



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΠΠΑ ΓΕΩΡΓΙΑ

A.M. 20170654

ΙΑΤΡΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: “ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ”**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΠΠΑ ΓΕΩΡΓΙΑ

A.M. 20170654

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΗΣ Α΄
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΘΗΝΩΝ «Α. ΣΥΓΓΡΟΣ», ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΒΡΥΩΝΗ ΓΕΩΡΓΙΑ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον κύριο Ρηγόπουλο Δημήτριο, καθηγητή Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, επιστημονικού υπεύθυνου του παρόντος προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών και επιβλέποντα αυτής της διπλωματικής εργασίας, για την επιλογή του θέματος και τη συνεχή καθοδήγησή του. Τον ευχαριστώ για τις γνώσεις που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας, τις ουσιώδεις συμβουλές και την ενθάρρυνσή του. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τα λοιπά μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, την αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κυρία Βρυώνη Γεωργία και τον Επίκουρο Καθηγητή Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κύριο Γρηγορίου Σταμάτιο, για την πολύτιμη βοήθειά τους και τις υποδείξεις τους.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, του γονείς μου Θεοφάνη και Ελευθερία και την αδερφή μου Έρα-Αικατερίνη, για την απεριόριστη ηθική και υλική βοήθεια που μου προσέφεραν, για την υπομονή που υπέδειξαν και για την καθημερινή συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια. Χωρίς την στήριξή τους, τίποτα από όσα έχω καταφέρει σήμερα δεν θα ήταν πραγματικότητα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΗΣΕΩΝ/ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

(κατ' αλφαβητική σειρά)

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας
AN	Acanthosis Nigricans	Μελανίζουσα Ακάνθωση
ANM	Acanthosis Nigricans Maligna	Κακοήθης τύπος Μελανίζουσας Ακάνθωσης
BFM	Berlin-Frankfurt-Munster (protocol)	(Πρωτόκολλο) Βερολίνου-Φρανκφούρτης-Μίνστερ
BRAF	B-type raf kinase	B-τύπου Raf κινάση
BTK	Bruton tyrosine kinase	Τυροσινική κινάση Bruton
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4	Σχετιζόμενη με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα πρωτεΐνη-4
DIP	Distal interphalangeal joint (diameter)	(Διάμετρος) άπω φαλαγγοφαλαγγικής άρθρωσης

DNA	Deoxyribonucleic Acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα
FOLFIRI	Folinic acid, Fluorouracil, Irinotecan	Φολινικό οξύ, Φθοριοουρακίλη, Ιρινοτεκάνη
FOLFOX	Folinic acid, Fluorouracil, Oxaliplatin	Φολινικό οξύ, Φθοριοουρακίλη, Οξαλιπλατίνη
GIST	Gastrointestinal stromal tumors	Γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι
HIF	Hypoxia Inducible Factors	Μεταγραφικοί Παράγοντες Επαγόμενοι από την Υποξία
HOA	Hypertrophic Osteoarthropathy	Υπερτροφική Οστεοαρθροπάθεια
HPO	Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy	Υπερτροφική Πνευμονική Οστεοαρθροπάθεια
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας 1
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation	Ενίσχυση Φωτός με Εξαναγκασμένη Εκπομπή Ακτινοβολίας

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ

MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer	Πολυεθνική Ένωση Υποστηρικτικής Φροντίδας για τον Καρκίνο
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	Ενεργοποιούμενες από μιτογόνα πρωτεϊνικές κινάσες κινάση
MESTT	MASCC EGFRi Skin Toxicity Tool	Εργαλείο δερματικής τοξικότητας αναστολέων EGFR από την MASCC
mTOR	mechanist Target of Rapamycin	Μηχανιστικός Στόχος της Ραπαμυκίνης
Nab-paclitaxel	nanoparticle albumin-bound paclitaxel	Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων
NB	Nail bed (diameter)	(Διάμετρος) κοίτης ονυχος
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma	Μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα
PD-1	Programmed cell Death protein-1	Πρωτεΐνη προγραμματισμένου Θανάτου-1
PDGF	Platelet derived growth factor	Αιμοπεταλιακός Αυξητικός Παράγοντας
PKB	Protein Kinase B	Πρωτεϊνική Κινάση B

RNA	Ribonucleic acid	Ριβονουκλεϊκό Οξύ
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma	Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα
SD	Standard Deviation	Τυπική Απόκλιση
Spp.	Species	Είδος (μικροοργανισμού)
TGF- α	Transforming Growth Factor - α	Αυξητικός Παράγοντας Μετασχηματισμού - α
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
YNS	Yellow nail syndrome	Σύνδρομο κίτρινων νυχιών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΗΣΕΩΝ/ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ABSTRACT	10
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
A1. ANATOMIA - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΝΥΧΩΝ	11
A.2 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	13
A.3 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.....	13
A.3.1 ΝΥΧΙΑ ΔΙΚΗΝ «ΠΛΗΚΤΡΩΝ ΤΥΜΠΑΝΟΥ».....	14
A.3.2 ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΚΙΤΡΙΝΩΝ ΝΥΧΙΩΝ	21
A.3.3 ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ	25
A.3.4 ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ.....	27
A.3.5 ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΚΡΟΚΕΡΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΒΑΖΕΧ	28
A.3.6 ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΛΕΥΚΟΝΥΧΙΑ	30
A.3.7 ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΜΕΛΑΝΟΝΥΧΙΑ	32
A.3.8 ΝΥΧΙΑ ΔΙΚΗΝ «ΛΑΒΙΔΑΣ».....	33
A.3.9 ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΕΙΣ ΑΙΜΟΡΑΓΙΕΣ.....	34
A.3.10 ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ.....	36
A.3.11 ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ	37
A.3.12 ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΓΛΟΥΚΑΓΟΝΩΜΑΤΟΣ	39
A.3.13 ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΣ	41
A.4 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	44
A.4.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	46
A.4.1.1 ΜΕΛΑΝΟΝΥΧΙΑ	46
A.4.1.2 ΛΕΥΚΟΝΥΧΙΑ.....	47
A.4.1.3 ΓΡΑΜΜΕΣ BEAU	49
A.4.1.4 ΟΝΥΧΟΜΑΔΗΣΗ.....	50
A.4.1.5 ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΟΝΥΧΩΝ	51
A.4.1.6 ΕΥΘΡΥΠΤΟΤΗΤΑ ΝΥΧΙΩΝ	51
A.4.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΟΙΤΗΣ ΤΟΥ ΟΝΥΧΟΣ	52
A.4.2.1 ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ.....	52
A.4.2.2 ΛΕΥΚΟΠΑΘΕΙΑ	54
A.4.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΓΥΣ ΟΝΥΧΑΙΑ ΠΤΥΧΗ	56
A.4.3.1 ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ.....	56

A.4.3.2 ΠΥΟΓΟΝΟ ΚΟΚΚΙΩΜΑ.....	58
A.4.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ	59
A.4.4.1 ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΕΙΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΝΥΧΙΑ ΑΙΜΑΤΩΜΑΤΑ	59
A.5. ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	60
A.5.1 ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	61
A.5.2 ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ.....	61
A.5.3 ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	62
A.5.4 ΜΙΤΩΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	63
A.6 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	65
A.7 ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	66
A.8 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	69
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	71
B.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	71
B.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	71
Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	81

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1 - ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΝΥΧΟΣ	12
ΕΙΚΟΝΑ 2 – ΠΛΗΚΤΡΟΔΑΚΤΥΛΙΑ	15
ΕΙΚΟΝΑ 3 – ΓΩΝΙΑ LOVIBOND.....	17
ΕΙΚΟΝΑ 4 – ΓΩΝΙΑ CURTH	17
ΕΙΚΟΝΑ 5 - ΕΙΚΟΝΑ 5 - ΣΗΜΕΙΟ SCHAMROTH.....	18
ΕΙΚΟΝΑ 6 – ΑΝΑΛΟΓΙΑ NB:DIP	18
ΕΙΚΟΝΑ 7 – ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΙΤΡΙΝΩΝ ΝΥΧΙΩΝ	22
ΕΙΚΟΝΑ 8 – ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ.....	27
ΕΙΚΟΝΑ 9 - ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΛΕΥΚΟΝΥΧΙΑ.....	30
ΕΙΚΟΝΑ 10 - ΝΥΧΙΑ ΔΙΚΗΝ ΛΑΒΙΔΑΣ.....	33
ΕΙΚΟΝΑ 11 - ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΕΙΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ.....	35
ΕΙΚΟΝΑ 12 - ΥΠΟΝΥΧΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ....	37
ΕΙΚΟΝΑ 13- ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ: ΕΥΡΥΑΓΓΕΙΕΣ ΕΓΓΥΣ ΟΝΥΧΑΙΑΣ ΠΤΥΧΗΣ.....	42

ΕΙΚΟΝΑ 14 – ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ: ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ ΕΓΓΥΣ ΟΝΥΧΑΙΑΣ ΠΤΥΧΗΣ	42
ΕΙΚΟΝΑ 15 - ΔΙΑΧΥΤΗ ΜΕΛΑΝΟΝΥΧΙΑ	47
ΕΙΚΟΝΑ 16- ΓΡΑΜΜΕΣ BEAU	49
ΕΙΚΟΝΑ 17 – ΟΝΥΧΟΜΑΔΗΣΗ	51
ΕΙΚΟΝΑ 18 - ΟΝΥΧΟΣΧΑΣΗ, ΟΝΥΧΟΡΡΗΞΗ.....	52
ΕΙΚΟΝΑ 19 - ΓΡΑΜΜΕΣ ΜUEHRCKE	55
ΕΙΚΟΝΑ 20 – ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ	57
ΕΙΚΟΝΑ 21 - ΠΥΟΓΟΝΟ ΚΟΚΚΙΩΜΑ.....	58
ΕΙΚΟΝΑ 22 - ΒΛΑΒΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΑΖΟΥΣΕΣ ΠΥΟΓΟΝΟ ΚΟΚΚΙΩΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΑΠΕΣΙΤΑΒΙΝΗ.....	58
ΕΙΚΟΝΑ 23 - ΠΛΗΚΤΡΟΔΑΚΤΥΛΙΑ.....	73
ΕΙΚΟΝΑ 24 - ΜΕΛΑΝΟΝΥΧΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	74
ΕΙΚΟΝΑ 25 - ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΑΞΑΝΕΣ	75
ΕΙΚΟΝΑ 26 - ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ GRADE 1	76
ΕΙΚΟΝΑ 27 - ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΕΙΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΟΝΥΧΕΣ ΤΩΝ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΔΟΣΕΤΑΞΕΛΗ.....	77
ΕΙΚΟΝΑ 28 - ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ BEAU ΠΟΥ ΔΙΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΤΥΠΩΣΗ ΕΠΑΛΛΗΛΩΝ ΝΥΧΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ	77

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 - ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΝΥΧΙΑ	45
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 - ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	72
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 - ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΕ ΟΝΥΧΙΕΣ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ/ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	78

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1- ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ Η ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	72
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2 - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΟΝΥΧΙΩΝ ΚΑΤΑ CTCAE	78

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλές συστηματικές διαταραχές αφήνουν το σημάδι τους στους όνυχες και ως εκ τούτου, παρέχουν στους γιατρούς πολύτιμες ενδείξεις για τη διάγνωση. Η κατανόηση των ανωμαλιών των ονύχων μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της συνολικής υγείας του ασθενούς, ειδικά στο πλαίσιο της ανίχνευσης και της θεραπείας του καρκίνου. Επιπλέον η αντικαρκινική θεραπεία συνδέεται με ποικίλες συστηματικές παρενέργειες όπως με διάφορες αλλαγές των νυχιών οι οποίες μπορεί να θεωρηθούν ως μία από τις πιο δυσάρεστες παρενέργειες για τον ασθενή, ειδικά λόγω του αισθητικού τους μειονεκτήματος. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι διττός και αφορά, τη μελέτη των πιο χαρακτηριστικών αλλοιώσεων που έχουν παρατηρηθεί στα νύχια λόγω συστηματικών κακοηθειών, καθώς και τη μελέτη των αλλοιώσεων στα νύχια μετά από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Λέξεις-κλειδιά: όνυχες, κακοήθειες, παρανεοπλασματικό σύνδρομο, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες.

ABSTRACT

Numerous systemic diseases leave their mark on the nails, therefore providing physicians with a valuable insight into the correct diagnosis. Understanding nail abnormalities may be of vital importance for the assessment of a patient's overall health, especially in the context of detection and treatment of malignancy. In addition, anticancer therapy is associated with a variety of systemic side effects, including nail changes, which can be considered as one of the most unpleasant for the patient, especially due to their aesthetic deficiency.

The purpose of the present study is twofold and consists of the evaluation of nail manifestations due to systemic malignancies, as well as, the study of nail changes in relation to chemotherapeutic agents.

Key words: nails, malignancies, paraneoplastic syndrome, chemotherapeutic agents.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΝΥΧΩΝ

Οι όνυχες αποτελούν κεράτινες δομές σκληρής σύστασης, οι οποίες επιστεγάζουν σχεδόν πλήρως το δέρμα της ραχιαίας επιφάνειας των ονυχοφόρων φαλάγγων των δαχτύλων των άκρων χειρών και ποδών. Οι κεράτινες αυτές πλάκες, εκτός από το λειτουργικό ρόλο που έχουν στο να βοηθούν τα δάκτυλα στις απτικές τους κινήσεις, κατέχουν σημαντικό προστατευτικό και αισθητικό ρόλο ^[1].

Αυτό που ονομάζουμε νύχι στην καθομιλουμένη είναι το σώμα του ορατού τμήματος του όνυχος, η ονυχαία πλάκα, μια διαφανής, κεράτινη, σκληρής σύστασης δομή με ελαφρώς ροδόχροη χροιά, λόγω του υποκείμενου αγγειακού δικτύου. Το ελεύθερο άκρο της επιμηκύνεται καθώς αυτή αναπτύσσεται και συνήθως αποκόπτεται ^[1].

Η ρίζα, το μη ορατό τμήμα του όνυχος, εντοπίζεται μέσα στην ονυχαία πτυχή, που δημιουργείται από την εγκόλπωση της επιδερμίδας της τελικής φάλαγγας και διακρίνεται στην εγγύς και τις πλάγιες ονυχαίες πτυχές, οι οποίες συνθέτουν το παρωνύχιο. Η εγγύς ονυχαία πτυχή αποτελείται από τη ραχιαία μοίρα, που αποτελεί συνέχεια της επιδερμίδας και του χορίου, (διαθέτει ιδρωτοποιούς, αλλά όχι σμηγματογόνους αδένες και τρίχες) και την κοιλιακή μοίρα, που αποτελείται από πλακώδες επιθήλιο χωρίς εξαρτήματα. Είναι μείζονος σημασίας, καθώς μετά την ανασήκωσή της εδρεύει η μήτρα του όνυχος, η οποία συνθέτει την ονυχαία πλάκα ^[1].

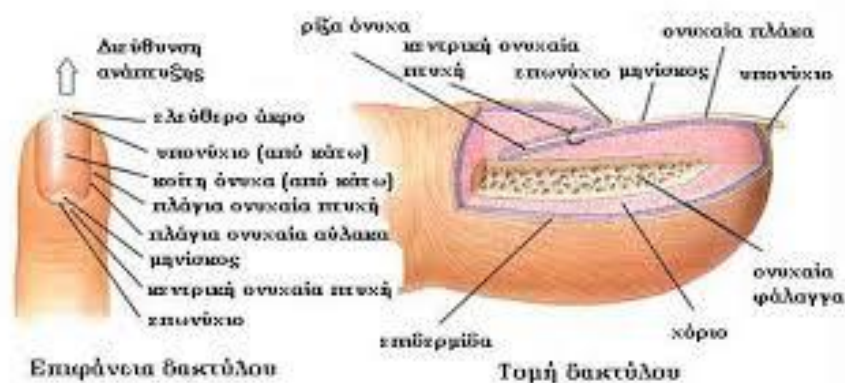
Το ορατό τμήμα της μήτρας ονομάζεται μηνίσκος και παρουσιάζεται ως μια υπόλευκη δομή σε σχήμα ημισέληνου το οποίο προβάλλει κάτω από την εγγύς ονυχαία πτυχή. Η κεράτινη στιβάδα στο άκρο της εγγύς ονυχαίας πτυχής, με τη μορφή λεπτού κεράτινου υμένα είναι το επωνύχιο, το οποίο είναι στερεά προσκολλημένο στην επιφάνεια της ονυχαίας πλάκας προλαμβάνοντας την αποκόλλησή της από την πτυχή. Η ακεραιότητα του επωνυχίου εγγυάται την προστασία βάσης και της μήτρας του όνυχος, καθώς η απώλειά του δυνητικά μπορεί να προκαλέσει φλεγμονές και επιμολύνσεις ^[1].

Η κάτω επιφάνεια του σώματος του όνυχος, σε αντίθεση με την άνω, έχει κοίλο σχήμα και προσφύεται στο υποκείμενο δέρμα, στην κοίτη του όνυχος. Η κοίτη του όνυχος οριοθετείται από το σημείο που συνορεύει με τη μήτρα και

εκτείνεται έως το σημείο που παίρνει τη θέση της το επωνύχιο. Το υπονύχιο αντιπροσωπεύει την ανατομική περιοχή ανάμεσα στην κοίτη του όνυχος και την υπονύχια αύλακα, το σημείο δηλαδή όπου η ονυχαία πλάκα αποκολλάται από τη ράχη του δακτύλου ^[1].

Στην πλειονότητα τους οι όνυχες παρουσιάζουν (προς το ελεύθερο άκρο τους) μια λεπτή εγκάρσια λευκή ζώνη που ονομάζεται ονυχοκερατοειδική ζώνη και αντιπροσωπεύει το πιο περιφερικό σημείο στέρεης πρόσφυσης της ονυχαίας πλάκας στην κοίτη του όνυχος. Είναι ύψιστης σημασίας καθώς αποτελεί τον πρώτο ανατομικό φραγμό ενάντια στη διείσδυση βλαπτικών παραγόντων στην ονυχαία πλάκα, ενώ η καταστροφή της μπορεί να οδηγήσει σε ονυχόλυση. Η ονυχοκερατοειδική ζώνη μπορεί να διακριθεί από το ελεύθερο άκρο της ονυχαίας πλάκας από την ονυχοδερματική ταινία, μια ροδόχροη επιμήκης ταινία πάχους 1 – 1,5 χιλιοστών ^[1].

Η ονυχαία πλάκα παράγεται και αναπτύσσεται συνεχώς, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής από τη μήτρα του όνυχος. Ο ρυθμός ανάπτυξης των ονύχων στα χέρια είναι 0,1 χιλιοστά την ημέρα, ενώ στα πόδια είναι μειωμένος στο μισό ή στο ένα τρίτο του ρυθμού των χεριών. Παρ όλα αυτά, υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες τόσο φυσιολογικοί όσο και παθολογικοί που μπορεί να δράσουν ευνοϊκά ή ανασταλτικά στον ρυθμό ανάπτυξής τους ^[2].



Εικόνα 1 - Ανατομία όνυχος ^[3]

A.2 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Ονυχία ονομάζεται κάθε αλλοίωση των ονύχων είτε συγγενής είτε δευτεροπαθής, ως απόρροια προσβολής των ονύχων από δερματικά ή συστηματικά νοσήματα ή επαγόμενη από φάρμακα και χημικές ουσίες. Οι περισσότερες ονυχίες είναι δευτεροπαθείς και κλινικά μπορεί να εκδηλωθούν με δυσχρωμία, αγγειακές αλλοιώσεις, περιφερικές αλλαγές ιστού, φυσικές δυστροφίες, αλλοιώσεις περιγράμματος και μεταβολές ρυθμού ανάπτυξης. Οι συσχετιζόμενες συστηματικές παθολογίες μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε μέρος των ονύχων, συμπεριλαμβανομένης της μήτρας, της ονυχιάς πλάκας, της κοίτης του όνυχα, του υποκειμένου αγγειακού συστήματος και των περιφερικών ιστών. Η ανατομική θέση και η έκταση της βλάβης καθορίζουν την κλινικά εκδηλωμένη ανωμαλία ^[4, 5].

