

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΕΛΚΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Μαλούχου Αικατερίνη, Επιμελήτρια Β,
Δερματολογικό τμήμα

- 
- Ασθενής 70 ετών με ιστορικό ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης, παραπέμφθηκε στο τμήμα μας από τους αιματολόγους λόγω ελκών κάτω άκρων
 - Πολλαπλά έλκη κάτω κνημών επώδυνα, βαθειά, με λευκωπό επίχρισμα, ερυθροιώδη άλω, επηρμένα όρια και οίδημα κνημών και άκρων ποδών

Διαφορική διάγνωση ελκών κάτω άκρων

- φλεβικά, αρτηριακά και νευροπαθητικά έλκη στο 90% των περιπτώσεων
- Τραυματισμός
- Λοιμώξεις από βακτήρια, μύκητες, σπειροχαίτες ή πρωτόζωα, με απευθείας ενοφθαλμισμό ή συστηματική διασπορά

Διαφορική διάγνωση ελκών κάτω άκρων

- Αγγειίτιδα μικρών αγγείων
 - ▣ Ιδιοπαθής
 - ▣ Δευτεροπαθής
 - Φάρμακα
 - Λοιμώξεις
 - Μικτή κρυοσφαιριναιμία
 - Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ, Sjögren)
 - Κακοήθειες (κυρίως αιματολογικά νοσήματα)
- Αγγειίτιδα μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγείων (ANCA σχετιζόμενες)
 - ▣ Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener)
 - ▣ Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Churg-Strauss)
 - ▣ Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα
- Αγγειίτιδα μεσαίου μεγέθους αγγείων
 - ▣ Δερματική και συστηματική οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Διαφορική διάγνωση ελκών κάτω άκρων

- Πελίδνωση (livedoid vasculopathy)
- Αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα (νοσος Buerger's)
- Μικροαγγειακές διαταραχές λόγω εμφράκτων
 - ▣ Θρόμβοι αιμοπεταλίων (θρομβοκυττάρωση, νέκρωση από ηπαρίνη)
 - ▣ κρυοσυγκόληση (κρυοσφαιριναιμία, κρυοινωδογοναιμία)
 - ▣ Βακτηριακή λοίμωξη (γαγγραινώδες έκθυμα)
 - ▣ Εμβολισμός (έμβολα χοληστερόλης, οξάλωση)
 - ▣ Διαταραχές πηκτικότητας (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S, νέκρωση από βαρφαρίνη)
 - ▣ Καλσιφύλαξη

Διαφορική διάγνωση ελκών κάτω άκρων

- Γαγγραινώδες πυόδερμα
- Υποδερματίτιδες
 - ▣ Σκληρό ερύθημα του Bazin (erythema induratum)
 - ▣ Ανεπάρκεια A1 αντιθρυψίνης
 - ▣ Παγκρεατική υποδερματίτιδα
- Κακοήθειες (πρωτοπαθείς ή κακοήθης εξαλλαγή χρόνιου έλκους)
 - ▣ Ακανθοκυτταρικό
 - ▣ Βασιλοκυτταρικό
 - ▣ Μελάνωμα
 - ▣ Λειομυοσάρκωμα
- Φάρμακα
 - ▣ Βαρφαρίνη
 - ▣ Ηπαρίνη
 - ▣ υδροξυουρία

Διαφορική διάγνωση ελκών με έντονο άλγος



- Αρτηριακή ανεπάρκεια
- Απόφραξη μικρών αγγείων
- Γαγγραινώδες πυόδερμα

- 
- Βάσει ιστορικού, κλινικής εικόνας, εργαστηριακού ελέγχου και βιοψίας δέρματος, τέθηκε εξ αποκλεισμού η διάγνωση του Γαγγραινώδους πυοδέρματος

Γαγγραινώδες πυόδερμα

- Το ΓΠ είναι μια σπάνια, ταχέως εξελισσόμενη χρόνια ουδετεροφιλική δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από ένα ταχέως αυξανόμενο εξιδρωματικό έλκος με επηρμένα όρια
- 3-10 περιστατικά/εκατ/ετος, 40-60 ετη
- Ουδετεροφιλική διήθηση του δέρματος, φλεγμονή αγνώστου αιτιολογίας

Γαγγραινώδες πυόδερμα

□ Παθογένεια

- Δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων (ανταπόκριση στη Δαψόνη)
- Γενετικοί παράγοντες
 - Περιπτώσεις οικογενούς ΓΠ
 - Σύνδρομο PAPPA, μεταλλάξεις στο γονίδιο *PSTPIP1* / *CD2BP1* χρωμ 5q, φλεγμονή
- Συστηματική φλεγμονή
 - Συνύπαρξη με άλλες αυτοφλεγμονώδεις νόσους (ΦΝΕ, ΡΑ),
 - αύξηση στις κυτοκίνες που εμπλέκονται στην λειτουργία των λευκοκυττάρων IL-8 και IL-23
 - Ανταπόκριση στο infliximab και άλλους anti TNFα, συνεπώς ο TNFα παίζει σημαντικό ρόλο

Γαγγραινώδες πυόδερμα

- Κλινικές μορφές
 - ▣ Ελκωτική (κλασσική)
 - ▣ Φλυκταινώδη, συσχέτιση με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, εμφάνιση κατά την έξαρση της υποκείμενης νόσου
 - ▣ Πομφολυγώδη ,συσχέτιση με αιματολογικές νόσους, σε πρόσωπο και άνω άκρα
 - ▣ Βλαστική, κυρίως σε πρόσωπο και τράχηλο

