



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός
Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ
ΕΚΤΟΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ**

Της

ΑΓΓΕΛΙΚΗΣ ΑΝΔΡΕΟΥ

A.M. 202131

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπων: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ

ΑΘΗΝΑ, 2022



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-Quality
Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis
ADMINISTRATION OF ISOTRETINOIN IN OFF LABEL
DERMATOSES**

By

ANGELIKI ANDREOU

Registration Number of Student in the Program: 202131

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: ASSOCIATE PROFESSOR EFSTATHIOS RALLIS

Athens, 2022

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
	ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΙΩΑΝΝΑ ΓΚΡΕΚ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένη **ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΑΝΔΡΕΟΥ** του ΑΝΔΡΕΑ ΣΠΥΡΙΔΩΝΑ με αριθμό μητρώου 202131 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών και Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Αγγελική Ανδρέου

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © ΕΤΟΣ 2022 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © YEAR 2022 University of West Attica
All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ
ΕΚΤΟΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΑΝΔΡΕΟΥ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2022

Η ισοτρετινοΐνη αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την κυστική και οξειδωτική ακμή από την έγκριση της, το 1982. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της την καθιστούν μια δυνητικά εφαρμόσιμη θεραπεία για πολλές δερματικές παθήσεις κάτι, το οποίο δεν έχει ακόμη ερευνηθεί πλήρως. Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η χορήγηση ισοτρετινοΐνης σε δερματοπάθειες εκτός επίσημης ένδειξης. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας μέσω του PUB MED με τη χρήση λέξεων «κλειδιών». Εντοπίστηκε η ερευνητική δραστηριότητα των τελευταίων ετών, έγινε μελέτη και κριτική αξιολόγηση των ερευνητικών αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Η εργασία παρέχει γενικευμένη εικόνα των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί πρόσφατα και παρέχει πληροφορίες για τη μελλοντική χρησιμότητα της ισοτρετινοΐνης.

Λέξεις κλειδιά: Ισοτρετινοΐνη, ακμή, χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης

ABSTRACT

ADMINISTRATION OF ISOTRETINOIN IN OFF LABEL DERMATOSES

ANGELIKI ANDREOU

Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, 2022

Isotretinoin has been the most used therapy for treating severe acne since its approval in 1982. Its anti-inflammatory properties make it a potentially useful therapy for a vast variety of dermatologic conditions which have not been explored yet. The object of the thesis is to present the off label uses of isotretinoin for dermatological disorders other than acne. A systematic literature review was performed on the databases of PubMed using “keywords”. Recent research activity was identified and the articles chosen, were critically examined and analyzed. This thesis comprehensively portrays the success of oral isotretinoin in non-acne dermatoses and provides insight into future utility.

Keywords: Isotretinoin, acne, off label use

Αφιέρωση

Στην οικογένειά μου



Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ευστάθιο Ράλλη για την ευκαιρία που μου προσέφερε να ασχοληθώ με ένα τόσο επίκαιρο και ενδιαφέρον θέμα.



Βιβλιογραφικό CV

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΑΝΔΡΕΟΥ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος:	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ
Επιστημονικό Πεδίο:	ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ
Βιογραφικά Στοιχεία:	Χημικός
Εκπαίδευση:	Πτυχίο Χημείας Ε.Κ.Π.Α. Πτυχίο Αισθητικής & Κοσμητολογίας Π.Α.Δ.Α.

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Ιούνιο, 2022.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: **ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ**

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	vi
ABSTRACT	vii
Αφιέρωση	viii
Ευχαριστίες	ix
Βιβλιογραφικό CV	x
Κατάλογος Πινάκων	xiii
Κατάλογος Εικόνων	xiv
Κεφ 1° ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗΣ	1
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Φαρμακοκινητική της ισοτρετινοΐνης.....	2
Κεφ 2° ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	3
2.1 Ανακάλυψη της ισοτρετινοΐνης	3
2.2 Η εξέλιξη των ρετινοειδών	4
Κεφ 3° ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗΣ.....	6
3.1 Μηχανισμός δράσης.....	6
Κεφ 4° ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ.....	9
4.1 Ενδείξεις	9
4.2 Αντενδείξεις.....	10
Κεφ 5° ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗΣ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ	17
5.1 T-δερματικό λέμφωμα	17
5.2 Φωτογήρανση.....	19
5.2.1. Μηχανισμοί γήρανσης.....	20
5.2.2 Ενδογενής γήρανση.....	20
5.2.3 Εξωγενής γήρανση.....	22
5.2.4. Φωτογήρανση και τοπικά ρετινοειδή.....	23
5.3 Ροδόχρους νόσος	26

5.4 Ψωρίαση κατά πλάκας	27
5.5 Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα.....	29
5.6 Ιχθυάσεις	31
5.7 Ομαλός λειχήνας	33
5.8 Νόσος Darier.....	34
5.9 Σμηγματόρροια.....	35
5.10 Δακτυλιοειδές κοκκίωμα (γενικευμένο)	37
5.11 Νόσος των Gougerot-Carteaud (Συρρέουσα και δικτυωτή θηλωμάτωση).....	38
5.12 Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος	39
5.13 Οξυτενή κονδυλώματα	41
5.14 Ομαλές μυρμηκιές	43
5.15 Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση	44
5.16 Λευκοπλακία στόματος	45
5.17 Μελαχρωματική ξηροδερμία	46
5.18 Χημειοπροφύλαξη για την πρόληψη του καρκίνου	47
5.19 Καρκίνος του δέρματος	47
5.20 Σμηγματογόνος Υπερπλασία	48
5.21 Θυλακικός λειχήνας	50
5.22 Αποψιλωτική θυλακίτιδα	51
5.23 Ηωσινοφιλική θυλακίτιδα (Νόσος Ofuji).....	52
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	55
Βιβλιογραφία	56

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης ισοτρετινοΐνης16

Πίνακας 5.1 Αποτελεσματικότητα χορήγησης ισοτρετινοΐνης εκτός επίσημης ετικέτας...54

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1. Μοριακός τύπος ισοτρετινοΐνης	1
Εικόνα 1.2. Χημική δομή της ρετινόλης	1

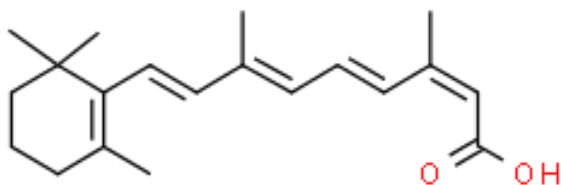
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ

1.1. Εισαγωγή

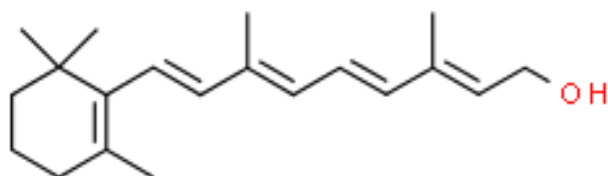
Η ισοτρετινοΐνη ανήκει στα ρετινοειδή και είναι παράγωγο της βιταμίνης Α. (1) Η χημική της ονομασία είναι 13-cis-ρετινοϊκό οξύ (13-cis-retinoic acid). Πρόκειται για αρωματικό ρετινοειδές παρόμοιας χημικής δομής με την βιταμίνη Α (ρετινόλη).

Έχει πάρει έγκριση για συστηματική χορήγηση σε περιστατικά κυστικής και οζώδους ακμής που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες τοπικές ή συστηματικές θεραπείες ενώ έχει χορηγηθεί και σε άλλες διαταραχές της κερατινοποίησης. (1) Ο χημικός της τύπος είναι $C_{20}H_{28}O_2$ και το μοριακό της βάρος (MB)= 300.44 g/mol. Ο μοριακός της τύπος είναι (Εικόνα 1.1):



Εικόνα 1.1. Μοριακός τύπος ισοτρετινοΐνης.

Η ισοτρετινοΐνη είναι μεταβολίτης της ρετινόλης (Εικόνα 1.2), η χημική δομή της οποίας είναι η ακόλουθη: (2).



Εικόνα 1.2. Χημική δομή της ρετινόλης.

Η ισοτρετινοΐνη υπάρχει στον οργανισμό μας ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού της βιταμίνης Α που λαμβάνουμε με την διατροφή μας και των καροτενοειδών της προβιταμίνης Α που υπάρχουν σε τροφές όπως, το συκώτι, το τυρί, το γάλα και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. (3)

1.2 Φαρμακοκινητική της ισοτρετινοΐνης

Η ρετινόλη (βιταμίνη Α) απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό και στο ήπαρ οξειδώνεται η υδροξυλική της ομάδα και παράγεται η ρετινάλη, η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται μη αναστρέψιμα σε ρετινοϊκά οξέα, τα οποία αλληλομετατρέπονται αναστρέψιμα μεταξύ τους.

Τα δύο ισομερή, ρετινοϊκό οξύ και 13- cis ρετινοϊκό οξύ, έχουν πανομοιότυπη χημική δομή αλλά είναι γεωμετρικά ισομερή (διαφέρουν ως προς τη μοριακή γεωμετρία) με συνέπεια να εμφανίζουν διαφορά στους χρόνους ημίσειας ζωής: περίπου 20 ώρες για την ισοτρετινοΐνη έναντι μόνο 0,9 ωρών για το ρετινοϊκό οξύ.

Η ισοτρετινοΐνη και το ρετινοϊκό οξύ μεταβολίζονται περαιτέρω σε οξο-ισοτρετινοΐνη και οξο-ρετινοϊκό οξύ, αντίστοιχα. (3)

Τα ρετινοειδή αποτελούν φυσικά και συνθετικά παράγωγα της βιταμίνης Α και ανακαλυφθήκαν προς αντικατάσταση της βιταμίνης Α, η οποία εμφανίζει τοξικότητα στις συγκεντρώσεις που απαιτούνται για να έχει θεραπευτική δράση. (2)

Η τοξικότητα που εμφάνιζε κατά την μακροχρόνια χρήση καθώς και η τερατογένεση που προκαλούσε (3), οδήγησε στην χημική τροποποίηση της βιταμίνης Α με αποτέλεσμα την δημιουργία των ρετινοειδών, τα οποία έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά συγχρόνως διατηρούν την θεραπευτική τους δράση. (2)

Τα ρετινοειδή έχουν πολλαπλή δράση και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αναπαραγωγής των κυττάρων καθώς και στην διαφοροποίησή τους. Γενικά έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης και για την αντιμετώπιση του καρκίνου, της ψωρίασης, κ.α. (2)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

2.1 Ανακάλυψη της ισοτρετινοΐνης

Η πρώτη αναφορά για δερματολογική (τοπική) χρήση της βιταμίνης Α στην κοινή ακμή έγινε το 1943 από τον Staumfjord JV (4). Όταν όμως αποδείχθηκε μη αποτελεσματική για την θεραπεία της δυσκεράτωσης (dyskeratosis) χρησιμοποιήθηκαν μεταβολίτες της ρετινόλης.

Η πρώτη επίσημη δημοσίευση για την τοπική χρήση της τρετινοΐνης σε διαταραχές της κερατινοποίησης έγινε το 1962 από τον Stüttgen et al. (5)

Το 1969 αναφέρεται η πρώτη τοπική χρήση της τρετινοΐνης στην κοινή ακμή λόγω της πρώιμης αποβολής κερατινοκυττάρων που προκαλούσε. (5)

Το 1971, οι Stüttgen και Schumacher ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν ότι η συστηματική και τοπική χρήση της βιταμίνης Α είχε θεραπευτικό αποτέλεσμα στην ακμή. Συγκεκριμένα, παρατήρησαν μείωση των φαγέσωρων και των φλυκταινών κατά 70% σε ασθενείς που λάμβαναν την βιταμίνη Α ως φάρμακο για την αντιμετώπιση διαταραχών της κερατινοποίησης και για δερματικές μεταστάσεις επιθηλιακών όγκων. (6)

Μια όμως από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της βιταμίνης Α ήταν η έντονη κεφαλαλγία που προκαλούσε και έτσι ξεκίνησε η έρευνα μέσα στα εργαστήρια της F. Hoffman – La Roche για ουσίες με παρόμοια χημική δομή και λιγότερες παρενέργειες, η οποία οδήγησε στην ανακάλυψη και χρήση της ισοτρετινοΐνης. (6)

Η ουσία αυτή εξέπληξε τους δερματολόγους της εποχής καθώς αντιμετώπιζε αποτελεσματικά την κυστική ακμή χωρίς να προκαλεί ισχυρούς πονοκεφάλους. Εμφάνιζε όμως άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με σοβαρότερη την τερατογένεση. (6)

Η ισοτρετινοΐνη είχε μελετηθεί αρχικά ως φάρμακο για τον καρκίνο του δέρματος από τον Werner Bollag στα εργαστήρια της Roche στην Ελβετία, αλλά τα πειράματα που έκανε το 1971 απέδειξαν ότι δεν ήταν αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Αποδείχθηκε όμως ότι ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ακμής. (6)

Το 1978 ο Gary Peck ανέφερε ότι η ισοτρετινοΐνη είχε καταπληκτικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ιχθύασης και της κυστικής ακμής σε μια μελέτη που πραγματοποίησε σε 81 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνο, κυστική ακμή και διάφορες διαταραχές της κερατινοποίησης. (6)

Το 1981 ο Gerd Plewig πραγματοποίησε κλινική ερευνητική μελέτη σε 136 ασθενείς με κυστική ακμή και χορήγηση ισοτρετινοΐνης και διαπίστωσε ότι στις φλεγμονώδεις βλάβες υπήρξε μεγαλύτερη βελτίωση από ότι στις μη φλεγμονώδεις. Τόσο η παρατηρούμενη βελτίωση όσο και οι παρενέργειες, όπως χειλίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, ελαφρά αύξηση της χοληστερόλης του ορού και των τριγλυκεριδίων, σχετίζονταν με την δόση του φαρμάκου. (6)

Το 1982 η ισοτρετινοΐνη εγκρίθηκε από τον FDA (Food and Drug Administration) για την θεραπεία της κυστικής ακμής και ένα χρόνο αργότερα το 1983 η χρήση της εγκρίθηκε και στην Ευρώπη. (6) Άρχισε τότε να κυκλοφορεί παγκοσμίως από την Ελβετική εταιρία ROCHE, στην Ελλάδα με την εμπορική επωνυμία Roaccutane.

Το 1972 ο Werner Bollag ως επικεφαλής των κλινικών ερευνών της εταιρίας F. Hoffman – La Roche ανακαλύπτει την ετρετινάτη. (7)

2.2 Η εξέλιξη των ρετινοειδών

Η εξέλιξη των παραγώγων της βιταμίνης Α επήλθε, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, λόγω της υψηλής της τοξικότητας και της τερατογένεσης. Έτσι δημιουργήθηκαν τα 1ης, 2ης και 3ης γενεάς ρετινοειδή. (8)

Η πρώτη γενιά ρετινοειδών περιλαμβάνει τη ρετινόλη, τη ρετινάλη, την τρετινοΐνη (ρετινοϊκό οξύ), την ισοτρετινοΐνη και την αλιτρετινοΐνη. (8)

Η δεύτερη γενιά περιλαμβάνει την ετρετινάτη και τον μεταβολίτη της, ακιτρετίνη. (8)

Η τρίτη γενιά περιλαμβάνει την ανταπαλένη, τη βηξαροτένη και την ταζαροτένη. (8)

Η τέταρτη γενιά περιλαμβάνει το Trifarotene. (8)

Τα ρετινοειδή πρώτης γενιάς, τρετινοΐνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη, παρουσιάζουν δομική ομοιότητα με την βιταμίνη Α.

Τα δεύτερης γενιάς, ετρετινάτη και ο μεταβολίτης της, ακιτρεκίνη, έχουν έναν αρωματικό δακτύλιο στη θέση του κυκλοεξενίου. Παρόλο που τα δεύτερης γενιάς ρετινοειδή έχουν καλύτερη θεραπευτική δράση παραμένουν τοξικά και τερατογόνα.

Τα τρίτης γενιάς, ανταπαλένη, ταζαροτένη και βηξαροτένη, σχεδιάστηκαν να διαφέρουν δομικά από την βιταμίνη Α και η άκαμπτη δομή τους να επιτρέπει λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τους υποδοχείς των ρετινοειδών με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μειωμένη τοξικότητα χωρίς βέβαια να θεωρούνται ασφαλή για τοπική ή συστηματική χρήση κατά την κύηση. (8)

Η ισοτρετινοΐνη εισήχθη στη αγορά το 1982, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, και έως σήμερα θεωρείται η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την κυστική και οζιδιοκυστική ακμή και την ανθεκτική σε άλλες θεραπείες ακμή (9, 10) καθώς βοηθά στην απόπτωση και διαφοροποίηση των κυττάρων.

Περιορίζει την παραγωγή σμήγματος, καταστέλλει την εμφάνιση φαγέσωρων λόγω ομαλοποίησης της κερατινοποίησης στον θύλακα του σμηγματογόνου αδένου και μειώνει την εμφάνιση *Propionibacterium acnes* περιορίζοντας έτσι τις φλεγμονές και την πιθανότητα ανάπτυξης μετακνεϊκών ουλών. (10)

Αναφέρεται όμως ότι μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση αν χορηγηθεί σε ασθενείς γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη, έχει συσχετιστεί με αυτοκτονικό ιδεασμό, την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και την αύξηση των λιπιδίων και τρανσαμινασών. (9)

Η φαρμακοβιομηχανία ROCHE καθώς και πολλοί ιατροί έχουν καταβάλλει στο παρελθόν εκατομμύρια δολάρια ως αποζημιώσεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες (28% αναπαραγωγικές, 26% νευρολογικές και ψυχιατρικές, 7% δερματολογικές, 29% γαστρεντερικές όπως, ελκώδης κολίτιδα και νόσος Crohn) που προξένησε η ισοτρετινοΐνη στους ασθενείς τους. (11) Το 2009 η ROCHE σταμάτησε την παραγωγή του Roaccutane λόγω της συσχέτισής του με την νόσο του Crohn, την τερατογένεση, την κατάθλιψη με αυτοκτονικές τάσεις και έκτοτε, κυκλοφορούν μόνο τα γενόσημα (12).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΚΜΗ

3.1 Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ισοτρετινοΐνης δεν έχει γίνει πλήρως γνωστός, αλλά θεωρείται ότι επιδρά σε όλους τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ακμή (13), δηλαδή σε:

- Υπερπαραγωγή σμήγματος (σμηγματόρροια)
- Διαταραχή της κερατινοποίησης στον τριχικό θύλακο που οδηγεί στην συγκόλληση των κερατινοκυττάρων σε μορφή βύσματος
- Αποικισμό του θυλάκου από το προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής (*P. acnes*)
- Απελευθέρωση των μεσολαβητών φλεγμονής στο δέρμα λόγω χημειοτακτικών ουσιών

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ακμής δεν μπορούν να αξιολογηθούν ξεχωριστά καθώς είναι αλληλεξαρτώμενοι και ο ένας επηρεάζει και πυροδοτεί τον άλλο.

Η έντονη σμηγματόρροια σε συνδυασμό με την διαταραχή της κερατινοποίησης οδηγούν στην απόφραξη του τριχοσμηματογόνου πόρου. Το προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής είναι ένα αναερόβιο μικρόβιο το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν δημιουργεί πρόβλημα καθώς αποτελεί φυσιολογική χλωρίδα του θυλάκου. Όμως όταν υπάρχουν ευνοϊκές συνθήκες για τον αυξημένο πολλαπλασιασμό του, όπως υπερβολική παρουσία σμήγματος και αναερόβιο περιβάλλον λόγω απόφραξης του θυλάκου, τότε οι μεταβολίτες του προκαλούν θυλακική και περιθυλακική φλεγμονή. (13)

Η ισοτρετινοΐνη έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της ακμής γιατί επιδρά στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, την επιθηλιακή διαφοροποίηση και την κυτταρική απόπτωση με αποτέλεσμα την καταστολή της παραγωγής νέων φαγεσώρων και κυρίως τη μειωμένη παραγωγή σμήγματος. Η αποκατάσταση της κερατινοποίησης στον θύλακο και η σημαντική μείωση της παραγωγής σμήγματος οδηγεί στην μείωση ανάπτυξης

φαγέσφων και στην μείωση του πληθυσμού του επιφανειακού και του εντός του τριχικού θυλάκου, πληθυσμού του *P. acnes*. Αυτό επιφέρει μείωση της φλεγμονής. (14)

Η αντιμικροβιακή δράση της ισοτρετινοΐνης είναι έμμεση και όχι άμεση. Το φάρμακο δρα μέσω της μείωσης του αποικισμού με *P. acnes*. Μια δόση 0,5-1,0 mg/kg/ημέρα μειώνει σημαντικά την απέκκριση σμήγματος, σε ποσοστό 90% σε χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων. (14)

Οι μεταβολίτες της ισοτρετινοΐνης αποτελούν την ενεργή μορφή του φαρμάκου ενώ η ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να θεωρείται ως προφάρμακο. Η ισοτρετινοΐνη έχει τουλάχιστον πέντε βιολογικά σημαντικούς μεταβολίτες: (14)

- 13-*cis*-4-*oxo*-retinoic acid (4-*oxo*-isotretinoin)
- all-*trans*-RA (tretinoin)
- all-*trans*-4-*oxo*-retinoic acid (4-*oxo*-tretinoin)
- 9-*cis* retinoic acid
- 9-*cis*-4-*oxo*-retinoic acid.