Οι αλλοιώσεις των νυχιών, οι οποίες συνδέονται με συστηματικά νοσήματα ή φάρμακα χορηγούμενα συστηματικά για τις παθήσεις αυτές, μπορεί να προσβάλλουν ένα ή περισσότερα νύχια και οφείλονται συνήθως στην επίδραση των προαναφερθέντων παραγόντων στη μήτρα ή την κοίτη του νυχιού ^[6]. Οι αλλοιώσεις αυτές, οι οποίες μπορεί να είναι μη ειδικές, αξιολογούμενες σωστά από τον ειδικό, είναι δυνατόν να οδηγήσουν στην έγκαιρη διάγνωση, ακόμη και σε πρώιμο στάδιο, της υποκείμενης νόσου. Αυτό έχει μεγάλη σημασία διότι οι αλλοιώσεις των ονύχων, ενίοτε μπορεί να προηγούνται των συστηματικών εκδηλώσεων του υποκειμένου νοσήματος και να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση αυτού, οπότε η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να είναι καθοριστική για την πρόγνωση ^[4, 6].

A.3 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Οι εκδηλώσεις των συστηματικών κακοηθειών, στα νύχια, μπορεί να οφείλονται σε άμεσες επιδράσεις, όπως για παράδειγμα η προσβολή του σώματος του όνυχα από έναν όγκο ή από τις μεταστάσεις του, ή σε έμμεσες επιδράσεις που προκαλούν συμπτώματα ή αλλοιώσεις, αλλά δεν αποτελούν άμεση εκδήλωση του πρωτεύοντος όγκου. Ενώ μερικές από αυτές τις εκδηλώσεις εμφανίζονται μεμονωμένα, άλλες αποτελούν μέρος σύνθετων παρανεοπλασματικών συνδρόμων. Και στις δύο περιπτώσεις, ωστόσο, μπορούν να υποδηλώσουν την ύπαρξη υποκείμενης κακοήθειας ^[7].

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα αποτελούν συστηματικές εκδηλώσεις νεοπλασματικών παθήσεων που δεν προκαλούνται άμεσα από την τοπική ή μεταστατική ανάπτυξη του όγκου, αλλά οφείλονται στην έκκριση από αυτόν ουσιών με ενδοκρινική δράση ^[7].

Η παθοφυσιολογία των διαταραχών των νυχιών σε σχέση με τις συστηματικές κακοήθειες δεν μπορεί πάντα να εξηγηθεί. Αν και οι μηχανισμοί είναι υποθετικοί στις περισσότερες περιπτώσεις, θεωρείται ότι μεσολαβητές, όπως αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες ή ορμόνες, εμπλέκονται στην παθογένεια των διαταραχών αυτών. Επίσης οι περισσότερες αλλαγές των νυχιών που σχετίζονται με τις συστηματικές κακοήθειες είναι μη ειδικές και προσβάλλουν περισσότερα του ενός νύχια ^[7, 8].

Αυτές οι διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πριν ή μετά τη διάγνωση της συστηματικής κακοήθειας και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι προάγγελος κακοήθειας ^[7]. Οι κυριότερες εξ αυτών παρατίθενται παρακάτω.

A.3.1 NYXIA ΔΙΚΗΝ «ΠΛΗΚΤΡΩΝ ΤΥΜΠΑΝΟΥ» (ΠΛΗΚΤΡΟΔΑΧΤΥΛΙΑ - CLUBBING)

Η πληκτροδακτυλία αποτελεί αλλοίωση των ονύχων, στην οποία παρατηρείται υπερτροφία των μαλακών ιστών της τελικής φάλαγγας, αυξημένη καμυλότητα, στον οριζόντιο και κάθετο άξονα της ονυχαίας πλάκας και διόγκωση του επωνυχίου. Η πληκτροδακτυλία είναι γνωστή και ως δάκτυλα «δίκην πλήκτρων τυμπάνου», όνυχες «δίκην υάλων οράσεως» καθώς και ως «Ιπποκράτειοι όνυχες» διότι έχει περιγραφεί σαν οντότητα ήδη από τον Ιπποκράτη, το 400 π.Χ. σε ασθενή με εμπύημα ^[6].

Η πληκτροδακτυλία μπορεί να είναι ιδιοπαθής, συγγενής ή δευτεροπαθής, οφειλόμενη σε ποικίλες υποβόσκουσες νοσολογικές οντότητες, που μπορεί να προσβάλλουν διάφορα συστήματα του οργανισμού. Γίνεται, επομένως, εύκολα αντιληπτό, ότι η άμεση ταυτοποίησή της καθιστά δυνατή και την έγκαιρη διάγνωση συχνά σοβαρών υποκείμενων παθήσεων. Η πληκτροδακτυλία μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη, να εντοπίζεται σε όλα τα δάκτυλα των χειρών ή/και των ποδών ή σε ένα μόνο δάκτυλο. Συνήθως, εξελίσσεται σταδιακά και με αργό ρυθμό (μερικά χρόνια), αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και υποξέως ^[6].



Εικόνα 2 – Πληκτροδακτυλία ^[9]

Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος, έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες, στην προσπάθεια εξήγησης της συγκεκριμένης αλλοίωσης. Μία ομάδα ερευνητών προτείνει ως αιτία της πληκτροδακτυλίας την ανάπτυξη τοπικών αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων στην περιοχή των φαλάγγων, ενώ μια άλλη υποστηρίζει τη νευρογενή θεωρία, στην οποία εμπλέκεται το παρασυμπαθητικό σύστημα. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με την τελευταία, το εγκεφαλικό στέλεχος, δεχόμενο δυναμικά δράσης (νευρικές ώσεις) μέσω των πνευμονογαστρικών νευρών από ερεθίσματα από διάφορες πνευμονικές ή υπεζωκοτικές νόσους, αντανακλαστικά προκαλεί πολλαπλασιασμό του συνδετικού ιστού στα άκρα και αγγειοδιαστολή στην κοίτη του όνυχος ^[10]. Αυτή η θεωρία, εξηγεί το συμπέρασμα πολλών κλινικών μελετών, τη σημαντική υποχώρηση της πληκτροδακτυλίας, μετά από βαγοτομή, ειδικά σε περιπτώσεις υπερτροφικής οστεοαρθροπάθειας. Εντούτοις, σαν υπόθεση δεν έχει πολλούς υποστηρικτές, καθώς δεν δύναται να ερμηνεύσει την παρουσία πληκτροδακτυλίας σε νοσήματα οργάνων που δεν νευρώνονται από το παρασυμπαθητικό σύστημα ^[11].

Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με βρογχικό καρκίνωμα και πληκτροδακτυλία παρουσίασαν μεγαλύτερα επίπεδα αυξητικής ορμόνης στο πλάσμα του αίματος, συγκριτικά με ασθενείς με βρογχικό καρκίνο αλλά χωρίς πληκτροδακτυλία. Αυτό ώθησε τους ερευνητές να προτείνουν μια χημική θεωρία, σύμφωνα με την οποία η αυξητική ορμόνη αποτελεί αιτία της

πληκτροδακτυλίας ^[12]. Ωστόσο, μεταγενέστερη έρευνα διέψευσε αυτή την θεωρία, αποδεικνύοντας πως δεν υπάρχει καμία σχέση μεταξύ της πληκτροδακτυλίας και αυξητικής ορμόνης ορού σε παρόμοιο δείγμα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Αντίστοιχα, έχουν ενοχοποιηθεί και τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων ^[13].

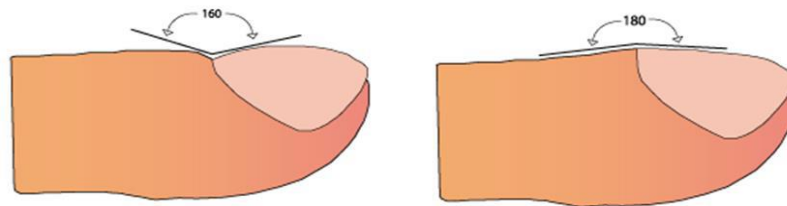
Η επικρατούσα θεωρία είναι αυτή των Dickinson και Martin, η οποία βασίζεται στην φυσιολογία της παραγωγής αιμοπεταλίων ^[14]. Τα αιμοπετάλια προέρχονται από μεγακαρυοκύτταρα, που με την σειρά τους προκύπτουν από διαφοροποίηση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών και εισέρχονται στην φλεβική κυκλοφορία. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα μεγακαρυοκύτταρα εισέρχονται στη δεξιά καρδιακή κοιλία αποκτώντας στη συνέχεια πρόσβαση στην πνευμονική κυκλοφορία, όπου γίνεται η κατάτμησή τους σε αιμοπετάλια, καθώς διασχίζουν αγγεία μικρού διαμετρήματος. Θραύσματα μεγακαρυοκυττάρων και συσσωματώματα αιμοπεταλίων έχουν ανευρεθεί στα αγγεία των δακτύλων των ασθενών που εμφανίζουν πληκτροδακτυλία, καθιστώντας σαφές ότι διάφοροι παθολογικοί μηχανισμοί επιτρέπουν την είσοδό τους στην συστηματική κυκλοφορία. Πολλοί μελετητές θεωρούν ότι αυτό δύναται να συμβεί μέσω ενδοκαρδιακών ελλειμμάτων (θεωρία της διαφυγής - shunts). Άλλοι, υποστηρίζουν ότι φλεγμονώδεις διεργασίες που διαταράσσουν την κανονική πνευμονική κυκλοφορία, όπως η παρουσία διαφόρων νεοπλασμάτων, επιτρέπουν σε ολόκληρα, ακέραια μεγακαρυοκύτταρα να εισέρχονται άτμητα στη συστηματική κυκλοφορία, μέσω αγγειοδιαστολής. Το μεγάλο μέγεθός τους συμβάλλει στον εγκλωβισμό τους στα αγγεία των δακτύλων, με συνέπεια να ενεργοποιούνται και να απελευθερώνουν τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (platelet-derived growth factor - PDGF) και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor – VEGF) ^[15]. Το υποξικό περιβάλλον που δημιουργείται λόγω της απόφραξης των τριχοειδών αγγείων, προωθεί την περαιτέρω απελευθέρωση του VEGF και του PDGF από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, μαζί με ένα πλήθος μεταγραφικών παραγόντων επαγόμενων από την υποξία (Hypoxia Inducible Factors – HIF) ^[16].

Ο παράγοντας PDGF προκαλεί αύξηση των αγγειακών λείων μυϊκών ινών και των ινοβλαστών, ενώ ο VEGF προωθεί τη νεοαγγείωση ευθύνεται για διάφορες

μεταβολές στον συνδετικό ιστό, και προκαλεί αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας που οδηγεί σε οίδημα. Όλοι οι προαναφερθέντες μηχανισμοί είναι γνωστό ότι εμφανίζονται στην παθολογία της πληκτροδακτυλίας ^[14].

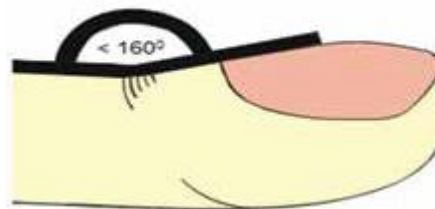
Προκειμένου να εξακριβωθεί, αλλά και να προσδιοριστεί η πληκτροδακτυλία, χρησιμοποιείται:

(1) η γωνία Lovibond, που δημιουργείται μεταξύ της εγγύς πτυχής του όνυχα και της ονυχαίας πλάκας και σε υγιή άτομα δεν ξεπερνάει τις 160° . Παρουσία πληκτροδακτυλίας, η γωνία αυτή επιπεδώνεται και το μέτρο της αυξάνεται αναλογικά με την βαρύτητα της πληκτροδακτυλίας. Εάν η γωνία αυτή υπερβαίνει τις 180° , υπάρχει οριστική πληκτροδακτυλία, ενώ αν είναι μεταξύ 160° - 180° υποδηλώνει αρχικά στάδια πληκτροδακτυλίας ή την παρουσία ψευδοπληκτροδακτυλίας (παρουσία αυξημένης κυρτότητας της ονυχαίας πλάκας σε οριζόντιο και κάθετο άξονα, με φυσιολογική γωνία Lovibond) ^[17].



Εικόνα 3 – Γωνία Lovibond ^[18]

(2) Η γωνία Curth που δημιουργείται μεταξύ της μέσης και της τελικής (ονυχοφόρου) φάλαγγας. Σε υγιή άτομα είναι κανονικά περίπου 180° , αλλά μειώνεται σε λιγότερο από 160° σε περιπτώσεις πληκτροδακτυλίας ^[17].



Εικόνα 4 – Γωνία Curth ^[17]

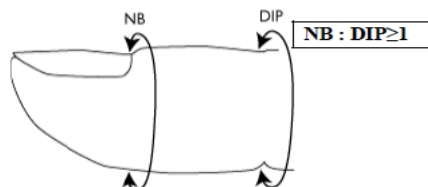
(3) Το σημείο Schamroth. Σε υγιή άτομα, το «παράθυρο» που δημιουργείται μεταξύ των ονυχαίων πλακών, όταν εφάπτονται οι ραχιαίες επιφάνειες των ονύχων δύο αντικριστών δακτύλων, έχει χαρακτηριστικό σχήμα αδάμαντα. Σε ασθενείς όμως με πληκτροδακτυλία το «παράθυρο» αυτό απουσιάζει ^[17].



Εικόνα 5 - Σημείο Schamroth ^[19]

(Αριστερά: Θετικό σημείο Schamroth- παράθυρο σχήματος αδάμαντος μεταξύ των δακτύλων
Δεξιά: Αρνητικό σημείο Schamroth - Απουσία παραθύρου μεταξύ των δακτύλων)

(4) Ο υπολογισμός της αναλογίας (Rice και Rowland) της διαμέτρου της κοίτης του όνυχος (NB = διάμετρος κοίτης όνυχα) προς τη διάμετρο της άπω φαλαγγοφαλαγγικής άρθρωσης. (DIP = διάμετρος άπω φαλαγγοφαλαγγικής άρθρωσης). Αν η αναλογία NB : DIP είναι ≥ 1 ορίζεται ως πληκτροδακτυλία ^[14, 20].



Εικόνα 6 – Αναλογία NB:DIP ^[21]

Κλινικά, η πληκτροδακτυλία σχετίζεται με πολλά και ποικίλα νοσήματα, όπως νεοπλασίες, ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος, του καρδιαγγειακού, του πεπτικού, μολυσματικές, ενδοκρινολογικές, ψυχιατρικές, καθώς και πολυσυστηματικές παθήσεις ^[14]. Η πλειοψηφία των αιτίων της πληκτροδακτυλίας (περίπου 80%) προέρχονται από το αναπνευστικό σύστημα, 10-15% από το καρδιαγγειακό και λιγότερο από 5% αφορούν το πεπτικό ^[6].

Η πληκτροδακτυλία είναι συνήθως επίκτητη, με αιφνίδια έναρξη και αμφοτερόπλευρη εντόπιση. Η εκδήλωσή της σχετίζεται κυρίως με νεοπλάσματα προερχόμενα από το αναπνευστικό και το πεπτικό σύστημα και συνήθως είναι αναστρέψιμη, εάν το υποβόσκον νόσημα θεραπευθεί επιτυχώς ^[6, 8].

Στους ενήλικες, το κακόηθες νεόπλασμα του πνεύμονα είναι η κυρίαρχη πνευμονική αιτία της πληκτροδακτυλίας, αποτελώντας σχεδόν το 90% των περιπτώσεων. Μεταξύ των διαφόρων τύπων θωρακικών νεοπλασμάτων, ο βρογχογενής καρκίνος είναι υπεύθυνος για το 80% των περιπτώσεων, ενώ οι υπεζωκοτικοί όγκοι και άλλοι ενδοθωρακικοί και μεσοθωράκιοι όγκοι συμβάλλουν στο 10% και 5% των κρουσμάτων, αντίστοιχα. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της πληκτροδακτυλίας σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο πνεύμονα κυμαίνεται από 5% έως 15% ^[22], καθιστώντας την πληκτροδακτυλία την πιο κοινή παρανεοπλασματική εκδήλωση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ^[23].

Η πλειονότητα των ασθενών με πληκτροδακτυλία πάσχουν από μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (Non Small Cell Lung Carcinoma - NSCLC), ενώ η πληκτροδακτυλία είναι σχετικά ασυνήθιστη σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (Small Cell Lung Carcinoma - SCLC). Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα είναι πολύ πιο συχνός και εξελίσσεται αργά, ενώ ο μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα είναι λιγότερο συχνός, (αντιπροσωπεύει το 15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα) και επίσης συνοδεύεται από δυσμενέστερη πρόγνωση, αφού ακολουθεί πολύ πιο επιθετική και γρήγορη πορεία, με γρήγορη εξάπλωση και πρόωρο θάνατο ^[23].

Σε μελέτη των Sridhar και συν. σε 111 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, οι 32 εξ αυτών παρουσίασαν πληκτροδακτυλία, με 35% των περιπτώσεων να πάσχουν από NSCLC, ενώ μόνο το 4% των περιπτώσεων έπασχαν από SCLC ^[14, 24, 25]. Σε αντιδιαστολή, οι Baughman και συν. ανέφεραν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης τόσο σε ασθενείς με NSCLC όσο και σε ασθενείς με SCLC ^[23, 26].

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι ότι οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα πληκτροδακτυλίας, από ότι οι γυναίκες. Εξαίρεση στη βιβλιογραφία αποτελεί η μελέτη των Sridhar και συνεργατών στην οποία η συχνότητα είναι

μεγαλύτερη στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες με τιμές 40% και 19% αντίστοιχα ^[23, 25].

Η πληκτροδακτυλία έχει επίσης συσχετιστεί με υπεζωκοτικούς όγκους και μεσοθηλίωμα ^[14] καθώς και με πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα ^[27]. Οι Spricknall και συν. αναφέρουν ότι σε μελέτη των Rena και συν. (2001), από τους 21 ασθενείς με υπεζωκοτικό όγκο, το 14.3% παρουσίασε πληκτροδακτυλία ^[14].

Οι McGavin και συν. παρατήρησαν πληκτροδακτυλία των άνω άκρων στο 30% των ασθενών (27 από 77 ασθενείς) με μεσοθηλίωμα και 14% με καλοήγη πλευριτική νόσο συνδεόμενη με αμίαντο, αντίστοιχα ^[28].

Τέλος, σε μελέτη 93 ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα, το 29% των ασθενών (27 από 93), εμφάνισε πληκτροδακτυλία ^[28].

Οι πνευμονικές μεταστάσεις από εξωθωρακικά νεοπλάσματα είναι σπάνιες αιτίες πληκτροδακτυλίας. Οι περισσότερες εξ αυτών σχετίζονται με σαρκώματα, κυρίως οστών και μαλακών μορίων, ενώ οι υπόλοιπες αφορούν όγκους του ρινοφάρυγγα, της μήτρας, του τραχήλου και του καρκίνου των νεφρικών κυττάρων ^[14, 23].

Οι Leung και συν. σε αναδρομική μελέτη 90 ασθενών με ρινοφαρυγγική κακοήθεια, οι οποίοι ανέπτυξαν πνευμονική μετάσταση, ανέφεραν ότι 6 ασθενείς εμφάνισαν πληκτροδακτυλία ^[29].

Το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων και οι πνευμονικές του μεταστάσεις συσχετίζεται επίσης με την πληκτροδακτυλία ^[30]. Όμως οι Vandemergel και συν. σε μελέτες ασθενών με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων και πληκτροδακτυλία δεν είχαν ενδείξεις μετάστασης καρκίνου στους πνεύμονες ^[31].

Η πληκτροδακτυλία έχει επίσης περιγραφεί στο πρωτοπαθές λέμφωμα λεπτού εντέρου (Primary small-intestinal lymphoma ή Mediterranean lymphoma), όπου από τους 40 ασθενείς με Μεσογειακό λέμφωμα, 6 εμφάνισαν πληκτροδακτυλία ^[14, 32].

Το λέμφωμα Hodgkin σπάνια συνδέεται με την πληκτροδακτυλία. Η πλειοψηφία των αναφορών της σύγχρονης βιβλιογραφίας αναφέρεται σε παιδιά ή έφηβους με ενδοθωρακικό λέμφωμα Hodgkin. Σε ασθενείς με λέμφωμα

Hodgkin, η παρουσία της πληκτροδακτυλίας απαιτεί περαιτέρω έρευνα για την ύπαρξη ενός υποκείμενου ενδοθωρακικού νεοπλάσματος ^[33].