Γαγγραινώδες πυόδερμα

- ▣ Σχετιζόμενο με συστηματική νόσο (50-70%)
- ▣ Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
- ▣ Αιματολογικές νόσοι
 - IgA μονοκλωνική γαμμαπάθεια (συνηθέστερα)
 - Μυέλωμα
 - Λευχαιμία
 - Μυελοδυσπλασία
 - Αληθής πολυκυτταραιμία
- ▣ Αρθρίτιδα (ΡΑ, οροαρνητική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)
- ▣ Σύνδρομο ΡΑΡΑ (πυογόνος άσηπτη αρθρίτιδα, ΓΠ και ακμή)
- ▣ Άλλα: πνευμονική νόσος, ΣΕΛ, θυρεοειδοπάθεια, καρκίνοι συμπαγών οργάνων, ηπατίτιδα ιογενής και αυτοάνοση, σαρκοείδωση, διαβήτης

Γαγγραινώδες πυόδερμα

- Διάγνωση εξ αποκλεισμού αφού τα κλινικά, ιστοπαθολογικά και εργαστηριακά ευρήματα είναι μη ειδικά
- Διαγνωστικά κριτήρια (2 μείζονα και 2 ελάσσονα)
 - ▣ Μείζονα
 - Ταχεία ανάπτυξη επώδυνου, νεκρωτικού έλκους με ερυθροιώδη όχθο και ανώμαλα επηρμένα όρια
 - Αποκλεισμός των άλλων αιτιών δερματικών ελκών (βιοψία δερματος, εργαστηριακός έλεγχος)
 - ▣ Ελάσσονα
 - Ιστορικό παθήργειας (εμφάνιση ή επιδείνωση των ελκών στο σημείο τραύματος)
 - Συστηματική νόσος που συσχετίζεται με το ΓΠ (ΦΝΕ, αρθρίτιδα, αιματολογική νόσος)
 - Ιστοπαθολογικά ευρήματα (στείρα δερματική ουδετεροφιλία, μικτή φλεγμονή, λεμφοκυτταρική αγγειίτιδα)
 - Ανταπόκριση στην αγωγή

Γαγγραινώδες πυόδεσμα

Θεραπεία πρώτης εκλογής

- Φροντίδα ελκών με ήπια αντισηπτικά, επιθέματα και αποφυγή επεμβατικών χειρισμών λόγω παθέργειας
- Περιορισμένη νόσος
 - Ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή
 - Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (τακρόλιμους, πιμεκρόλιμους)
- Εκτεταμένη νόσος
 - Συστηματικά κορτικοστεροειδή (0,5-1,5mg/kg)
 - Κυκλοσπορίνη (4-5mg/kg) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ΚΣ

Γαγγραινώδες πυόδερμα

Θεραπεία δεύτερης εκλογής

- Infliximab 5mg/kg σε σχήμα 0,2,6 και κάθε 8 εβδομάδες
- Άλλοι Anti –TNFα παράγοντες
 - ▣ Adalimumab (40 mg/εβδ)
 - ▣ Etanercept (25-50mg 2φ/εβδ)
- Κλασσικά ανοσοκατασταλτικά (κυρίως σε συνδυασμό με ΚΣ, αργή ανταπόκριση)
 - ▣ Μυκοφαινολάτη (2-3gr/ημ)
 - ▣ Μεθοτρεξάτη (10-30 mg/εβδ)
 - ▣ Αζαθειοπρίνη (100-300mg/ημ)
- Δαψόνη (50-200mg/ημ)
- Μινοκυκλίνη (200mg/ημ)

Γαγγραινώδες πυόδερμα

Θεραπεία ανθεκτικής νόσου

- Ενδοφλεβια ανοσοσφαιρίνη (0,5-2g/kg/μήνα σε 3 συνεχόμενες ημέρες)
- Αλκυλιωτικοί παράγοντες
 - ▣ Κυκλοφωσφαμίδη (iv) σε ώσεις 500mg/m²/μηνα
 - ▣ Χλωραμβουκίλη (2-4 mg/d)

Infliximab και Γαγγραινώδες πυόδερμα

- Χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του TNF α
- Μελέτη με 30 ασθενείς, 69% βελτίωση και 21% πλήρη ύφεση σε 6 εβδομάδες (*Brooklyn TN, Gut.2006;55(4):505*)
- 2 μελέτες με 13 και 6 ασθενείς, αναφέρουν πλήρη ύφεση στο 100% σε 3 μήνες περίπου (*Mooji JE, Int J Dermatol. 2013;52(11):1418, Regueiro M, Am J Gastroenterol. 2003;98(8):1821*)
- Δοσολογικό σχήμα μη καθορισμένο, τυπικά χορηγείται σε δόση 5mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, 6, και κάθε 6 ή 8
- Στην Ελλάδα χορηγείται σαν θεραπεία εκτός ένδειξη
- Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αντίδραση στην έγχυση, απομυελινωτική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια

- 
- Η πορεία του ΓΠ είναι συνήθως ανεξάρτητη από αυτήν της υποκείμενης νόσου και ελάχιστα επηρεάζεται από την θεραπεία της
 - Περισσότεροι από τους 50% με ΓΠ επιτυγχάνουν επούλωση των ελκών μέσα σε 1 έτος

- 
- Ανθεκτικό στη συμβατική θεραπεία ΓΠ
 - Σπάνια η συσχέτιση ΓΠ και ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης