anti lymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468.
147. Mihatsch MJ, Wolff K. Consensus conference on cyclosporin A for psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 621-3.

148. Berth-Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporin A microemulsion for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 775-7.
149. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150: 11-23.
150. Davidovici BB, Tuzun Y, Wolf R. Retinoid receptors. *Dermatol Clin* 2007;25: 525-30.
151. Baker H. Corticosteroids and pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1976; 94(suppl. 12): 83-8.
152. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Antipsoriatic effects of fumaric acid derivatives: results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:977-81.
153. Gerdes S, Shakey K, Mrowietz U. Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor of kappaB but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells. *Br J Dermatol* 2007; 156: 838-42.
154. Tracey D, Lareskog L, Sasso E, et al. Tumour necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-79.
155. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature Immunol* 2007; 8: 950-7.
156. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1064-7.
157. Panthirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (suppl 2): S5-70.
158. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic intervention for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
159. Boehncke W-H, Katsambas A, Grttonne J-P, Puig L. EADV preceptorship: advances in dermatology. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (suppl 5): S2-24.
160. Kyle S, Chandler D. Griffiths CE, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis [erratum appears in *Rheumatology* 2005; 44: 569]. *Rheumatology* 2005; 44: 390-7.
161. Menter A, Gottlieb A, Feldmann SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
162. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851-64.

- 163.Papp K. Monitoring biologics for the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 515-21.
164. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 8-30.
- 165.Redberg RJF, Benjamin EJ, Bittner V, et al. ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *J Am CollCardiol* 2009; 54: 1364-405.
- 166.Martinez LC, Harrison-Balestra C, Caeiro IP, et al. The role of the QuantiFERON®-TB Gold mg prior to administration of tumor necrosis factor inhibitors. *Arch Dermatol* 2007; 143:809-10.
- 167.Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
- 168.Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, et al. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J ClinPharmacol* 2006; 62: 435-45.
- 169.Leonardi C, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *NEngl J Med* 2003; 349: 2014-22.
- 170.Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304-12.
- 171.Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719-26.
- 172.Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *NEngl J Med* 2008; 358: 241-51.
- 173.Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomized double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 340: cl47. doi: 10.1136/bmj.cl47.
- 174.Luger TA, Barker J, Lambert J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J EurAcadDermatolVenereol* 2009; 23: 896-904.

175. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy [erratum appears in J Dermatolog Treat 2006; 17: 192], J Dermatolog Treat 2006; 17: 9-17.
176. Moore A, Gordon KB, Kang S et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 598-603.
177. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. J Clin Pharmacol 2005; 45: 490-7.
178. Van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. Br J Dermatol 2008; 159: 1177-85.
179. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 2008; 495-501.
180. Driesen RJB, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. Br J Dermatol 2008; 159: 460-3.
181. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol 2008; 158: 1345-9.
182. Langley RG, Strober BE, Gu Y, et al. Benefit-risk assessment of tumor necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 2010; 162: 1349-58.
183. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2011; doi: 10.1016/J. Jaad.2010.09.734.
184. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, et al. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. J Invest Dermatol 2000; 114: 587-90.
185. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell carcinoma of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. Lancet 2001; 358: 1042-45.
186. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporin: a 5y cohort study. J Invest Dermatol 2003; 120: 211-6.
187. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. Am J Clin Dermatol 2008; 9: 1-14.

- 188.Collamer AN, Guerro KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care Res* 2008; 59: 996-1001.
- 189.Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, et al. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumor necrosis factor-alpha. *Nature* 1987; 329: 630-2.
- 190.Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 329-37.
- 191.Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534-42.
- 192.Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multi-centre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
- 193.Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent Infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31. e1-15
- 194.Vultaggio A, Matucci, Nencini F, et al. Anti-Infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: 657-61.
- 195.Dalaker M, Bonesronning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with Infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 277-82.
- 196.Rich P, Griffiths CE, Reich K, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with Infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224-231.
- 197.Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *NEngl J Med* 2003; 348: 601-8.
- 198.Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving Infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-92.
- 199.U.S. Food and Drug administration. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008. Available at: www.fda.gov/cder/foi/labeV2008/125057sl141bl.pdf
200. European Medicines Agency. Summary of product characteristics, Humira 40mg solution for injection 2008.
201. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279.

202. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 345-351.
203. Gordon KB, Langeley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:598-606.
204. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:106-15.
205. Saaurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 556-66.
206. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 549-57.
207. Mease P, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab. Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT): *Ann Rheum Dis* 2009; 68:702-9.
208. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3279-89.
209. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long term treatment of psoriatic arthritis: forty- eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 200; 56:476-88.
210. Conley J, Nanton J, Dhawan S, et al. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis –a case series. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 86-89.
211. Smith EC, Riddle C, Menter MA, et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Jnt J Dermatol* 2008; 47: 514-18.
212. Stelara(ustekinumab): Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC).
213. Reddy M, Davis C, Wong J, et al. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, IL-2Ra expression and inhibition of IL-12 and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. *Cell Immunol* 2007; 247: 1-11.
214. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356:580-92.
215. Leonardi CL, Kimball AB, Papp K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results

- from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
216. Papp K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675-84.
 217. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof PC, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-28.
 218. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:821-33.
 219. Lebwohl M, Christofers E, Langley R, et al. An international, randomized, double-blind, placebo -controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139:719-27.
 220. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248-55.
 221. Perlmutter A, Cather J, Franks B, et al. Alefacept revisited: our 3-year clinical experience in 200 patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 116-24.
 222. Legat FJ, Hofer A, Wackernagel A, et al. Narrowband UV-B phototherapy, alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143:1016-22.
 223. Mease PJ, Reich K. Alefacept with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis: open- label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 402-11.
 224. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunology*, 5th edn. New York: Taylor & Francis Inc, 2001.
 225. Ezekowitz RAB, Hoffmann JA. Innate Immunity. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:1-2.
 226. Carroll MC, Prodeus AP. Linkages of innate and adaptive Immunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 36-40.
 227. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of Cell*, 4th edn. New York and London: Garland Science, 2002.
 228. May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: s5-10.
 229. Thurmont RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 41-53.

230. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33:167-77.
231. Kallenberg CG. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun* 2008; 30: 29-36.
232. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-60.
233. Hasko' G, Pacher P. A2 A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 447-55.
234. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis - from infection to inflammation. *Mol Med* 2008; 14:205-12.
235. Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 85-106.
236. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 45-56.
237. Ritchlin C. Psoriatic disease- from skin to bone. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 698-706.
238. Thielitz A, Ansorge S, Bank U et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of the skin diseases. *Front Biosci* 2008; 13: 2364-75.
239. Hantash BM, Zhao L, Knowles JA, Lorentz HP. Adult and fetal wound healing. *Front Biosci* 2008; 13: 51-61.
240. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117: 2019-27.
241. Kelly M, Hwang JM, Kubes P. Modulating leukocyte recruitment in inflammation. *J Clin Invest* 2007; 120: 3-10.
242. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-35.
243. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 173-82.
244. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91: 295-8.
245. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced Thelper type 2 responses. *Nat Immunol* 2008; 9: 310-8.
246. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 101-37.
247. Doster C, Petrilli V, Van Bruggen R, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, 2008; 320: 674-7.

248. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228-32.
249. Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97:889-901.
250. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activator of Toll-Like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007; 13: 1042-9.
251. Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Immunol* 2008; 3: 99-126.
252. Rashmi R, Rao KSJ, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:658-63.
253. Warren JS, Ward PA, Johnson KJ. Inflammation. The inflammatory response. In: *Hematology* (Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds), 4th edn. New York: McGraw-Hill, 1990; 63-70.
254. Kokcam I, Naziroglu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 1999; 298:23-31.
255. Rocha-Pereira P, Rebelo I, Santos-Silva A, et al. Leukocyte activation and oxidative stress in psoriasis. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 83P.
256. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-39.
257. Wiedow O, Wiese F, Streit V, et al. Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 306-9.
258. Wiedow O, Wiese F, Christoffers E. Lesional elastase activity in psoriasis. Diagnostic and prognostic significance. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 632-5.
259. Orem A, Deger O, Climsit G, Bahadir S. Plasma polymorphonuclear leucocyte elastase levels and its relation to disease activity in psoriasis. *Clin Chim Acta* 1997; 264:49-56.
260. Edwards SW. The development and structure of mature neutrophils. In: *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil* (Edwards SW, ed.). Cambridge: Cambridge University Press, 1994; 33-74.
261. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl. 3C): S14-S22.
262. Claster S, Chiu D, Quintanilha A, Lubin B. Neutrophils mediate lipid peroxidation in human red cells. *Blood* 1984; 64: 1079-84.
263. Rosen GM, Pou S, Ramos CL, et al. Free radicals and phagocytic cells. *FASEB J* 1995; 9:200-9.