Η πληκτροδακτυλία που σχετίζεται με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (Gastrointestinal stromal tumors - GIST) αποτελεί επίσης ένα σπάνιο φαινόμενο. Οι GIST είναι μεσεγχυματικά νεοπλάσματα της γαστρεντερικής οδού που προέρχονται από τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal. Οι Silva και συν. ανέφεραν μια περίπτωση GIST του στομάχου που παρουσιάστηκε με πληκτροδακτυλία ως μέρος της υπερτροφικής οστεοπάθειας ^[34]. Οι Axel και συν. επίσης περιέγραψαν μια περίπτωση ασθενούς ο οποίος παρουσίασε πληκτροδακτυλία και απώλεια σωματικού βάρους χωρίς γαστρεντερικά ή δυσπεπτικά συμπτώματα και τελικά διαγνώστηκε με GIST του οισοφάγου ^[35].

A.3.2 ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΚΙΤΡΙΝΩΝ ΝΥΧΙΩΝ (YELLOW NAIL SYNDROME – YNS)

Το σύνδρομο των κίτρινων νυχιών, είναι μία πολύ σπάνια διαταραχή, αγνώστου αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από την τριάδα: κίτρινος αποχρωματισμός νυχιών, λεμφοίδημα και χρόνια αναπνευστικά προβλήματα. Το σύνδρομο των κίτρινων νυχιών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Samman και White το 1964, οι οποίοι συνέδεσαν τον αποχρωματισμό των νυχιών με το πρωτοπαθές λεμφοίδημα ^[26]. Η συμμετοχή της αναπνευστικής οδού με τη μορφή υπεζωκοτικής συλλογής, σαν τρίτο διαγνωστικό κριτήριο παρουσιάστηκε αργότερα από τον Emerson ^[36].

Όμως τα τρία ανωτέρω χαρακτηριστικά δεν είναι υποχρεωτικά παρόντα συγχρόνως, αλλά μπορεί να εμφανίζονται μεμονωμένα και διαδοχικά, καθιστώντας έτσι δύσκολη την αναγνώριση του συνδρόμου ^[37]. Η διάγνωσή του ενίοτε μπορεί να βασισθεί μόνο στις τυπικές αλλαγές των νυχιών, οι οποίες μπορεί να προηγούνται της εξέλιξης του λεμφοιδήματος ή των αναπνευστικών εκδηλώσεων για μήνες ή έτη. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα τρία χαρακτηριστικά του συνδρόμου του κίτρινου νυχιού, έχουν υπάρξει ταυτόχρονα παρόντα, μόνο σε 27% των περιπτώσεων ^[38].



Εικόνα 7 – Σύνδρομο Κίτρινων Νυχιών ^[39]
Κίτρινος χρωματισμός ονυχίας πλάκας χεριών (Α) και ποδιών (Β), λεμφοίδημα (C), απεικόνιση αμφοτερόπλευρων πλευριτικών συλλογών (D).

Στις περισσότερες περιπτώσεις εμπλέκονται και τα 20 νύχια. Οι αλλαγές των ονύχων περιλαμβάνουν αποχρωματισμό, ο οποίος ποικίλλει από ανοιχτό κίτρινο χρώμα, έως περισσότερο ή λιγότερο σκούρο πρασινωπό, συνοδευόμενο από πάχυνση και υπερκυρτότητα της ονυχίας πλάκας και εξαφάνιση του μηνίσκου. Το κίτρινο χρώμα είναι δυνατόν να οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση λιποφουσκίνης (χρωμολιποειδές), η οποία είναι γνωστό ότι ευθύνεται για το κίτρινο χρώμα των γηρασκόντων ιστών ^[6]. Επιπροσθέτως, στο σύνδρομο αυτό σημειώνεται μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης των ονύχων, κατά 25% ή και περισσότερο (1 χιλιοστό/την εβδομάδα για τα νύχια των χεριών) ^[6]. Άλλες αλλαγές περιλαμβάνουν την παρουσία ερυθήματος, που εμφανίζεται στην εγγύς πτυχή των νυχιών και συσχετίζεται συχνά με χρόνια παρωνυχία καθώς και ονυχόλυση ^[40, 41]. Οι προαναφερθείσες αλλαγές μπορούν να προηγούνται της εξέλιξης του λεμφοιδήματος ή των αναπνευστικών εκδηλώσεων για έτη και αποκαθίστανται πλήρως με την φυσιολογική ανάπτυξη νέων νυχιών ^[25].

Το λεμφοίδημα ως κλινικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου των κίτρινων νυχιών εμφανίζεται στο 80% των προσβεβλημένων ασθενών και μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι της νόσου σε περίπου ένα τρίτο αυτών. Τα χαρακτηριστικά του λεμφοιδήματος δεν διαφέρουν από αυτά του πρωτοπαθούς. Συνήθως, το οίδημα

ξεκινάει από τα έξω σφυρά και εξαπλώνεται στα κάτω άκρα αμφοτερόπλευρα, αλλά και τα άνω άκρα, ενώ δύναται να προσβληθεί ακόμα και το πρόσωπο ^[41].

Η εμπλοκή των πνευμόνων στο σύνδρομο των κίτρινων νυχιών, εμφανίζεται στο 56-71% των ασθενών και παρουσιάζεται με ον χρόνιο βήχα και πλευριτικές συλλογές. Ενδέχεται όμως να προσβάλλονται και άλλα μέρη της αναπνευστικής οδού με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων των παραρρινίων κόλπων και της βρογχεκτασίας ^[41].

Ο παθογενετικός μηχανισμός των αλλοιώσεων των νυχιών και των συστηματικών εκδηλώσεων του συνδρόμου κίτρινων νυχιών δεν είναι γνωστός και διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί.. Η δυσλειτουργική λεμφική παροχέτευση φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο όπως διαπιστώθηκε από διάφορα κλινικά ευρήματα ^[25].

Πρόσφατες έρευνες παρουσίασαν την ανεύρεση υψηλών επιπέδων τιτανίου στα νύχια των ασθενών με YNS αλλά όχι στα νύχια της ομάδας ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι το τιτάνιο και πιο συγκεκριμένα το διοξείδιο του τιτανίου μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στο YNS. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι τα ιόντα τιτανίου απελευθερώθηκαν από εμφυτεύματα τιτανίου στα δόντια μέσω της γαλβανικής δράσης του αμαλγάματος ή της εντοπισμένης οξειδωτικής δράσης φθοριδίων. Άλλες πηγές ιόντων τιτανίου προτάθηκαν επίσης όπως χειρουργικά εμφυτεύματα, τρόφιμα, τσίχλες (στην προσπάθειά τους να ερμηνεύσουν το YNS στα παιδιά), φαρμακευτικά έκδοχα, καλλυντικά (αντηλιακά, μαλλιακτικά, σαμπουάν, οδοντόκρεμες) ^[41].

Επιδημιολογικά, το σύνδρομο των κίτρινων νυχιών είναι πιο συνηθισμένο σε ενήλικες αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί και σε παιδιά. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες επηρεάζονται εξίσου. Ασθενείς με το YNS γενικά έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σύγκριση με τον κανονικό πληθυσμό ^[25].

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες αναφορές του συνδρόμου σε οικογένειες και για το λόγο αυτό είχε θεωρηθεί ότι πρόκειται για ένα κληρονομικό σύνδρομο με αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Εντούτοις, η θεωρία αυτή δεν υποστηρίχθηκε από κανένα γενετικό στοιχείο. Έτσι, οι Hoque και συν. σε μελέτη τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το YNS αποτελεί ένα σποραδικό επίκτητο σύνδρομο ^[42].

Η ανάπτυξη του συνδρόμου των κίτρινων νυχιών μπορεί να σχετίζεται με συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η θυρεοειδίτιδα, ή λοιμώξεις, όπως το AIDS και η φυματίωση^[8]. Επιπλέον, υπάρχουν αρκετές αναφορές περιπτώσεων YNS σχετιζόμενο με κακοήθειες όπως, ο καρκίνος του μαστού, του λάρυγγα, του πνεύμονα, του ενδομητρίου, της ουροδόχου κύστεως, το μεταστατικό σάρκωμα, το μεταστατικό μελάνωμα, το λέμφωμα Hodgkin και την σπογγοειδή μυκητίαση^[8].

Η συσχέτιση του συνδρόμου με κακοήγη νόσο εγείρει την υπόθεση ότι μπορεί να πρόκειται για παρανεοπλασματικό σύνδρομο, αλλά αυτή η θεωρία παραμένει αμφιλεγόμενη. Πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι η παρουσία κακοηθειών σε ασθενείς με σύνδρομο κίτρινων νυχιών, είναι τυχαίο εύρημα, καθώς δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο της αναφοράς περιστατικών με ασυνήθιστους συσχετισμούς στη βιβλιογραφία. Επιπλέον, ο παρανεοπλασματικός χαρακτήρας του YNS παραμένει αμφισβητήσιμος λόγω της μεγάλης χρονικής υστέρησης μεταξύ της εμφάνισης του YNS και της διάγνωσης της κακοήθειας^[43].

Οι Hiller και συν. περιέγραψαν τρεις ασθενείς, εκ των οποίων δύο είχαν κακόηθες μελάνωμα και αναπλαστικό σάρκωμα, με κίτρινο σύνδρομο των νυχιών αλλά με κανονικά νύχια. Επιπλέον οι περισσότεροι ασθενείς με σύνδρομο κίτρινων νυχιών και σχετιζόμενη κακοήθεια, έχουν σημαντική βελτίωση των νυχιών τους μετά τη θεραπεία του υποκείμενου νεοπλασματος, γεγονός το οποίο συναινεί έντονα στην παρανεοπλασματική φύση του συνδρόμου^[37]. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η περίπτωση ασθενούς με καρκίνο του λάρυγγα και YNS, που η λαρυγγεκτομή οδήγησε σε πλήρη αποκατάσταση του κίτρινου χρώματος των νυχιών του. Ωστόσο, έχει επίσης αναφερθεί και η περίπτωση ασθενούς με αδenoκαρκίνωμα πνεύμονα, όπου η λοβεκτομή δεν οδήγησε στην βελτίωση των αλλοιώσεων των ονύχων^[25].

Πιθανές εξηγήσεις για την παρανεοπλασματική φύση του YNS, περιλαμβάνουν την άμεση συμμετοχή του όγκου σε ήδη δυσλειτουργικούς λεμφαδένες ή την παραγωγή μεσολαβητών όπως οι πεπτιδικές ορμόνες που αναστέλλουν τη λεμφική λειτουργία. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι οι ασθενείς με το YNS διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας λόγω του χρόνιου

λεμφοίδηματος, με τον ίδιο τρόπο που το αγγειοσάρκωμα μπορεί να προκύψει σε μια χρόνια λεμφοειδή περιοχή [8, 43].

Η συχνότητα του καρκίνου που διαγνώστηκε ταυτόχρονα ή πολύ αργότερα σε ασθενείς με σύνδρομο κίτρινων νυχιών ήταν 4 σε 41 ασθενείς [41] και 1 σε 21, αντίστοιχα [44]. Η θεραπεία του συνδρόμου είναι συμπτωματική και στοχεύει στην υποχώρηση του οιδήματος (χρήση διουρητικών) και την αναπνευστική υποστήριξη του ασθενούς (παροχή οξυγόνου, παροχέτευση πλευριτικών συλλογών, αναπνευστική φυσιοθεραπεία). Όσον αφορά την ονυχοδυσχρωμία, υπάρχουν πολλές αναφερόμενες θεραπείες στη βιβλιογραφία, όπως η από του στόματος αγωγή με α-τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε) σε δόση 1000–1200 IU ημερησίως, η από του στόματος αγωγή με θειικό ψευδάργυρο σε δόση 300 mg ημερησίως, η χρήση ακετονιδίου τριαμσινολόνης ενδοβλαβικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα όπως η ιτρακοναζόλη. Παρά ταύτα καμία από τις προαναφερθείσες θεραπείες, δεν έχει αποδειχθεί να έχει συνέπεια στην αποτελεσματικότητά της [40].

A.3.3 ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια (Hypertrophic osteoarthropathy – HOA) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έντονη περιοστική υπερπλασία σε περιφερικά σημεία των άκρων, που εκδηλώνεται με διόγκωση και δυσμορφία αυτών, παρόμοια με αυτής της ακρομεγαλίας. Επιπλέον, εμφανίζεται με πληκτροδακτυλία, οστικά και αρθρικά άλγη (ψευδοφλεγμονώδης, συμμετρική, επώδυνη οστεοαρθροπάθεια) και επώδυνη διόγκωση των προσβαλλόμενων μαλακών μορίων. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρούνται περιοστική υπερπλασία σε επιμήκη οστά, αρθρικές συλλογές και περιφερικά νευροαγγειακά συμπτώματα όπως η κυάνωση και η παραισθησία. Η διαταραχή παρατηρείται επί κακοηθειών, χρόνιων πνευμονοπαθειών, καρδιακών παθήσεων, και σπανιότερα, επί άλλων οξείων ή χρόνιων διαταραχών [45].

Η αιτιολογία του συνδρόμου παραμένει αδιευκρίνιστη, αν και η επικρατέστερη θεωρία του παθογενετικού του μηχανισμού είναι το μοντέλο της νευρογενούς οδού. Σύμφωνα με αυτό, η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια ενδέχεται να σχετίζεται με ένα νευρογενές αντανεκλαστικό που εκκινούμενο από τον

πνεύμονα και μεσολαβούμενο από το πνευμονογαστρικό νεύρο καταλήγει στον εγκέφαλο. Η θεωρία αυτή έχει προταθεί από το γεγονός ότι τα συμπτώματα το συνδρόμου βελτιώνονται δραματικά μετά από βαγοτομή ^[46].

Η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια διακρίνεται σε πρωτοπαθή (παχυδερμοπεριόστωση ή σύνδρομο Touraine-Solente-Gole), που μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής είτε κληρονομική με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και δευτεροπαθή. Η τελευταία, με τη σειρά της υποδιαιρείται σε υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (σύνδρομο Bamberger-Pierre-Marie) και υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια που περιορίζεται στα κάτω άκρα ^[25].

Η δευτεροπαθής HOA είναι πολύ συχνότερη από την πρωτοπαθή. Η δευτεροπαθής υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (σύνδρομο Bamberger-Pierre-Marie) ονομάζεται έτσι λόγω της σύνδεσής της με πνευμονοπάθειες και κυρίως με κακοήθεις όγκους του θώρακα. Ο καρκίνος του πνεύμονα (πρωτοπαθής ή μεταστατικός) αντιστοιχεί στο 80% των αναφερθέντων περιπτώσεων, οι υπεζωκοτικοί όγκοι στο 10% και οι λοιποί ενδοθωρακικοί όγκοι στο 5% . Για αυτό θα πρέπει να διατηρείται υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας για κακόηθες νεόπλασμα θώρακος, σε ασθενείς με συμπτώματα HOA. Συνήθως, οι αρθραλγίες και τα οιδήματα αποτελούν παθογνωμονικά χαρακτηριστικά ^[25]. Έχει αναφερθεί ότι στο 90% των περιπτώσεων με κακοήγη όγκο θώρακα και HOA επρόκειτο για πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Επιπροσθέτως, η HOA εμφανίζεται σε 0,7-12% ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα ^[25].

Τα κλινικά δεδομένα 6.151 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ Ιανουαρίου 1996 και Δεκεμβρίου 2008 αναλύθηκαν αναδρομικά στο Zhejiang Cancer Hospital (Hangzhou, Κίνα) από τους Xinyu Qian and Jing Qin ^[47]. Τα δεδομένα είχαν σχέση με την εμφάνιση της HPO, τη διάγνωση, τη θεραπεία, την παθολογία, την παρακολούθηση και την κλινική πορεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι από τους 6.151 ασθενείς, 115 εξ' αυτών, δηλαδή το 1,87% είχαν συμπτώματα HPO, τα οποία βελτιώθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, ιδιαίτερα σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ^[48].

Σε μελέτη 1300 ασθενών που έπασχαν από ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, 32 ασθενείς ανέπτυξαν κάποιο παρανεοπλασματικό σύνδρομο, με HOA να παρατηρείται σε 17 ασθενείς και μεμονωμένη πληκτροδακτυλία σε 13 ασθενείς. Πνευμονικές μεταστάσεις ήταν παρούσες σε 15 από τους 17 ασθενείς με HOA και σε όλους τους ασθενείς (13) με πληκτροδακτυλία ^[25].

A.3.4 ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ

Ονυχόλυση ονομάζεται η αποκόλληση της ονυχιάς πλάκας από την κοίτη του όνυχου. Η προσβεβλημένη περιοχή παρουσιάζεται λευκή λόγω της ύπαρξης αέρα κάτω από το νύχι, αλλά ενίοτε, μπορεί να προκύψει δυσχρωμία, λόγω αποικισμού μικροοργανισμών, συνηθέστερα ψευδομονάδας (πράσινο χρώμα λόγω πυοκυανίνης) ή ζυμομυκήτων, για παράδειγμα, *Candida albicans* ^[48].



Εικόνα 8 – Ονυχόλυση ^[49]

Η ονυχόλυση μπορεί να ταξινομηθεί ως πρωτογενής και δευτερογενής. Η πρωτογενής ονυχόλυση συνήθως είναι αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων μικροτραυματισμών των ονύχων, για παράδειγμα λόγω του υπερβολικού μανικιούρ, της συχνής διαβροχής ή της χρήσης διαφόρων καλλυντικών διαλυτών. Επίσης μια μικρή κάκωση μπορεί να προκαλέσει ονυχόλυση σε άτομα που κρατούν τα νύχια τους ασυνήθιστα μακρά ^[50].

Η δευτερογενής ονυχόλυση μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια, όπως δερματολογικά, φαρμακολογικά, συστηματικά και διάφορα άλλα. Στις συστηματικές αιτίες οι οποίες οδηγούν σε ονυχόλυση περιλαμβάνονται και τα νεοπλάσματα, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα και το βρογχογενές καρκίνωμα ^[6].

Ονυχόλυση έχει παρατηρηθεί σε άνδρα 45 ετών, ο οποίος είχε προσβληθεί από πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα χαμηλής διαφοροποίησης και είχε υποβληθεί

σε ακτινοθεραπεία. Αυτό, πιθανώς να μην αποτελεί τυχαίο γεγονός, καθώς έχουν αναφερθεί και άλλες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία ^[50].

A.3.5 ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΚΡΟΚΕΡΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΒΑΖΕΧ

Η παρανεοπλασματική ακροκεράτωση του Bazex αποτελεί ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο που εμφανίζεται σε συνδυασμό με νεοπλασία (συνήθως ακανθοκυτταρικού τύπου) που προσβάλλει το ανώτερο αναπνευστικό ή τον γαστρεντερικό σωλήνα ^[6]. Έχει αναφερθεί σε κακοήθειες της φαρυγγολαρυγγική περιοχής, των αμυγδαλών, της επιγλωττίδος, της σκληρής και μαλακής υπερώας, των φωνητικών χορδών, της γλώσσας, του κάτω χείλους, του οισοφάγου, των άνω πνευμονικών πεδίων και του παγκρέατος. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις στις οποίες εμπλέκονται αδеноκαρκινώματα προστάτη, στομάχου, ήπατος, και παχέος εντέρου ^[25].

Άλλες σπάνιες περιπτώσεις οι οποίες σχετίστηκαν με την παρανεοπλασματική ακροκεράτωση του Bazex είναι το περιφερικό T-λέμφωμα, το λέμφωμα Hodgkin, το ουροθηλιακό καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως, ο καρκινοειδής καρκίνος πνεύμονα, το λιποσάρκωμα, το χολαγγειοκαρκίνωμα και γυναικολογικές νεοπλασίες, όπως το αδеноκαρκίνωμα μήτρας, καθώς και τα πλακώδη καρκινώματα των ωοθηκών και του αιδοίου ^[51].

Η παρανεοπλασματική ακροκεράτωση του Bazex, είναι σπάνια και παρουσιάζεται κυρίως σε άνδρες άνω των 40 ετών. Σε έρευνα 145 ασθενών το 2009, μόνο δώδεκα περιπτώσεις ήταν γυναίκες ^[52]. Επίσης σε μελέτη 113 ασθενών που διαγνώστηκαν με το σύνδρομο Bazex, κυριαρχούν τα νεοπλάσματα του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα (48,6%), ακολουθούμενα από του πνεύμονα (17,7%), αγνώστου πρωτοπαθούς (16%), του οισοφάγου (10,6%), του προστάτη (1,7%) και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της μήτρας, του αιδοίου, του στομάχου, του ήπατος, του θύμου αδένα και του μυελού των οστών ^[52].