Η δράση των μεταβολιτών, που παράγονται από τον μεταβολισμό της ισοτρετινοΐνης στο κύτταρο, ρυθμίζεται μέσω των πυρηνικών υποδοχέων. Όλοι οι μεταβολίτες των ρετινοειδών, συνδέονται με υποδοχείς γνωστούς ως υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος, που βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου.

Οι υποδοχείς ρετινοειδών βρίσκονται σε όλα σχεδόν τα συστήματα οργάνων και ρυθμίζουν σημαντικές λειτουργίες στο σώμα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής ανάπτυξης, της όρασης, της ανοσολογικής και νευρικής λειτουργίας, του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. (15)

Υπάρχουν δυο οικογένειες πυρηνικών υποδοχέων που ονομάζονται, υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος (Retinoic acid receptors, RARs) και υποδοχείς του ρετινοϊκού X (Retinoid X receptors, RXRs). Κάθε υποδοχέας σχετίζεται με 3 υποτύπους, α, β και γ, οι οποίοι συνδέονται με συγκεκριμένους συνδέσμους. Αυτοί οι υποδοχείς είναι τμήμα μιας μεγαλύτερης οικογένειας πυρηνικών υποδοχέων που περιλαμβάνει τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών και του υποδοχέα της βιταμίνης D3. (15)

Συγκεκριμένα οι υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος RAR (α , β , γ) συνδέονται με το all- trans ρετινοϊκό οξύ, το 9- cis ρετινοϊκό οξύ ή τη συνθετική ισοτρετινοΐνη, την ισοτρετινοΐνη, την ετρετινάτη και την ακιτρετίνη ενώ οι υποδοχείς RXR (α , β , γ) με το 9-cis ρετινοϊκό οξύ (αλιτρετινοΐνη) και τη βηξαροτένη, συχνά αναφερόμενο και ως ρεξινοειδές. (15)

Μόνο η τρετινοΐνη και η 4- οξο- τρετινοΐνη συνδέονται με το RAR- γ , που είναι ο υποδοχέας που θεωρείται σημαντικός στη θεραπεία της ακμής με ρετινοειδή. (14)

Η ισοτρετινοΐνη έχει μικρή ή καμία ικανότητα δέσμευσης σε κυτταρικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν τη ρετινόλη ή σε πυρηνικούς υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος (RARs και RXRs). Δρα ως προφάρμακο, το οποίο εντός του κυττάρου στόχου μετατρέπεται σε μεταβολίτες που συνδέονται με τους πυρηνικούς υποδοχείς RARs και RXRs. Η ισοτρετινοΐνη αποτελεί το προφάρμακο και οι μεταβολίτες της το ενεργό φάρμακο. (16)

Μόλις ενεργοποιηθούν αυτοί οι υποδοχείς ρυθμίζουν τη γονιδιακή μεταγραφή που επιφέρει αλλαγές στην κυτταρική δραστηριότητα. Οι αλλαγές αυτές κυμαίνονται, από την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και την απόπτωση τους έως τη ρύθμιση της ιντερλευκίνης-2 (IL-2), της ιντερφερόνης- γ (IFN- γ) και τη λειτουργία των T- και B- λεμφοκυττάρων. Επίσης προκαλούν κερατόλυση και μειωμένη μετανάστευση ουδετερόφιλων, ένα χαρακτηριστικό που είναι σημαντικό σε παθήσεις όπως η ψωρίαση και η πυώδης ιδρωταδενίτιδα. (16)

Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη ρύθμιση παραγόντων σηματοδότησης, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας E.G.F. (Epidermal Growth Factor) και η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), υπεύθυνοι για τον επιδερμικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση σε δερματικά νεοπλάσματα. (16)

Οι ισχυρές αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές, αντινεοπλασματικές και άλλες φαρμακολογικές ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης οδήγησαν στην «εκτός ετικέτας» (off-label) εφαρμογή της σε πολυάριθμες δερματολογικές καταστάσεις χωρίς ακμή. (16)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ

4.1 Ενδείξεις

Η επίσημη ένδειξη χορήγησης της συστηματικής ισοτρετινοΐνης είναι για τη θεραπεία της σοβαρής και εμμένουσας ακμής. Ενδείκνυται για βαριές μορφές ακμής, όπως η συρρέουσα, οζώδης και κυστική ακμή, που ανθίστανται σε επαρκείς θεραπευτικούς κύκλους συνήθους αγωγής με τοπική θεραπεία και συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά. (26) Επίσης είναι κατάλληλη για τη θεραπεία της μέτριας βαρύτητας ακμής που είναι ανθεκτική στη θεραπεία ή για τη διαχείριση της ακμής που προκαλεί μόνιμες ουλές ή ψυχοκοινωνική δυσφορία στον ασθενή. (17)

Το φάρμακο εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug Administration) το 1982 για τη θεραπεία της σοβαρής, ανθεκτικής, οζώδους ακμής που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των συστηματικών αντιβιοτικών. (16, 18)

Η ισοτρετινοΐνη είναι το μόνο φάρμακο που δρα σε όλους τους αιτιολογικούς παράγοντες της κοινής ακμής, παραμένοντας η μόνη θεραπεία ικανή να προσφέρει παρατεταμένη ύφεση ή ίαση σε έως και 80% των ασθενών, με έναν κύκλο θεραπείας. (19)

Η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη παρατηρούν σημαντική βελτίωση έως τον τρίτο μήνα θεραπείας. Περίπου στο 60-85% των ασθενών επιτυγχάνεται πλήρης ίαση της ακμής μετά από 20 εβδομάδες συνεχούς θεραπείας. (18)

Οι Liu και συν. πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη 405 ασθενών για να αξιολογήσουν τη συχνότητα υποτροπής μετά από θεραπεία με τουλάχιστον 150 mg/kg ισοτρετινοΐνης. Από τους 405 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, οι 94 (23,2%) παρουσίασαν υποτροπές αρκετά σοβαρές ώστε να χρειαστεί περαιτέρω ιατρική αντιμετώπιση της ακμής. Από τους 94 ασθενείς, οι 76 (80,9%) παρουσίασαν υποτροπή εντός των πρώτων 2 ετών μετά

την ολοκλήρωση ενός κύκλου θεραπείας με ισοτρετινοΐνη. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σχεδόν το ένα πέμπτο των ασθενών παρουσιάζουν υποτροπή της ακμής μέσα στα πρώτα 2 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και επισημαίνουν ότι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτό το ποσοστό, καθώς η πληροφορία αυτή θα τους βοηθήσει να έχουν ρεαλιστικές προσδοκίες από τη θεραπεία. (20)

4.2 Αντενδείξεις

Πριν την χορήγηση της ισοτρετινοΐνης θα πρέπει να γίνει πλήρης ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τις αντενδείξεις του φαρμάκου και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. (18) Ακολούθως πρέπει να αξιολογείται το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για να διαπιστωθεί εάν είναι κατάλληλος υποψήφιος για θεραπεία με συστηματική ισοτρετινοΐνη. (18)

Η εγκυμοσύνη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη του φαρμάκου καθώς η τερατογόνος δράση που προκαλείται είναι γνωστή από το 1982, όταν κυκλοφόρησε το φάρμακο στην αγορά. (21) Έκτοτε, υπήρξαν μια σειρά εθνικών προγραμμάτων στις ΗΠΑ και στον Καναδά για την πρόληψη της κήσεως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη.

Το πρώτο πρόγραμμα εισήχθη το 1988 στον Καναδά και περιελάμβανε την ενημέρωση των γυναικών για τις πιθανές παρενέργειες στα βρέφη και τη γραπτή συγκατάθεσή τους να χρησιμοποιούν ταυτοχρόνως δυο μεθόδους αντισύλληψης ενώ παράλληλα να υποβάλλονται σε μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη λήψη του φαρμάκου. Το πρόγραμμα αποδείχθηκε αναποτελεσματικό όπως αναφέρουν οι Henry και συν. (21, 22)

Το 2002 εισήχθη ένα άλλο πρόγραμμα, το USA-SMART (System to Manage Accutane-related Teratogenicity). Το πρόγραμμα αυτό, το οποίο αποτελούνταν από δυο διαδοχικά αρνητικά τεστ εγκυμοσύνης στην αρχή της θεραπείας και εθελοντική εγγραφή σε σύστημα βάσης δεδομένων, αποδείχθηκε ανεπαρκές για την πρόληψη της εγκυμοσύνης κατά την χορήγηση της ισοτρετινοΐνης. (21)

Το 2006, ο FDA παρουσίασε το iPLEDGE, ένα πρόγραμμα που σχεδιάστηκε για να παρέχει πιο αποτελεσματική πρόληψη εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη. Το πρόγραμμα περιλάμβανε μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης, τεκμηρίωση

μεθόδων αντισύλληψης και συνεχή ενημέρωση σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες προκειμένου να ενισχυθεί το βασικό μήνυμα. Όλοι οι ασθενείς καταχωρούνταν σε μια βάση δεδομένων. Τα μέτρα αυτά δεν έλυσαν το πρόβλημα της εγκυμοσύνης κατά την περίοδο θεραπείας με ισοτρετινοΐνη και δεν έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα συγκρινόμενα με το πρόγραμμα SMART. (21)

Οι Draghici και συν. αναφέρουν σε πρόσφατο άρθρο τους, ότι προκειμένου να βελτιωθεί το πρόγραμμα iPLEDGE, θα πρέπει να εφαρμοστεί μια σειρά μέτρων, συμπεριλαμβανομένης μιας καλύτερης εκπαίδευσης τόσο των γυναικών όσο και των συντρόφων τους, σχετικά με πιθανές παρενέργειες στα βρέφη, αλλά και τις μεθόδους αντισύλληψης και διεξαγωγής των tests εγκυμοσύνης. (21)

Στην Ευρώπη, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, E.M.A.) σε συνδυασμό με την Ευρωπαϊκή Οδηγία σχετικά με τη συστηματική συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης, εφάρμοσε ένα πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης για όλες τις γυναίκες ασθενείς. Σε αυτό το πρόγραμμα, συστήνεται στις γυναίκες ασθενείς να χρησιμοποιούν τουλάχιστον 1 μέθοδο αντισύλληψης, αλλά ιδανικά προτείνουν να χρησιμοποιούν 2 μεθόδους αντισύλληψης καθ' όλη τη θεραπεία, για 1 μήνα πριν από την πρώτη χορήγηση ισοτρετινοΐνης και 1 μήνα μετά την ολοκλήρωσή της. Συστήνεται στις ασθενείς να κάνουν πολλαπλά tests κήσεως, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και 5 εβδομάδες μετά τη ολοκλήρωση της θεραπείας. (21, 23)

Οι Draghici και συν. ανέφεραν επίσης, ότι ο κίνδυνος τερατογένεσης βρεφών, οι μητέρες των οποίων εκτέθηκαν σε συστηματικά χορηγούμενη ισοτρετινοΐνη κατά την κύηση, υπολογίζεται σε 20-35% και περιλαμβάνει πολυάριθμες συγγενείς ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, καρδιαγγειακών και νευρολογικών δυσπλασιών ή διαταραχών του θύμου αδένα. (21) Παιδιά που εκτέθηκαν στην ισοτρετινοΐνη κατά την προγεννητική περίοδο, ακόμη και εάν δεν εμφανίζουν σωματικά ελαττώματα, έχει αποδειχθεί ότι πάσχουν από νευρογνωστικές βλάβες σε ποσοστό 30-60%. (21) Έχει επίσης αναφερθεί εμβρυοπάθεια ακόμη και με εφάπαξ δόσεις ισοτρετινοΐνης. (24)

Δεδομένου ότι έχουν τεκμηριωθεί οι σημαντικές εμβρυϊκές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη χορήγηση συστηματικής ισοτρετινοΐνης, όλες οι γυναίκες που βρίσκονται σε

αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εφαρμόζουν 2 αποτελεσματικές μορφές αντισύλληψης, ταυτόχρονα. (18)

Ο θηλασμός αποτελεί επίσης αντένδειξη για θεραπεία με ισοτρετινοΐνη καθώς είναι ιδιαίτερα λιπόφιλη (18, 19, 25) και ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. (24) Για το λόγο αυτό δεν προτείνεται η χορήγηση της κατά την διάρκεια της γαλουχίας. (24, 26) Παρότι δεν υπάρχουν αναφορές για μεταβολές στο σπέρμα από το φάρμακο συστήνεται σε άνδρες, ασθενείς η διακοπή του φαρμάκου κατά την προσπάθεια σύλληψης. (24)

Επιπλέον, οι ασθενείς απαγορεύεται να δίνουν αίμα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της, λόγω του κινδύνου έκθεσης εγκύων γυναικών ή γυναικών που επιθυμούν τεκνοποίηση σε υψηλή συγκέντρωση ισοτρετινοΐνης σε ενδεχόμενη μετάγγιση αίματος. (18, 25).

Η συγχορήγηση ισοτρετινοΐνης και τετρακυκλινών αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου για «ψευδοόγκο» εγκεφάλου δηλαδή, για ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση λόγω αύξησης της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μέσα στο κρανίο. (18, 27, 28)

Τα συμπληρώματα βιταμίνης Α θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω των αθροιστικών τοξικών επιδράσεων όταν χορηγείται μαζί με την ισοτρετινοΐνη. Και οι 2 αυτές ουσίες, μεταβολίζονται με παρόμοιο τρόπο από το σύστημα κυτοχρώματος P450 του ήπατος. (18, 28) Προυπάρχουσα υπερβιταμίνωση Α αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση ισοτρετινοΐνης. (19)

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση κετοκοναζόλης γιατί έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα ισοτρετινοΐνης στο πλάσμα. (18, 28) Ο συνδυασμός λιθίου και ρετινοειδών θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται. (27)

Ο συνδυασμός ρετινοειδών και δυνητικά ηπατοτοξικών μορίων, ιδίως της μεθοτρεξάτης με την ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται λόγω της αθροιστικής δράσης των ανεπιθύμητων παρενεργειών. (27) Η ηπατική δυσλειτουργία αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση συστηματικής ισοτρετινοΐνης. (29)

Η ισοτρετινοΐνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή συντηρητικά του. (8, 18, 19) Τέλος, η πρόσληψη

μεγάλης ποσότητας αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. (18)

Η χορήγηση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε άτομα κάτω των 12 ετών καθώς έχουν παρατηρηθεί οστικές βλάβες (26) και διακοπή της σκελετικής ανάπτυξης λόγω πρόωρου κλεισίματος των επιφυσσιακών πλακών. (30)

Η έντονη σωματική άσκηση και η αθλητική δραστηριότητα πρέπει να αποφεύγονται κατά την διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη λόγω πιθανής πυροδότησης μυϊκής τοξικότητας από την έντονη άσκηση. Από την πρώτη δεκαετία της κυκλοφορίας του φαρμάκου, αρκετές περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κινάσης της κρεατίνης (CPK) και ραβδομυόλυσης συνδέθηκαν με θεραπεία με ισοτρετινοΐνη γεγονός που αποθάρρυνε τη συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης σε σωματικά δραστήριους ασθενείς. Πολλοί γιατροί απαιτούσαν οι ασθενείς, να απέχουν από την άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι συχνές μυοσκελετικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ισοτρετινοΐνης περιλαμβάνουν πόνους στους μύες ή τις αρθρώσεις. (31) Υπάρχουν μόνο 2 αναφορές μυοσφαιρινουρίας και καμία αναφορά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ασκούμενο ασθενή υπό θεραπεία με ισοτρετινοΐνη. Οι Dalal και συν. ανέφεραν ότι οι γιατροί δεν πρέπει να αποφεύγουν την συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης σε σωματικά δραστήριους ασθενείς ούτε να απαιτούν από αυτούς να απέχουν από την άσκηση, αλλά να εξηγούν στους ασθενείς τις πιθανές παρενέργειες της θεραπείας, να τους ζητούν να απέχουν από μια ασυνήθιστη αλλαγή στο σχήμα άσκησής τους και να τους συμβουλεύουν να αποφεύγουν άλλους παράγοντες που προκαλούν ραβδομυόλυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν πιθανά σημάδια μυϊκής τοξικότητας και να ενημερώνουν τους γιατρούς τους για τυχόν σχετικά συμπτώματα. (31)

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί αντένδειξη για την θεραπεία με ισοτρετινοΐνη (19). Το φάρμακο αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο 50% και τη χοληστερόλη στο 30% των ασθενών (32) Η μακροχρόνια θεραπεία με ισοτρετινοΐνη μπορεί να επισπεύσει το μεταβολικό σύνδρομο και για το λόγο αυτό παρακολουθείται το λιπιδικό προφίλ κάθε μήνα για τους πρώτους 3-6 μήνες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες. (32) Ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων πάνω από 500–600 mg/dl και χοληστερόλης 250–300 mg/dl θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη έως ότου το λιπιδικό προφίλ τους να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. (32)

Μια ακόμη αντένδειξη είναι η ηπατική ανεπάρκεια (19). Αύξηση των ηπατικών ένζυμων εμφανίζεται σε έως και στο 15% των ασθενών που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη. (1)

Άλλες προϋπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις που αποτελούν αντένδειξη χορήγησης του φαρμάκου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η παγκρεατίτιδα (18, 33) και η σοβαρή λευκοπενία. (29)

Η μη φλεγμονώδης φαγεσφορική ακμή και η ήπια φλεγμονώδης ακμή αποτελούν αντένδειξη χορήγησης του φαρμάκου. (26)

Όταν εξετάζεται το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ψυχιατρικές διαταραχές και αυτοκτονικό ιδεασμό καθώς υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές για έξαρση των ψυχιατρικών διαταραχών που σχετίζονται με την ισοτρετινοΐνη. (18) Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές περιπτώσεων ασθενών που ανέπτυξαν κατάθλιψη ή τάσεις αυτοκτονίας κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις επιδείνωσης της διάθεσης σε ασθενείς που είναι ψυχολογικά ασταθείς. (18)

Η πρώτη αναφορά για την πιθανή συσχέτιση της ισοτρετινοΐνης με την κατάθλιψη έγινε το 1983 από τους Hetzen και συν. (34) Το 1998, ο FDA των ΗΠΑ εξέδωσε προειδοποίηση σχετικά με την πιθανή συσχέτιση του φαρμάκου με κατάθλιψη, ψύχωση, αυτοκτονικό ιδεασμό και αυτοκτονία. (35)

Το 2003, οι Hull και συν. εξέτασαν όλα τα ψυχιατρικά συμβάντα που δημοσιεύτηκαν από τον Ιανουάριο του 1966 έως και 14 Μαΐου 2003 σε 5 εκατομμύρια ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ισοτρετινοΐνη. Βρήκαν συνολικά 24 περιπτώσεις κατάθλιψης, 4 αυτοκτονίες και 3 απόπειρες αυτοκτονίας σχετιζόμενες με την ισοτρετινοΐνη. (18) Πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των συμπτωμάτων κατάθλιψης των ασθενών σε κάθε ιατρική επίσκεψη και, εάν κριθεί απαραίτητο, να εξετάζεται η παραπομπή σε ψυχίατρο, η αντικαταθλιπτική θεραπεία ή η διακοπή της ισοτρετινοΐνης. (18)

Οι Bremmer και συν. δημοσίευσαν το 2005 την πρώτη μελέτη των επιδράσεων της ισοτρετινοΐνης στη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου, τα ευρήματα της οποίας υποδηλώνουν ότι η ισοτρετινοΐνη μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εγκεφάλου. Ανέφεραν έναν πιθανό βιολογικό μηχανισμό με τον οποίο η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη θα

μπορούσε να οδηγήσει σε κατάθλιψη σε μια μειοψηφία ευάλωτων ασθενών με ακμή. Σε ασθενείς που συμπλήρωσαν 4 μήνες θεραπείας με ισοτρετινοΐνη αποδείχθηκε μειωμένη δραστηριότητα στον μετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου, μια περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. (36)

Μια μετα-ανάλυση του 2017 του Huang και συν., δεν αποκάλυψε αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης κατά τη διάρκεια λήψης ισοτρετινοΐνης, αλλά αντίθετα βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη που παρατηρήθηκε με εναλλακτικές θεραπείες της ακμής. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης μετά από θεραπεία με ισοτρετινοΐνη μειώθηκε σημαντικά ενώ οι μέσες βαθμολογίες κατάθλιψης μειώθηκαν σημαντικά από την αρχική τιμή. (35) Οι ερευνητές ανέφεραν ότι η ακμή σχετίζεται με την κατάθλιψη και ότι η σχέση μεταξύ της θεραπείας της ακμής με ισοτρετινοΐνη και της κατάθλιψης παραμένει αμφιλεγόμενη τόσο κλινικά όσο και επιστημονικά. (35)