264. Baynes RD, Bezwoda WR. Lactoferrin and the inflammatory response. In: Lactoferrin Structure and Function (Hutchens TW, Lonnerdal B, Rumball SV, eds). New York: Plenum Press, 1994: 133-41.
265. Borregaard N, Cowland JB. Granules of human neutrophilic polymorphonuclear leucocyte. *Blood* 1997; 89: 3503-21.
266. Ohlsson K, Ohlsson I. Neutral proteases of human granulocytes. Interaction between human granulocyte elastase and plasma protease inhibitors. *J Clin Lab Invest* 1974; 34:349-55.
267. Reboud -Ravaux M. Les inhibiteurs d'e'lastases. *J Soc Biol* 2001;195: 143-50.
268. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917-28.
269. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:789-96.
270. Langley R G B, Krueger GG, Griffiths C E M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II): ii18-ii23.
271. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British Journal of Pharmacology* 2010; 160: 810-820.
272. Schon MP, Boehncke W. – Henning. Psoriasis *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-912.
273. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
274. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
275. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S67-S80.
276. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M and Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis* 2013; 613086.
277. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M and Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 10.
278. Ayroldi E, Bastianelli A, Cannarile L, Petrillo MG, Delfino DV and Fierabracci A. A Pathogenetic Approach to Autoimmune Skin Disease Therapy: Psoriasis and Biological Drugs, Unresolved Issues, and Future Directions. *Current Pharmaceutical Design*, 2011; 17, 3176-3190.

279. Winterfield LS, Menter A, Gordon K and Gottlieb A. Psoriasis treatment: Current and emerging directed therapies (Review). *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): 87-90.
280. Papp KA: Etanercept in psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2139-2146.
281. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A and Banfield C. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 435-445.
282. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, Scallon B, Moore MA, Vilcek J, Daddona P, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30: 1443-1453.
283. Gottlieb AB. Tumor necrosis factor blockade: Mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007; 12: 1-4.
284. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, Chen F, Magliocco M and Krueger JG: TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol* 2005; 175: 2721-2729.
285. Akira S and Takeda K: Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511.
286. Miller LS and Modlin RL. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 15-26.
287. Balato A, Schiattarella M, Lembo S, Mattii M, Prevete N, Balato N, Ayala F: Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(3):255-262.
288. Patrino C, Napolitano M, Balato N, Ayala F, Megna M, Patrì A, Cirillo T, Balato A. Psoriasis and skin pain: instrumental and biological evaluations. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(4): 432-438.
289. **PAPER D.D. EXARCHOU AIKATERINI.** Vageli D, Exarchou A, Zafiriou E, Doukas PG, Doukas S and Roussaki-Schulze A. Effect of TNF- α inhibitors on transcriptional levels of pro-inflammatory interleukin-33 and Toll-like receptors-2 and -9 in psoriatic plaques. *Experimental and therapeutic Medicine* 2015; 10: 1573-1577.
290. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, Cribier B, Joly P, Julien D, Le Maitre M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (Suppl 2): 10-16.
291. Vageli D, Daniil Z, Dahabreh J, Karagianni E, Vamvakopoulou DN, Ioannou MG, Scarpinato K, Vamvakopoulos NC, Gourgoulis KI and Koukoulis GK: Phenotypic mismatch repair hMSH2 and hMLH1b gene expression profiles in primary non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2009; 64: 282-288.
292. Saraceno R, Saggini A, Pietroleonardo L and Chimenti S. Infliximab in the treatment of plaque type psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2009; 2: 27-37.

293. Panzer R, Blobel C, Fölster-Holst R and Proksch E: TLR-2 and TLR4 expression in atopic dermatitis, contact dermatitis and psoriasis. *Exp Dermatol* 2014; 23: 364-366.
294. Hata TR, Afshar M, Miller J, Two AM, Kotol P, Jackson M, Alexandrescu DT, Kabigting F, Gerber M, Lai Y and Gallo RL. Etanercept decreases the innate immune wounding response in psoriasis. *Exp Dermatol* 2013; 22: 599-601.
295. Choi YS, Park JA, Kim J, Rho SS, Park H, Kim YM and Kwon YG. Nuclear IL-33 is a transcriptional regulator of NF- κ B p65 and induces endothelial cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 305-311.
296. Ali S, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML and Martin MU. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF- κ B to dampen NF- κ B-stimulated gene transcription. *J Immunol* 2011; 187: 1609-1616.
297. Hägg D, Eriksson M, Sundström A and Schmitt-Egenolf M: The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One* 2013; 8: e63619.