Η εμφάνιση του συνδρόμου μπορεί να προηγηθεί της κακοήθειας κατά μερικούς μήνες, υφίσταται πλήρως όταν εξαφανίζεται ο όγκος και επανεμφανίζεται με την υποτροπή του. Από κλινικής απόψεως, η παρανεοπλασματική

ακροκεράτωση του Bazex χαρακτηρίζεται από ερυθματώδεις προς μελανίζουσες, κερατοειδείς πλάκες με ακαθόριστα όρια και συμμετρική κατανομή στα χέρια, τα πόδια, τα αυτιά και περιστασιακά στη μύτη. Οι υπερκερατωσικές αυτές βλάβες είναι γερά προσκολλημένες στην επιδερμίδα και η προσπάθεια αποκόλλησής τους μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ^[25].

Τα νύχια σχεδόν πάντα εμπλέκονται και αποτελούν την πρωιμότερη εκδήλωση του συνδρόμου. Οι αρχικές αλλοιώσεις οι οποίες παρατηρούνται είναι η λέπτυνση και η ευθραυστότητα των ονυχίων πλακών. Σε προχωρημένα στάδια, παρατηρείται ονυχόλυση, με συνοδό λευκονυχία, δυστροφία, με ερυθματολεπιδώδες εξάνθημα της τελικής φάλαγγας και υπονύχια υπερκεράτωση, παρόμοια με τη δυστροφία της προχωρημένου σταδίου ψωριασικής ονυχίας ^[6]. Ονυχομάδηση, δηλαδή αυτόματος αποχωρισμός της ονυχίας πλάκας από την μήτρα του όνυχος, μπορεί να συνοδεύει το σύνδρομο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το εγγύς ένα τρίτο του νυχιού είναι ατροφικό, ενώ τα άνω δύο τρίτα παρουσιάζουν υπερτροφικές μεταβολές ή μπορεί να υπάρχει και συσχετιζόμενη χρόνια πυογόνος παρωνυχία. Η εμφάνιση του συνδρόμου είναι πιο εκτεταμένη στα νύχια των κάτω άκρων από τα νύχια των άνω άκρων ^[25].

Η παθοφυσιολογία της παρανεοπλασματικής ακροκεράτωσης του Bazex, δεν έχει πλήρως κατανοηθεί και διάφοροι μηχανισμοί για την ανάπτυξη αυτού του παρανεοπλαστικού συνδρόμου έχουν προταθεί. Μία θεωρία προτείνει την ύπαρξη διασταυρούμενης αντίδρασης των παραγόμενων αντισωμάτων κατά του όγκου με τα κερατινοκύτταρα ή την βασική μεμβράνη με αποτέλεσμα τη βλάβη της βασικής στιβάδας του δέρματος. Εναλλακτικά, μια ανοσολογική αντίδραση κατευθυνόμενη κατά των ογκόμορφων αντιγόνων (tumor like antigens) στην επιδερμίδα θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για τις δερματικές αλλοιώσεις. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός είναι η παραγωγή αυτοκρινών αυξητικών παραγόντων για τα κερατινοκύτταρα από τον ίδιο τον όγκο, αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού TGF- α (transforming growth factor- α) και ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1: insulin like growth factor-1) που οδηγεί σε επιδερμική υπερπλασία ^[53].

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα δεν είναι ειδικά ή χαρακτηριστικά. Μπορεί να υπάρχουν ψωριασιόμορφες αλλαγές, με ήπιες λεμφοκυτταρικές διηθήσεις γύρω

από τα δερματικά αιμοφόρα αγγεία, ήπια ακάνθωση και υπερκεράτωση με διάσπαρτες παρακερατωσικές εστίες. Η διήθηση συνήθως περιέχει και ολιγάριθμα ουδετερόφιλα με πυκνωτικούς πυρήνες, δίνοντας την εντύπωση αλλεργικής αγγειίτιδας. Η ανάλυση των αμινοξέων του εύθραυστων και υπερκερατωσικών νυχιών της παρανεοπλασματικής ακροκεράτωσης του Bazex, έδειξαν ότι τα νύχια διέφεραν από υγιή νύχια, αλλά και από άλλα παθολογικά νύχια που ερευνήθηκαν, με αυξημένα ποσοστά υπολείμματος λυσίνης, μεθειονίνης και γλυκίνης και μείωση της αργινίνης, της θρεονίνης, της προλίνης και της κυστεΐνης ^[25]. Η διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να γίνει βάσει του συνδυασμού των κλινικών και ιστολογικών κριτηρίων και την υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του υποκείμενου καρκίνου. Ωστόσο οι αλλοιώσεις των ονύχων δεν υποστρέφουν πάντα με τη θεραπεία, σε αντίθεση με τις άλλες εκδηλώσεις του δέρματος που σχετίζονται με το σύνδρομο ^[54].

A.3.6 ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΛΕΥΚΟΝΥΧΙΑ (LEUKONYCHIA TRANSVERSE)

Η λευκονυχία αποτελεί τη συνηθέστερη αλλαγή χρώματος της ονυχαίας πλάκας. Η εγκάρσια λευκονυχία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πολλαπλών ή σπάνια μονήρων παράλληλων εγκάρσιων, αδιαφανών λευκών γραμμών εντοπιζόμενων σε ένα ή περισσότερα δάχτυλα των χεριών, μη εξαφανιζόμενων με την πίεση, που αναπτύσσονται μαζί με την ονυχαία πλάκα ^[6].



Εικόνα 9 - Εγκάρσια λευκονυχία ^[55]

Η ακριβής παθογένεση της ανωμαλίας αυτής των ονύχων δεν είναι γνωστή, ωστόσο θεωρείται ότι οι λευκές αυτές ζώνες δημιουργούνται από παθολογική κερατινοποίηση και συσσώρευση παγιδευμένων παρακερατωσικών κυττάρων

εντός της ονυχαίας πλάκας μέσω της μήτρας των ονύχων. Όταν οφείλονται σε εσωτερικά αίτια, οι λευκές γραμμές ακολουθούν το σχήμα του μηνίσκου του όνυχος, ενώ όταν προέρχονται από τραυματισμό ακολουθούν το σχήμα της εγγύς πτυχής του όνυχος^[6]. Η μέτρηση της απόστασης της εγκάρσιας λευκής γραμμής από την εγγύς πτυχή των νυχιών μπορεί να προσδιορίσει κατά προσέγγιση τη χρονική στιγμή κατά την οποία έλαβε χώρα η προσβολή του όνυχος, δεδομένου ότι τα νύχια των χειρών αναπτύσσονται με ρυθμό 0,10-0,15 mm ανά ημέρα. Επιπλέον, με τη μέτρηση του πλάτους της ονυχαίας πλάκας μπορεί να υπολογιστεί η διάρκεια της ασθένειας^[25]. Ειδικές περιπτώσεις λευκονυχίας είναι οι γραμμές του Mee (δηλητηρίαση από αρσενικό), τα ουραιμικά νύχια και αυτά του Terry^[6].

Οι εγκάρσιες λευκές γραμμές των ονύχων έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες συστηματικές διαταραχές όπως σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους. Οι Shahani και Blackburn σε μια ανασκόπηση 50 ασθενών με νόσο Hodgkin, ανέφεραν ότι τέσσερις ασθενείς (τρεις άνδρες και μία γυναίκα) παρουσίασαν από μία έως τρεις εγκάρσιες λευκές γραμμές, πλάτους 1-2 mm^[56]. Επιπλέον ένας εκ των ασθενών είχε έναν σκούρο καφέ αποχρωματισμό στο περιφερικό τμήμα του προσβεβλημένου όνυχος. Η ονυχαία πλάκα ήταν ομαλή και δεν υπήρχε συνοδευτική δερματολογική κατάσταση όπως ψωρίαση ή μυκητιασική νόσος. Όλες οι αλλαγές ήταν πιο έντονες στα νύχια των χεριών παρά στα νύχια των ποδιών και δεν υπήρχε εμφανής σχέση μεταξύ της αλλαγής του χρώματος των ονύχων με τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Οι ανωτέρω ασθενείς, απεβίωσαν εντός 4 μηνών από την ανάπτυξη της λευκονυχίας^[57].

Οι εγκάρσιες λευκές γραμμές έχουν παρατηρηθεί επίσης σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του μαστού^[57]. Ο Hortobagyi ανέφερε περίπτωση Καυκάσιας ασθενούς, 67 ετών, με μεταστατικό καρκίνο μαστού, η οποία εμφάνισε εγκάρσιες λευκές γραμμές σε όλους τους όνυχες των χεριών. Τοξικοί ή μεταβολικοί παράγοντες από τη θεραπεία, αποκλείστηκαν σαν αίτιο πρόκλησης των αλλοιώσεων των ονύχων σε αυτήν την ασθενή, γεγονός που υποδηλώνει ότι είτε δημιουργήθηκαν αυθόρμητα είτε σχετίζονται με τον υποκείμενο κακοήγη όγκο. Αν και η αιτιολογία παραμένει άγνωστη σε αυτή την περίπτωση, πιθανολογείται ότι το καρκίνωμα του μαστού μπορεί να

εμπλέκεται άμεσα ή έμμεσα, μέσω της πρόκλησης ορμονικών αλλαγών, στην αλλαγή χρώματος της ονυχαίας πλάκας ^[58].

A.3.7 ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΜΕΛΑΝΟΝΥΧΙΑ

Η επιμήκης μελανονυχία αποτελεί διαταραχή του χρώματος της ονυχαίας πλάκας που σχετίζεται με πολλαπλά τοπικά ή συστηματικά νοσήματα. Κλινικά εμφανίζεται ως επιμήκεις καφεοειδείς ή μαύρες γραμμώσεις στην ονυχαία πλάκα, συνήθως μονήρεις όταν η μελανονυχία σχετίζεται με κακοήθειες, όπως το μεταστατικό μελάνωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ή η νόσος Bowen ^[6].

Η μελανονυχία σχετίζεται με τα μελανοκύτταρα της περιοχής της μήτρας του όνυχα τα οποία παράγουν τη μελανίνη, μια μαύρη χρωστική που απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου. Υπό ορισμένες συνθήκες τα μελανοκύτταρα αυτά, μπορεί να αρχίσουν να παράγουν μελανίνη σε αυξημένες ποσότητες είτε στα πλαίσια ενεργοποίησής τους από διάφορους τοπικούς ή συστηματικούς παράγοντες, είτε στα πλαίσια αύξησης του αριθμού τους (υπερπλασία) ^[6, 59].

Παράγοντες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των μελανοκυττάρων είναι η εγκυμοσύνη, τραυματισμοί, φάρμακα, διάφορα δερματολογικά νοσήματα φλεγμονώδους ανοσολογικής ή και νεοπλασματικής αρχής, αλλά και συστηματικά νοσήματα που προσβάλλουν όργανα διαφόρων συστημάτων του ανθρώπινου σώματος. Τέλος, η ενεργοποίηση μελανοκυττάρων μπορεί να έχει ιατρογενή αίτια και να σχετίζεται με ακτινοβολία ή φάρμακα ^[8].

Η επιμήκης μελανονυχία έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με συστηματικές κακοήθειες, όπως, καρκίνο του μαστού, μεταστατικό μελάνωμα, αλλά και στο σύνδρομο Peutz-Jeghers ^[8]. Οι Krutchik και συν. παρατήρησαν επιμήκη μελανονυχία σε γυναίκα ασθενή, 49 ετών με καρκίνωμα του μαστού που δεν σχετιζονταν με χημειοθεραπεία αλλά πιθανώς με θεραπείες ακτινοβολίας. Η ασθενής είχε υποστεί μαστεκτομή και υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία. Μία εβδομάδα μετά εμφάνισε επιμήκη μελανονυχία. Με την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, υπεβλήθη σε χημειοθεραπεία με την μελανονυχία να παραμένει αμετάβλητη ^[60].

A.3.8 NYXIA ΔΙΚΗΝ «ΛΑΒΙΔΑΣ» («ΩΜΕΓΑ» NYXIA, Pincer Nails)

Τα νύχια δίκην «λαβίδας» (pincer nail) ή «ωμέγα» νύχια, είναι μια ονυχοδυστροφία, η οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολική κυρτότητα της ονυχιάς πλάκας, ιδίως προς το ελεύθερο άκρο. Κυρίως προσβάλλονται τα νύχια των κάτω άκρων – ιδίως των μεγάλων δακτύλων – αλλά μπορεί να υπάρχει συμμετοχή και των άνω άκρων. Η συγκεκριμένη αλλοίωση αποτελεί ως επί το πλείστον ένα ασυμπτωματικό αισθητικό πρόβλημα, αλλά ενίοτε μπορεί να εμφανιστεί με έντονο άλγος, προκαλούμενο από τη συμπίεση και τον εγκλωβισμό του υποκείμενου ιστού από το παραμορφωμένο ελεύθερο άκρο του όνυχος ^[6]. Σε ακραίες περιπτώσεις, τα πλευρικά τμήματα των ονύχων μπορεί να συγκλίνουν πλήρως, δημιουργώντας έτσι μια «σήραγγα», οπότε προκύπτουν τα νύχια δίκην «τρομπέτας» ^[6].



Εικόνα 10 - Νύχια δίκην λαβίδας ^[58]

Η συγκεκριμένη διαταραχή μπορεί να έχει κληρονομική ή επίκτητη προέλευση και έχουν αναφερθεί συσχετισμοί με τη χρήση στενών υποδημάτων, με οστεοαρθροπάθεια, ονυχομυκητίαση, υποκείμενες συστηματικές ασθένειες (ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Kawasaki) ή χρήση β-αναστολέων, ωστόσο η παθογένεια της αυτής παραμένει ασαφής ^[58].

Τα νύχια δίκην «λαβίδας» έχουν θεωρηθεί ως δείκτης κακοήθειας γαστρεντερικής οδού και συγκεκριμένα μεταστατικού αδενοκαρκινώματος. Σε μελέτη τους οι Jemec και Thomsen ανέφεραν ότι το 0,9% των νοσηλευόμενων ασθενών τους παρουσίασαν νύχια δίκην «λαβίδας» και ότι υπάρχει συσχέτιση

μεταξύ αυτής της αλλοίωσης των ονύχων με κακοήγη νόσο του γαστρεντερικού σωλήνα ^[61]. Επιπλέον παρουσίασαν την περίπτωση μιας 74χρονης γυναίκας ασθενούς με μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα σιγμοειδούς κόλου, η οποία εμφάνισε νύχια δίκην «λαβίδας» και καθολική αλωπεκία (alopecia universalis) ^[61].

Τέλος σε κλινική μελέτη οι Machado και συν. έκαναν αναφορά σε γυναίκα ασθενή 76 ετών ιαπωνικής καταγωγής, η οποία παρουσίασε ταυτόχρονα YNS, νύχια δίκην «λαβίδας» και αδеноκαρκίνωμα σιγμοειδούς κόλου ^[62].

Δεν υπάρχει τυποποιημένη θεραπεία για τα νύχια δίκην «λαβίδας». Συνήθως, σε ήπιες περιπτώσεις, προτιμάται η συντηρητική αντιμετώπιση, με τοπική εφαρμογή σκευασμάτων ουρίας, τοποθέτηση ειδικών πλαστικών στηριγμάτων ή συνδετήρων και/ή λείανση της ονυχαίας πλάκας ωστόσο, η περίοδος θεραπείας είναι μεγάλη και οι υποτροπές είναι συχνές. Η χειρουργική αντιμετώπιση (ονυχοπλαστική ή ονυχεκτομή) μπορεί να παράγει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις με σοβαρή παραμόρφωση της ονυχαίας πλάκας ^[63].

A.3.9 ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΕΙΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ (SPLINTER HEMORRHAGES)

Οι σχισμοειδείς αιμορραγίες είναι ασυμπτωματικές, λεπτές, επιμήκεις, μαύρες-ερυθρές γραμμές, μήκους 1-3 χιλιοστών κάτω από την ονυχαία πλάκα. Επάγονται, πιθανώς, από εξαγγείωση αίματος από τα τριχοειδή αγγεία της κοίτης του όνυχος, τα οποία προσανατολίζονται επιμήκως αυτής, γεγονός που εξηγεί και το γραμμοειδές μοτίβο των αιμορραγιών. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας τους δεν είναι σαφής, θεωρείται ότι μπορεί να προκύψουν από την δημιουργία θρόμβων ή την μετανάστευση εμβόλων στα τερματικά αγγεία της κοίτης των ονύχων ^[6, 64].

Εμφανίζονται συνηθέστερα στα νύχια των χεριών, κυρίως στο αριστερό, ιδιαίτερα στα τρία πρώτα δάχτυλα – με τον αντίχειρα να είναι το πιο συχνά εμπλεκόμενο - και λιγότερο στα πόδια. Στην πλειονότητά τους προέρχονται από το άνω ένα τρίτο τμήμα του όνυχος, όπου η ονυχαία πλάκα διαχωρίζεται από την κοίτη, ενώ σπάνια παρουσιάζονται στο εγγύς άκρο. Ακριβώς όπως συμβαίνει με τις εκχυμώσεις στο δέρμα, όταν πρωτοεμφανίζονται οι

σχισμοειδείς αιμορραγίες στα νύχια, παρουσιάζονται σαν μακριές λεπτές, γραμμικές δομές, δαμασκηνί χρώματος, που δεν εξαφανίζονται με την άσκηση πίεσης, οι οποίες σταδιακά γίνονται πιο σκουρόχρωμες έως και μαύρες [6, 65].

Συνήθως μετακινούνται πιο επιφανειακά και προς το ελεύθερο άκρο του νυχιού καθώς αυτό αναπτύσσεται, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται να παραμένουν ακίνητες διότι πιθανώς συνδέονται με την κοίτη του όνυχος, παρά με την ονυχαία πλάκα [6, 65].



Εικόνα 11 - Σχισμοειδείς αιμορραγίες [66]

Παρ' όλο που οι σχισμοειδείς αιμορραγίες παρατηρούνται ακόμα και σε απολύτως υγιή άτομα σε ποσοστό 25- 55%, στην πλειοψηφία τους είναι αποτέλεσμα μικροτραυματισμού ή δευτερογενείς σε ασθενείς που πάσχουν από κάποιο υποκείμενο νόσημα, όπως ψωρίαση, αγγειίτιδα ή βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα [6].

Η ταυτόχρονη εμφάνιση σχισμοειδών αιμορραγιών σε πολλαπλά νύχια, ειδικά στις γυναίκες, σχετίζεται συχνότερα με την ύπαρξη υποκείμενης συστηματικής νόσου. Υπάρχει σύγχυση στη βιβλιογραφία ως προς το αν οι εγγύς σχισμοειδείς αιμορραγίες, κοντά στο μηνίσκο παρουσιάζονται με οιαδήποτε συχνότητα και αν αυτό το εύρημα σχετίζεται στενότερα με συστηματική νόσο. Μολονότι η ύπαρξη σχισμοειδών αιμορραγιών στο εγγύς άκρο του νυχιού αναφέρεται ως χαρακτηριστικό σημείο της υποξείας βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας, εντούτοις δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα προς επιβεβαίωση αυτού [25] .

Από τις νεοπλασίες, οι κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα έχουν καταγραφεί ότι συνδέονται με την εμφάνιση σχισμοειδών αιμορραγιών στα νύχια. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί η περίπτωση ενός ασθενούς με καρκίνο του ορθού και ηπατικές μεταστάσεις ο οποίος εμφάνισε σχισμοειδείς αιμορραγίες ^[25]. Επιπλέον, οι Santhamkumar και συν. σε μελέτη περίπτωσης αναφέρουν άνδρα ασθενή 58 ετών ο οποίος εμφάνισε σχισμοειδείς αιμορραγίες στο τρίτο και τέταρτο δάκτυλο των άνω άκρων άμφω ως αποτέλεσμα υποκειμένης κακοήθειας και συγκεκριμένα τοπικά εκτεταμένου αδενοκαρκινώματος οισοφάγου. Ο ασθενής τέθηκε σε θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με ενοξαπαρίνη και χαμηλής δόσης ασπιρίνη και σε συνδυαστική χημειοθεραπεία με επιρουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και καπεσιταβίνη, με αποτέλεσμα την πλήρη ύφεση των σχισμοειδών αιμορραγιών ^[65].

A.3.10 ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Οι νεοπλασματικές μεταστάσεις στα νύχια είναι σπάνιες. Ωστόσο, οι Baran και συν. το 1994 ανακοίνωσαν 118 περιπτώσεις και έκτοτε έχουν δημοσιευθεί περισσότερες ^[67]. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι το πιο σύνηθες νεόπλασμα που έχει συσχετιστεί με μετάσταση στα δάκτυλα και νύχια των άνω άκρων, ενώ οι κακοήθειες του ουρογεννητικού συστήματος ευθύνονται για μεταστάσεις στα νύχια των κάτω άκρων ^[68]. Ο Cohen αναφέρει μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όπου παρουσιάζονται 133 ασθενείς με υπονύχιες μεταστάσεις. Από αυτές, η πλειοψηφία αφορούσε μεταστάσεις από πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα (41%), του ουρογεννητικού συστήματος (17%, εκ των οποίων τα κακοήγη νεοπλάσματα του νεφρού αντιπροσωπεύουν το 11%) και του μαστού (9%) ^[68]. Το υπόλοιπο 33% προέρχεται, κατά φθίνουσα συχνότητα, από όργανα της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου, των οστών (σάρκωμα), του δέρματος (μελάνωμα), των οργάνων της γαστρεντερικής οδού, του ήπατος, και άλλων ^[56].

Η μετάσταση ενός πρωτοπαθή όγκου στα νύχια συχνά είναι δύσκολο να διαγνωσθεί, διότι τα συμπτώματα μιμούνται άλλες κλινικές οντότητες, όπως διάφορους καλοήθεις όγκους ή κοινά φλεγμονώδη και λοιμώδη νοσήματα των ονύχων. Η κλινική εμφάνιση της βλάβης μπορεί να ποικίλει, ωστόσο, η πιο κοινή μορφολογία είναι η παρουσία ερυθρηματώδους οιδήματος της ονυχοφόρου

φάλαγγας ή ένα ερυθρό προς μελανό οζίδιο το οποίο παραμορφώνει είτε την ονυχαία πλάκα είτε τον μαλακό ιστό της ονυχοφόρου φάλαγγας ή και τα δύο. Οι μεταστάσεις στα νύχια μπορεί επίσης να εμφανιστούν με αποχρωματισμό της ονυχαίας πλάκας, ή του μαλακού ιστού γύρω από τα νύχια ^[56].

Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η παρατήρηση ότι στο 44% των ασθενών με μεταστάσεις στα νύχια, η βλάβη των ονύχων αποτέλεσε το πρώτο σημάδι της υποκείμενης μη διαγνωσμένης πρωτοπαθούς κακοήθειας ^[56].



Εικόνα 12 - Υπονύχια μετάσταση από καρκίνωμα πνεύμονα ^[69]

Οι μεταστατικές αλλοιώσεις των ονύχων μπορεί να προσβάλλουν είτε ένα μόνο δάκτυλο του χεριού ή του ποδιού ή πολλαπλά δάκτυλα στο ίδιο το χέρι ή το πόδι ή/και αμφοτερόπλευρα. Στους περισσότερους ασθενείς, ο όγκος αρχικώς εμφανίζεται στο οστό και στη συνέχεια εξαπλώνεται στον περιβάλλοντα μαλακό ιστό. Γενικά, οι ασθενείς με μεταστατικές εστίες στα νύχια, έχουν κακή πρόγνωση, με το προσδόκιμο επιβίωσής τους μετά τη διάγνωση της μετάστασης να είναι συνήθως λίγοι μήνες ^[56].

A.3.11 ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ (ACANTHOSIS NIGRICANS)

Η μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans, AN) είναι μια δερματοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από υπερχρωμάτωση και υπερκεράτωση του δέρματος. Τυπικά οι βλάβες είναι μελαχρωματικές πλάκες ασαφών ορίων, με αδρή επιφάνεια στην ψηλάφηση και συνήθως συμμετρική κατανομή που εμφανίζονται στις πτυχές του δέρματος, όπως στις μασχάλες, στην

μηροβουβωνική περιοχή, στον αυχένα, στους ιγνυακούς και αγκωνιαίους βόθρους, στην έσω πλευρά των μηρών, καθώς και στην περιοχή των έξω γεννητικών οργάνων, και του ομφαλού. Όμως, σπανιότερα, μπορεί να εντοπίζεται και πιο γενικευμένα, προσβάλλοντας τις παλάμες, τα πέλματα ή το βλεννογόνο του στόματος ^[70].

Η μελανίζουσα ακάνθωση διακρίνεται σε δύο κυρίως τύπους: καλοήθη και κακοήθη. Ο καλοήθης τύπος εμπερικλείει την πλειοψηφία των περιστατικών της μελανίζουσας ακάνθωσης και με τη σειρά του κατατάσσεται σε: ιδιοπαθή, οικογενή και περιπτώσεις που σχετίζονται με ευρύ φάσμα συστηματικών νόσων, στις οποίες περιλαμβάνονται ενδοκρινοπάθειες (υπερινσουλιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, πρωτοπαθής υπογοναδισμός) και η χρήση φαρμάκων. Ο κακοήθης τύπος απαντάται στα πλαίσια νεοπλασματικών συνδρόμων ^[71, 72].

Όσον αφορά τον παθογενετικό μηχανισμό της συγκεκριμένης δερματοπάθειας, η παρούσα θεωρία υποστηρίζει ότι οι βλάβες προκαλούνται από υπερπολλαπλασιασμό των επιδερμικών κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών του χορίου, μέσω της υπερδιέγερσης των υποδοχέων τους από παράγοντες όπως είναι η ινσουλίνη ή ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (IGF -1) ^[72]. Ο ίδιος παθογενετικός μηχανισμός προτείνεται και στον κακοήθη τύπο μελανίζουσας ακάνθωσης, εφόσον έχει αποδειχθεί ότι πολλοί όγκοι επάγουν την υπερέκκριση του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης. Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται περίπτωση γυναίκας ασθενούς με κακόηθες μελάνωμα και μελανίζουσα ακάνθωση, όπου η αφαίρεση του όγκου οδήγησε σε πλήρη εξαφάνιση των βλαβών της A.N., μέσω της σταθεροποίησης των επιπέδων των κυτοκινών στην κυκλοφορία ^[73].

Η κλινική εικόνα της κακοήθους μελανίζουσας ακάνθωσης είναι αδύνατον να διαφοροδιαγνωσθεί από αυτή της καλοήθους μορφής. Γενικά, η παρουσία μελανίζουσας ακάνθωσης πρόσφατης ενάρξεως σε ενήλικες, προχωρημένης ηλικίας πρέπει να εγείρει υποψίες για την ύπαρξη υποκείμενης κακοήθους νόσου και καθιστά υποχρεωτικό τον λεπτομερή έλεγχο του ασθενούς για τον αποκλεισμό νεοπλασίας ^[67].

Όταν σχετίζεται με κακοήθεια η μελανίζουσα ακάνθωση μπορεί να είναι εκτεταμένη, καταλαμβάνοντας τα άνω και κάτω άκρα, εμφανιζόμενη με

κιτρινόφαιη υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων, με υπερκερατωσικές ακρολοφίες, ενίοτε πάχυνση των δερματογλυφικών και εύθραυστα νύχια ^[25].

Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, έχει αναφερθεί η παρουσία μερικής ή ολικής λευκονυχίας και η πάχυνση της ονυχιάς πλάκας ^[6]. HOA μπορεί να συσχετίζεται περιστασιακά με την μελανίζουσα ακάνθωση, ενώ επίσης έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία και περιστατικά με μυρμηκιώδεις εκβλαστήσεις στην εγγύς πτυχή του όνυχος του αντίχειρα, σε περιστατικά με ANM ^[25].

Η ANM σχετίζεται με το 90% των νεοπλασμάτων των κοιλιακών σπλάχνων. Το 55-61% εξ αυτών είναι γαστρικής προέλευσης, με κυρίαρχο τύπο αυτόν του αδενοκαρκινώματος (ανευρίσκεται στο 70-90% των περιπτώσεων). Άλλες λιγότερο σχετιζόμενες κακοήθεις παθήσεις περιλαμβάνουν τα καρκινώματα της μήτρας, των ωοθηκών, του ήπατος, του εντέρου, του παγκρέατος, του θυρεοειδούς, του μαστού, του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστης και της χοληδόχου κύστης, που ως επί το πλείστον, πρόκειται για αδενοκαρκινώματα. Επιπλέον, έχει αναφερθεί συσχέτιση με Hodgkin λεμφώματα και σπογγοειδή μυκητίαση ^[73].

Οι Azizi και συν. ανέφεραν περίπτωση γυναίκας ασθενούς 57 ετών η οποία παρουσίασε μελανίζουσα ακάνθωση σχετιζόμενη με μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Στην περίπτωση αυτή παρατηρήθηκαν πάχυνση της της ονυχιάς πλάκας καθώς και ολική λευκονυχία ^[74].

Όσον αφορά τον χρόνο εμφάνισης του παρανεοπλασματικού συνδρόμου (εκδηλώσεις στο δέρμα και στα νύχια), περίπου το 61,3% των περιπτώσεων ανιχνεύεται ταυτόχρονα με την εκδήλωση της κακοήθειας, το 17,6% προηγείται της διάγνωσης της κακοήθειας και στο υπόλοιπο ποσοστό των περιπτώσεων η εκδήλωση είναι μετάχρονη ^[75].

A.3.12 ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΓΛΟΥΚΑΓΟΝΩΜΑΤΟΣ (GLUCAGONOMA SYNDROME)

Το γλουκαγόνομα είναι ένας σπάνιος νευροενδοκρινής όγκος των α – κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος, που εκκρίνει μεγάλες ποσότητες γλουκαγόνου και που αναπτύσσεται βραδέως ^[76]. Η συνύπαρξη γλουκαγονώματος, διαβήτη και χαρακτηριστικών αλλοιώσεων σε δέρμα και βλεννογόνους (σύνδρομο

γλουκαγονώματος) σημειώνεται ήδη από το 1942 από τον Becker, ενώ ο Wilkinson, το 1971 εισηγείται τον όρο μεταναστευτικό νεκρολυτικό ερύθημα (necrolytic migratory erythema) για να περιγράψει την παρανεοπλασματική αυτή δερματοπάθεια ^[67].

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου παραμένει υποθετική, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η άμεση συσχέτιση του γλουκαγόνου με την εμφάνιση των εκδηλώσεων στο δέρμα και στα νύχια. Επιπλέον, στην προσπάθεια εξήγησης του συνδρόμου, έχουν ενοχοποιηθεί τα χαμηλά επίπεδα αμινοξέων στο αίμα των ασθενών που πάσχουν από νεκρολυτικό ερύθημα, που οφείλονται στο γλουκαγόνο λόγω νεογλυκογένεσης. Η τελευταία υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός της πλήρους ύφεσης του δερματικού εξανθήματος, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αμινοξέων ^[67].

Η εμφάνιση του συνδρόμου είναι σπάνια, με τα δύο φύλα να προσβάλλονται το ίδιο. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισής του είναι 50- 60 ετών. Το δερματικό εξάνθημα παρουσιάζεται κυρίως στις καμπτικές επιφάνειες των άκρων, περιστοματικά, στην κοιλιακή χώρα και στο περίνεο και έχει πολύμορφο και μεταναστευτικό χαρακτήρα. Αρχικά εμφανίζεται σαν ερυθματολεπιδώδεις πλάκες, κατόπιν αναπτύσσονται πομφόλυγες, οι οποίες μετά τη ρήξη τους δίνουν τη θέση τους σε διαβρώσεις. Οι διαβρώσεις με την σειρά τους καλύπτονται από εφελκίδες, που μετά την απόπτωσή τους αφήνουν μελαγχρωματικές ουλές. Επιπλέον, όταν συνυπάρχει συμμετοχή των βλενογόνων, φαινόμενο αρκετά συχνό, παρουσιάζεται ως επώδυνη στοματίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα και γλωσσίτιδα ^[67].

Αναφορικά με τα νύχια, χαρακτηριστικό εύρημα είναι η χρόνια παρωνυχία που εμφανίζεται με ερυθρότητα, σχάση και οίδημα των ονυχαίων πτυχών. Επιπλέον η ονυχαία πλάκα μπορεί να εμφανίσει ευθρυπτότητα, ονυχόλυση, ονυχόσχαση, επιμήκεις ραβδώσεις ή βοθρίωση ^[25, 77]. Οι Baran και Holzberg υποδεικνύουν ότι ο Picard και συν. έχουν αναφέρει περιπτώσεις ασθενών με γλουκαγόνωμα που παρουσίασαν παρωνυχία και πυογόνα κοκκιώματα στο πρώτο και τρίτο νύχι του αριστερού ποδιού ^[25].

Οι Chao και Lee παρουσίασαν σε μια αναφορά περίπτωσης, γυναίκα ασθενή ηλικίας 51 ετών η οποία παρουσίασε εύθρυπτα νύχια, καθώς και δυσπαρεύνια,

όχι μόνο κατά την έναρξη του συνδρόμου του γλουκαγονώματος, αλλά και μετά την πρώτη υποτροπή του γλουκαγονώματος. Το σημαντικό είναι, ότι αυτά τα συμπτώματα αναγνωρίστηκαν και από την ίδια την ασθενή ως τα πρώτα σημάδια επαναδραστηριοποίησης του όγκου [77].

Οι αλλοιώσεις βελτιώνονται με τη χορήγηση αμινοξέων, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, αλλά η θεραπεία εκλογής είναι η αφαίρεση της υποκείμενης κακοήθειας, εάν αυτό είναι δυνατό. Στην τελευταία περίπτωση, οι αλλοιώσεις εξαφανίζονται πλήρως εντός ολίγων ημερών, όμως στην πλειονότητά τους επανεμφανίζονται μετά από περίπου 2 χρόνια, σηματοδοτώντας την υποτροπή της νόσου [67].

A.3.13 ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΣ

Η δερματομυοσίτιδα είναι μια σπάνια, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας νόσος που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή ισχύ (λόγω συμμετρικής προσβολής των εγγύς του κορμού μυών) και χαρακτηριστικές δερματικές εκδηλώσεις, όπως το ερύθημα του ηλιοτροπίου και οι βλατίδες του Gottron [78]. Στους ενήλικες, και σπανιότερα στα παιδιά, έχει αναφερθεί σύνδεση μεταξύ δερματομυοσίτιδας και κακώθων νοσημάτων εσωτερικών οργάνων [79].

Όσον αφορά το χρονικό διάστημα εμφάνισής τους, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η διάγνωση της κακοήθειας έπεται της δερματομυοσίτιδας, εγείροντας υποψίες για το αν η δερματομυοσίτιδα ή η ανοσοκατασταλτική αγωγή που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπισή της αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασμάτων [80].

Οι συχνότερα εμπλεκόμενες κακοήθειες είναι του πνεύμονα, του στομάχου, των ωοθηκών και του μαστού. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία αναφέρεται συσχέτιση της δερματομυοσίτιδας και με μη συμπαγείς όγκους που προκαλούν ανοσιακές διαταραχές όπως λεμφώματα, νόσο του Hodgkin, μύελωμα, και θύμωμα [81].

Τα δερματολογικά ευρήματα της δερματομυοσίτιδας που σχετίζονται με τους όνυχες είναι κυρίως οι περιωνύχιες αλλοιώσεις. Πολύ συχνά, εμφανίζεται με ερύθημα των ονυχαίων πτυχών, υπερκεράτωση και πάχυνση του επωνυχίου, το οποίο μπορεί να έχει και χαρακτηριστικά «φθαρμένη» όψη και παρουσία ευρυαγγείων και αιμορραγικών εμφράκτων κυρίως στην εγγύς ονυχαία πτυχή

^[81]. Η παρουσία περιωνύχιων ισχαιμικών βλαβών ενδεχομένως να αποτελεί προγνωστικό σημείο κακοήθειας στη δερματομυοσίτιδα των ενηλίκων ^[81]. Τα διατεταμένα τριχοειδή αγγεία της εγγύς ονυχίας πτυχής διαγράφονται ως διευρυσμένες αγκύλες «δίκην λουκάνικου», ορατές δια γυμνού οφθαλμού (χωρίς χρήση τριχοειδοσκοπίου), με παρακείμενες περιοχές χωρίς αγγείωση (avascular dropout), που αντιπροσωπεύουν φραγμένα και θρομβωμένα τριχοειδή. Το μοτίβο αυτό συναντάται και σε ασθενείς που πάσχουν από σκληροδερμία ^[25]. Χαρακτηριστικές είναι και οι ερυθροϊώδεις βλατίδες και πλάκες που εμφανίζονται πάνω από οστικές προεξοχές, όπως είναι η ραχιαία επιφάνεια των φαλαγγικών αρθρώσεων, τα γόνατα και οι αγκώνες (σημείο Gottron) ^[81].



Εικόνα 13- Δερματομυοσίτιδα: ευρυαγγείες εγγύς ονυχίας πτυχής ^[25]



Εικόνα 14 – Δερματομυοσίτιδα: αιμορραγικά έμφρακτα εγγύς ονυχίας πτυχής ^[25]

Είναι γνωστό πως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της δερματομυοσίτιδας δεν είναι πλήρως καθορισμένος, ωστόσο πολλοί παράγοντες – γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσιακοί - έχουν ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκονται. Προς το παρόν, δεν έχει αποδειχθεί κάποια σχέση μεταξύ των γονιδίων ή των λοιμωδών παραγόντων που αποτελούν εκλυτικοί παράγοντες σε ορισμένους ασθενείς με δερματομυοσίτιδα και την ύπαρξη υποκρυπτόμενης νεοπλασματικής νόσου [79].

Δεδομένου ότι έχουν περιγραφεί περιστατικά επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησίας σε προϊόντα παραγόμενα από όγκους σε ασθενείς που έπασχαν από δερματομυοσίτιδα σχετιζόμενη με νεόπλασμα, η κυτταρική ανοσία μπορεί να αποτελεί πιθανό συνδετικό κρίκο ανάμεσα στη δερματομυοσίτιδα και στην κακοήθεια. Επιπλέον, ανοσιακές διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας των ασθενών με δερματομυοσίτιδα όπως η ελαττωμένη ανοσολογική απόκριση αυτόλογων λεμφοκυττάρων και η μειωμένη μιτογενετική ικανότητα έχουν ως απόρροια την αδυναμία αντιμετώπισης των νεοπλασματικών κυττάρων, προδιαθέτοντας έτσι στην εμφάνιση όγκων [79].

A.4 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΟΝΥΧΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η αντικαρκινική θεραπεία συνδέεται με ποικίλες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων και αλλοιώσεων των ονύχων. Οι διαταραχές που συμβαίνουν στα νύχια μπορεί να κυμαίνονται από μια ανώδυνη αισθητική παραμόρφωση, σε πολλές άλλες σημαντικές αλλοιώσεις που μπορεί να προκαλέσουν πόνο και δυσφορία στον ασθενή, παρεμποδίζοντας τις καθημερινές δραστηριότητές του. Τα αποτελέσματα είναι συνήθως παροδικά και υποστρέφουν πλήρως μετά την απόσυρση των φαρμάκων, αλλά ενίοτε μπορεί και να επιμείνουν ^[82].

Οι Reddy και συν. σε σύνολο 150 ασθενών που υπεβλήθησαν σε αντικαρκινική χημειοθεραπεία παρατήρησαν αλλαγές των νυχιών σε 50 εξ αυτών. Η ηλικιακή ομάδα των ασθενών κυμαίνονταν από 12 έως 73 έτη και ο λόγος ανδρών γυναικών ήταν 2,7:1 ^[83].

Υπάρχουν διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη αντιμετώπιση των διαφόρων κακοηθειών και οι περισσότερες αλλαγές των ονύχων που οφείλονται στα φάρμακα, προκαλούνται από την οξεία τοξικότητα του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του, στο επιθήλιο των νυχιών, προσβάλλοντας είτε όλα τα νύχια ή μερικά εξ αυτών ^[84]. Ωστόσο είναι συχνά δύσκολο να προσδιοριστεί ο παράγοντας που σχετίζεται με ειδικές αλλαγές των ονύχων καθώς στα περισσότερα θεραπευτικά σχήματα υπάρχει συνδυασμός πολλαπλών φαρμάκων. Επιπλέον, οι αλλαγές των ονύχων μπορεί να εμφανιστούν πολλές εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη διακοπή ενός φαρμάκου, (λόγω του αργού ρυθμού ανάπτυξής τους), γεγονός που δυσχεραίνει την καθιέρωση χρονικής συσχέτισης μεταξύ των ανωμαλιών και του φαρμάκου ^[85].