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη σοβαρότητα της ακμής, την παρουσία ή την πιθανότητα δημιουργίας ουλών, τους κινδύνους, τα οφέλη, τις εναλλακτικές θεραπείες που υπάρχουν, την ασφάλεια και το κόστος και να βασίζεται σε μια συζήτηση μεταξύ του ασθενούς και του ιατρού. Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της ακμής πρέπει να περιλαμβάνει και τον αντίκτυπο που έχει η νόσος στον ίδιο τον ασθενή. (37)

Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται συνοπτικά οι ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης της ισοτρετινοΐνης: Πίνακας 4.1

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	
1	Σοβαρή και εμμένουσα ακμή (26)
2	Οξώδης, συρρέουσα και κυστική ακμή (οξιδιοκυστική ακμή) (26)
3	Μέτριας βαρύτητας ακμή που είναι ανθεκτική στη θεραπεία (16, 18)
4	Ακμή που προκαλεί ουλές ή μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση (17)
5	Ακμή που προκαλεί ψυχοκοινωνική δυσφορία (17)
6	Ακμή εμμένουσα σε ενήλικες γυναίκες (17)
ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	
1	Εγκυμοσύνη (17, 21, 23)
2	Προσπάθεια τεκνοποίησης (μόνο σε γυναίκες) (18, 25)
3	Θηλασμός (18, 19, 24, 25, 26)
4	Αιμοδοσία (18, 25)
5	Συγχορήγηση τετρακυκλινών (18, 27, 28)
6	Συμπληρώματα βιταμίνης A (18, 28)
7	Προυπάρχουσα υπερβιταμίνωση A (19)
8	Συστηματική χορήγηση κετοκοναζόλης (18, 28)
9	Συγχορήγηση λιθίου (27)
10	Συγχορήγηση ηπατοτοξικών μορίων (27)
11	Ηπατική ανεπάρκεια (19)
12	Ηπατική δυσλειτουργία (29)
13	Υπερευαισθησία στην ισοτρετινοΐνη ή στα έκδοχα ή στα συντηρητικά του φαρμάκου (8, 18, 19)
14	Κατανάλωση αλκοόλ (18)
15	Ηλικία < 12 ετών (26)
16	Έντονη σωματική άσκηση και αθλητική δραστηριότητα (31)
17	Δυσλιπιδαιμία (19)
18	Σακχαρώδης διαβήτης (18, 33)
19	Παγκρεατίτιδα (18, 33)
20	Σοβαρή λευκοπενία (29)
21	Φαγесωρική ακμή (26)
22	Ήπια φλεγμονώδης ακμή (26)

Πίνακας 4.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης ισοτρετινοΐνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

Η συστηματικά χορηγούμενη ισοτρετινοΐνη αποτέλεσε και αποτελεί ένα πολύ σημαντικό φάρμακο στην αντιμετώπιση της οζώδους και κυστικής ακμής. Η χρήση της όμως δεν έχει περιοριστεί μόνο στις εμμένουσες ή βαρύτερες μορφές ακμής, παρότι έχει λάβει έγκριση μόνο για αυτή τη νόσο.

Η συστηματική ισοτρετινοΐνη αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για πολλές άλλες δερματικές παθήσεις λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης της. Αυτές οι μοναδικές ιδιότητες της, την καθιστούν πιθανή θεραπεία και ακόμη για άλλες δερματικές παθήσεις που δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί. (38)

Υπολογίζεται ότι 1,4 εκατομμύρια συνταγές ισοτρετινοΐνης εκδίδονται ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Από αυτές το 70% αφορά συστηματική χορήγηση για νόσους εκτός επίσημης ένδειξης όπως, ήπια έως μέτρια ακμή, και δερματοπάθειες με διαταραχές της κερατινοποίησης και δερματικά νεοπλάσματα. (38)

Στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι η παρουσίαση των χρήσεων της ισοτρετινοΐνης σε παθήσεις εκτός επίσημης ένδειξης (off-label).

5.1 T-δερματικό λέμφωμα

Τα δερματικά λεμφώματα των T-λεμφοκυττάρων (Cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) είναι η πιο συχνή μορφή δερματικού λεμφώματος.

Τα CTCLs εκδηλώνονται κλινικά με εμμένουσες, κνησμώνες, ερυθματολεπιδώδεις πλάκες που μπορεί να εμφανίζονται με ασύμμετρη κατανομή στο δέρμα. (39) Είναι το αποτέλεσμα της μετακίνησης των κακοήθων T-λεμφοκυττάρων προς τις επιφανειακές στιβάδες του δέρματος. (39)

Το T-δερματικό λέμφωμα διακρίνεται σε δύο (2) υποτύπους:

A. Την σπογγοειδή μυκητίαση (Mycosis fungoides, MF) που είναι η πιο κοινή μορφή CTCL και ακολουθεί αργή, χρόνια πορεία, συνήθως πολλών ετών ή δεκαετιών, και πολύ συχνά δεν εκτείνεται πέραν του δέρματος. Η MF επηρεάζει τα προστατευμένα με ρούχα από τον ήλιο μέρη του δέρματος.

B. Το σύνδρομο Sézary (Sézary syndrome, SS) που παρουσιάζει πιο έντονο κνησμό, ερυθρότητα σε όλο το σώμα (ερυθροδερμία), έντονη απολέπιση και συχνά, τριχόπτωση. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υποθερμία εξαιτίας της απώλειας θερμότητας από το δέρμα λόγω του ερυθήματος, της απολέπισης και της ορορροής. Τα κακοήθη T-λεμφοκύτταρα του δέρματος εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. (39)

Γενικά τα περισσότερα CTCLs είναι χρόνια λεμφώματα με ποικίλη κλινική εικόνα και συνήθως δεν είναι απειλητικά για τη ζωή. Ειδικότερα όμως, το σύνδρομο Sézary μπορεί να εξελιχθεί σε επιθετική, ταχέως εξελισσόμενη νόσο. (39)

Η ισοτρετινοΐνη ήταν το πρώτο ρετινοειδές που δοκιμάστηκε στη θεραπεία του CTCL. Το 1983, ο Kessler και οι συν. ανέφεραν για πρώτη φορά 4 ασθενείς με MF που έλαβαν θεραπεία με ισοτρετινοΐνη σε δόσεις 1-3 mg/kg ημερησίως και εκ των οποίων, υπήρξε πλήρης ύφεση σε έναν ασθενή. (15, 40)

Οι συγγραφείς ακολούθως προχώρησαν σε μελέτη 21 επιπλέον ασθενών με διάφορες κλινικές μορφές σπογγοειδούς μυκητίασης (ερυθηματολεπιδώδεις πλάκες, όγκους και ερυθροδερμία), συμπεριλαμβανομένων 5 ασθενών με σύνδρομο Sézary χορηγώντας δόσεις από 1-2 mg/kg την ημέρα και το 44% των ασθενών αναφέρθηκε ότι είχαν καλή κλινική ανταπόκριση. (15, 40)

Το 2005, οι Leverkus και συν. ανέφεραν ότι με χορήγηση έως και 1 mg/kg/ημέρα ισοτρετινοΐνης υπήρξε αποτελεσματική θεραπεία της θυλακιοτρόπου σπογγοειδούς μυκητίασης. Οι συγγραφείς έκαναν ιδιαίτερη αναφορά στην μείωση του μεγέθους των κύστεων και των φαγεσώρων που σχετίζονταν με αυτόν τον υποτύπο σπογγοειδούς μυκητίασης. Η ανταπόκριση αυτή αποδόθηκε στην ισχυρή συγγένεια της ισοτρετινοΐνης με την τριχοσμηματογόνο μονάδα. Υψηλότερες δόσεις ισοτρετινοΐνης (π.χ. > 1 mg/kg ημερησίως) προκάλεσαν παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης με υψηλότερα όμως ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα του 1 mg/kg ημερησίως.

Συνολικά, η χρήση ισοτρετινοΐνης σε MF/SS οδήγησε σε κλινική ανταπόκριση που κυμαινόταν από 43 – 100% και με διάρκεια από 3 – 15 μήνες. (15)

Τα ρετινοειδή ως αντικαρκινικοί παράγοντες διαφέρουν ως προς τον μηχανισμό δράσης από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ταξινομούνται ως «τροποποιητές βιολογικής απόκρισης» ή ανοσοτροποποιητές (biologic response modifiers), δηλαδή ουσίες που διεγείρουν την απόκριση του σώματος προς μια νόσο. Το πλεονέκτημα των ρετινοειδών είναι ότι μπορούν να χορηγηθούν συστηματικά, είναι μη ανοσοκατασταλτικά και μπορεί να ενισχύσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω εκλεκτικής δέσμευσης και ενεργοποίησης των τριών υποδοχέων ρετινοειδών X (RXR): α, β και γ. Όταν αυτοί οι υποδοχείς ενεργοποιηθούν, λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων καθώς και την απόπτωση των παθολογικών T-κύτταρων. Τα ρετινοειδή έχουν μακρά ιστορία χρήσης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για τη θεραπεία του CTCL. Παρόλα αυτά, το μόνο ρετινοειδές που έχει λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία των δερματικών εκδηλώσεων του CTCL είναι η βηξαροτένη, το 1999. Είναι το πρώτο συνθετικό ρετινοειδές, εξαιρετικά εκλεκτικό ως προς τους υποδοχείς RXR, που μελετήθηκε σε ανθρώπους. (41)

Η βηξαροτένη χρησιμοποιείται επίσης τοπικά σε μορφή γέλης με την εμπορική ονομασία Targretin® κυρίως για την αντιμετώπιση επίμονων εξεργασιών αρχικού σταδίου. Κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας, συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα κορτικοστεροειδές, για την μείωση του τοπικού ερεθισμού. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της βηξαροτένης στη θεραπεία του T-δερματικού λεμφώματος παραμένει ακόμα άγνωστος. (41)

Κατά την θεραπεία απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση των λιπιδίων καθώς και των θυρεοειδικών ορμονών. (41)

5.2. Φωτογήρανση

Η γήρανση του δέρματος αποτελεί μια σύνθετη βιολογική διαδικασία, συνέπεια τόσο της γενετικά προγραμματισμένης ή ενδογενούς γήρανσης που επέρχεται με την πάροδο του χρόνου, όσο και της εξωγενούς γήρανσης η οποία οφείλεται σε περιβαλλοντικούς

παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, η ρύπανση, οι καιρικές συνθήκες και ο καπνός του τσιγάρου. (42)

5.2.1 1 Μηχανισμοί γήρανσης

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη γήρανση του δέρματος δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστοί. Τόσο η ενδογενής και η εξωγενής γήρανση του δέρματος έχουν συσχετιστεί μέχρι τώρα με τα ακόλουθα:

α) Βράχυνση των τελομερών, διάσπαση και κυτταρική απόπτωση

β) Σχηματισμός δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive oxygen species, ROS) που προκαλούν βλάβη στο DNA και στο ίδιο το κύτταρο

γ) Επίδραση της υπεριώδους (Ultraviolet, UV) ακτινοβολίας που ενεργοποιεί κυτταροπλασματικά μονοπάτια σηματοδότησης με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτοκινών και μεταλλοπρωτεασών τα οποία οδηγούν σε αποδόμηση του κολλαγόνου του δέρματος και,

δ) Η UV ακτινοβολία προκαλεί βλάβη στο DNA ενεργοποιώντας το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, το οποίο μεταλλάσσεται σε επαγωγέα ανάπτυξης προνεοπλασματικών και νεοπλασματικών βλαβών. (43)

Υπενθυμίζεται ότι το γονίδιο p53 συμμετέχει στη διατήρηση της σταθερότητας προλαμβάνοντας τυχόν μετάλλαξη του γονιδιώματος. (43)

5.2.2 2 Ενδογενής γήρανση

Η ενδογενής ή χρονολογική γήρανση περιλαμβάνει τις γενετικά κλινικές, ιστολογικές και φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν σε όλες τις στιβάδες του δέρματος με την πάροδο του χρόνου.

Στην επιδερμίδα, παρατηρείται προοδευτική μείωση του ρυθμού ανανέωσης των επιδερμικών κυττάρων έχοντας ως αποτέλεσμα, από 28 ημέρες που διαρκεί σε νεαρούς ενήλικες να απαιτούνται 40-60 ημέρες στους ηλικιωμένους. Η πιο αργή ανανέωση προκαλεί λέπτυνση της επιδερμίδας προσδίδοντας έτσι στο γηρασμένο δέρμα μια ημιδιαφανή εμφάνιση, ενώ επηρεάζεται συγχρόνως με δυσμενή τρόπο η λειτουργία του δερματικού

φραγμού. Το δέρμα εμφανίζει επίσης ξηρότητα και απολέπιση λόγω συσσώρευσης των κερατοκυττάρων στην επιφάνειά του. Ιστολογικά παρατηρείται επιπέδωση της δερμοεπιδερμικής σύναψης, η οποία αυξάνει την ευθραυστότητα του δέρματος και μειώνει τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών μεταξύ του χορίου και της επιδερμίδας.

Στο γηρασμένο δέρμα, υπάρχουν λιγότερα σε αριθμό μελανοκύτταρα, τα οποία έχουν μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται δυσχρωμίες. Λόγω της λέπτυνσης του δέρματος και της ύπαρξης μικρότερου αριθμού μελανοκυττάρων αυτό γίνεται πιο ευαίσθητο στην ηλιακή ακτινοβολία. Τέλος, μετά τα 65 έτη, μειώνονται κατά 50% τα κύτταρα Langerhans και έτσι ελαττώνεται σημαντικά το επίπεδο ανοσολογικής επιτήρησης του δέρματος οδηγώντας έτσι σε υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του δέρματος. (42)

Στο χόριο, παρατηρείται μείωση του αριθμού των ινοβλαστών, οι οποίοι συγχρόνως καθίστανται και λιγότερο παραγωγικοί με αποτέλεσμα την σύνθεση μειωμένης ποσότητας και ποιότητας, κολλαγόνου και ελαστίνης. Το χόριο γίνεται πιο λεπτό και ως συνέπεια, το δέρμα αποκτά ρυτίδες και χάνει την ελαστικότητά του ενώ αυξάνεται η ευθραυστότητά του. Η γήρανση οδηγεί επίσης σε σημαντική απώλεια της μικροαγγείωσης του δέρματος, μειώνοντας την αιμάτωση, γεγονός που οδηγεί στην ατροφία του δέρματος και των εξαρτημάτων του με συνέπεια την κακή επούλωση των τραυμάτων. Παράλληλα, η μειωμένη παραγωγή σμήγματος κάνει το δέρμα πιο ξηρό. (42, 44)

Ο υποδόριος λιπώδης ιστός προοδευτικά μειώνεται, με αποτέλεσμα την απώλεια στήριξης του δέρματος που οδηγεί στην χαλάρωση. Το δέρμα γίνεται πιο ευαίσθητο σε τραύματα και χάνει εύκολα θερμότητα. (42)

Οι παραπάνω δομικές αλλαγές διαφέρουν ανά άτομο ως προς το ρυθμό και τη βαρύτητα. (42)

Η ενδογενής γήρανση φαίνεται ότι αποτελεί μια αναπόφευκτη, γενετικά προγραμματισμένη διαδικασία, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της οποίας παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, και για την οποία δεν υπάρχει επί του παρόντος διαθέσιμη πρόληψη ή αποτελεσματική θεραπεία. (45)

5.2.3 3 Εξωγενής γήρανση

Η εξωγενής γήρανση ή φωτογήρανση προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και κυρίως από την υπεριώδη ακτινοβολία. Η χρόνια έκθεση στον ήλιο είναι υπεύθυνη για μια πολύπλοκη εκφυλιστική διαδικασία που έχει ως αποτέλεσμα τις βαθιές ρυτίδες, τις υπερμελαγχρώσεις, την τραχύτητα και ανελαστικότητα του δέρματος, τις τηλεαγγειεκτασίες (ευρυαγγείες) και την γενική απώλεια του τόνου και της αρχιτεκτονικής του δέρματος λόγω αποδόμησης του κολλαγόνου.

Οι οξείες επιπτώσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι η φλεγμονή, το ηλιακό έγκαυμα, η μελανινογένεση (μαύρισμα), η υπερπλασία του δέρματος και η καταστολή του ανοσοποιητικού. Η παραγωγή βιταμίνης D θεωρείται θετική επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας στο δέρμα.

Χρόνιες επιπτώσεις της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία είναι, η φωτογήρανση και η φωτοκαρκινογένεση δηλαδή, η εμφάνιση προκαρκινικών δερματοπαθειών όπως, οι ακτινικές υπερκερατώσεις και μορφών δερματικού καρκίνου όπως, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και το μελάνωμα. (42)

Για την πρόκληση φωτογήρανσης κυρίως ενοχοποιείται η UVA (320-400 nm) ακτινοβολία που εισχωρεί βαθιά στο δέρμα φτάνοντας μέχρι το χόριο, ενώ η UVB (290-320 nm) μέχρι την επιδερμίδα.

Η UVA χωρίζεται σε UVA1 (340–400 nm) και UVA2 (320–340 nm). Η UVA1 έχει μεγαλύτερο μήκος κύματος, διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα και ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τις κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στην φωτογήρανση κυρίως λόγω του οξειδωτικού στρες. Η UVA απορροφάται από τα χρωμοφόρα που υπάρχουν στο δέρμα (π.χ. τρανς-ουροκανικό οξύ), δημιουργώντας δραστικές μορφές οξυγόνου που προκαλούν οξειδωτική βλάβη στα νουκλεϊκά οξέα, τις κυτταρικές πρωτεΐνες, τα μιτοχόνδρια και τα λιπίδια. Τα ROS πυροδοτούν μια σειρά μεταλλοπρωτεασών που προκαλούν αποδόμηση κολλαγόνου με αποτέλεσμα την εμφάνιση ρυτίδων.

Το κλειδί για την αποτροπή της φωτογήρανσης είναι η πρόληψη και η προστασία από τον ήλιο, ενώ τα ρετινοειδή ως θεραπευτική επιλογή μπορεί να βελτιώσουν την όψη του γηρασμένου δέρματος. (42)

5.2.4 4 Φωτογήρανση και τοπικά ρετινοειδή

Η τοπική χρήση των ρετινοειδών χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια με τεκμηριωμένα οφέλη για το δέρμα που έχει υποστεί φωτογήρανση. (16) Το 1986, οι Kligman και συν. δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη για την αποτελεσματικότητα της τοπικής χρήσης τρετινοΐνης στη θεραπεία της φωτογήρανσης. (46)

Τα ρετινοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και την αναγέννηση της επιδερμίδας. Η τοπική χρήση τους είναι επιβοηθητική στον αποχρωματισμό δυσχρωμιών του δέρματος μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης μεταφοράς μελανινοσωμάτων, της άμεσης αναστολής της τυροσινάσης και της αυξημένης απόπτωσης των κερατινοκυττάρων που περιέχουν μελανίνη. Η μειωμένη παραγωγή μελανίνης και η αυξημένη ανανέωση κερατινοκυττάρων που περιέχουν χρωστική μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση των δυσχρωμιών. Επιπλέον, για να διευκολυνθεί η διείσδυση άλλων τοπικών λευκαντικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της υδροκινόνης εφαρμόζονται τοπικά ρετινοειδή.