Πολλές φορές οι ογκολόγοι, όταν πρόκειται για τη θεραπεία επιθετικών και ταχέως εξελισσόμενων κακοηθειών, προβαίνουν σε τιτλοποίηση της δόσεως των χημειοθεραπευτικών σχημάτων, γεγονός που μπορεί να προσθέσει συσσωρευτικές τοξικότητες στο αναπτυσσόμενο νύχι. Επίσης, η προκαλούμενη από χημειοθεραπεία μείωση της τοπικής ανοσίας μπορεί να ευνοήσει τις ευκαιριακές λοιμώξεις οι οποίες μπορεί να βλάψουν περαιτέρω τους όνυχες καθώς και την και την ανάπτυξη τους ^[86].

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη διάρκεια και την σοβαρότητα της τοξικής επίδρασης καθώς και από το τμήμα του όνυχος που προσβάλλεται. Η σοβαρότητα της βλάβης σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου, τα μεσοδιαστήματα χορήγησης και με την ευαισθησία του ίδιου του ασθενούς. Οι αλλοιώσεις μπορεί να προσβάλλουν όλα τα τμήματα του όνυχος: την ονυχία πλάκα, την κοίτη, τον περιωνύχιο ιστό, τη μήτρα και το υπονύχιο ^[87].

Οι διαταραχές της ονυχίας πλάκας και της κοίτης του όνυχος εμφανίζονται κυρίως μετά από κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, ενώ οι περιωνύχιες αλλοιώσεις είναι οι πιο κοινές παρενέργειες στους ασθενείς που υποβάλλονται σε στοχευμένες θεραπείες ^[55].

Στον παρακάτω πίνακα, συνοψίζονται οι συνηθέστερες αλλοιώσεις των ονύχων από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, βάσει το ανατομικό σημείο του όνυχος που έχει προσβληθεί.

Πίνακας 1 - Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και νύχια ^[85]

Προσβεβλημένη περιοχή	Αλλοιώσεις στους όνυχες
Μήτρα όνυχος	Αληθής Λευκονυχία Μελανονυχία Γραμμές Beau Ονυχομάδηση Μείωση ρυθμού ανάπτυξης Ευθρυπτότητα
Κοίτη όνυχος	Ονυχόλυση • Φωτο-ονυχόλυση • Αιμορραγική ονυχόλυση Λευκοπάθεια
Εγγύς και πλάγιες ονυχίες πτυχές	Παρωνυχία Πυογόνα Κοκκιώματα
Αγγεία	Αιμορραγίες Ισχαιμία

A.4.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Οι μεταβολές των ονύχων που προκαλούνται από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και προσβάλλουν τη μήτρα των νυχιών, καταλήγουν σε αλλοιώσεις του χρώματος και της δομής της ονυχαίας πλάκας ^[88].

A.4.1.1 ΜΕΛΑΝΟΝΥΧΙΑ

Η μελανονυχία είναι η πιο συχνή ονυχοδυσχρωμία και χαρακτηρίζεται από την παρουσία καφέ έως μαύρου χρώματος της ονυχαίας πλάκας. Συνήθως είναι ορατή 3 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη χημειοθεραπείας ως μονήρεις ή πολλαπλές εγκάρσιες ή επιμήκεις γραμμώσεις στο νύχι (melanonychia striata), ενώ μπορεί επίσης να είναι πιο διάχυτη (diffuse melanonychia), προσβάλλοντας πολλαπλά νύχια ταυτοχρόνως και να σχετίζεται με υπερμελάγχρωση του δέρματος και βλεννογόνων ^[88].

Στην εγκάρσια μελανονυχία που είναι αποτέλεσμα χορήγησης χημειοθεραπευτικών παραγόντων, κάθε ζώνη (γραμμή) αντιστοιχεί σε ένα κύκλο χημειοθεραπείας ^[88]. Σπανιότερα η διακοπτόμενη χορήγηση χημειοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην παρουσία εγκάρσιων μελαγχρωματικών γραμμώσεων στα νύχια, παράλληλων προς τον μηνίσκο, εναλλασσόμενων με ζώνες φυσιολογικού χρώματος ^[82, 84].

Ο παθογενετικός μηχανισμός της μελανονυχίας δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά οφείλεται σε αυξημένες ποσότητες μελανίνης, παραγόμενη από υπερδιέγερση και αυξημένη δραστηριοποίηση των μελανινοκυττάρων της μήτρας των ονύχων, η οποία εναποτίθεται στην ονυχαία πλάκα ^[85].

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι συχνότερα υπεύθυνοι για τη μελανονυχία είναι η δοσεταξέλη (docetaxel), η πακλιταξέλη (paclitaxel), η βινκριστίνη (vincristine), η αδρυαμικίνη (Adriamycin), η δοξορουβικίνη (doxorubicin), υδροξυκαρβαμίδη (υδροξουρία, hydroxyurea), η μπλεομυκίνη (bleomycin), η κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide), η φθοροουρακίλη (5-fluorouracil), η δαουνορουβικίνη (daunorubicin), η δακαρβαζίνη (dacarbazine) και η μεθοτρεξάτη (methotrexate) ^[8, 55, 85].



Εικόνα 15 - Διάχυτη μελανονυχία ^[89]

Ενδεικτικά, οι ταξάνες προκαλούν επιμήκη γραμμοειδή μελανονυχία των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων άμφω (αν και μπορεί να προσδώσουν και πορτοκαλί απόχρωση στην ονυχία πλάκα). Η κυκλοφωσφαμίδα μπορεί να προκαλέσει διάχυτη μελάγχρωση της ονυχίας πλάκας, επιμήκη μελανονυχία ή σκούρα γκρίζα χρώση του εγγύς τμήματος της ονυχίας πλάκας, ενώ η δοξουρβικήνη μπορεί να προκαλέσει εναλλασσόμενες ζώνες σκούρων καφέ έως μαύρων και λευκών γραμμώσεων ή /και σκούρα καφέ χρώση της ονυχίας πλάκας σε εγκάρσιες ζώνες ^[88].

Συνδυαστική θεραπεία με συγχορήγηση των προαναφερθέντων φαρμάκων αυξάνει επίσης την πιθανότητα ενεργοποίησης των μελανοκυττάρων. Επιπλέον και η ακτινοθεραπεία έχει αναφερθεί ότι προκαλεί εγκάρσιο ή μικτό τύπο μελανονυχίας ^[8, 55, 85].

Η μελανονυχία είναι συνήθως αναστρέψιμη εντός 6 έως 8 εβδομάδων, αλλά μπορεί να παραμείνει για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής ^[90].

A.4.1.2 ΛΕΥΚΟΝΥΧΙΑ

Η λευκονυχία είναι μια άλλη ονυχοδυσχρωμία που παρατηρείται σε ασθενείς υπό αντineοπλασματική αγωγή και η οποία χαρακτηρίζεται από λευκό

χρωματισμό της ονυχαίας πλάκας. Απαντάται πιο σπάνια συγκριτικά με την μελανονυχία αν και ενίοτε μπορεί να συνυπάρχουν και διαχωρίζεται σε αληθή, όταν υπάρχει διαταραχή του επιθηλίου στη μήτρα του όνυχος (δομική αλλαγή της ουσίας του σώματος του όνυχα) και στη λευκοπάθεια, που είναι αποτέλεσμα παθολογικών αλλαγών, (όπως διαταραχή της αιμάτωσης) στην κοίτη του όνυχα [6, 88].

Η αληθής λευκονυχία χαρακτηρίζεται από λευκή αδιαφανή χρώση της ονυχαίας πλάκας και παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιμεταβολίτες, όπως δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και βινκριστίνη, ενώ έχει αναφερθεί και σε περιπτώσεις ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία [85].

Η αληθής λευκονυχία μπορεί να είναι είτε διάχυτη είτε ταινιοειδής. Η δεύτερη παρουσιάζεται με πολλαπλές και σπανιότερα μονήρεις, εγκάρσιες λευκές αδιαφανείς ζώνες εντοπιζόμενες σε ένα ή περισσότερα δάκτυλα των χεριών, ομοιάζοντας τις γραμμές που δημιουργούνται από δηλητηρίαση με αρσενικό (Γραμμές Mee). Και στη διάχυτη και στην ταινιοειδή μορφή της, οι βλάβες μετακινούνται προς το ελεύθερο άκρο του όνυχος, καθώς αυτός αναπτύσσεται [88].

Οι Huang και Chao επισημαίνουν την εμφάνιση μιας μονής λευκής εγκάρσιας γραμμής, (που την αναφέρουν ως γραμμή του Mee), σε κάθε ένα από τα νύχια των χεριών, μιας γυναίκας ηλικίας 27 ετών, μετά τη λήψη χημειοθεραπείας με δαουνορουβικίνη (daunorubicin) και κυταραβίνη (cytarabine) στα πλαίσια αντιμετώπισης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας [91].

Η παθογένεια της αληθούς λευκονυχίας και η συσχέτισή της με την λήψη αντικαρκινικής θεραπείας δεν είναι ακόμα γνωστή. Εντούτοις, μια δημοσιευμένη περίπτωση μελέτης πρότεινε την ύπαρξη κάποιου νευρογενούς μηχανισμού, αφού παρατήρησαν ότι σε γυναίκα ασθενή με πλήρη συμπτωτική πλεγματοπάθεια βραχιονίου δεξιού άκρου, που υπεβλήθη σε θεραπεία με δοξορουβικίνη, αναπτύχθηκε εγκάρσια γραμμοειδής λευκονυχία μόνο στα νύχια της αριστερής άκρας χείρας [88].

A.4.1.3 ΓΡΑΜΜΕΣ BEAU

Οι γραμμές Beau είναι εγκάρσιες γραμμικές κοιλότητες (αύλακες) της ονυχαίας πλάκας, ποικίλου βάθους, οι οποίες αναδύονται κάτω από την εγγύς ονυχαία πτυχή. Είναι δυνατόν να προσβάλουν και τα 20 νύχια, αλλά συχνότερα εντοπίζονται στα νύχια των χεριών, παρά των ποδιών [6].



Εικόνα 16- Γραμμές Beau [25]

Οφείλονται σε παροδικά μειωμένη μιτωτική δραστηριότητα των κερατινοκυττάρων της μήτρας του όνυχος, έτσι παρατηρείται αναστολή της ανάπτυξης του όνυχος από το εγγύς τμήμα της μήτρας, αλλά φυσιολογική ανάπτυξη του από το περιφερικό τμήμα της [85, 88].

Οι γραμμές Beau αποτελούν γνωστή παρενέργεια σχεδόν όλων των αντιμιτωτικών αντινεοπλασματικών θεραπειών, ειδικά όταν αυτές χορηγούνται συνδυαστικά (π.χ. docetaxel-cisplatin-fluorouracil therapy). Συνήθως εμφανίζονται 4-8 εβδομάδες μετά την επίδραση μιας σύντομης και εντατικής χημειοθεραπείας, αλλά μπορεί να είναι και αποτέλεσμα ακτινοθεραπείας ή χορήγησης ρετινοειδών (όπως το All-trans ρετινοϊκό οξύ που χρησιμοποιείται στην επαγωγή πλήρους ύφεσης της οξείας προμυελωτικής λευχαιμίας) [6, 55]. Αξίζει να σημειωθεί ότι για τις φαρμακοεπαγόμενες γραμμές Beau, ισχύει η εξατομίκευση, εφόσον ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αλλοιώσεις με δοσολογικά σχήματα που σε άλλους ασθενείς δεν προξενούν κάποια αλλοίωση [6].

Εμφάνιση πολλαπλών γραμμών Beau στον ίδιο όνυχα υποδεικνύουν επαναλαμβανόμενους κύκλους πρόσληψης φαρμάκου, το βάθος των αυλάκων είναι ενδεικτικό του βαθμού της βλάβης του όνυχου, ενώ το πλάτος αντιστοιχεί στο διάστημα χορήγησης της χημειοθεραπείας [55]. Οι Huang και Chao παρουσίασαν μια περίπτωση γυναίκας ηλικίας 41 ετών, η οποία ανέπτυξε

γραμμές Beau σε όλα τα νύχια των χεριών, ενώ ελάμβανε δοσεταξέλη (docetaxel) για μεταστατικό καρκίνο του μαστού ^[55].

Οι γραμμές του Beau δεν απαιτούν καμία θεραπευτική αγωγή, καθώς μετακινούνται με την ανάπτυξη του όνυχια και τελικώς εξαφανίζονται ^[85].

A.4.1.4 ΟΝΥΧΟΜΑΔΗΣΗ

Η ονυχομάδηση αποτελεί ακραία περίπτωση των γραμμών Beau κατά την οποία η ονυχαία πλάκα χωρίζεται σε δύο μέρη από την παρουσία βαθιάς αυλάκωσης, με αποτέλεσμα την αποκόλλησή της από την εγγύς ονυχαία πτυχή και τη σταδιακή απόρριψή της ^[6, 85].

Όλα τα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη γραμμών Beau, δυνητικά μπορούν να επάγουν και ονυχομάδηση, ωστόσο η εμφάνισή της εξαρτάται από τη δοσολογία του φαρμάκου και πιθανώς την γενική κατάσταση των ασθενών. Η ονυχομάδηση είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων, καθώς και ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ^[85].

Η μπλεομυκίνη (bleomycin) η μεθοτρεξάτη (methotrexate), η μερκαπτοπουρίνη (Mercaptopurine), η μιτοτάνη (mitotane) και η φθοριοουρακίλη (5-fluorouracil) είναι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι προκαλούν ονυχομάδηση ^[88].

Γυναίκα ηλικίας 72 ετών που διαγνώστηκε με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μαστού υπεβλήθη σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και ακολούθως σε χημειοθεραπεία με καπεσιταβίνη και πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (nab-paclitaxel). Λαμβάνοντας το συγκεκριμένο σχήμα, η ασθενής παρουσίασε ονυχομάδηση, όπως αναφέρουν σε μελέτη περίπτωσης οι Li και συν. Επίσης σύμφωνα με τους συγγραφείς μόνο πέντε ασθενείς με ονυχομάδηση που σχετίζεται με χημειοθεραπεία έχουν αναφερθεί στην αγγλική βιβλιογραφία ^[92].



Εικόνα 17 – Ονυχομάδηση ^[55]

A.4.1.5 ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΟΝΥΧΩΝ

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των ονύχων, μέσω της ελάττωσης της μιτωτικής δραστηριότητας των κερατινοκυττάρων της μήτρας των ονύχων. Ωστόσο, η μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των νυχιών δεν παρατηρείται από τους ασθενείς, για αυτό και δεν αναφέρεται συχνά στους θεράποντες ιατρούς ^[85, 91].

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν αναφερθεί περιστασιακά ότι προκαλούν μειωμένη ανάπτυξη των νυχιών είναι η αζαθειοπρίνη (azathioprine), η κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide) και η δαουνορουβικίνη (daunorubicin) ^[88].

A.4.1.6 ΕΥΘΡΥΠΤΟΤΗΤΑ ΝΥΧΙΩΝ

Η βλάβη των κερατινοκυττάρων της μήτρας των νυχιών από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία μιας λεπτότερης ονυχίας πλάκας από την κανονική, η οποία είναι και πιο εύθραυστη. Η αυξημένη ευθρυπτότητα των νυχιών είναι συχνή παρενέργεια της χημειοθεραπείας, με συχνότερα αναφερόμενους εμπλεκόμενους αντικαρκινικούς παράγοντες την μπλεομυκίνη, τη φθοριουρακίλη, την υδροξυκαρβαμίδη και την υδροξυουρία. ^[88].

Τα λεπτά και εύθρυπτα νύχια μπορεί με τη σειρά τους να εμφανίσουν ονυχόρρηξη (παρουσία έντονων επιμηκών αυλάκων στο ελεύθερο άκρο του ονύχου, με τάση για κεντρικότερη επέκταση στη ραχιαία επιφάνεια των νυχιών,

που φαίνονται σαν αμυγές) και ονυχόσχαση (επιμήκης διαχωρισμός της ονυχαίας πλάκας κατά πέταλα) [55, 85, 91].

Όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια των εύθρυπτων νυχιών, έχει προταθεί ότι προκαλείται από την υποκείμενη φτωχή μεταβολική και θρεπτική κατάσταση των ασθενών με νεοπλάσματα προχωρημένων σταδίων. Ωστόσο, αυτή η θεωρία δεν έχει επίσημα αποδειχθεί [88].



Εικόνα 18 - (C) Ονυχόσχαση, (D) Ονυχόρρηξη [55]

A.4.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΟΙΤΗΣ ΤΟΥ ΟΝΥΧΟΣ

A.4.2.1 ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ

Ονυχόλυση είναι ο διαχωρισμός της ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του όνυχος, με αποτέλεσμα την αποκόλλησή της, δίνοντας χαρακτηριστικό λευκωπό χρώμα στην προσβεβλημένη περιοχή [6].

Η φαρμακοεπαγόμενη ονυχόλυση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της βλάβης του επιθηλίου της κοίτης του όνυχου με συνοδή επιδερμολύση και την απορρέουσα αποκόλληση της ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του όνυχου [55]. Η ονυχόλυση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα με καπεσιταβίνη, (capecitabine), ετοποσίδη (etoposide), μιτοξαντρόνη (mitoxantrone), δοξορουβικίνη (doxorubicin). Η επίπτωση αυτής της αλλοίωσης αυξάνεται με την υψηλότερη συχνότητα και την παρατεταμένη έκθεση του ασθενούς στις χημειοθεραπείες [88]. Στην περίπτωση της φθοριοουρακίλης, το φαινόμενο ονομάζεται φωτο-ονυχόλυση, μια σπάνια μορφή φωτοτοξικής αντίδρασης, που λαμβάνει χώρα μετά την χορήγηση του φαρμάκου και την έκθεση του ασθενή στην υπεριώδη ακτινοβολία [93]. Για την πρόληψή της έχει προταθεί η χρήση σκουρόχρωμου βερνικιού νυχιών [55].

Ενίοτε, η ονυχόλυση μπορεί να παρουσιαστεί λόγω της πλήρους καταστροφής του επιθηλίου της κοίτης και του σχηματισμού αιμορραγικών φυσαλίδων, που προκαλούν αυξημένη πίεση κάτω από την ονυχαία πλάκα και επώδυνο διαχωρισμό της από την κοίτη του όνυχος. Η αιμορραγική ονυχόλυση είναι χαρακτηριστικό των τοξικών επιδράσεων στα νύχια που προκαλούνται από ταξάνες και είναι πιο συχνή με τη δοσεταξέλη παρά με την πακλιταξέλη ^[55]. Συγκεκριμένα, η δοσεταξέλη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αιμορραγική ονυχόλυση των νυχιών σε ποσοστό έως και 41% των ασθενών ^[94]. Η Ixabepilone έχει επίσης αναφερθεί ότι οδηγεί σε αυτή τη μορφή απώλειας των νυχιών ^[8].

Πιθανές εξηγήσεις για την αιμορραγική ονυχόλυση, επαγόμενη από ταξάνες είναι η αντιαγγειογενετική δράση των ταξανών, η άμεση βλάβη της κοίτης του νυχιού ή βλάβη στα περιφερικά νεύρα από τον κυτταροτοξικό παράγοντα ^[55]. Η σοβαρότητα της βλάβης σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και μπορεί να βελτιωθεί με τη μείωση της δοσολογίας. Συχνά υποχωρεί αυθόρμητα μετά διακοπή της ταξάνης, αλλά η επούλωση μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες ^[55, 90].

Πρόσφατα, ο Schepisi et al. ανέπτυξαν την υπόθεση ότι η ονυχόλυση που επάγεται από την πακλιταξέλη μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου. Πράγματι, ονυχόλυση εμφανίζεται συχνότερα με γρήγορη έγχυση του φαρμάκου (1 ώρα) συγκριτικά με την πιο παρατεταμένη χορήγησή του, πιθανώς λόγω της αυξημένης συστημικής έκθεσης στον διαλύτη της πακλιταξέλης (Cremophor L). Αυτό μπορεί να εξηγήσει, εν μέρει, την υψηλότερη επίπτωση ονυχόλυσης στους ασθενείς που λαμβάνουν σχήματα με εβδομαδιαία πακλιταξέλη (ωριαία χορήγηση), συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν σχήματα με πακλιταξέλη κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 3 ώρες) ^[94].