Έχει παρατηρηθεί βελτίωση τόσο στις βαθιές όσο και στις λεπτές ρυτίδες με τοπική εφαρμογή ρετινοειδών. Οι ρυτίδες, οι οποίες προκαλούνται από την UV ακτινοβολία, είναι αποτέλεσμα της μειωμένης σύνθεσης προκολλαγόνου και της αυξημένης καταστροφής των πρωτεϊνών του δέρματος λόγω της μεσολάβησης των μεταλλοπρωτεασών. Η χρήση τοπικών ρετινοειδών, έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει την καταστροφή των ελαστικών ινών και του κολλαγόνου γιατί εμποδίζει τη μεταγραφή των μεταλλοπρωτεασών και αυξάνει τα επίπεδα του αναστολέα της μεταλλοπρωτεάσης του ιστού (Tissue Inhibitor of Metalloprotease, TIMP). Τα τοπικά ρετινοειδή βελτιώνουν επίσης, την αποκατάσταση των πρωτεϊνών του δέρματος, την παραγωγή προκολλαγόνων και ελαστικών ινών και μειώνουν την χαλαρότητα του δέρματος. (47)

Τα τοπικά ρετινοειδή εμφανίζουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση – εξαιτίας της οποίας χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ακμής – η οποία δρα ευεργετικά στο φωτογηρασμένο δέρμα μειώνοντας την φλεγμονή. Η μειωμένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, οδηγεί σε μειωμένη απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων και καταστρεπτικών κόκκων και μειωμένη εισροή φλεγμονωδών κυττάρων. (47)

Η βελτίωση της υφής του δέρματος συνεπεία της τοπικής χρήσης ρετινοειδών, οφείλεται στην αυξημένη εναπόθεση βλεννινών και την υπερπλασία της επιδερμίδας. Έχει αποδειχθεί, ότι η ενεργοποίηση του HB-EGF (Heparin Binding Epidermal Growth Factor) οδηγεί σε επιδερμική υπερπλασία, συμμετέχοντας έτσι στη βελτίωση του ατροφικού, λόγω φωτογήρανσης, δέρματος. Τα ρετινοειδή δρουν προληπτικά στη βλάβη που προκαλείται από την υπερϊώδη ακτινοβολία αυξάνοντας το p53, έναν παράγοντα που αποτρέπει τον σχηματισμό όγκων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. (47)

Τα τοπικά ρετινοειδή έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα μικροϊνίδια ινιδίνης (fibrillin microfibrils) και το κολλαγόνο τύπου VII (στηρικτικά ινίδια) που είναι απαραίτητα για τη λειτουργική ακεραιότητα της δερμοεπιδερμικής ένωσης, παρέχοντας έτσι αυξημένη φυσική σύνδεση μεταξύ της επιδερμίδας και του χορίου. Επιπρόσθετα, η αυξημένη αγγειογένεση και αιματική ροή στο δέρμα, μπορούν να βελτιώσουν τον χρόνο επούλωσης του φωτογηρασμένου δέρματος. (47)

Η τοπική χρήση ισοτρετινοΐνης, (διαθέσιμη σε κρέμα 0,05 και 0,1 %), βελτιώνει τις βαθιές και λεπτές ρυτίδες αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική από την τοπική χρήση τρετινοΐνης για την θεραπεία της φωτογήρανσης. (47) Γενικά η τρετινοΐνη θεωρείται η πλέον ενδεδειγμένη τοπική θεραπεία για την φωτογήρανση. (16) Προκαλεί όμως με υψηλή συχνότητα ερεθισμό του δέρματος, ξηρότητα ενώ υπάρχει και πιθανότητα εμφάνισης φωτοευαισθησίας. Τα τελευταία χρόνια είναι διαθέσιμα νέα τοπικά ρετινοειδή (π.χ. ταζαροτένη, ανταπαλένη) που έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και βελτιωμένη ανοχή. (42)

Για την αντιμετώπιση της φωτογήρανσης με συστηματική χορήγηση ισοτρετινοΐνης έχουν δημοσιευθεί κάποιες ενδιαφέρουσες μελέτες.

Το 2000, οι Perez και συν. (45) δημοσίευσαν τα οφέλη από την συστηματική χορήγηση 10-20 mg ισοτρετινοΐνης τρεις φορές την εβδομάδα σε διάστημα δύο μηνών σε 60 ασθενείς (42 γυναίκες και 18 άνδρες) σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες αναζωογόνησης του δέρματος (peelings ρεσορκινόλης, τοπική χρήση τρετινοΐνης, τοπική χρήση α-υδροξυοξέων, εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης, ενέσεις κολλαγόνου) και αισθητικές επεμβάσεις (βλεφαροπλαστική, λιποαναρρόφηση, λιπο-μεταφορά, facelifting) και συνέκριναν τα αποτελέσματα με αισθητικές επεμβάσεις μόνο. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση

σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν ισοτρετινοΐνη στις ρυτίδες, το πάχος και το χρώμα του δέρματος, το μέγεθος των πόρων, την ελαστικότητα του δέρματος, τον τόνο και την μείωση των μελαγχρωματικών αλλοιώσεων. (45)

Το 2010, οι Bagatin και συν. μελέτησαν 32 γυναίκες ηλικίας 40-55 ετών, που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α (n=21) έλαβε 20 mg ισοτρετινοΐνης τρεις φορές την εβδομάδα, ενυδατική κρέμα κάθε νύχτα και αντηλιακό ευρέως φάσματος κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ η ομάδα Β (n=11) χρησιμοποίησε μόνο τον συνδυασμό ενυδατικών και αντηλιακών. Κλινικά, σημειώθηκε βελτίωση και στις δύο ομάδες μετά τη θεραπεία, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της Ομάδας Α και της Ομάδας Β. Τα δείγματα βιοψίας, που ελήφθησαν από το αντιβράχιο 10 ασθενών που επιλέχθηκαν τυχαία από την ομάδα Α και όλων των ασθενών από την ομάδα Β, δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ως προς το πάχος της επιδερμίδας, το σχηματισμό νέου κολλαγόνου ή την ελαστικότητα. Σημειώθηκε όμως σημαντική μείωση στην έκφραση της p53 και αύξηση του δερματικού κολλαγόνου Ι μετά τη θεραπεία, στα δείγματα της Ομάδας Α, οι ασθενείς της οποίας έλαβαν συστηματικά ισοτρετινοΐνη. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν οι συγγραφείς ήταν ότι η συστηματική χορήγηση μικρής δόσης ισοτρετινοΐνης δεν ήταν πιο αποτελεσματική από την τοπική χρήση ρετινοϊκού οξέος, του πιο διαδεδομένου σκευάσματος για την φωτογήρανση. (43)

Οι ίδιοι ερευνητές, το 2013 πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη φάσης ΙΙ με κλινική και ιστολογική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της συστηματικής ισοτρετινοΐνης για τη φωτογήρανση σε 24 ασθενείς με προχωρημένη φωτογήρανση κατά την κατάταξη Glogau. Η ομάδα Α (n=12) υποβλήθηκε σε συστηματική θεραπεία με 20 mg ισοτρετινοΐνης κάθε δεύτερη μέρα για έξι μήνες, και η ομάδα Β (n=12) σε τοπική θεραπεία με 0,05% κρέμα ρετινοϊκού οξέος κάθε δεύτερη νύχτα για έξι μήνες. Και οι δυο ομάδες χρησιμοποιούσαν ενυδατική και αντηλιακή κρέμα δύο φορές την ημέρα. Η συστηματική ισοτρετινοΐνη δεν αποδείχθηκε ανώτερη της τοπικής χρήσης ρετινοϊκού οξέος για την αντιμετώπιση της φωτογήρανσης ούτε σε αυτή την έρευνα. (48)

Συμπερασματικά, αν και η τοπική τρετινοΐνη είναι γενικά αποδεκτή ως ωφέλιμο φάρμακο για το φωτοεκτεθειμένο δέρμα καθώς οδηγεί σε αύξηση του πάχους της επιδερμίδας, αυξημένη παραγωγή και μειωμένη αποδόμηση κολλαγόνου, αύξηση της ελαστίνης, μείωση

της μελανίνης στην επιδερμίδα και αγγειογένεση, η από του στόματος ισοτρετινοΐνη δεν θεωρείται ότι υπερέχει.

5.3. Ροδόχρους νόσος

Η ροδόχρους νόσος είναι μια κοινή, χρόνια, φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και η γενετική προδιάθεση αναφέρεται στο 10-40% των περιπτώσεων. Ο επιπολασμός της ροδόχρου ακμής είναι υψηλότερος μεταξύ των ατόμων με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Η ακριβής παθογένεια της νόσου παραμένει ασαφής. (49)

Διακρίνεται σε 4 κλινικούς τύπους:

- Ερυθρηματοτελαγγειεκτασικός τύπος ροδοχρόου νόσου που χαρακτηρίζεται από μόνιμο ή παροδικό ερύθημα (flushing) και τηλαγγειεκτασίες
- Βλατιδοφλυκταινώδης τύπος ροδοχρόου νόσου η ροδόχρους ακμή που χαρακτηρίζεται από επίμονη ερυθρότητα με βλατίδες ή/και φλύκταινες
- Φυματώδης τύπος ροδοχρόου νόσου που χαρακτηρίζεται από πάχυνση του δέρματος, που συχνά οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους της μύτης (ρινόφυμα)
- Οφθαλμικός τύπος ροδοχρόου νόσου που χαρακτηρίζεται από οφθαλμικές εκδηλώσεις όπως ξηροφθαλμία, δακρύρροια, οίδημα βλεφάρων (49)

Η συστηματική χορήγηση ισοτρετινοΐνης στη ροδόχρου νόσο αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1981 σε μια μελέτη των Nikolowski και συν., σε 13 ασθενείς. Η ισοτρετινοΐνη χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες σε ημερήσιες δόσεις των 0,05 mg/kg, 0,5 mg/kg ή 1 mg/kg και έδειξε αποτελεσματικότητα και μεγαλύτερες περιόδους ύφεσης σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Παρατηρήθηκε επίσης υποχώρηση των φλεγμονωδών βλαβών στο 50% σε 2 εβδομάδες και 95% σε 8 εβδομάδες. Εκτός από τις φλεγμονώδεις βλάβες της νόσου και το οίδημα του προσώπου, σε μικρότερο βαθμό υφέθηκαν οι τηλαγγειεκτασίες και η χρόνια επιπεφυκίτιδα ενώ η έντονη σμηγματόρροια υποχώρησε πλήρως. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν η χειλίτιδα και η μικρή αύξηση των λιπιδίων του ορού. (50)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλότερες δόσεις (0,07 mg/kg/ ημέρα) είναι επίσης αποτελεσματικές και καλύτερα ανεκτές ειδικά στην βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο

(51). Οι Gollnick και συν. δημοσίευσαν το 2010, μελέτη 573 ασθενών με ροδόχρου νόσο τύπου II και III. Χορήγησαν ισοτρετινοΐνη σε δόση 0,3 mg/kg/ημέρα για 12 εβδομάδες και ανέφεραν ότι αποτελεί μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία της ροδόχρου νόσου. (52)

Οι ασθενείς με ερυθριματοτελαγγειεκτασική και βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο, μπορεί σε σοβαρές περιπτώσεις και όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στην συμβατική θεραπεία με συστηματική και τοπική χορήγηση αντιβιοτικών, να ωφεληθούν από τη χρήση από του στόματος ισοτρετινοΐνης. (49, 51) Η ισοτρετινοΐνη συνταγογραφείται σε δόσεις 0,5 – 1 mg/kg/ημέρα. (51)

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης και η ικανότητά της να μειώνει τη ροή αίματος στο δέρμα και να καταστέλλει την λειτουργία των σμηγματογόνων αδένων έχουν θετική επίδραση στην σοβαρή ροδόχρου νόσο, η οποία όμως μπορεί να υποτροπιάσει με τη διακοπή της αγωγής. (51)

Οι Ράλλης και συν. δημοσίευσαν το 2012 την περίπτωση μιας γυναίκας 28 ετών με κοκκιωματώδη ροδόχρου νόσο ανθεκτική σε προηγούμενες θεραπείες, η οποία ανταποκρίθηκε επιτυχώς στην από του στόματος χορήγηση ισοτρετινοΐνης ενώ δεν παρατηρήθηκε υποτροπή 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. (53)

5.4. Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ψωρίαση είναι ένα μη μεταδιδόμενο, χρόνια, φλεγμονώδες νόσημα του δέρματος που έχει σοβαρό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Είναι μια συχνή δερματοπάθεια που σχετίζεται και με άλλες παθήσεις, και προσβάλλει πάνω από 60 εκατομμύρια ενήλικες και παιδιά παγκοσμίως (54) και το 2% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού. (55) Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν έως και 20% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κατάθλιψη και να εκδηλώσουν αυτοκτονικό ιδεασμό. (54)

Η αιτιολογία της ψωρίασης παραμένει ασαφής, φαίνεται όμως να εκδηλώνεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους πληθυσμούς της Δυτικής Ευρώπης (1,5%) και με μικρότερη στους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (0,1%). (54)

Διακρίνεται στους παρακάτω κλινικούς τύπους: (56)

- Κοινή ή κατά πλάκας ψωρίαση (η συχνότερη)
- Ανάστροφη ψωρίαση
- Σταγονοειδής ψωρίαση
- Ερυθροδερμική ψωρίαση ή ψωριασική ερυθροδερμία
- Φλυκταινώδης ψωρίαση
- Ψωριασική αρθρίτιδα ή αρθροπαθητική ψωρίαση

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ψωρίασης περιλαμβάνουν τη διήθηση του δέρματος από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα που έχει ως αποτέλεσμα τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. (56)

Η βαρύτητα, η εντόπιση, ιστορικό προηγούμενων θεραπειών και η πολυνοσηρότητα, είναι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η επιλογή της κατάλληλης αγωγής. (54) Υπάρχουν διαθέσιμες, συστηματικές και τοπικές θεραπείες καθώς και φωτοθεραπεία. Συνήθως η θεραπεία, η οποία έχει στόχο την υποχώρηση των συμπτωμάτων, είναι αναγκαία σε όλη τη διάρκεια της ζωής.

Η ετρετινάτη ήταν το πρώτο ρετινοειδές το οποίο έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ψωρίασης, με ιδιαίτερη ανταπόκριση στη φλυκταινώδη ψωρίαση. Το 1997 η ακιτρεκίνη (κύριος μεταβολίτης της ετρετινάτης), αντικατέστησε την ετρετινάτη, εξαιτίας του μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής, του μικρότερου κινδύνου τερατογένεσης και της καλύτερης φαρμακοκινητικής του φαρμάκου. (57)

Η ετρετινάτη είναι 50 φορές πιο λιπόφιλη από την ακιτρετίνη. Η ακιτρετίνη έχει αρνητικό φορτίο λόγω της καρβοξυλικής ομάδας στο μόριο της. Αυτό την καθιστά λιγότερο λιπόφιλη σε σχέση με την ετρετινάτη που δεν φέρει φορτίο στο μόριο της. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ετρετινάτης είναι 120 ημέρες λόγω της υψηλής λιποφιλικότητας της ενώ ο αντίστοιχος χρόνος της ακιτρετίνης είναι 50 ώρες. (57)

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα ρετινοειδή επιδρούν στην ψωρίαση είναι άγνωστος φαίνεται όμως ότι συμμετέχουν στη ρύθμιση του υπερπολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και στη διαφοροποίηση. (16)

Η ισοτρετινοΐνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική ως μονοθεραπεία στην φλυκταινώδη ψωρίαση με δόσεις που κυμαίνονται από 40 mg/ημέρα για παιδιά έως 1,5 – 2,0 mg/kg/ημέρα για ενήλικες και με ποσοστά επιτυχίας που υπερβαίνουν το 90% (9). Για την ψωρίαση κατά πλάκας είναι αποτελεσματική όταν συνδυαστεί με ψωραλένιο και UVA (Psoralens + UVA, PUVA) είτε με UVB στενής ζώνης (Narrowband UVB, NBUVB). (16)

Οι Bagatin και συν. σε πρόσφατη δημοσίευση, ανέφερε τη χρήση ισοτρετινοΐνης, με εξαιρετικά αποτελέσματα, σε 1 έφηβη γυναίκα με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση σε δόση 1,0 mg/kg/ημέρα και σε 2 ακόμα ενήλικες ασθενείς σε δόσεις 1,5-2,0 mg/kg/ημέρα, για 4 μήνες. (58)

Ο λόγος για τον οποίο χορηγήθηκε ισοτρετινοΐνη για την θεραπεία της ψωρίασης είναι η μικρότερη χρονική περίοδος αντισύλληψης που απαιτείται σε ασθενή, γυναίκα, (όλη την διάρκεια της θεραπείας και 1 μήνα μετά την ολοκλήρωσή της) εξαιτίας του μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε σχέση με την ετρετινάτη ή την ακιτρετίνη. Οι γυναίκες με ψωρίαση που λαμβάνουν ακιτρεκίνη δεν θα πρέπει να κυοφορήσουν στο διάστημα χορήγησης του φαρμάκου και 3 έτη μετά τη διακοπή του. (58)

Συμπερασματικά, ενώ η ακιτρετίνη παραμένει το μόνο ρετινοειδές εγκεκριμένο για την θεραπεία της ψωρίασης, η χορήγηση ισοτρετινοΐνης μπορεί να γίνει εκτός επίσημης σε γυναίκες με ψωρίαση για λόγους τεκνοποίησης. (16)

5.5. Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης, υποτροπιάζουσα νόσος του δέρματος που προσβάλλει τους αποκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες και εκδηλώνεται με επώδυνα οζίδια, αποστήματα, συρίγγια, δύσσομες εκκρίσεις, υπερτροφικές ουλές και οίδημα στην προσβεβλημένη περιοχή. (38) Αιτιολογικά, το 90% είναι καπνιστές, το 62% παχύσαρκοι ενώ 1 στους 3 ασθενείς έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η νόσος έχει

απρόβλεπτη πορεία και είναι επιβαρύνει τους ασθενείς, τόσο σωματικά όσο και ψυχολογικά. (59, 60)

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας είναι συντηρητική ή/και χειρουργική. Η συντηρητική περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής όπως απώλεια βάρους, διακοπή καπνίσματος καθώς, και χορήγηση αντιβιοτικών συστηματικά και τοπικά. Σχετικά πρόσφατα έχουν λάβει έγκριση για χορήγηση και anti-TNF παράγοντες. Όμως η νόσος συχνά υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της αγωγής. (59)

Η χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει διάνοιξη και παροχέτευση των κύστεων, χειρουργικό καθαρισμό των βλαβών και βαθιές εκτομές με συχνές υποτροπές. (60)

Η ισοτρετινοΐνη έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας με μέτρια αποτελέσματα. Η ακιτρεκίνη όμως, φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική καθώς έχει μεγαλύτερη επίδραση στην κερατινοποίηση. Η ισοτρετινοΐνη έχει μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση της δραστηριότητας των σμηγματογόνων αδένων και καθώς η παραγωγή σμήγματος είναι φυσιολογική στην διαπυητική ιδρωταδενίτιδα δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη είναι αναποτελεσματική. Μπορεί να χορηγηθεί εβδομάδες ή μήνες πριν και μετά την χειρουργική εκτομή των βλαβών, καθώς έχει αντιφλεγμονώδη δράση. (60)

Οι Dicken και συν. χορήγησαν σε 8 ασθενείς με χρόνια διαπυητική ιδρωταδενίτιδα ισοτρετινοΐνη σε δόση 0,71 – 1,2 mg/kg/ημέρα, ως μονοθεραπεία για 4 μήνες και παρακολούθησαν τους ασθενείς αυτούς για τουλάχιστον 2 μήνες ακόμα. Οι βλάβες υφέθηκαν πλήρως σε 1 ασθενή, βελτιώθηκαν πάρα πολύ σε 3, βελτιώθηκαν λίγο σε 1, δεν μεταβλήθηκαν σε 2 και χειροτέρευαν σε 1 ασθενή. (61)

Οι Boeg και συν. δημοσίευσαν κλινική μελέτη 68 ασθενών με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ισοτρετινοΐνη σε δόση 0,5 – 0,8 mg/kg/ημέρα για 4-6 μήνες-και διαπίστωσαν μέτρια ανταπόκριση της νόσου. Σε 16 ασθενείς (24%) υπήρξε πλήρη ίαση και 25 (37%) παρουσίασαν μικρότερη βελτίωση. Βελτίωση καταγράφηκε σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με μέτριες βλάβες διαπυητικής ιδραδενίτιδας. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι ασθενείς με πιο έντονα συμπτώματα είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στην ισοτρετινοΐνη και ότι η μονοθεραπεία με ισοτρετινοΐνη έχει συνήθως περιορισμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα. (62)

Οι Patel και συν. πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη σε 209 ασθενείς της κλινικής διαπηθητικής ιδρωταδενίτιδας του UCLA (UCLA Hidradenitis Suppurativa Clinic) από το Αύγουστο του 2009 έως τον Μάρτιο του 2018. Από τους 209 ασθενείς, στους 39 είχε χορηγηθεί ισοτρετινοΐνη ως θεραπεία. Από αυτούς οι 14 (35,9%) είχαν θετική απόκριση στο φάρμακο ενώ 25 ασθενείς (64,1%) δεν είχαν καμία απόκριση. Οι ασθενείς που είχαν απόκριση στο φάρμακο είχαν ιστορικό κύστης κόκκυγα ($p=0,024$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θετική ανταπόκριση των ασθενών με διαπηθητική ιδρωταδενίτιδα στην ισοτρετινοΐνη σχετίζεται με ιστορικό κύστης κόκκυγα. (63)

5.6. Ιχθυώσεις

Οι ιχθυώσεις αποτελούν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών της κερατινοποίησης που χαρακτηρίζονται από ξηρό και λεπιδώδες δέρμα. Συνήθως, είναι γενετικά μεταβιβαζόμενες, αλλά υπάρχει και επίκτητος τύπος. (64)