Η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (nab – paclitaxel) είναι ένα νεότερο φάρμακο, που δεν χρειάζεται διαλύτη. Έτσι, εφόσον στερείται του Cremophor L, η χορήγησή του συνεπάγεται λιγότερες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών στα νύχια. Συγκεκριμένα, η ονυχόλυση έχει αναφερθεί σποραδικά σε περιστατικά που λαμβάνουν nab-paclitaxel, ενώ συνολικά η επίπτωση των παρενεργειών

(όλων των σταδίων) στα νύχια είναι σημαντικά μικρότερη με την χορήγηση nab-paclitaxel, συγκριτικά με την πακλιταξέλη ή την δοσεταξέλη (19,4%) [94].

Λόγω του ότι η ονυχόλυση σχετιζόμενη με ταξάνες εκτός από αισθητικό πρόβλημα μπορεί να είναι και λειτουργικό, καθώς είναι επώδυνη και ενδεχομένως να επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή, προτείνεται η χρήση προστατευτικών ψυχρών γαντιών/καλτσών (σε θερμοκρασία -30°C). Επιπλέον, μπορεί να κριθεί αναγκαία η αφαίρεση της ονυχιάς πλάκας (μερικώς ή πλήρως), ειδικά σε περιπτώσεις με σοβαρές και επώδυνες αλλοιώσεις ή όταν συνοδεύεται από μεγάλο αιμάτωμα ή υπονύχιο απόστημα [94].

Συνήθως, η ονυχόλυση υποστρέφει μετά την διακοπή της θεραπείας αλλά αυτό συμβαίνει με πολύ αργό ρυθμό. Η χρόνια ονυχόλυση μπορεί να οδηγήσει σε κερατινοποίηση του επιθηλίου της κοίτης του όνυχος και συνοδή υπονύχια υπερκεράτωση, κάνοντας το πρόβλημα μόνιμο [94].

A.4.2.2 ΛΕΥΚΟΠΑΘΕΙΑ

Ο όρος λευκοπάθεια περιγράφει το λευκό χρωματισμό του όνυχα που προκύπτει από παθολογικές αλλαγές (όπως διαταραχή της αιμάτωσης) στην κοίτη του όνυχα. Η επαγόμενη από φάρμακα λευκοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί με διαφορετικές κλινικές εικόνες, όπως τις γραμμές Muehrcke, τα σουραιμικά νύχια, (νύχια "μισό και μισό", nails half and half, νύχια του Lindsay) και τα νύχια του Terry [55].

Οι γραμμές του Muehrcke παρουσιάζονται συχνότερα σαν δύο λευκές ταινιοειδείς γραμμές παράλληλες προς τον μηνίσκο, μεταξύ των οποίων (αλλά και του μηνίσκου) παρεμβάλλονται ταινιοειδείς γραμμές ρόδινου χρώματος. Παρουσιάζονται κυρίως στο δεύτερο, τρίτο και τέταρτο δάχτυλο, ενώ εξαφανίζονται όταν ασκείται πίεση στο άκρο. Η παθογένεια της διαταραχής αυτής παραμένει ασαφής. Μια θεωρία προτείνει ότι πιθανώς να οφείλεται σε οίδημα της κοίτης του όνυχος, το οποίο πιέζει τα υποκείμενα αγγεία [6]. Αυτές οι λευκωπές ταινιοειδείς γραμμές είναι ασυμπτωματικές και αποτελούν τη συνηθέστερη, από τις λευκοπάθειες, παρενέργεια των χημειοθεραπειών [25].



Εικόνα 19 - Γραμμές Muehrcke ^[95]

Οι Chang και συν. σε κλινική μελέτη περίπτωσης αναφέρουν γυναίκα ασθενή ηλικίας 36 ετών, με καρκίνο μαστού, η οποία υπεβλήθη σε χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και φθοριοουρακίλη και παρουσίασε γραμμές Muehrcke στα νύχια μετά τον πέμπτο κύκλο χημειοθεραπείας ^[96].

Τα ουραιμικά νύχια είναι αλλοίωση στην οποία το νύχι παρουσιάζεται με λευκό χρώμα στο εγγύς τμήμα του, το οποίο καλύπτει και τον μηνίσκο, και φυσιολογικό ή καφέ χρώμα στο περιφερικότερο τμήμα του, με σαφή οριοθέτηση μεταξύ των δύο τμημάτων. Η διαταραχή αυτή εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, υποβληθέντες σε αιμοδιάλυση ή μεταμόσχευση νεφρού, ωστόσο έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς που έλαβαν αντινεοπλασματική αγωγή ^[6, 55]. Συνηθέστερα, παρατηρούνται σε ασθενείς που έλαβαν το σχήμα CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, υδροξυδαουνορουβικίνη, ονκοβίνη, πρεδνιζόνη) ^[83]. Οι Afsar και συν. περιέγραψαν την περίπτωση ενός επτάχρονου κοριτσιού που εμφάνισε νύχια μισά-μισά στα δάχτυλα των χεριών της, ένα μήνα μετά την θεραπεία με τροποποιημένο σχήμα Βερολίνου-Φρανκφούρτης-Μίνστερ (BFM), ακολουθούμενο από θεραπεία συντήρησης με μεθοτρεξάτη από του στόματος και 6-μερκαπτοπουρίνη για προ-B οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων της εν λόγω ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων και των εξετάσεων νεφρικής λειτουργίας, ήταν εντός φυσιολογικών τιμών ^[97].

Τα νύχια του Terry είναι ένας ακόμη τύπος λευκοπάθειας των νυχιών. Χαρακτηρίζεται από αδιαφανή λευκονυχία δίκην «θαμβής υάλου» ολόκληρης της ονυχαίας πλάκας –συμπεριλαμβανομένου του μηνίσκου- εκτός από μια στενή λωρίδα 1-2 χιλιοστών ρόδινου ή καφέ χρώματος στο ελεύθερο άκρο του

όνυχος. Η αλλοίωση θεωρείται ότι οφείλεται σε μειωμένη αγγείωση και ελαττωμένη κυκλοφορία αίματος στο νύχι, λόγω υπερτροφίας του συνδετικού ιστού στην κοίτη του όνυχος και συνηθέστερα παρουσιάζεται στα πλαίσια ηπατικής ανεπάρκειας, κίρρωσης, καρδιακής ανεπάρκειας και υποσιτισμού [6]. Ενώ τα νύχια του Terry περιγράφονται στην βιβλιογραφία σαν παρενέργεια των αντικαρκινικών θεραπειών, δεν υπάρχουν μελέτες περίπτωσης που να τα σχετίζουν με συγκεκριμένη αντινεοπλασματική αγωγή [25].

Οι γραμμές Muehrcke, τα νύχια μισά μισά και τα νύχια του Terry δεν απαιτούν θεραπεία και εξαφανίζονται μετά τη διακοπή της θεραπείας [55].

A.4.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΓΥΣ ΟΝΥΧΑΙΑ ΠΤΥΧΗ

A.4.3.1 ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ

Η παρωνυχία είναι μια φλεγμονώδης αντίδραση που εντοπίζεται στις εγγύς ή/και πλάγιες πτυχές των ονύχων. Εμφανίζεται πιο συχνά στα δάχτυλα των χεριών, συγκριτικά με τα δάκτυλα των ποδιών και μπορεί να προσβάλλει όλα τα δάκτυλα, όμως αυτά που είναι συχνότερα εμπλεκόμενα είναι ο δείκτης και ο μέσος . [98, 99]

Υπάρχουν δύο τύποι παρωνυχίας, η οξεία και η χρόνια. Στην οξεία παρωνυχία παρατηρείται γρήγορη εμφάνιση και σύντομη διάρκεια της φλεγμονής, ενώ αντίθετα στην χρόνια, υπάρχει αργή εξέλιξη, μεγάλη διάρκεια (αρκετές εβδομάδες) και συχνές υποτροπές [99].

Στην οξεία παρωνυχία οι προσβληθείσες περιοχές παρουσιάζονται επώδυνες, ερυθματώδεις και οιδηματώδεις. Ενίοτε, το οίδημα είναι τόσο έντονο ώστε αποκολλάται η ονυχαία πτυχή από το σώμα του όνυχα, ενώ σε πιο σοβαρές περιπτώσεις συνοδεύεται και από την παρουσία πυώδους συλλογής. Αν δεν αντιμετωπιστεί, η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στο επωνύχιο, οπότε καλείται επωνυχία [99].

Το πρώτο βήμα στην ανάπτυξη της χρόνιας παρωνυχίας είναι το μηχανικό ή χημικό τραύμα, που προκαλεί βλάβη του επωνυχίου. Έτσι, ο επιδερμικός φραγμός της εγγύς ονυχαίας πτυχής καταστρέφεται και η περιοχή ξαφνικά εκτίθεται σε μια ποικιλία περιβαλλοντικών κινδύνων. Διάφοροι ερεθιστικοί και αλλεργιογόνοι παράγοντες μπορούν στη συνέχεια να προκαλέσουν φλεγμονώδη

αντίδραση των ονυχαίων πτυχών, οι οποίες εμφανίζονται ερυθματώδεις και πεπαχυσμένες, αλλά και της μήτρας των νυχιών, αναστέλλοντας την κανονική ανάπτυξή τους ^[6]. Συνήθως η φλεγμονή των ονυχαίων πτυχών επηρεάζει το πλευρικό τμήμα της μήτρας, οδηγώντας στην παραμόρφωση της ονυχαίας πλάκας σύστοιχα ^[99].



Εικόνα 20 – Παρωνυχία ^[100]

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν παρωνυχία η οποία επηρεάζει ένα ή περισσότερα νύχια. Οι ονυχαίες πτυχές γίνονται ερυθματώδεις και επώδυνες εντός 1 έως 3 μηνών από την έναρξη της χημειοθεραπείας, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και απώλεια της ονυχαίας πλάκας. Η παθογένεια είναι ασαφής, αλλά πιθανώς κάποια τοξική επίδραση του αντινεοπλασματικού φαρμάκου στα επιθήλια των νυχιών ή μια πυογόνος μόλυνση (από *Staphylococcus aureus* ή *Candida spp.*) μπορεί να είναι υπεύθυνη για την κλινική εικόνα ^[86].

Η παρωνυχία έχει αναφερθεί σποραδικά σε ασθενείς που έλαβαν καπεσιταβίνη, (capecitabine), μεθοτρεξάτη (methotrexate) ή δοξορουβικίνη (doxorubicin), αλλά συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν ταξάνες και αναστολείς EGFR ^[88].

Η παρωνυχία συνήθως υποστρέφει σταδιακά μετά τη διακοπή της θεραπείας και συχνά ακολουθείται από την εμφάνιση ονυχομάδησης ^[84]. Εάν είναι επώδυνη, μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών, όπως η κλοβεταζόλη, σε συνδυασμό με αντισηπτικά διαλύματα. Επιπλέον, ευεργετικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί με τις από του στόματος χορηγούμενες τετρακυκλίνες και τη χρήση τοπικής αδαπαλένης σε πολλές μελέτες περιπτώσεων ασθενών άσηπτη παρωνυχία ^[55].

Σε περίπτωση πυογόνου λοίμωξης συστήνονται εμβαπτύνσεις των προσβεβλημένων ονύχων σε αντισηπτικό διάλυμα (χλωρεξιδίνη, ιώδιο πολυβιδόνης) σε καθημερινή βάση και λήψη επιχρίσματος για βακτηριακή καλλιέργεια, ώστε να ταυτοποιηθεί ο παθογόνος παράγοντας και να δοθεί η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή ^[55].

A.4.3.2 ΠΥΟΓΟΝΟ ΚΟΚΚΙΩΜΑ

Το πυογόνο κοκκίωμα είναι ένας καλόηθες αιμαγγείωμα, που εντοπίζεται στην εγγύς ονυχαία πτυχή του όνυχος, αλλά και σπανιότερα στις πλάγιες ονυχαίες πτυχές. Παρουσιάζεται σαν μια ερυθρή οζώδης βλάβη, αποτελούμενη από κοκκιώδη ιστό, η οποία μεγαλώνει ταχέως τις πρώτες ημέρες, αλλά μετά από λίγο το μέγεθός της σταθεροποιείται. Η επιφάνειά της μπορεί να διαβρωθεί με νέκρωση της υπερκείμενης επιδερμίδας, ενώ συχνά παρουσιάζει αιμορραγίες, που ακολουθούνται από τη δημιουργία κρούστας ^[6].



Εικόνα 21 - Πυογόνο Κοκκίωμα ^[101]



Εικόνα 22 - Βλάβες προσομοιάζουσες πυογόνο κοκκίωμα μετά από θεραπεία με καπεσιταβίνη ^[102]

Η παθογένεια των πυογόνων κοκκιωμάτων είναι άγνωστη, αλλά μπορεί να οφείλεται στην ενεργοποίηση αγγειογενετικών παραγόντων από το εμπλεκόμενο φάρμακο [90].

Το πυογόνο κοκκίωμα (ή οι βλάβες που προσομοιάζουν πυογόνο κοκκίωμα – pyogenic granuloma-like lesions) μπορούν να παρουσιαστούν σε ένα ή περισσότερα δάκτυλα και όπως και στην παρωνυχία, έχουν αναφερθεί σποραδικά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη (capecitabine), μεθοτρεξάτη (methotrexate) ή δοξορουβικίνη (doxorubicin) [88].

Η αντιμετώπιση των εν λόγω βλαβών μπορεί να γίνει με τοπικά στεροειδή, εβδομαδιαία εφαρμογή διαλύματος νιτρικού αργύρου 10%, ηλεκτροκαυτηρίαση, εξάχνωση με laser (παλμικό-χρωστικής) ή χειρουργική εξαίρεση [55].

A.4.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

A.4.4.1 ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΕΙΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΝΥΧΙΑ ΑΙΜΑΤΩΜΑΤΑ

Οι σχισμοειδείς αιμορραγίες και τα υπονύχια αιματώματα προκαλούνται από βλάβη των αγγείων των νυχιών ή διαταραχή της αιμάτωσης της κοίτης του όνυχος [55].

Οι σχισμοειδείς αιμορραγίες είναι ασυμπτωματικές, λεπτές, επιμήκεις, μαύρες-ερυθρές γραμμές, μήκους 1-3 χιλιοστών κάτω από την ονυχαία πλάκα. Επάγονται, πιθανώς, από εξαγγείωση αίματος από τα τριχοειδή αγγεία της κοίτης του όνυχος, τα οποία προσανατολίζονται επιμήκως αυτής, γεγονός που εξηγεί και το γραμμοειδές μοτίβο των αιμορραγιών [6].

Τα υπονύχια αιματώματα εμφανίζονται ως ένας ερυθρός έως μαύρος αποχρωματισμός της ονυχαίας πλάκας λόγω της παγίδευσης αίματος στο σημείο σύνδεσης της ονυχαίας πλάκας και της κοίτης του όνυχα. Συχνά είναι επώδυνα λόγω αδυναμίας παροχέτευσης του αίματος, το οποίο ασκεί πίεση στην μήτρα του όνυχος. Με την πάροδο του χρόνου, το υπονύχιο αιμάτωμα μετακινείται αργά προς το ελεύθερο άκρο του όνυχος, με την ανάπτυξη της ονυχαίας πλάκας [90, 91].

Οι κύριοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη σχισμοειδών αιμορραγιών και υπονύχιων αιματωμάτων είναι οι ταξάνες και κυρίως η δοσεταξέλη λόγω της θρομβοπενίας που επάγουν ή αγγειακών ανωμαλιών που προκαλούν εξαγγείωση αίματος ^[91]. Υπονύχια αιματώματα όμως έχουν αναφερθεί και με την χρήση δοξορουβικίνης ^[88]. Τόσο οι σχισμοειδείς αιμορραγίες, όσο και τα υπονύχια αιματώματα εξαρτώνται από τη δόση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα και υποστρέφουν με αργό ρυθμό μετά τη διακοπή του φαρμάκου ^[90]. Σε ασθενείς με επώδυνο υπονύχιο αιμάτωμα διενεργείται διάτρηση του όνυχος με στυλεό καυτηριασμού μιας χρήσης και άσκηση πίεσης για άμεση παροχέτευση του συσσωρευθέντος αίματος. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, όπου το υπονύχιο αιμάτωμα καταλαμβάνει πάνω από το μισό της επιφάνειας του νυχιού, ενδεχομένως να χρειαστεί μερική ή πλήρης χειρουργική αφαίρεση της ονυχαίας πλάκας ^[103].

A.5. ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η χρήση της χημειοθεραπείας για τη θεραπεία κακοήθων νόσων μπορεί να είναι τοπική ή συστηματική και επηρεάζει όχι μόνο τα κακοήθη, αλλά και τα φυσιολογικά κύτταρα. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες παρεμβαίνουν στην κυτταρική διαίρεση μέσω διαφόρων μηχανισμών δράσης: αναστέλλουν τη μίτωση, στοχεύουν σε ένζυμα ορμόνες και πηγές θρεπτικών ουσιών των για να αποσταθεροποιήσουν την ανάπτυξή της, παρεμποδίζουν το σχηματισμό νέων αγγείων και την απόπτωση ^[83].

Οι ανωμαλίες των νυχιών αποτελούν παρενέργεια της συστηματικής χημειοθεραπείας και μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας, ειδικά όταν απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία. Οι ανωμαλίες των νυχιών έχουν παρατηρηθεί τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, και στα δύο φύλα εξίσου καθώς επίσης και μεταξύ ορισμένων εθνοτικών ομάδων ^[84].

Η κλινική παρουσίαση των αλλοιώσεων των νυχιών που προκαλούνται από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες εξαρτάται επίσης από τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της τοξικής βλάβης καθώς και το μέρος του όνυχα το οποίο προσβάλλει ^[104].

A.5.1 ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι αλκυλιούντες παράγοντες είναι μια κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων τα οποία προκαλούν αλκυλίωση του DNA των κυττάρων, παρεμποδίζοντας έτσι τον αναδιπλασιασμό του. Κυρίως, στην καθημερινή πρακτική, χρησιμοποιούνται η κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide) και η μελφαλάνη (Melphalan) ^[105].

Κυκλοφωσφαμίδη: Έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης και χρησιμοποιείται στη χρόνια λεμφική λευχαιμία και σε συνδυασμούς με άλλα χημειοθεραπευτικά, στα μη-Hodgkin λεμφώματα και στη νόσο του Hodgkin. Επίσης χορηγείται συνδυαστικά με άλλους παράγοντες για την αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού, του ενδομητρίου, μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα και σαρκωμάτων ^[106]. Οι αλλαγές που προκαλεί η χρήση κυκλοφωσφαμίδης στα νύχια είναι η διάχυτη μελανονυχία, οι επιμήκεις μελαγχρωματικές γραμμώσεις η ονυχόλυση, οι γραμμές Beau, οι γραμμές Muehrke και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παρωνυχίας καθώς και πάχυνση της κοίτης του όνυχα ^[55, 93, 107].

Μελφαλάνη: έχει κύρια θεραπευτική δράση στο πολλαπλούν μυέλωμα, μόνη ή σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη, βινκριστίνη ή κυκλοφωσφαμίδη. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί στον καρκίνο του μαστού και σε μερικά λεμφώματα των ωοθηκών. Η μελφαλάνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί στους όνυχες, επιμήκη μελανονυχία, εγκάρσια λευκονυχία, καθώς και γραμμές Beau ^[90, 106, 108].

A.5.2 ANTIMETABOLITEΣ

Οι αντιμεταβολίτες είναι παράγοντες με δομή παρόμοια με αυτή φυσιολογικών ουσιών του κυττάρου, μόνο που δεν είναι λειτουργικοί. Οι ουσίες αυτές ενσωματώνονται σε νεοσύνθετο υλικό πυρήνων ή ανταγωνίζονται σημαντικά ένζυμα, οδηγώντας έτσι στην αναστολή της αντιγραφής ή της επιδιόρθωσης του DNA. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η μεθοτρεξάτη (methotrexate) και η φθοριοουρακίλη (fluorouracil) ^[109].