Η κοινή ιχθύωση είναι η πιο συχνή από την ομάδα των ιχθυώσεων, που χαρακτηρίζεται από ήπια γενικευμένη υπερκεράτωση, ξηρότητα και σχηματισμό πολυγωνικών φολίδων που ομοιάζουν με τα «λέπια των ψαριών». (65)

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ιχθυώσης εμφανίζονται συνήθως κατά τη γέννηση ή μέσα στα πρώτα χρόνια της ζωής και περιλαμβάνουν έντονη ξηρότητα δέρματος σε συνδυασμό με λέπια, αλευρώδη, λεπτά, μικρά ή μεγάλα, φυλλώδη και παχιά. Η λειτουργία των σμηγματογόνων και ιδρωτοποιών αδένων είναι ελαττωμένη με αποτέλεσμα τη δυσανεξία στη θερμότητα και την υγρασία. Το εξάνθημα είναι συνήθως συμμετρικό και μπορεί να είναι γενικευμένο. Καταλαμβάνει τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και τον κορμό. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η απουσία δερματικών βλαβών από τις καμπτικές επιφάνειες των μεγάλων αρθρώσεων (αγκώνες, γνυακές και μασχालιαίες πτυχές). (64)

Δεν υπάρχει θεραπεία εκλογής για τη νόσο ενώ υπάρχουν περιορισμένα θεραπευτικά σχήματα. Οι ασθενείς αναφέρουν φτωχή ποιότητα ζωής και κοινωνική απομόνωση. (64)

Η πρώτη γραμμής θεραπεία αφορά στην λίπανση και ενυδάτωση του δέρματος και την τοπική χρήση κερατολυτικών. (64) Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικά, τρετινοΐνη, ανταπαλένη και ταζαροτένη. (51) Τα τοπικά ρετινοειδή έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες

παρενέργειες από τα συστηματικά ρετινοειδή και χρησιμοποιούνται σε ηπιότερη νόσο και όταν οι κίνδυνοι της συστηματικής θεραπείας υπερτερούν των οφελών. (66)

Η συστηματική θεραπεία αφορά την χορήγηση ακιτρεκίνης, αρχίζοντας από δόση 0.5 mg/kg/ ημέρα και για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, ισοτρετινοΐνη σε δόση 1 mg/kg/ημέρα. (51)

Οι Gilgor και συν. ανέφεραν για πρώτη φορά το 1980 την χορήγηση ισοτρετινοΐνης τόσο για την νόσο Darier όσο και για την ιχθύαση (lamellar ichthyosis). (67)

Η συγγενής αυτοσωμική υπολειπόμενη ιχθύαση ή ιχθύαση τύπου «αρλεκίνου» είναι μια από τις σοβαρότερες μορφές της νόσου που μπορεί να είναι απειλητική για ζωή των νεογνών. (65) Σε αυτή την κλινική μορφή η συστηματική θεραπεία αρχίζει από τις πρώτες ημέρες της ζωής του βρέφους. Μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόωπη χορήγηση ρετινοειδών από το στόμα μπορεί να παρατείνει την επιβίωση. Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλει και δεν χρειάζεται πάντα μακροχρόνια θεραπεία. Σε μια μελέτη 45 νεογνών με ιχθύαση τύπου «αρλεκίνου», 24 νεογνά υποβλήθηκαν σε θεραπεία με από του στόματος ρετινοειδές (ισοτρετινοΐνη, ετρετινάτη ή ακιτρετίνη) με δόσεις μεταξύ 0,5 – 2,5 mg/kg/ημέρα. Το 83% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία επέζησε ενώ το 76% των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία απεβίωσε. (66)

Τα ρετινοειδή επιδρούν στα οστά και μπορεί να προκαλέσουν πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων, ασβεστοποιήσεις τενόντων και συνδέσμων, οστεόφυτα, διάχυτη ιδιοπαθή σκελετική υπερόστωση και αλλαγές στην οστική πυκνότητα και ανάπτυξη. Το πρόωρο κλείσιμο των επιφύσεων είναι μια ασυνήθιστη αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της συστηματικής θεραπείας με ρετινοειδή (δόση πάνω από 1 mg/kg/ημέρα) για χρονικές περιόδους 4-6 ετών. Ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν δυσκαμψία, αρθραλγία, περιορισμό του εύρους κίνησης των αρθρώσεων ή ανάπτυξη οστικής άκανθας. (66)

Συμπερασματικά, η χρήση συστηματικών ρετινοειδών σε παιδιά και εφήβους με ιχθύαση και άλλες διαταραχές κερατινοποίησης είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη μείωση της απολέπισης και στη βελτίωση τόσο της λειτουργικότητας των ασθενών όσο και της εμφάνισής τους. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση τους έχει ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα όσον αφορά το μυοσκελετικό και του καρδιαγγειακό σύστημα. (66)

5.7. Ομαλός λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας (lichen planus, LP) είναι μια επίκτητη, χρόνια, κνησμώδη, μη μεταδοτική δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ερυθριώδους, βλατιδώδους εξανθήματος. (68, 69)

Μπορεί να προσβάλλει το δέρμα, τους βλεννογόνους, τα νύχια και το τριχωτό της κεφαλής (θυλακικός λειχήνας). (68)

Χαρακτηρίζεται κλινικά από στίλβουσες, ερυθριώδεις και πολυγωνικές βλατίδες στο δέρμα και από διαβρώσεις και έλκη στους βλεννογόνους. Το 50% των ασθενών έχουν προσβολή των βλεννογόνων συχνά, ως μοναδικό σημείο προσβολής της νόσου. Ο ομαλός λειχήνας εμφανίζεται αιφνίδια, συνήθως σε ηλικία από 30-60 χρονών. Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 0,2% - 1% των ενηλίκων, παγκοσμίως. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες σε αναλογία 1,5:1. Τα παιδιά αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 5% όλων των ασθενών με ομαλό λειχήνα. (70)

Πρόκειται για μια ιδιοπαθή νόσο της οποίας η αιτιοπαθογένεια δεν είναι πλήρως κατανοητή. Θεωρείται ότι προκαλείται από T-κύτταρα μετά από έκθεση σε έναν εξωγενή παράγοντα όπως ιό, φάρμακο ή αλλεργιογόνο εξ επαφής. (70)

Το κύριο σύμπτωμα του ομαλού λειχήνα είναι ο κνησμός, ο οποίος είναι ενίοτε βασανιστικός για τους περισσότερους ασθενείς ενώ όταν υπάρχει προσβολή των βλεννογόνων οι βλάβες μπορεί να είναι επώδυνες. (70)

Ο LP του δέρματος συνήθως υποχωρεί μέσα σε 1-2 χρόνια εγκαταλείποντας μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. Στο στόμα διαρκεί κατά μέσο όρο 3-5 έτη. Επί προσβολής έντριχων περιοχών του δέρματος μπορεί να εγκαταλειφθεί ουλωτική αλωπεκία. (70)

Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει ισχυρά τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή. (70)

Η ισοτρετινοΐνη έχει χορηγηθεί στον LP και θεωρείται ότι ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του επιθηλίου παρόλα αυτά, ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου δεν είναι πλήρως γνωστός. (38)

Οι Muthu και συν. μελέτησαν 32 ασθενείς με θυλακικό λειχήνα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ισοτρετινοΐνη για 6 μήνες σε σταθερή χαμηλή δόση 20 mg/ημέρα με ταυτόχρονη χρήση αντηλιακού. Η ανταπόκριση βαθμολογήθηκε ως ήπια (< 25%), μέτρια (26-50%) και καλή (> 50%) βελτίωση με βάση τη μείωση της έντασης της υπερμελάγχρωσης και του περιορισμού της εξέλιξής της. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συστηματική χορήγηση χαμηλής δόσης ισοτρετινοΐνης είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας για τη σταθεροποίηση και τη μείωση της μελάγχρωσης στο LPP, ειδικά σε ασθενείς με πρόωμη και περιορισμένη σε έκταση νόσο. (71)

Από τα ρετινοειδή που έχουν χορηγηθεί συστηματικά, η ακιτρεκίνη έχει μελετηθεί πιο πολύ για τον δερματικό ομαλό λειχήνα. Οι Laurberg και συν. πραγματοποίησαν μια διπλή τυφλή μελέτη σε 65 ασθενείς με χορήγηση 30 mg/ημέρα ακιτρετίνης. Το 64% των ασθενών που έλαβε το φάρμακο παρουσίασε ύφεση ή σημαντική βελτίωση. Αντίστοιχα, μόνο το 13% των ασθενών που έλαβε το εικονικό φάρμακο παρουσίασε ύφεση ή βελτίωση. (72, 73)

5.8. Νόσος Darier

Η νόσος Darier είναι μια σπάνια νόσος με αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα που αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Darier και White το 1889. Εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία, με σκουρόχρωμες μικρές βλατίδες κυρίως σε σμηγματορροϊκές περιοχές. Το εξάνθημα είναι συμμετρικό και αποτελείται από μικρές (διαμέτρου λίγων μόλις χιλιοστών), υπόσκληρες, ερυθρόφαιες βλατίδες, μυρμηκιάδους τύπου, που μπορεί να συρρέουν, σχηματίζοντας πλάκες. Οι βλατίδες εμφανίζονται στο πρόσωπο, την πλάτη και το θώρακα και είναι κνησμώδεις και ενίοτε δύσοσμες, λόγω βακτηριακών επιμολύνσεων. (74)

Ο κνησμός αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα, ειδικά σε επιμολυσμένες ή εκτεταμένες περιπτώσεις. Μπορεί να υπάρχουν ανωμαλίες των νυχιών, ενώ έχουν αναφερθεί και ψυχιατρικές εκδηλώσεις, όπως, νοητική υστέρηση, επιληψία ή διπολική διαταραχή. (74)

Δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες για τη νόσο Darier και η πλειονότητα των περιπτώσεων αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αλλαγή του τρόπου ζωής και αποφυγή επιβαρυντικών παραγόντων όπως οι υψηλές θερμοκρασίες, η υψηλή υγρασία, οι ακτίνες UV και οι μηχανικοί ερεθισμοί. (74)

Ως τοπική θεραπεία έχουν χορηγηθεί κορτικοστεροειδή, βιταμίνη D3, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και ανταπαλένη. Οι Burge και συν. χορήγησαν τοπικά ισοτρετινοΐνη 0,05% σε 11 ασθενείς με νόσο του Darier και μετά από θεραπεία 3 μηνών η υπερκεράτωση και οι βλατίδες βελτιώθηκαν σε έξι ασθενείς. Ανέφεραν ότι ασθενείς με ήπια νόσο του Darier παρουσιάζουν βελτίωση με τοπική ισοτρετινοΐνη, αλλά είναι πιθανό οι περισσότεροι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο να χρειαστούν θεραπεία με συστηματικά ρετινοειδή. (75)

Τα από του στόματος ρετινοειδή χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία της νόσου Darier.

Οι Chu και συν. ανέφεραν κάθαρση του δέρματος εντός 4 εβδομάδων – 3 μηνών λήψης συστηματικά ισοτρετινοΐνης (0,5 – 4 mg/kg/ημέρα) σε 119 ασθενείς σε μεταανάλυση 8 μελετών. Τα κλινικά αποτελέσματα περιλάμβαναν μείωση των υπερκερατωσικών βλατίδων, του ερυθήματος, της απολέπισης, και της διήθησης. Η από του στόματος χορήγηση ισοτρετινοΐνης θεωρήθηκε αποτελεσματική για όλους τους ασθενείς γιατί παρατηρήθηκε κάθαρση των βλαβών κατά 75-100% μέσα σε μία εβδομάδα. Ωστόσο, σε όλους τους ασθενείς αναφέρθηκε υποτροπή των βλαβών κατά 80-100% μετά τη διακοπή της θεραπείας σε χρονικό διάστημα από 7 ημέρες έως 6 μήνες. (75)

Οι Nickle και συν. ανέφεραν ότι η πιο αποτελεσματική δόση βρίσκεται συνήθως μεταξύ 0,5 – 1,0 mg/kg/ημέρα, ενώ προκειμένου να αποφευχθεί η μακροχρόνια τοξικότητα, θα πρέπει αρχικά να χορηγηθεί χαμηλότερη δόση (0,2 mg/kg/ημέρα), η οποία ακολουθώς αυξάνεται. Λόγω της χρόνιας φύσης της νόσου Darier, μπορεί να χορηγηθεί μια συνεχής χαμηλή δόση συντήρησης. (16)

5.9. Σμηγματόρροια

Η σμηγματόρροια είναι μια χρόνια κατάσταση με οικογενή προδιάθεση και αποτελεί συχνό πρόβλημα, επηρεάζοντας το 30% του πληθυσμού. Απασχολεί ασθενείς με ακμή ή/και ασθενείς που έχουν θεραπευτεί από την ακμή και εμφανίζουν έντονη λιπαρότητα στο πρόσωπο, τον κορμό και το τριχωτό της κεφαλής.

Συνήθως, στην ήπια μορφή της, η σμηγματόρροια ελέγχεται με τη χρήση προϊόντων περιποίησης και σαμπουάν που περιέχουν σαλικυλικό οξύ, ψευδάργυρο και/ή

αντιμυκητιασικά παράγωγα. Οι σοβαρές μορφές όμως, προκαλούν σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής.

Πολλοί ερευνητές έχουν εξετάσει την συστηματική χορήγηση ισοτρετινοΐνης, εκτός επίσημης ένδειξης, για τη σμηγματόρροια λόγω της επίδρασής της στη μείωση του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων (έως 90%), την μείωση παραγωγής σμήγματος (έως 75%) και την επίδραση της στον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων. (76)

Οι Orfanos και συν. ανέφεραν ότι η συστηματική ισοτρετινοΐνη είναι σήμερα η θεραπεία εκλογής για την σοβαρή σμηγματόρροια, καθώς μειώνει τους ρυθμούς απέκκρισης του σμήγματος κατά 75% σε δόσεις χαμηλές 0,1 mg/kg/ημέρα και κατά 90% σε δόσεις 0,3 – 0,5 mg/kg/ημέρα μετά από 4 εβδομάδες. Κανένας άλλος γνωστός παράγοντας δεν μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή σμήγματος στον ίδιο βαθμό. Επιπλέον, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων και το μέγεθος των σμηγματογόνων αδένων μειώνεται κατά 90%. Ασθενείς που έχουν λάβει από του στόματος θεραπεία με ισοτρετινοΐνη για την έντονη σμηγματόρροια συνήθως δεν εμφανίζουν υποτροπή για μήνες ή χρόνια. Η διάρκεια του αποτελέσματος είναι δοσοεξαρτώμενη ενώ συνολική δόση 5-10 mg/ημέρα μπορεί να είναι επαρκής ως συντήρηση για αρκετά χρόνια. (77)

Οι Geissler και συν. πραγματοποίησαν κλινική μελέτη σε 11 ασθενείς με έντονη σμηγματόρροια, χωρισμένους σε τρεις ομάδες στους οποίους χορηγήθηκε συστηματικά ισοτρετινοΐνη για 6 μήνες σε δόσεις 5 mg/ημέρα, 2,5 mg/ημέρα και 2,5 mg 3 φορές την εβδομάδα. Η παραγωγή σμήγματος μειώθηκε κατά 64%, οι δερματικές βλάβες υποχωρήσαν κατά 84%, οι μικροφαγέσωρες κατά 86% και το μέγεθος των σμηγματογόνων αδένων κατά 51%. Παρατηρήθηκε μείωση του πληθυσμού του *Propionibacterium acnes*. Όλοι οι ασθενείς ήταν ικανοποιημένοι με τον περιορισμό της σμηγματόρροιας και την βελτίωση των δερματικών βλαβών, ενώ η μικρή δόση ισοτρετινοΐνης δεν είχε σημαντική αρνητική επίδραση στις αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών. (78)

5.10. Δακτυλιοειδές κοκκίωμα (γενικευμένο)

Το δακτυλιοειδές κοκκίωμα (*granuloma annulare*, GA) είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης, κοκκιωματώδης, αυτοπεριοριζόμενη δερματοπάθεια η οποία εκδηλώνεται κλινικά με βλατίδες σε δακτυλιοειδή διάταξη. Οι βλάβες συνήθως εντοπίζονται στους αγκώνες και στα γόνατα, στη ραχιαία επιφάνεια των άκρων χειρών και ποδών, ενώ ενίοτε γενικεύεται σε όλο τον κορμό. Είναι η πιο συχνή, μη λοιμώδης, κοκκιωματώδης νόσος. (79) Εμφανίζεται πιο συχνά σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (< 30 ετών), με επικράτηση των γυναικών. (80) Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Ωστόσο, ενοχοποιούνται κάποιοι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις. (79)

Υπάρχουν τέσσερις μορφές δακτυλιοειδούς κοκκιώματος, οι εξής:

- Εντοπισμένο
- Γενικευμένο
- Υποδερματικό και
- Διατριχίνον

Το εντοπισμένο αποτελεί την πιο συχνή μορφή, προσβάλλει κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Το γενικευμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα είναι πιο συχνό σε ασθενείς με HIV. (79)

Το εντοπισμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα είναι μια καλοήθης, συχνά αυτοπεριοριζόμενη νόσος για την οποία δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπεία. Το γενικευμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα συχνά είναι ανθεκτικό στη θεραπεία ενώ κατά την αποδρομή του μπορεί να εμφανιστούν δύσμορφες ουλές. (16)

Η πρώτη αναφορά για χορήγηση ισοτρετινοΐνης στο γενικευμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα έγινε το 1985 από τον Schleicher και συν. (81) Σε μια 62χρονη γυναίκα με επιβεβαιωμένο γενικευμένο δακτυλιοειδές κοκκίωμα, που δεν ανταποκρίθηκε σε άλλες θεραπείες, χορηγήθηκε ισοτρετινοΐνη 40 mg, 2 φορές την ημέρα για 1 μήνα και δόση 40 mg ημερησίως για άλλους 3 μήνες. Μέσα σε 4 μήνες το 95% των βλαβών υποχώρησε. (81)

Ακολουθήσαν και άλλες μελέτες και οι ερευνητές ανέφεραν ότι δόσεις 0,5 – 1 mg/kg ισοτρετινοΐνης είχαν καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του γενικευμένου δακτυλιοειδούς κοκκιώματος. (80)

Οι Nickle και συν. ανέφεραν ότι πολλές αναφορές μεμονωμένων περιστατικών δείχνουν καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του γενικευμένου δακτυλιοειδούς κοκκιώματος με τη χορήγηση ισοτρετινοΐνης 0,5 mg/kg/ημέρα με σχεδόν πλήρη κάθαρση των βλαβών εντός 2 – 6 μηνών και με ύφεση που υπερβαίνει τους 6 μήνες έως 1 χρόνο μετά τη θεραπεία. Σε περίπτωση μερικής ανταπόκρισης προτείνεται αύξηση της δόσης έως 1mg/kg/ημέρα, ενώ σε περίπτωση υποτροπής μετά τη διακοπή χαμηλή δόση συντήρησης για επιπλέον 3 μήνες έως 1 έτος. (16)

5.11. Νόσος των Gougerot-Carteaud (Συρρέουσα και δικτυωτή θηλωμάτωση)

Η συρρέουσα και δικτυωτή θηλωμάτωση ή σύνδρομο/νόσος των Gougerot-Carteaud (confluent and reticulated papillomatosis) θεωρείται μια σπάνια πάθηση με εξάνθημα που αποτελείται από συρρέουσες, επίπεδες, καφέ βλατίδες που εντοπίζονται κυρίως στον κορμό με τάση επέκτασης προς τις μασχάλες, τον αυχένα, την κοιλιά, την ηβική περιοχή και τη βουβωνική χώρα. (82, 83) Οι βλάβες συνοδεύονται από έντονο κνησμό ενώ παρατηρούνται υφέσεις και εξάρσεις. (83) Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Θεωρείται ως μια ξεχωριστή διαταραχή της κερατινοποίησης. (83) Η νόσος περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Gougerot και Carteaud ως δερμάτωση το 1927. (82)

Οι Erkek και συν. ανέφεραν θεραπεία της συρρέουσας και δικτυωτής θηλωμάτωσης με, από του στόματος χορήγηση, ισοτρετινοΐνης σε χαμηλή δόση σε 48χρονη ασθενή. Υπήρξε θετική ανταπόκριση με επιπέδωση των βλατίδων και αποχρωματισμό τους εντός 4 εβδομάδων ενώ η θεραπεία ολοκληρώθηκε την 8η εβδομάδα. Ως πλεονέκτημα της θεραπείας οι συγγραφείς ανέφεραν την υψηλότερη συμμόρφωση της ασθενούς και τις λιγότερες παρενέργειες. Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος ρετινοειδών στη νόσο αποδόθηκε στις αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές τους ιδιότητες της ισοτρετινοΐνης καθώς και στην ομαλοποίηση της κερατινοποίησης της επιδερμίδας. Οι μελετητές συνέστησαν τη θεραπεία με χαμηλή δόση ισοτρετινοΐνης σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε συστηματικά αντιβιοτικά και σε ασθενείς με αλλεργία ή ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών από αντιβιοτικά. (83)

5.12. Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο ερυθηματώδης λύκος (LE) είναι μια φλεγμονώδης διαταραχή του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων που στρέφονται εναντίον διακριτών κυτταρικών αντιγόνων και σχηματισμό ανοσολογικού συμπλέγματος. Αποδίδεται στην απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και διαταραχή της ανοσορρύθμισης. Χαρακτηρίζεται από μεγάλο φάσμα εκδηλώσεων που περιλαμβάνει προσβολή του δέρματος καθώς και συστηματικές εκδηλώσεις. (84)

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος προσβάλλει συνήθως νεαρές έως μεσήλικες γυναίκες. Οι γυναίκες έχουν 3-4 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν τις βλάβες σε σύγκριση με τους άνδρες. Η μέση ηλικία έναρξης του υποξέου ερυθηματώδους λύκου κυμαίνεται από 50-52 ετών σύμφωνα με τους Biazar και συν. (84)

Ο δερματικός ερυθηματώδης λύκος (Discoid Lupus Erythematosus, DLE) μπορεί να εμφανιστεί ως εκδήλωση του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) ή ανεξάρτητα από αυτόν και περιλαμβάνει τρεις υποκατηγορίες: (86)

- Οξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (Acute Cutaneous Lupus Erythematosus, ACLE)
- Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, SCLE)
- Χρόνιος δερματικός ερυθηματώδης λύκος (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus, CCLE) (86)

Η θεραπεία του DLE συνδυάζει αντηλιακή προστασία, τοπικές θεραπείες και συστηματική αγωγή. Τα ανθελονοσιακά θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για όλους τους υποτύπους. (86)

Ως εναλλακτική θεραπεία σε περίπτωση που τα ανθελονοσιακά φάρμακα δεν ανταποκριθούν, χορηγούνται συστηματικά ρετινοειδή. (86) Τα ρετινοειδή θεωρούνται θεραπεία δεύτερης γραμμής και δρουν προκαλώντας μείωση της φλεγμονής, της μη φυσιολογικής διαφοροποίησης και του υπερπολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων. (38)

Οι Ruzicka και συν. πραγματοποίησαν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με χορήγηση ακιτρετίνης σε ασθενείς με βλάβες δερματικού λύκου στο πρόσωπο. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι αποτελεσματική στους μισούς από τους ασθενείς. Συγκεκριμένα παρατήρησαν αξιοσημείωτη βελτίωση ή ίαση του ερυθήματος σε 10/24 ασθενείς (42%), της διήθησης σε 15/24 (63%) και της απολέπισης και υπερκεράτωσης σε 12/20 (60%). (87)

Οι D'Erme και συν. παρουσίασαν περιστατικό 26χρονης ασθενούς με ανθεκτικό δερματικό λύκο στην οποία χορηγήθηκε συστηματικά ισοτρετινοΐνη. Οι βλάβες υποχώρησαν σε 5 μήνες. (88)

Παρόλο που δεν υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές, οι ερευνητές θεωρούν την ισοτρετινοΐνη ως αποτελεσματική θεραπεία δεύτερης γραμμής στη διαχείριση της νόσου λόγω της ανοσοτροποποιητικής και επιδερμικής διαφοροποίησης. Επίσης θεωρούν ότι η χορήγηση ισοτρετινοΐνης έχει πλεονεκτήματα έναντι της ακιτρετίνης, η οποία έχει μεγαλύτερο αριθμό μελετών στη βιβλιογραφία για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία λόγω του μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής. (88)

Οι Nickle και συν. ανέφεραν, σε μελέτη που περιλάμβανε χορήγηση ισοτρετινοΐνης για 16 εβδομάδες, ίαση ή κλινική βελτίωση με ταυτόχρονες ιστοπαθολογικές αλλαγές στο 86,9% από τους 24 ασθενείς με DLE που συμμετείχαν. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η ισοτρετινοΐνη και η ακιτρετίνη είναι αποτελεσματικές επιλογές για ανθεκτικές περιπτώσεις SCLE, DLE και CCLE και εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με άλλες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της υδροξυχλωροκίνης. (16)

Τα μειονεκτήματα της συστηματικής χορήγησης ρετινοειδών στον δερματικό λύκο, εκτός από τις γνωστές ανεπιθύμητες παρενέργειές τους υπερλιπιδαιμία και ηπατοτοξικότητα, περιλαμβάνουν υψηλότερο και ταχύτερο ποσοστό υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας από ό,τι παρατηρείται με άλλους συχνά χρησιμοποιούμενους συστηματικούς παράγοντες, όπως η μεθοτρεξάτη. (16)

5.13. Οξυτενή κονδυλώματα

Τα οξυτενή κονδυλώματα είναι σαρκόχρωες, εξωφυτικές, δερματικές βλάβες που εμφανίζονται συχνότερα στην περιγεννητική περιοχή. (89)

Τα οξυτενή κονδυλώματα προκαλούνται από στελέχη του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV). Τα πιο κοινά στελέχη που προκαλούν κονδυλώματα είναι οι HPV 6 και 11. (90)

Τα οξυτενή κονδυλώματα αποτελούν την πιο συχνή, σεξουαλικά μεταδιδόμενη, λοίμωξη παγκοσμίως, με το 9-13% του παγκόσμιου πληθυσμού να έχει μολυνθεί. Δεδομένου ότι τα οξυτενή κονδυλώματα δεν είναι μια ασθένεια που πρέπει υποχρεωτικά να δηλώνεται σε φορείς υγείας, η συχνότητα εμφάνισης τους είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια. Οι ασθενείς ηλικίας 20-39 ετών προσβάλλονται συχνότερα. (90)

Μια ποικιλία θεραπευτικών προσεγγίσεων έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και χρόνια στη διαχείριση των οξυτενών κονδυλωμάτων. Ωστόσο, καμία μορφή θεραπείας δεν έχει αποδώσει σταθερά και ικανοποιητικά αποτελέσματα. Παρά την εφαρμογή διαφόρων θεραπειών καταγράφεται υποτροπή των βλαβών μετά την αποδρομή τους στο 20-30% των περιπτώσεων. (90)

Καθώς οι συμβατικές μέθοδοι θεραπείας για τα οξυτενή κονδυλώματα σχετίζονται με μη ικανοποιητικά ποσοστά απόκρισης και υψηλά ποσοστά υποτροπής, έχει χορηγηθεί συστηματική ισοτρετινοΐνη καθώς οι ανοσοτροποποιητικές της ιδιότητες μπορούν να αναστείλουν την αναπαραγωγή του HPV εντός των μολυσμένων κυττάρων. (16, 38) Η χρήση ενός συστηματικού φαρμάκου πιθανολογείται ότι θα μπορούσε να ελέγξει πιο αποτελεσματικά τον ιό. (91) Η ισοτρετινοΐνη έχει χρησιμοποιηθεί σε δύο μορφές: ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα (Interferon-α, INF-α). (16)

Οι Γεωργάλα και συν. πραγματοποίησαν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη σε 60 γυναίκες με επίμονα οξυτενή κονδυλώματα, ανθεκτικά τουλάχιστον σε μία συμβατική θεραπεία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δυο ομάδες. Η ομάδα 1 έλαβε ισοτρετινοΐνη, 0,5 mg/kg ημερησίως για 12 εβδομάδες και η ομάδα 2 εικονικό φάρμακο. Από τους 28 ασθενείς της ομάδας 1, 9 (32,1%) ανταποκρίθηκαν πλήρως στη θεραπεία, 11 (39,2%) ανταποκρίθηκαν μερικώς και 8 (28,5%) δεν ανταποκρίθηκαν. Από

τους 25 ασθενείς της ομάδας 2, δύο (8%) ανταποκρίθηκαν μερικώς και 23 (92%) δεν ανταποκρίθηκαν. Η θεραπευτική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενεργό και εικονικό φάρμακο ήταν στατιστικά σημαντική. Μόνο 1 ασθενής (11,1%), από τους πλήρεις ανταποκρινόμενους, εμφάνισε υποτροπή κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας παρακολούθησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και υποχώρησαν με την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ισοτρετινοΐνη χαμηλής δόσης είχε σημαντική αποτελεσματικότητα με ελάχιστες και συγχρόνως αναστρέψιμες παρενέργειες και χαμηλό ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ότι αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική συστηματική μορφή θεραπείας για τα επίμονα οξυτενή κονδυλώματα του τραχήλου της μήτρας. (91)

Οι Πασματζή και συν. εφάρμοσαν σε 19χρονη γυναίκα με ευμεγέθη οξυτενή κονδυλώματα, που αρνήθηκε την χειρουργική εκτομή τους, συνδυασμένη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη από το στόμα και IFN-α υποδόρια. Δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας υπήρξε μια εντυπωσιακή υποχώρηση των βλαβών και μετά από 4 μήνες συνεχούς θεραπείας πλήρης ύφεση. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι μηχανισμοί στους οποίους βασίστηκε η εντυπωσιακή θεραπευτική απόκριση και η πλήρης ύφεση εντός 4 μηνών από τη θεραπεία είναι προς το παρόν άγνωστοι. (88) Η IFN-α είναι ικανή να μειώνει τον πολλαπλασιασμό του ιού και την επιθηλιακή ανάπτυξη και ασκεί διακριτές ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις. Η ισοτρετινοΐνη είναι ισχυρός ανοσοτροποποιητής, επηρεάζει δραματικά τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου και προκαλεί απόπτωση σε προσβεβλημένα από HPV κύτταρα. (92)

Οι Τσαμπάος και συν. χορήγησαν 1 mg/kg/ημέρα ισοτρετινοΐνη για 3 μήνες σε 56 άντρες ασθενείς με ιστορικό οξυτενών κονδυλωμάτων ανθεκτικών σε τουλάχιστον ένα τυπικό θεραπευτικό σχήμα. Στο τέλος της θεραπείας, 21 από τους 53 ασθενείς που αξιολογήθηκαν (39,6%) είχαν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία, 7 (13,2%) είχαν μερική και 25 (47,1%) δεν είχαν καμία ανταπόκριση. Όσο πιο νωρίς από την εμφάνιση των οξυτενών κονδυλωμάτων υποβάλλονταν στην θεραπεία οι ασθενείς και όσο μικρότερες σε μέγεθος ήταν οι βλάβες, τόσο καλύτερα ανταποκρίνονταν. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συστηματική χορήγηση ισοτρετινοΐνης μπορεί να θεωρηθεί ως μια αποτελεσματική, αρκετά

καλά ανεκτή και μη επεμβατική εναλλακτική μορφή θεραπείας για μικρού μεγέθους κονδυλώματα. (93)

5.14. Ομαλές μυρμηκιές

Οι ομαλές μυρμηκιές προκαλούνται συχνότερα από τα στελέχη 3, 10 και 28 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Μπορεί να επιμείνουν για χρόνια παρά τη θεραπεία. (94)

Οι Olguin-García και συν. πραγματοποίησαν διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη χορήγησης συστηματικής ισοτρετινοΐνης για την θεραπεία των ανθεκτικών ομαλών μυρμηκιών του προσώπου σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοπικά ρετινοειδή, 5-φθοροουρακίλη, ιμικουιμόδη και κρυοθεραπεία με χρήση υγρού αζώτου. Χορηγήθηκε ισοτρετινοΐνη 30 mg/ημέρα σε 16 ασθενείς και εικονικό φάρμακο σε 15 ασθενείς για 12 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς της ομάδας της ισοτρετινοΐνης εμφάνισαν πλήρη αποδρομή των βλαβών, ενώ κανένας από τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρουσίασε βελτίωση ($p=0,0001$). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η χειλίτιδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα εργαστηριακά ευρήματα. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ισοτρετινοΐνη είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τις επίμονες ομαλές μυρμηκιές του προσώπου. (95)

Οι Kaup και συν. πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της από του στόματος ισοτρετινοΐνης έναντι της τοπικής ισοτρετινοΐνης στη θεραπεία των ομαλών μυρμηκιών του προσώπου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες που έλαβαν αντίστοιχα ισοτρετινοΐνη 0,5 mg/kg/ημέρα ή τοπική ισοτρετινοΐνη 0,05% σε σκεύασμα γέλης, ημερησίως. Στο τέλος των 3 μηνών θεραπείας, 69% των ασθενών της πρώτης ομάδας είχαν πλήρη ύφεση ενώ 31% είχαν μερική ύφεση. Στην δεύτερη ομάδα με την τοπική θεραπεία, 38% των ασθενών είχαν πλήρη ύφεση και 46% μερική ύφεση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συστηματικά χορηγούμενη ισοτρετινοΐνη είχε καλύτερη και πρώιμη ανταπόκριση από την τοπική ισοτρετινοΐνη και ότι θα πρέπει οπωσδήποτε να δοκιμάζεται ειδικά σε περιπτώσεις πολλαπλών ομαλών μυρμηκιών του προσώπου πριν την εφαρμογή επεμβατικών διαδικασιών. (96)

5.15. Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση

Είναι μια σπάνια, φλεγμονώδης, βλατιδώδης δερματοπάθεια που εκδηλώνεται κλινικά με ευδιάκριτες, σαφώς αφοριζόμενες βλατίδες και πλάκες διαφόρων μεγεθών με χαρακτηριστική κοκκινο-πορτοκαλί απόχρωση, υπερκερατωσικές θυλακικές βλατίδες και υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων. (97)

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η περιθυλακική ερυθρότητα (ερυθρά), η θυλακική υπερκεράτωση (ιόνθιος) και οι λεπιδώδεις βλάβες (πιτυρίαση). Εμφανίζεται νωρίς στην ζωή και έχει χρόνια πορεία. Εμφανίζεται εξίσου σε όλες τις φυλές και τα δύο φύλα. Υπάρχει ο νεανικός τύπος, και ο τύπος των ενηλίκων. Παραμένει άγνωστη η αιτιολογία της νόσου. Πιθανώς εμπλέκεται κάποια διαταραχή στον μεταβολισμό της βιταμίνης Α. (98)

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματική θεραπεία και τη διαχείριση της νόσου.

Η ισοτρετινοΐνη είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τη νόσο και μπορεί να θεωρηθεί θεραπεία πρώτης γραμμής καθώς έχει επιδείξει υπεροχή έναντι άλλων θεραπειών, όπως UVB και πίσσα, τοπικά στεροειδή, καλσιποτριένη, κερατολυτικά, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, βιταμίνη Α σε υψηλή δόση και κυκλοσπορίνη. (16) Έχει χορηγηθεί συστηματικά σε δόσεις από 0,5 – 4 mg/kg/ημέρα, από 1-6 μήνες με ύφεση των βλαβών. Η πλειονότητα (82%) των ασθενών είχε κάθαρση των βλαβών κατά 50-90%. (38)

Η συνδυαστική θεραπεία με ισοτρετινοΐνη, ετρετινάτη και μεθοτρεξάτη πέτυχε ίαση της ερυθρά ιόνθιου πιτυρίασης στο 75% των ασθενών. Ανταπόκριση στη θεραπεία αναφέρθηκε από τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας ενώ η πλήρης κάθαρση των βλαβών επιτεύχθηκε μεταξύ 4-48 μηνών θεραπείας. Υποτροπή παρατηρήθηκε μεταξύ 4-12 εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας. Σε ασθενείς που έλαβαν ως συντήρηση, ετρετινάτη ή μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκε πλήρη υποχώρηση των βλαβών έως τέσσερα χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. (38)

5.16. Λευκοπλακία στόματος

Η στοματική λευκοπλακία είναι μια δυνητικά κακοήθης διαταραχή που επηρεάζει τον στοματικό βλεννογόνο. (98) Είναι δηλαδή μια βλάβη του στόματος, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί εγκαίρως, γιατί ο ασθενής έχει κίνδυνο 1-9% να εμφανίσει καρκίνο. (98) Εκδηλώνεται κλινικά ως μια υπόλευκη πλάκα που αναπτύσσεται στη στοματική κοιλότητα και σχετίζεται έντονα με το κάπνισμα. Είναι μια ιδιοπαθής νόσος πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και θεωρείται η πιο γνωστή, δυνητικά κακοήθης, διαταραχή της στοματικής κοιλότητας. (99)

Οι Hong και συν. πραγματοποίησαν κλινική μελέτη σε 44 ασθενείς, χωρισμένους σε δυο ομάδες. Στην 1η ομάδα, 24 ασθενείς έλαβαν ισοτρετινοΐνη 1-2 mg/kg/ημέρα και στη δεύτερη, 20 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 3 μήνες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ισοτρετινοΐνη ακόμη και σε βραχυπρόθεσμη (τρίμηνη) χορήγηση, είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τη λευκοπλακία του στόματος. (100) Όμως, μετά το τέλος της θεραπείας υπήρξε ένα ποσοστό υποτροπής άνω του 50% μέσα σε 2-3 μήνες. Επίσης το επίπεδο τοξικότητας του φαρμάκου θεωρήθηκε πολύ υψηλό για χρήση ως χημειοπρόληψη. (100, 101)

Οι Lippman και συν. πραγματοποίησαν μελέτη με χαμηλότερη δόση ισοτρετινοΐνης. Στην πρώτη φάση της μελέτης, 70 ασθενείς με λευκοπλακία υποβλήθηκαν σε αρχική θεραπεία με υψηλή δόση ισοτρετινοΐνης 1,5 mg/kg/ημέρα για 3 μήνες. Στη δεύτερη φάση, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία ή οι βλάβες τους παρέμειναν σταθερές, κατανεμήθηκαν τυχαία σε θεραπεία συντήρησης είτε με β-καροτένιο (30 mg/ημέρα) είτε με χαμηλή δόση ισοτρετινοΐνης (0,5 mg/kg/ημέρα) για 9 μήνες. Το β-καροτένιο επιλέχθηκε ως το φάρμακο σύγκρισης για τη φάση συντήρησης λόγω της αποδεδειγμένης έλλειψης τοξικότητας, των επιδημιολογικών δεδομένων που υποδηλώνουν ότι παίζει ρόλο στην πρόληψη του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, και της μεταβλητής δράσης του κατά της λευκοπλακίας σε αρκετές μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Από τους 53 ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν, 22 στην ομάδα χαμηλής δόσης ισοτρετινοΐνης και 13 στην ομάδα β-καροτένιου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία συντήρησης ή συνέχισαν να έχουν σταθερές βλάβες (92 % έναντι 45 %, $P < 0,001$). In situ καρκίνωμα αναπτύχθηκε σε έναν ασθενή σε κάθε ομάδα και διηθητικό καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων σε 5 ασθενείς στην ομάδα β-

καροτένιου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία συντήρησης με χαμηλή δόση ισοτρετινοΐνης ήταν σημαντικά πιο δραστική έναντι της λευκοπλακίας από το β καροτένιο και ήταν εύκολα ανεκτή. (101)

5.17. Μελαχρωματική ξηροδερμία

Η μελαχρωματική ξηροδερμία είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία υπάρχει σημαντική ευαισθησία στο ηλιακό φως και μειωμένη ικανότητα αποκατάστασης βλαβών του DNA με αποτέλεσμα ηλιακό έγκαυμα, δυσχρωμίες και πολύ αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προκαρκινικών βλαβών και καρκίνου του δέρματος, από μικρή ηλικία.

Σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχουν νευρολογικές διαταραχές ποικίλης βαρύτητας όπως απώλεια ακοής, νοητική υστέρηση και επιληπτικές κρίσεις. Δεν υπάρχει θεραπεία για την μελαχρωματική ξηροδερμία. Συστήνεται αυστηρή προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία και έγκαιρη αφαίρεση των προκαρκινικών βλαβών. (102)

Οι Zaman και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας 15χρονης γυναίκας με μελαχρωματική ξηροδερμία που εμφάνισε ένα μεγάλο πλακώδες καρκίνωμα στην αριστερή πλευρά της παρειάς και έλαβε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με σισπλατίνη, φθοριοουρακίλη, και ισοτρετινοΐνη για περίοδο 4 μηνών και υπήρξε πλήρης κλινική ύφεση του όγκου. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι η ισοτρετινοΐνη βοήθησε στην πρόληψη του καρκίνου και τη διαχείριση κακοηθειών που σχετίζονται με τη μελαχρωματική ξηροδερμία. (103)

Οι Kraemer και συν. πραγματοποίησαν τριετή προοπτική μελέτη σε 5 ασθενείς με μελαχρωματική ξηροδερμία που είχαν ιστορικό πολλαπλών βασικοκυτταρικών ή ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων. Χορηγήθηκε ισοτρετινοΐνη 2 mg/kg/ημέρα για 2 χρόνια και μετά την διακοπή της θεραπείας έγινε παρακολούθηση για 1 επιπλέον έτος. Η μείωση των καρκίνων του δέρματος ήταν 63% ($P = 0,019$). Μετά τη διακοπή του φαρμάκου και εντός 3 μηνών, η συχνότητα εμφάνισης όγκων αυξήθηκε κατά μέσο όρο 8,5 φορές σε σχέση με τη συχνότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ($P = 0,007$). (104)

5.18. Χημειοπροφύλαξη για την πρόληψη του καρκίνου

Η χρήση των ρετινοειδών στη χημειοπροφύλαξη και την αναστολή εμφάνισης του καρκίνου είναι ευρέως γνωστή. Η ισοτρετινοΐνη και άλλα ρετινοειδή έχει αποδειχθεί ότι προάγουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων, ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και προκαλούν απόπτωση. (16) Επίσης, ότι έχουν προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της ανάπτυξης ορισμένων τύπων καρκίνου, χωρίς όμως να είναι ακόμη πλήρως γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους. (105)

Η προφυλακτική δράση των ρετινοειδών πιθανότατα ασκείται στη φάση προαγωγής του καρκινικού όγκου. Τα ρετινοειδή εμποδίζουν την εξέλιξη του όγκου αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό, προκαλώντας απόπτωση και διαφοροποίηση ή με συνδυασμό αυτών των δράσεων. (105)

Η ισοτρετινοΐνη μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαθούς όγκου σε ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου και μειώνει την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς με μελαγχρωματική ξηροδερμία. (105)

Πολλές προκακοήθειες δυσπλαστικές βλάβες εκφράζουν χαμηλά επίπεδα β-υποδοχέα ρετινοειδών (RAR βήτα), τα οποία μπορούν να αποκατασταθούν σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα με θεραπεία με ρετινοειδή. Αυτό συντελεί στη δημιουργία φυσιολογικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων στις προκακοήθειες βλάβες. (16) Επιπλέον, τα ρετινοειδή έχουν αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες που μπορεί να συμβάλλουν στην αντινεοπλασματική τους δράση. Αυτές οι ιδιότητες οδήγησαν στην εφαρμογή ρετινοειδών στην πρόληψη και θεραπεία προκαρκινικών καταστάσεων, όπως η λευκοπλακία και η ακτινική υπερκεράτωση (82), και σε πιο σοβαρές διαταραχές, όπως το T δερματικό λέμφωμα (CTCL), η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, ο καρκίνος του τραχήλου και της κεφαλής, μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, καρκίνος του μαστού και νευροβλάστωμα. (16)

5.19. Καρκίνος του δέρματος

Η τοπική φθοριοουρακίλη (5-FU) έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία των ακτινικών υπερκερατώσεων. Συχνά όμως εφαρμόζεται τοπικά εκτός επίσημης ένδειξης για το

ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα *in situ* σε συνδυασμό με συστηματική ισοτρετινοΐνη καθώς υπάρχουν ενδείξεις συνεργικής δράσης των δυο φαρμάκων. (16)

Οι Sander και συν. ανέφεραν ότι η συνδυαστική θεραπεία 5-FU και ισοτρετινοΐνης σε δόση, 20 mg/ημέρα, θα μπορούσε να μειώσει δραστικά τον αριθμό των ακτινικών κερατώσεων, να αποτρέψει την εμφάνιση νέων βλαβών και να επιδιορθώσει γρήγορα το δέρμα που έχει υποστεί βλάβες από την ηλιακή ακτινοβολία πιο αποτελεσματικά από ότι η μονοθεραπεία με 5-FU. (106)

5.20. Σμηγματογόνος Υπερπλασία

Η υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων (Sebaceous gland hyperplasia, SGH) είναι μια καλοήθης και κοινή πάθηση των σμηγματογόνων αδένων. Εμφανίζεται και στα δύο φύλα. Πρόκειται για πάθηση που εμφανίζεται περίπου στο 1% του υγιούς πληθυσμού, κυρίως ενήλικες άνδρες, μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας, και στην οποία παρατηρούνται διάσπαρτοι, εμφανώς διατεταμένοι σμηγματογόνοι αδένες στην περιοχή του προσώπου. (107)

Η σμηγματογόνος υπερπλασία εμφανίζεται κλινικά ως διάχυτες, μαλακές, κιτρινορόδινες βλατίδες, συνήθως στο πρόσωπο. Μπορεί να εμφανιστεί σποραδικά ως αποτέλεσμα της χρονολογικής γήρανσης και της φωτογήρανσης, σε συνδυασμό με θεραπεία με κυκλοσπορίνη, σε οικογενή μορφή ή ως εκδήλωση του συνδρόμου Muir-Torre. (108)

Οι βλάβες εντοπίζονται σε όλους τους τύπους δέρματος αλλά είναι εμφανέστερες σε άτομα με ανοικτόχρωμο δέρμα. (107) Επηρεάζει ιδιαίτερα τους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων. (38)

Είναι μια γνωστή παρενέργεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρών. (108) Οι αναφορές για τον επιπολασμό της υπερπλασίας των σμηγματογόνων αδένων είναι υψηλές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα με κυκλοσπορίνη Α σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Οι Boschnakow και συν. ανέφεραν ότι το 10-16% των ασθενών αυτών εμφανίζει SGH. (109)

Η συστηματική ισοτρετινοΐνη θεωρείται μια αποτελεσματική θεραπεία για τη SGH και πρέπει να λαμβάνεται για αρκετούς μήνες. (107) Η δράση της αποδίδεται στην μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων και στην καταστολή της παραγωγής σμήγματος. Μετά την διακοπή της θεραπείας υπάρχουν όμως υψηλά ποσοστά υποτροπής. (38)

Σε μελέτη, 32 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συστηματική ισοτρετινοΐνη για υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων στο πρόσωπο. Οι δόσεις κυμαίνονταν από 0,14 - 1,0 mg/kg/ημέρα, σε κύκλους από 1 εβδομάδα έως 3 μήνες. Σε όλες τις περιπτώσεις, η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη οδήγησε σε πλήρη ή σχεδόν πλήρη ύφεση των βλαβών μετά από 1-12 εβδομάδες θεραπείας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ασθενείς συνέχισαν την θεραπεία με δόση 20 mg/ημέρα ή 40 mg κάθε δεύτερη μέρα για την πρόληψη της υποτροπής. (38)

Το 2011, οι Mc Donald και συν. δημοσίευσαν 2 περιπτώσεις υπερπλασίας των σμηγματογόνων αδένων που προκλήθηκαν από κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με ισοτρετινοΐνη.

Το πρώτο περιστατικό ήταν ένας 36χρονος άνδρας, που είχε κάνει μεταμόσχευση σε ηλικία 21 ετών και έκτοτε λάμβανε κυκλοσπορίνη 60 mg δύο φορές την ημέρα, αζαθειοπρίνη 75 mg ημερησίως και πρεδνιζολόνη 5 mg ημερησίως. Μετά από 3 μήνες θεραπείας με ισοτρετινοΐνη σε δόση 0,14 mg/kg/ημέρα υπήρξε πλήρης αποδρομή των βλαβών ενώ δεν υπήρξε καμία μεταβολή στη λειτουργία του μοσχεύματος. Η θεραπεία συνεχίστηκε προς αποφυγή υποτροπής της νόσου. (108)

Το δεύτερο περιστατικό αφορούσε έναν 45χρονο άνδρα οι οποίος είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού πριν από 17 χρόνια. Έλαβε θεραπεία με 0,29 mg/kg/ημέρα ισοτρετινοΐνη και ανέφερε σχεδόν πλήρη κάθαρση των βλαβών εντός 1 εβδομάδας από τη αρχή της θεραπείας. Η κλινική εξέταση μετά από 4 μήνες θεραπείας επιβεβαίωσε την σχεδόν πλήρη υποχώρηση των βλαβών, ενώ σημειώθηκε βελτίωση της ακμής του ασθενούς. Ο ασθενής ανέχτηκε καλά την ισοτρετινοΐνη, χωρίς μεταβολή στη λειτουργία του μοσχεύματος. (108)

Οι συγγραφείς θεώρησαν ασφαλή και αποτελεσματική την χρήση της συστηματικής ισοτρετινοΐνης για τη θεραπεία της σμηγματογόνου υπερπλασίας που προκαλείται από κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. (108)

5.21. Ομαλός λειχήνας θυλακικός – Μετωπιαία ινωτική αλωπεκία

Ο ομαλός θυλακικός λειχήνας (lichen planopilaris) είναι μια φλεγμονώδης δερματική νόσος στην οποία η προσβολή των τριχοθυλάκων οδηγεί σε ουλωτική αλωπεκία με αποτέλεσμα τη μόνιμη απώλεια των τριχών. (110, 111) Επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες, συνήθως μεταξύ 40-60 ετών. Η νόσος είναι λιγότερο συχνή στους άνδρες. (110)

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος. (110) Οι βλάβες του τριχωτού της κεφαλής μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές, εστιακές ή διάχυτες και να εμφανίζονται οπουδήποτε στο τριχωτό της κεφαλής. Η θεραπεία στοχεύει στη μείωση της φλεγμονής, στον έλεγχο του κνησμού ή του καύσου και στη διακοπή της διαδικασίας δημιουργίας ουλών. (110)

Η ισοτρετινοΐνη έχει χορηγηθεί εκτός επίσημης ένδειξης για την θεραπεία του θυλακικού λειχήνα. Ο μηχανισμός δράσης της ισοτρετινοΐνης στη σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας και στη μείωση της φλεγμονής δεν είναι σαφής, αλλά μπορεί να οφείλεται στην ομαλοποίηση της έκφρασης των αντιγόνων των κερατινοκυττάρων των τριχοθυλάκων και στη μείωση της φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης. (38)

Οι Babahosseini και συν. πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη από 2006-2017 με 291 ασθενείς με θυλακικό λειχήνα. Ανέφεραν ότι 6 από τους 7 ασθενείς που έλαβαν συστηματική μονοθεραπεία με ισοτρετινοΐνη είχαν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία, που ορίστηκε ως αρνητικό pull-test (δοκιμασία έλξης τριχών), διακοπή της εξέλιξης της νόσου και μείωση των βλατίδων του προσώπου. (112)

Οι Rakowska και συν. πραγματοποίησαν μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των συστηματικών ρετινοειδών στη θεραπεία της πρόσθιας (μετωπιαίας) ινωτικής αλωπεκίας (Frontal fibrosing alopecia). Μελετήθηκαν αναδρομικά, από 2007-2017, 54 γυναίκες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 20 mg ισοτρετινοΐνη ημερησίως (29/54) ή 20 mg ημερησίως ακιτρεκίνη (11/54) ή 5 mg ημερησίως φιναστερίδη (14/54). Αξιολογήθηκε η

απόσταση μεταξύ της μετωπιαίας γραμμής των μαλλιών και της πτυχής πριν από την έναρξη της θεραπείας και μετά από 6, 12 και 24 μήνες. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας ήταν η μη περαιτέρω εξέλιξη της νόσου μετά από 12 μήνες θεραπείας, ενώ ο δεύτερος στόχος ήταν η μη εξέλιξη της νόσου μετά τη διακοπή των συστηματικών ρετινοειδών. Ο πρωταρχικός στόχος θεραπείας επιτεύχθηκε από το 76% (23/29) των ασθενών που έλαβαν ισοτρετινοΐνη, το 73% (8/11) των ασθενών που έλαβαν ακιτρετίνη και το 43% (6/14) των ασθενών που έλαβαν φιναστερίδη. Ο δεύτερος στόχος επιτεύχθηκε από το 72% (21/29) των ασθενών που έλαβαν ισοτρετινοΐνη, το 73% (8/11) των ασθενών που έλαβαν ασιτρετίνη και το 43% (6/14) των ασθενών που έλαβαν φιναστερίδη.

Οι μελετητές ανέφεραν ότι η χορήγηση συστηματικών ρετινοειδών μπορεί να είναι ευεργετική για τη σταθεροποίηση της γραμμής των τριχών στο μέτωπο σε ασθενείς με πρόσθια ινωτική αλωπεκία. (113)

5.22. Αποψιλωτική θυλακίτιδα

Η αποψιλωτική θυλακίτιδα (Folliculitis decalvans, FD) είναι μια πρωτοπαθής αλωπεκία που οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απώλεια τριχών μέσω φλεγμονώδους καταστροφής του τριχικού θυλάκου. Για την θεραπεία της νόσου χρησιμοποιούνται πιο συχνά, θεραπευτικά σχήματα με αντιβιοτικά, τα οποία όμως έχουν υψηλό ποσοστό υποτροπής και ευνοούν την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριδίων. (114)

Οι Tietze και συν. πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων σε 28 ασθενείς με αποψιλωτική θυλακίτιδα. Αξιολογήσαν την επιτυχία της θεραπείας με κλινδαμυκίνη και ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη, δαψόνη και ισοτρετινοΐνη σε ασθενείς που ήταν κυρίως νέοι (μέση ηλικία: 38,2 έτη). Το 84% των ασθενών ήταν άνδρες και μόνο το 16% ήταν γυναίκες.

Ο συνδυασμός κλινδαμυκίνης και ριφαμπικίνης έδειξε το χαμηλότερο ποσοστό επιτυχίας στην επίτευξη μακροχρόνιας ύφεσης, αφού το 80% των ασθενών υποτροπίασαν λίγο μετά το τέλος της θεραπείας. Η κλαριθρομυκίνη και η δαψόνη είχαν μεγαλύτερη επιτυχία με μακροχρόνια και σταθερά ποσοστά ύφεσης 33% και 43% αντίστοιχα.

Η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη αποδείχθηκε η πιο επιτυχημένη συστηματική θεραπεία αφού το 90% των ασθενών εμφάνισαν σταθερή ύφεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά τη διακοπή της. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση αντιβιοτικών ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε αποψιλωτική θυλακίτιδα πρέπει να επαναξιολογηθεί και η συστηματική ισοτρετινοΐνη θα πρέπει να θεωρείται ως μια έγκυρη εναλλακτική θεραπεία. (114)

Οι Aksoy και συν. πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 39 άνδρες ασθενείς με μέση ηλικία $37,9 \pm 15,5$ έτη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ισοτρετινοΐνη 0,1-1,02 mg/kg/ημέρα (10-90 mg/ημέρα) για μέση διάρκεια τους 2,5 μήνες (1-8 μήνες). Συνολικά, το 82,0% των ασθενών θεραπεύτηκαν μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν ισοτρετινοΐνη $\geq 0,4$ mg/kg/ημέρα για ≥ 3 μήνες ανταποκρίθηκαν καλύτερα και το 66% από αυτούς δεν παρουσίασαν ποτέ υποτροπή.

Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η συστηματική ισοτρετινοΐνη πρέπει να θεωρείται μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική θεραπεία για την αποψιλωτική θυλακίτιδα και χρήζει περαιτέρω έρευνας. (115)

5.23. Ηωσινοφιλική θυλακίτιδα (Νόσος Ofuji)

Η ηωσινοφιλική φλυκταινώδης θυλακίτιδα (eosinophilic pustular folliculitis, EPF) ή νόσος Ofuji είναι μια σπάνια, ιδιαιτέρως κνησμώδης, καλοήθης νόσος του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από κνησμώδεις βλατίδες και στείρες φλύκταινες στο τριχωτό της κεφαλής. (116)

Η πρώτη περίπτωση ηωσινοφιλικής φλυκταινώδους θυλακίτιδας περιγράφηκε από τους Ise και Ofuji το 1965. (117)

Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές της νόσου που περιλαμβάνουν έναν κλασικό τύπο που εμφανίζεται πιο συχνά στην Ιαπωνία, έναν τύπο που σχετίζεται με τον HIV, ένα βρεφικό τύπο, έναν τύπο που εμφανίζεται στις παλάμες και τα πόδια, μια σπάνια παραλλαγή που σχετίζεται με φάρμακα και μια ακόμα σπάνια παραλλαγή, που σχετίζεται με νεοπλασία. (118)

Η ηωσινοφιλική θυλακίτιδα θεωρείται ως η ασθένεια που χαρακτηρίζει το HIV/AIDS και ασθενείς σε ανοσοκαταστολή. Τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες θα πρέπει να θεωρείται ως πιθανή δερματική εκδήλωση ανοσοκαταστολής. (119)

Συχνά η ηωσινοφιλική φλυκταινώδης θυλακίτιδα υποδιαγιγνώσκεται. Έχουν προταθεί αρκετές θεραπείες αλλά δεν υπάρχει κάποια θεραπεία εκλογής για τη νόσο. Συνήθως αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά, τα οποία δεν εμφανίζουν το αναμενόμενο αποτέλεσμα. (116)

Οι Gallo και συν. σε πρόσφατη δημοσίευση ανέφεραν περιστατικό ασθενούς με νόσο Ofuji στον οποίο χορηγήθηκε 0,3 mg/kg/ημέρα ισοτρετινοΐνη. Υπήρξε αρχικά προοδευτική υποχώρηση των βλαβών του τριχωτού της κεφαλής και εξαφάνιση του κνησμού, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από 4 μήνες θεραπείας, η δόση φαρμάκου μειώθηκε σταδιακά μέχρι πλήρους διακοπής, χωρίς υποτροπές.

Οι ερευνητές ανέφεραν ότι χαμηλή δόση ισοτρετινοΐνης είναι μια καλά ανεκτή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την ηωσινοφιλική φλυκταινώδη θυλακίτιδα του τριχωτού της κεφαλής. (116)

Στον Πίνακα 5.1 αναφέρονται συνοπτικά οι δερματοπάθειες για τις οποίες έχει χορηγηθεί εκτός ετικέτας χορήγηση η ισοτρετινοΐνη.

Τ-δερματικό λέμφωμα	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (15, 40).
Φωτογήρανση (τοπικά)	Αποτελεσματικότητα σε μελέτες (47) αλλά η τρετινοΐνη καλύτερη (16), η ταζαροτένη και αναπαλένη πιο ανεκτές (42).
Φωτογήρανση (συστηματικά)	Μέτρια αποτελεσματικότητα σε σχέση με τοπικό ρετινοϊκό οξύ (43, 48)
Ροδόχρους νόσος	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (49, 51-53)
Ψωρίαση	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες. Προτίμηση έναντι ακιτρεκίνης σε γυναίκες (16, 58)
Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα	Χαμηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες ως μονοθεραπεία (60, 62)
Ιχθυάσεις	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (66)
Ιχθύαση τύπου αρλεκίνου	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες στην επιβίωση βρεφών (66)
Ομαλός λειχήνας	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες για περιορισμένη νόσο (71)
Νόσος Darier (τοπικά)	Αποτελεσματικότητα σε μελέτες για ήπια νόσο (75)
Νόσος Darier (συστηματικά)	Αποτελεσματικότητα σε μελέτες με υποτροπή μετά διακοπή αγωγής (75)
Σμηγματόρροια	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (77, 78)
Δακτυλιοειδές κοκκίωμα, γενικευμένο	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (16, 80, 81)
Νόσος των Gougerot-Carteaud	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μεμονωμένα περιστατικά (83)
Δερματικός ερυθματώδης λύκος	Αποτελεσματική ως 2 ^{ης} γραμμής θεραπεία (16, 38, 86-88)
Οξυτενή κονδυλώματα	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες με μικρό μέγεθος βλαβών (91, 93)
Ομαλές μυρμηκίες	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (95, 96)
Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση	Υψηλή αποτελεσματικότητα με μακροχρόνια ύφεση σε μελέτες (38)
Λευκοπλακία στόματος	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (100, 101)
Μελαγχρωματική ξηροδερμία	Αποτελεσματικότητα σε μεμονωμένα περιστατικά (103, 104)
Χημειοπροφύλαξη για καρκίνο	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μελέτες (16, 105)
Καρκίνος του δέρματος	Αποτελεσματική σε συνδυασμό με άλλες μελέτες (16, 106)
Σμηγματογόνος υπερπλασία	Υψηλή αποτελεσματικότητα με υποτροπές (38, 107, 108)
Θυλακικός λειχήνας - Μετωπιαία ινωτική αλωπεκία	Υψηλή αποτελεσματικότητα στη σταθεροποίηση της νόσου (110, 113)
Αποφιλωτική θυλακίτιδα	Υψηλή αποτελεσματικότητα, μακροχρόνια ύφεση (114, 115)
Ηωσινοφιλική θυλακίτιδα	Υψηλή αποτελεσματικότητα σε μεμονωμένα περιστατικά (116)

Πίνακας 5.1 Αποτελεσματικότητα χορήγησης ισοτρετινοΐνης εκτός επίσημης ετικέτας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ξεκινώντας από την πρώτη αναφορά της χρήσης της βιταμίνης Α για την αντιμετώπιση της ακμής το 1943 από τον Staumfjord, η επιστημονική κοινότητα οδηγείται στην ανακάλυψη της ισοτρετινοΐνης και την έγκριση της από τον FDA για την θεραπεία της κυστικής ακμής το 1982.

Η ισοτρετινοΐνη έφερε επανάσταση στην θεραπεία της ακμής. Τα τελευταία, σχεδόν 40 χρόνια, αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της κυστικής και οξιδιοκυστικής ακμής. Έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί εκτός επίσημης ένδειξης για την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων, άλλοτε επιτυχώς και άλλοτε με λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Παρόλο που ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, λόγω της επίδρασης της στην κυτταρική διαφοροποίηση, την κυτταρική ανάπτυξη και απόπτωση και τις ανοσολογικές απαντήσεις είναι ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων, πέρα από την ακμή. Χρησιμοποιείται ευρέως από τους δερματολόγους λόγω των ισχυρών αντιφλεγμονωδών, ανοσοτροποποιητικών και αντινεοπλασματικών ιδιοτήτων της, για θεραπεία νόσων που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες παρόλο που δεν αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο για αυτές.

Είναι βέβαιο ότι απαιτούνται νέες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με διάφορες δερματοπάθειες για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της συστηματικής ισοτρετινοΐνης σε αυτές, η ασφάλεια καθώς και η διάρκεια της ύφεσης μετά τη παύση της θεραπείας. Η απόσυρση από την αγορά της εταιρείας που εισήγαγε πρώτη την ισοτρετινοΐνη και η διανομή μόνο γενοσήμων, περιορίζει το ενδεχόμενο αυτό.

Βιβλιογραφία

- (1) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Isotretinoin. [Updated 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547857/>
- (2) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Retinoids. [Updated 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548568/>
- (3) Ulf-W. Wiegand, Ruby C. Chou, Pharmacokinetics of oral isotretinoin, Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 39, Issue 2, Supplement 2, 1998, Pages S8-S12, ISSN 0190-9622, [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70438-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70438-4).
- (4) Straumfjord JV. Vitamin A. Its effect in acne. A study of one hundred patients. Northwest Med. 1943;42:219-225.
- (5) Historical perspectives of tretinoin, Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 15, Issue 4, Part 2, 1986, Pages 735-740, ISSN 0190-9622, [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70228-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70228-4).
- (6) Hartmann, D. and Bollag, W. (1993), Historical Aspects of the Oral Use of Retinoids in Acne. The Journal of Dermatology, 20: 674-678. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1993.tb01362.x>
- (7) Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. J Invest Dermatol. 1993 May;100(5):623-7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12472293. PMID: 8491984.
- (8) Williams, AL, Pace, ND, DeSesso, JM. Teratogen update: Topical use and third-generation retinoids. Birth Defects Research. 2020; 112: 1105– 1114. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1745>
- (9) Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Nov;9(11):1435-1442. doi: 10.1080/17512433.2016.1213629. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27414637.
- (10) Ganceviciene, R. and Zouboulis, C.C. (2010), Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 8: S47-S59. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07238.x>

-
- (11) Martell DW, Ruhl DS. Oral isotretinoin: 29 years of medical malpractice cases in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Aug;85(2):404-408. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.025. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34127306.
 - (12) Mutizwa MM, Sheinbein DM. Are we underdosing acne patients with generic isotretinoin? *Dermatol Online J.* 2013 Jan 15;19(1):12. PMID: 23374954.
 - (13) Degitz, K., Placzek, M., Borelli, C. and Plewig, G. (2007), Pathophysiology of acne. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5: 316-323. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06274.x>
 - (14) Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162-169. doi:10.4161/derm.1.3.9364
 - (15) Huen AO, Kim EJ. The Role of Systemic Retinoids in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015 Oct;33(4):715-29. doi: 10.1016/j.det.2015.05.007. Epub 2015 Aug 4. Erratum in: *Dermatol Clin.* 2018 Jul;36(3):xiii. PMID: 26433844.
 - (16) Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(4):22-34.
 - (17) Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037. Epub 2016 Feb 17. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1576. PMID: 26897386.
 - (18) On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther.* 2013 Sep-Oct;26(5):377-89. doi: 10.1111/dth.12084. PMID: 24099068.
 - (19) Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, Ianhez M, Miot HA. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020 Nov-Dec;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33036809; PMCID: PMC7772596
 - (20) Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008 Oct;7(10):963-6. PMID: 19112761.
 - (21) Draghici CC, Miulescu RG, Petca RC, Petca A, Dumitrașcu MC, Șandru F. Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review).

Exp Ther Med. 2021 May;21(5):534. doi: 10.3892/etm.2021.9966. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33815607; PMCID: PMC8014951.

- (22) Henry D, Dormuth C, Winqvist B, Carney G, Bugden S, Teare G, Lévesque LE, Bérard A, Paterson JM, Platt RW; CNODES (Canadian Network for Observational Drug Effect Studies) Investigators. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *CMAJ*. 2016 Jul 12;188(10):723-730. doi: 10.1503/cmaj.151243. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27114489; PMCID: PMC4938682.
- (23) Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Aug;20(7):773-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01671.x. PMID: 16898895.
- (24) Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019 May 16;5(4):216-226. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.05.002. PMID: 31700976; PMCID: PMC6831768.
- (25) Roche. Medication Guide Accutane (ACK-u-tane) (isotretinoin capsules). 2010 Jan. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm085812.pdf> Accessed March 30, 2013.
- (26) Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων Εθνικό συνταγολόγιο, κεφάλαιο 13.05.02.01
- (27) Berbis P. Rétinoïdes: interactions médicamenteuses [Retinoids: drug interactions]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118(4):271-2. French. PMID: 2069336.
- (28) Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinology*. 2009;1:162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364.
- (29) Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;60(4):451-460. doi: 10.1111/ijd.15089. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860434.
- (30) Alazawi S, Hendriksz T. Analysis of the effects of isotretinoin on the premature epiphyseal closure in pediatric populations: a literature review. *J Osteopath Med*. 2021 Oct 11;122(1):45-53. doi: 10.1515/jom-2021-0108. PMID: 34626532.
- (31) Dalal A, Ben-Barak S, Zlotogorski A, Constantini N. [Isotretinoin and exercise: can the two walk together?]. *Harefuah*. 2014 Feb;153(2):104-8, 125. Hebrew. PMID: 24716429

-
- (32) Sarkar T, Sarkar S, Patra A. Low-dose isotretinoin therapy and blood lipid abnormality: A case series with sixty patients. *J Family Med Prim Care*. 2018 Jan-Feb;7(1):171-174. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_104_16. PMID: 29915754; PMCID: PMC5958563.
- (33) Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):493-505. doi: 10.2165/00128071-200304070-00005. PMID: 12814338.
- (34) Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression--a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Aug;9(2):278-9. doi: 10.1016/s0190-9622(83)80154-6. PMID: 6577039.
- (35) Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):431].
- (36) Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, Vaccarino V, Goodman MM, Reed L, Siddiq S, Nemeroff CB. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry*. 2005 May;162(5):983-91. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.983. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2008 Dec;165(12):1614. PMID: 15863802.
- (37) Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG; American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun;50(6):900-6. doi: 10.1016/j.jaad.2004.02.012. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep;51(3):348. Dosage error in article text. PMID: 15153892.
- (38) Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. 2021 Aug;313(6):391-430. doi: 10.1007/s00403-020-02152-4. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151346.
- (39) A Patient's Guide to Understanding Cutaneous Lymphoma (Cutaneous Lymphoma Foundation, 2nd edition, 2018, www.clfoundation.org <https://www.oncnursingnews.com/view/a-patients-guide-to-understanding-cutaneous-lymphoma>
- (40) Kessler J, Levine N., Meyskens F., Lynch P., Jones S., Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid,

The Lancet, Vol 321, Issue 8338, 1983, p. 1345-1347, ISSN 0140-6736,
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92136-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92136-0).

- (41) Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006 Sep-Oct;19(5):264-71. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00083.x. PMID: 17014481.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2006.00083.x>
- (42) McCullough JL, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067:323–331. <https://doi.org/10.1196/annals.1354.044>
<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1354.044>
- (43) Bagatin E, Parada MO, Miot HA, Hassun KM, Michalany N, Talarico S (2010) A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol* 49(2):207–214 <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04310.x>
- (44) Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* 2017 Feb;39(1):56-65. doi: 10.1111/ics.12348. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27261203; PMCID: PMC5136519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261203/>
- (45) Hernandez-Perez E, Khawaja HA, Alvarez TY. Oral isotretinoin as part of treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg.* 2000;26:649–652.
- (46) Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 836–859.
- (47) Riahi, R.R., Bush, A.E. & Cohen, P.R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol* 17, 265–276 (2016).
- (48) Bagatin E, Guadanhim LR, Enokihara MM, et al. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):114–22. doi:10.1111/ijd.12191 (PMID 24168514).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.12191>
- (49) Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Appendage Disord.* 2016;2(1-2):26-34. doi:10.1159/000446215
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096126/>
- (50) Nikolowski J., Plewig G. Oral treatment of rosacea with 13-cis-retinoic acid. *Hautarzt.* 1981;32:575–584.
- (51) Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, Nemer G, Kurban M. Retinoids: a journey from the molecular structures and

-
- mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017 Dec;28(8):684-696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349. Epub 2017 Apr 2. PMID
- (52) Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G et al (2010) Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea—doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(7):505–515
- (53) Rallis E, Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2012 Nov-Dec;16(6):438-41. doi: 10.1177/120347541201600615. PMID: 23149202.
- (54) Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. **Psoriasis.** *Lancet.* 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
- (55) Rallis E, Korfitis C, Katoulis A, Katsarou A. Psoriasis treated successfully with ustekinumab in a cocaine-addicted patient. *J Dermatol Case Rep.* 2013 Sep 30;7(3):82-3. doi: 10.3315/jdcr.2013.1149. PMID: 24133561; PMCID: PMC3797014
- (56) Nair PA, Badri T. Psoriasis. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28846344.
- (57) Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004 Oct;22(4):467-76, x. doi: 10.1016/S0733-8635(03)00126-8. PMID: 15450342.
- (58) Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38. doi:10.1016/j.abd.2020.09.001
- (59) Katoulis AC, Liakou AI, Rotsiamis N, Bonovas S, Bozi E, Rallis E, Christodoulou C, Rigopoulos D. Descriptive Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa in Greece: A Study of 152 Cases. *Skin Appendage Disord.* 2017 Oct;3(4):197-201. doi: 10.1159/000475822. Epub 2017 May 17. PMID: 29177148; PMCID: PMC5697517.
- (60) Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg.* 2003 Jul;56(5):451-61. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00177-2. PMID: 12890458.
- (61) Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(3):500–502.

-
- (62) Boer J, Van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):73–76.
- (63) Patel N, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, Grogan TR, Bennett RG, Hsiao JL. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2021 Jun;32(4):473-475. doi: 10.1080/09546634.2019.1670779. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31535587.
- (64) Limmer AL, Nwannunu CE, Patel RR, Mui UN, Tyring SK. Management of Ichthyosis: A Brief Review. *Skin Therapy Lett.* 2020 Jan;25(1):5-7. PMID: 32023022.
- (65) Dorf IL, Sommerlund M, Koppelhus U. [Ichthyosis vulgaris]. *Ugeskr Laeger.* 2020 Apr 20;182(17):V10190611. Danish. PMID: 32400366.
- (66) PeDRA Use of Retinoids in Ichthyosis Work Group Executive summary: consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents *J Am Acad Dermatol* (2021), 10.1016/j.jaad.2021.08.047
- (67) Gilgor RS, Chiamonti A, Goldsmith LA, et al. Evaluation of 13-cis-retinoic acid in lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris and Dartr's disease. *Cutis.* 1980;25:380–385
- (68) Ruiz-Lozano, RE, Hernández-Camarena, JC, Valdez-Garcia, JE, et al. Ocular involvement and complications of lichen planus, lichen planus pigmentosus, and lichen planopilaris: A comprehensive review. *Dermatologic Therapy.* 2021; 34(6):e15137. doi:[10.1111/dth.15137](https://doi.org/10.1111/dth.15137)
- (69) Rallis E, Liakopoulou A, Christodoulopoulos C, Katoulis A. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for bullous lichen planus and case report. *J Dermatol Case Rep.* 2016 Dec 31;10(4):62-64. doi: 10.3315/jdcr.2016.1235. PMID: 28435476; PMCID: PMC5392245.
- (70) Ruiz-Lozano, RE, Hernández-Camarena, JC, Valdez-Garcia, JE, et al. Ocular involvement and complications of lichen planus, lichen planus pigmentosus, and lichen planopilaris: A comprehensive review. *Dermatologic Therapy.* 2021; 34(6):e15137. doi:[10.1111/dth.15137](https://doi.org/10.1111/dth.15137)
- (71) Muthu SK, Narang T, Saikia UN, Kanwar AJ, Parsad D, Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol.* 2016 Sep;55(9):1048-54. doi: 10.1111/ijd.13293. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062273.

-
- (72) Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, Nielsen AO, Pichard J, Serup J, Sparre-Jorgensen A, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Mar;24(3):434-7. doi: 10.1016/0190-9622(91)70067-c. PMID: 1829465.
- (73) Abdelmaksoud A, Lotti T, Anadolu R, Goldust M, Ayhan E, DaveDD, et al. Low dose of isotretinoin: a comprehensive review. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13251.
- (74) Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease. *J Dermatol.* 2016 Mar;43(3):275-9. doi: 10.1111/1346-8138.13230. PMID: 26945535.
- (75) Burge SM, Buxton PK. Topical isotretinoin in Darier's disease. *Br J Dermatol.* 1995 Dec;133(6):924-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb06927.x. PMID: 8547046.
- (76) Ediléia Bagatin (2010) Oral isotretinoin: the most promising dermatological off-label uses, *Expert Review of Dermatology*, 5:6, 617-626, DOI: [10.1586/edm.10.58](https://doi.org/10.1586/edm.10.58)
- (77) Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998; 196 (1): 140-7
- (78) Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003 Dec;1(12):952-8. doi: 10.1046/j.1365-2303.2003.00108.x-i1. PMID: 16285647.
- (79) Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ. Granuloma Annulare. 2021 Jul 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29083715.
- (80) Looney M, Smith KM. Isotretinoin in the treatment of granuloma annulare. *Ann Pharmacother.* 2004 Mar;38(3):494-7. doi: 10.1345/aph.1D312. Epub 2004 Jan 23. PMID: 14970372
- (81) Schleicher SM, Milstein HJ. Resolution of disseminated granuloma annulare following isotretinoin therapy. *Cutis* 1985;36:147-8.
- (82) Carrozzo AM, Gatti S, Ferranti G, Primavera G, Vidolin AP, Nini G. Calcipotriol treatment of confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 Mar;14(2):131-3. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00032.x. PMID: 10972100.
- (83) Erkek E, Ayva S, Atasoy P, Emeksiz MC. Confluent and reticulated papillomatosis: favourable response to low-dose isotretinoin. *J Eur Acad*

-
- Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1342-3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03219.x. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19470059.
- (84) Jatwani S, Hearth Holmes MP. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554554/>
- (85) Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A; EUSCLE co-authors. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):444-54. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.019. Epub 2012 Sep 18. PMID: 23000206.
- (86) Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun;27(3):391-404. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.008. PMID: 24238695; PMCID: PMC3927537.
- (87) Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol.* 1992 Nov;127(5):513-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb14851.x. PMID: 1467292.
- (88) D'Erme AM, Milanesi N, Difonzo EM, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: a valid therapeutic option. *Dermatol Ther.* 2012 May-Jun;25(3):281-2. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01461.x. PMID: 22913448.
- (89) Pasmatzis E, Kapranos N, Monastirli A, Melachrinou M, Georgiou S, Tsambaos D. Large benign condyloma acuminatum: successful treatment with isotretinoin and interferon alpha. *Acta Derm Venereol.* 2012 May;92(3):249-50. doi: 10.2340/00015555-1257. PMID: 22113200.
- (90) Pennycook KB, McCready TA. Condyloma Acuminata. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547667/>.
- (91) Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Bozi E, Mortakis A. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomised placebo controlled trial. *Sex Transm Infect.* 2004 Jun;80(3):216-8. doi: 10.1136/sti.2003.006841. PMID: 15170007; PMCID: PMC1744851.
- (92) Pasmatzis E, Kapranos N, Monastirli A, Melachrinou M, Georgiou S, Tsambaos D. Large benign condyloma acuminatum: successful treatment with isotretinoin and interferon alpha. *Acta Derm Venereol.* 2012 May;92(3):249-50. doi: 10.2340/00015555-1257. PMID: 22113200.

-
- (93) Tsambaos D, Georgiou S, Monastirli A, Sakkis T, Sagriotis A, Goerz G. Treatment of condylomata acuminata with oral isotretinoin. *J Urol*. 1997 Nov;158(5):1810-2. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64136-3. PMID: 9334608.
- (94) I Aboud AM, Nigam PK. Wart. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431047/>
- (95) Olguin-García MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. *J Dermatolog Treat*. 2015 Feb;26(1):78-82. doi: 10.3109/09546634.2013.869302. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24547881.
- (96) Kaur GJ, Brar BK, Kumar S, Brar SK, Singh B. Evaluation of the efficacy and safety of oral isotretinoin versus topical isotretinoin in the treatment of plane warts: a randomized open trial. *Int J Dermatol*. 2017 Dec;56(12):1352-1358. doi: 10.1111/ijd.13727. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28901534.
- (97) Brown F, Badri T. Pityriasis Rubra Pilaris. [Updated 2021 Jun 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482436/>
- (98) Wang D, Chong VC, Chong WS, Oon HH. A Review on Pityriasis Rubra Pilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):377-390. doi: 10.1007/s40257-017-0338-1. PMID: 29302927.
- (99) Mohammed F, Fairozekhan AT. Oral Leukoplakia. 2021 Jul 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28723042.
- (100) Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Fofonoff S, Byers R, Atkinson EN, Vaughan C, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 1986 Dec 11;315(24):1501-5. doi: 10.1056/NEJM198612113152401. PMID: 3537787.
- (101) Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, Weber RS, Lee JJ, Martin JW, Hays GL, Goepfert H, Hong WK. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med*. 1993 Jan 7;328(1):15-20. doi: 10.1056/NEJM199301073280103. PMID: 8416267.
- (102) Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 1;6:70. doi: 10.1186/1750-1172-6-70. PMID: 22044607; PMCID: PMC3221642.

-
- (103) Zaman S, Gillani JA, Nabeela, Khattak R, Iqbal, ul Ain N, Zanaib, Fayyaz. Role of isotretinoin in cancer prevention and management in malignancies associated with xeroderma pigmentosum. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014 Apr-Jun;26(2):255-7. PMID: 25603690.
- (104) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med*. 1988 Jun 23;318(25):1633-7. doi: 10.1056/NEJM198806233182501. PMID: 3287161.
- (105) Niles RM. Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition*. 2000 Nov-Dec;16(11-12):1084-9. doi: 10.1016/s0899-9007(00)00436-6. PMID: 11118831.
- (106) Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Feb;36(2 Pt 1):236-8. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70287-1. PMID: 9039175.
- (107) Farci F, Rapini RP. Sebaceous Hyperplasia. 2021 Sep 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32965819.
- (108) McDonald SK, Goh MS, Chong AH (2011) Successful treatment of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia with oral isotretinoin in two renal transplant recipients. *Australas J Dermatol* 52(3):227–230
- (109) Boschnakow A, May T, Assaf C, Tebbe B, Zouboulis ChC. Ciclosporin A-induced sebaceous gland hyperplasia. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):198-200. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05397.x. PMID: 12890221.
- (110) Lepe K, Nassereddin A, Salazar FJ. Lichen Planopilaris. 2021 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29262050.
- (111) Fatemi F, Mohaghegh F, Danesh F, Saber M, Rajabi P. Isotretinoin for the treatment of facial lichen planopilaris: A new indication for an old drug, a case series study. *Clin Case Rep*. 2020 Aug 5;8(12):2524-2529. doi: 10.1002/ccr3.3210. PMID: 33363772; PMCID: PMC7752461.
- (112) Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Teimourpour A, Ghodsi SZ et al (2019) Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatolog Treat* 30(6):598–604

-
- (113) Rakowska A, Gradzińska A, Olszewska M, Rudnicka L. Efficacy of Isotretinoin and Acitretin in Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia: Retrospective Analysis of 54 Cases. *J Drugs Dermatol*. 2017 Oct 1;16(10):988-992. PMID: 29036252.
- (114) Tietze JK, Heppt MV, von Preußen A, Wolf U, Ruzicka T, Wolff H, Sattler EC. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Sep;29(9):1816-21. doi: 10.1111/jdv.13052. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25712452.
- (115) Aksoy B, Hapa A, Mutlu E (2018) Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol* 57(2):250–253
- (116) Gallo G, Conti L, Quaglino P, Ribero S. Treatment of eosinophilic pustular folliculitis with low-dose isotretinoin. *Int J Dermatol*. 2021 Sep 30. doi: 10.1111/ijd.15929. Epub ahead of print. PMID: 34591315.
- (117) Ise S, Ofuji S. Subcorneal pustular dermatosis. A follicular variant? *Arch Dermatol*. 1965 Aug;92(2):169-71. PMID: 11850921.
- (118) Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):189-97. doi: 10.2165/00128071-200405030-00007. PMID: 15186198.
- (119) Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2):285-9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.02.034. PMID: 16844513.