Μεθοτρεξάτη (methotrexate): χρησιμοποιείται μόνη ή συνδυαστικά με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, σε καρκίνο του μαστού, επιδερμοειδείς καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, καρκίνο πνεύμονα, (ειδικά σε μικροκυτταρικό και

πλακώδη τύπο), επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος, όγκους εγκεφάλου, ραβδομυοσάρκωμα, μη Hodgkin λεμφώματα και λέμφωμα Burkitt. Ανωμαλίες των ονύχων που έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί με τη χρήση της μεθοτρεξάτης είναι η οξεία παρωνυχία, η ονυχομάδηση, η ονυχόλυση και ο μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης των νυχιών ^[88, 106].

5-Φθοριοουρακίλη (5-FU, Fluorouracil). Είναι ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο, που χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά θεραπεία αδενοκαρκινωμάτων παχέος εντέρου-ορθού, στομάχου, παγκρέατος, μαστού, ωοθηκών, νεοπλασμάτων κεφαλής –τραχήλου, ουροδόχου κύστεως και τραχήλου της μήτρας. Ένας αρκετά μεγάλος αριθμός τοξικότητας των νυχιών έχουν αποδοθεί στη θεραπεία με φθοριοουρακίλη, όπως οι γραμμές Beau, η παρωνυχία, η ονυχόλυση, τα ουραιμικά νύχια (Half and half, νύχια του Lindsay) και η ονυχομάδηση ^[88].

Καπεσιταβίνη (Capecitabine): χρησιμοποιείται σαν αντινεοπλασματική αγωγή για αντιμετώπιση καρκίνου παχέος εντέρου και στομάχου, αλλά και σε καρκίνο μαστού και λιγότερο συχνά παγκρέατος. Αλλοιώσεις των ονύχων που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι σχετίζονται με τη χρήση καπεσιταβίνης είναι η παρωνυχία, η ονυχόλυση, η ονυχομάδηση, η υπονύχια υπερκεράτωση και βλάβες που ομοιάζουν πυογόνα κοκκιώματα ^[109].

A.5.3 ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Τα κυτταροτοξικά αντιβιοτικά είναι προϊόντα που έχουν απομονωθεί από στελέχη του βακτηρίου στρεπτομύκητα. Οφείλουν την κυτταροτοξική τους δράση κυρίως στην ικανότητά τους να ενσωματώνονται με το DNA, παρεμποδίζοντας τη σύνθεση του DNA και RNA του κυττάρου. Κυριότεροι εκπρόσωποί τους είναι η μπλεομυκίνη και οι ανθρακυκλίνες ^[105].

Μπλεομυκίνη (Bleomycin): χορηγείται για νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου (γλώσσας, χειλέων στόματος, στοματικής κοιλότητας, φάρυγγα), μη Hodgkin λεμφώματα, νόσο Hodgkin, καρκίνωμα όρχεων, πέους, αιδοίου, καρκίνο πνεύμονα και οισοφάγου. Αλλοιώσεις των ονύχων που έχουν συνδεθεί με τη θεραπεία μπλεομυκίνης είναι κυρίως η ονυχόσχαση, οι γραμμές Beau, η

ονυχομάδηση και η ονυχόλυση η οποία συχνά καταλήγει σε απόπτωση των ονύχων [55, 91, 106].

Ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες εκτός του ότι παρεμβάλλονται στο DNA είναι επίσης ικανές να αναστέλλουν τα ένζυμα τοποϊσομεράσης προκαλώντας ανεπανόρθωτες ρήξεις στο υπερελικωμένο DNA αναστέλλοντας περαιτέρω τη σύνθεση DNA και RNA [105].

Δαουνουρubicίνη (daunorubicin): χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων μορφών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Είναι ένα από τα γνωστότερα και δραστικότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης του όνυχα, και εγκάρσια λευκονυχία είναι οι αλλοιώσεις των ονύχων που έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση της [88, 108].

Δοξορουβική (doxorubicin): χρησιμοποιείται σε οξεία λεμφοκυτταρική ή μυελογενή λευχαιμία, μη Hodgkin λεμφώματα, νόσο Hodgkin, καρκίνο μαστού και ωοθηκών, σαρκώματα μαλακών μορίων και οστών, νευροβλάστωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, καρκίνωμα θυρεοειδούς και ουροδόχου κύστεως. Η δοξορουβική εμπλέκεται στην εμφάνιση υπονύχιας αιμορραγίας, γραμμών Beau, ονυχόλυσης και απόπτωσης των ονύχων [6, 106].

A.5.4 ΜΙΤΩΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Αντινεοπλασματικά φάρμακα που εμποδίζουν τη διαδικασία σχηματισμού λειτουργικών μικροσωληνίσκων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ταξάνες (πακλιταξέλη, δοσεταξέλη), οι εποθιλόνες (ιξαβεπιλόνη), τα αλκαλοειδή της vinca (βινβλαστίνη, βινκριστίνη, βινδεσίνη, βινoreλβίνη) και η εστραμουστίνη [105].

Ταξάνες

Κύριοι εκπρόσωποι είναι η **πακλιταξέλη (Paclitaxel)** και η **δοσεταξέλη (Docetaxel)**. Είναι αντικαρκινικά φάρμακα φυτικής προέλευσης, από τις βελόνες του δέντρου *Taxus brevifolia* ή *baccatta*, αλλά πλέον παράγονται ημισυνθετικά. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι η προώθηση της συνένωσης των διμερών της τοβουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και η αναστολή του αποπολυμερισμού τους. Έτσι, παρεμποδίζεται η φυσιολογική αποδόμηση των μικροσωληνίσκων, διαδικασία αναγκαία για τη μιτωτική διαίρεση και τις λειτουργίες του κυττάρου. Χρησιμοποιούνται πρωτίστως στην αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού, του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του πνεύμονα και του σαρκόματος Kaposi. Επιπλέον, δευτερευόντως χρησιμοποιούνται στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, της κεφαλής και του τραχήλου, τις λευχαιμίες, και το κακόηθες μελάνωμα [88].

Οι ταξάνες είναι πιθανώς η πιο κοινή κατηγορία χημειοθεραπευτικών παραγόντων που εμπλέκονται στην πρόκληση τοξικότητας στους όνυχες. Οι περισσότερες αναφορές περιστατικών έχουν εμπλέξει τη δοσεταξέλη σε μια μεγάλη ποικιλία τοξικότητας των νυχιών. Πιο συγκεκριμένα, οι αλλαγές που συμβαίνουν στους όνυχες λόγω χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως έχει αναφερθεί σε μελέτες κυμαίνονται από 0% έως 44%, με τις περισσότερες να αναφέρονται στη δοσεταξέλη [96].

Οι επιδράσεις, τόσο της πακλιταξέλης, όσο και της δοσεταξέλης στους όνυχες είναι η ονυχοδυσχρωμία (πορτοκαλί χρωματισμός της ονυχίας πλάκας ή μελανονυχία), η αιμορραγική ονυχόλυση και η εμφάνιση γραμμών Beau. Επίσης, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία σχισμοειδείς αιμορραγίες και υπονύχια αιματώματα, με τα τελευταία να συνδέονται ενίοτε με παρωνυχία [106, 107].

Αλκαλοειδή της vinca (vinca alkaloids)

Υπάγονται και αυτά στην ομάδα των μιτωτικών αναστολέων και είναι μεταξύ των πρώτων κυτταροτοξικών φαρμάκων που ανακαλύφθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών νόσων. Αποτελούν παράγωγα των φυτών του γένους *vinca* και εμποδίζουν την μιτωτική διαίρεση των κυττάρων μέσω της σύνδεσής τους με την πρωτεΐνη τουβουλίνη των

μικροσωληναρίων και την αναχαίτιση του πολυμερισμού της, οδηγώντας στην καταστροφή της μιτωτικής ατράκτου. Από όλα τα αλκαλοειδή της βίνκα που υπάρχουν στη φύση, μόνον η βινκριστίνη (vincristine) και η βινμπλαστίνη (vinblastine) χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ^[105].

Βινκριστίνη (vincristine): χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία οξείας λευχαιμίας, νόσο του Hodgkin, μη Hodgkin λεμφώματα, σαρκώματα μαλακών μορίων, ρετινοβλάστωμα, νευροβλάστωμα, όγκος Wilms, σάρκωμα Ewing, καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του εγκεφάλου. Στη βιβλιογραφία η βινκριστίνη έχει αναφερθεί ότι δημιουργεί διαταραχές χρώματος της ονυχιαίας πλάκας όπως, λευκονυχία, γραμμές Beau και γραμμές Mee ^[108].

A.6 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Αλλοιώσεις των ονύχων έχουν αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις συνδυαστικής χορήγησης χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Στην περίπτωση αυτή είναι δύσκολο να απομονωθεί ο αιτιολογικός παράγοντας ^[90].

Οι Chapman και Cohen όπως αναφέρει ο Gilbar και συν. περιέγραψαν εγκάρσια λευκονυχία σε ασθενείς που ελάμβαναν τους ακόλουθους συνδυασμούς: φλουνταραμίνη (fludarabine), μιτοξανδρόνη (mitozantrone) και δεξαμεθαζόνη (dexamethasone), ιδαρουβικίνη (idarubicin) και κυταραβίνη (cytarabine), καθώς και βουσουλφάνη (busulfan), κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide) και θειοτέπα (thiotepa) ^[88].

Εγκάρσια μελανονυχία και λευκονυχία έχουν αναφερθεί σε ασθενή που είχε υποβληθεί σε θεραπεία με πρωτόκολλο θεραπείας που αποτελείτο από, δοξορουβικίνη (doxorubicin), βινκριστίνη (vincristine), ετοποσίδη (etoposide) και πρεδνιζολόνη (prednisolone) για τη νόσο του Hodgkin ^[110].

Χημειοθεραπεία VAD (βινκριστίνη, αδριαμικίνη γνωστή και ως δοξορουβικίνη, και δεξαμεθαζόνη) που χορηγήθηκε σε άνδρα ασθενή 52 ετών που διαγνώστηκε με πολλαπλό μυέλωμα σταδίου III, συσχετίστηκε με την εμφάνιση γραμμών Beau, γραμμών του Muehrcke και εγκάρσιας μελανονυχίας ^[111].

Ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία λεμφώματος μη Hodgkin καθώς και για τη θεραπεία άλλων τύπων καρκίνου και περιλαμβάνει τα φάρμακα κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide), υδροχλωρική δοξορουβικίνη ή υδροξυδαουνορουβικίνη (hydroxydaunomycin), θειική βινκριστίνη (vincristine sulfate/oncovin) και πρεδνιζόνη (prednisone) γνωστό και ως CHOP χρησιμοποιήθηκε από τον Reddy και συν. σε 150 ασθενείς καρκίνου ^[84]. Το 42,85% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το σχήμα CHOP παρουσίασαν νύχια μισά - μισά και ονυχόλυση ^[84].

A.7 ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι νεότερες θεραπείες του καρκίνου ενέχουν όλο και περισσότερο τη χρήση ειδικών φαρμάκων που αναστέλλουν τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην καρκινική διαδικασία. Έτσι, η θεραπεία γίνεται από τη μία περισσότερο στοχευμένη και από την άλλη λιγότερο τοξική. Ωστόσο, αν και οι στοχευμένοι παράγοντες δεν σχετίζονται με τις τοξικότητες που διέπουν τα κλασσικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα δερματικών αντιδράσεων και άλλες ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την πλειοψηφία των ασθενών ^[112].

Τα φάρμακα στοχευμένης θεραπείας μπορούν να ταξινομηθούν, ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης, τους σε τρεις μεγάλες κατηγορίες. Πρώτον, τα μικρά μόρια που έχουν την δυνατότητα να εισέρχονται στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων και να αναχαιτίζουν τη λειτουργία τους, στοχεύοντας βασικές δομές τους (αναστολείς κινασών). Δεύτερον, τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία στοχεύουν υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου. Τέλος, υπάρχουν τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα που δρουν παρεμποδίζοντας τη δημιουργία αιμοφόρων αγγείων, στερώντας έτσι τα καρκινικά κύτταρα από οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, γεγονός που οδηγεί τελικά στο θάνατό τους ^[113].

Οι αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία νεοπλασμάτων του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, της κεφαλής-τραχήλου και του παγκρέατος και μπορούν να χωριστούν σε δυο επιμέρους κατηγορίες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, που προσδένονται

στο εξωκυττάριο τμήμα του EGFR, εμποδίζοντας την πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα στον δικό του υποδοχέα, αναστέλλοντας έτσι την κυτταρική διαίρεση (cetuximab/Erbitux, panitumumab/Vectibix, pertuzumab/Perjeta, matuzumab, nimotuzumab). Δεύτερον, τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης, οι οποίοι μετά την πρόσδεσή τους στο πεδίο (domain) κινάσης τυροσίνης του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, αναχαιτίζουν την δραστηριότητα του EGFR (erlotinib/Tarceva, gefitinib/Iressa, lapatinib, vandetanib, canertinib) ^[113].

Οι ονυχίες που προκαλούνται από αντικαρκινική θεραπεία ταξινομούνται χρησιμοποιώντας το σύστημα κατά CTCAE, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται οι εξής αλλοιώσεις: η παρωνυχία, η λοίμωξη όνυχος, η ονυχόλυση/απώλεια όνυχος, η ονυχοδυσχρωμία και η παρουσία αυλακώσεων στους όνυχες, με κλίμακα αξιολόγησης (grading) 1-5 ^[114]. Ωστόσο, αυτή η ταξινόμηση φαίνεται ανεπαρκής για να καταγράψει ολόκληρο το φάσμα των αλλοιώσεων των νυχιών που συνδέονται με νεότερα αντικαρκινικά φάρμακα, την συμπτωματολογία και τις συνέπειες που έχουν οι αλλοιώσεις αυτές στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Με την αυξανόμενη χρήση νεότερων στοχευμένων θεραπειών για την αντιμετώπιση πολλών συμπαγών όγκων, άρχισε να διαφαίνεται εντονότερα η ανάγκη για τη δημιουργία μιας καλύτερης κλίμακας αξιολόγησης της τοξικότητάς τους. Οι Βασικός στόχος είναι η βελτίωση της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών τους στα πλαίσια της κλινικής έρευνας, με απώτερο σκοπό τη σωστή διαχείριση αυτών και την προσαρμογή της δοσολογίας των παραγόντων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ^[112]. Το 2010 το MAASC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) εισήγαγε μια νέα κλίμακα για τον εντοπισμό και την αναφορά τοξικότητας σχετιζόμενης με αναστολείς EGFR με μεγαλύτερη ειδικότητα, ευαισθησία και εύρος από τις ισχύουσες κλίμακες, την MESTT (MASCC EGFR Inhibitor Skin Toxicity Tool). Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της τοξικότητας είναι η ίδια με αυτή του CTCAE (από 1-5), αλλά αναφορικά με τις αλλοιώσεις των ονύχων, αυτές κατατάσσονται ανάλογα με το ανατομικό τμήμα της ονυχιάς μονάδας που προσβάλλεται, ήτοι αλλαγές της ονυχιάς πλάκας, των ονυχαίων πτυχών και των άκρων των δακτύλων ^[112, 115].

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν EGFR κινδυνεύουν να αναπτύξουν αλλαγές στους όνυχες οι οποίες εμφανίζονται συνήθως μετά από έναν ή περισσότερους μήνες έκθεσης στο φάρμακο ^[112].

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι η παρωνυχία (η οποία μπορεί να επιπλεχθεί με επιμόλυνση από βακτήρια -κυρίως χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο- ή μύκητες) και τα πυογόνα κοκκιώματα ^[112]. Η παρωνυχία που σχετίζεται με τους EGFR αναστολείς επηρεάζει συνήθως τους αντίχειρες και τα μεγάλα δάκτυλα των ποδιών και χαρακτηρίζεται από υπερευαισθησία, αιμορραγία και άλγος εντοπισμένο στις εγγύς και πλάγιες ονυχαίες πτυχές ^[25, 88]. Παρόμοιες αλλοιώσεις των ονύχων, όμως, μπορούν να εκδηλωθούν και μετά από θεραπεία με αναστολείς των mTOR (everolimus, temsirolimus), MEK (trametinib, cobimetinib, selumetinib) και BRAF (βεμουραφενίμπη/vemurafenib) ^[88, 106, 112].

Σχισμοειδείς αιμορραγίες παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν σοραφενίμπη/sorafenib (60%), σουνιτινίμπη/sunitinib (30%) και άλλους αντιαγγειογενετικούς αναστολείς του VEGF. Η στόχευση των υποδοχέων VEGF μπορεί να είναι και η άμεση αιτία πρόκλησης σχισμοειδών αιμορραγιών, πιθανώς παρεμποδίζοντας κάποια φυσιολογική διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA, σχετιζόμενη με τα τριχοειδή της κοίτης του όνυχος ^[112, 116].

Η ονυχόλυση, η αποκόλληση της ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του όνυχος, είναι μια γνωστή παρενέργεια επαγόμενη από ταξάνες. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί, σε μικρότερο βαθμό, περιστατικά ασθενών με ονυχόλυση που λάμβαναν παράγοντες στοχευμένης θεραπείας, όπως αναστολείς των EGFR, MEK και mTOR ^[112, 117].

Επιπλέον, οι αναστολείς των EGFR είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία επώδυνων γραμμοειδών διαβρώσεων ή/και ελκώνσεων τόσο στη ραχιαία όσο και στην παλαμιαία/πελματιαία επιφάνεια των άνω και κάτω άκρων και πιο συχνά στις ράγες των δακτύλων ^[112].

Μια άλλη ασυνήθιστη παρενέργεια των παραγόντων στοχευμένης θεραπείας είναι η ονυχοδυσχρωμία. Πιο συγκεκριμένα, η ιματινίμπη (imatinib/Glivec), ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης έχει ενοχοποιηθεί ότι προκαλεί εγκάρσια μελανονυχία, ενώ επίσης, έχει αναφερθεί ότι οι mTOR αναστολείς ενδεχομένως να ευθύνονται για ξανθονυχία (κίτρινος αποχρωματισμός της

ονυχιάς πλάκας) ^[112, 117]. Τέλος, η τραχυνυχία και η ευθρυπτότητα των ονύχων είναι εκδηλώσεις που απορρέουν από την προσβολή της μήτρας του όνυχος από στοχευμένα φάρμακα, όπως αναστολείς των EGFR, MEK, mTOR και BTK (ibrutinib) ^[112, 116].

A.8 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λίγες αλλοιώσεις στα νύχια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία ως αντινεοπλασματική αγωγή, σε σύγκριση με την πληθώρα των παρενεργειών στα νύχια που παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν κλασσική χημειοθεραπεία ή παράγοντες που στοχεύουν κινάσες. Η αντινεοπλασματική θεραπεία με Αναστολείς Σημείων Ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors) – anti-CTLA-4 (ipilimumab) και anti-PD1 (pembrolizumab και nivolumab) – αποτελεί επανάσταση στον τομέα της θεραπείας του καρκίνου. Πράγματι, από τότε που αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, αυτά τα φάρμακα έχουν αρχίσει πλέον να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία και σε άλλους τύπους νεοπλασμάτων, όπως ο καρκίνος του νεφρού, του πνεύμονα και της κεφαλής-τραχήλου, με καλά αποτελέσματα ^[116].

Οι Αναστολείς Σημείων Ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλούν ένα ευρύ φάσμα παρενεργειών που συνδέονται με τον μηχανισμό δράσης τους, δηλαδή τη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Κυρίως, παρουσιάζονται με αυτοάνοσες εκδηλώσεις, όπως: λεύκη, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ενδοκρινοπάθειες ή αρθραλγίες. Η παρουσία μη ειδικών εξανθημάτων είναι ανάμεσα στις πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρούνται με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ^[116].

Πολύ λίγες κλινικές αναφορές παρουσιάζουν ασθενείς με αλλοιώσεις ονύχων, στα πλαίσια θεραπείας με ανοσοθεραπεία. Η υπερμελάγχρωση της ονυχιάς πλάκας έχει αναφερθεί με την χορήγηση ιντερφερόνης. Με την αντινεοπλασματική θεραπεία με Αναστολείς Σημείων Ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος anti-CTLA-4 και anti-PD1, η συμμετοχή των ονύχων μπορεί να συμβεί σε συνδυασμό με ανοσολογικές δερματικές

εκδηλώσεις, όπως ληχεινοειδή ή ψωριασικά εξανθήματα ή με γυροειδή αλωπεκία ^[116].

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στα πλαίσια εκπόνησης αυτής της εργασίας και ως μια προσπάθεια επικύρωσης των δεδομένων της βιβλιογραφίας σχετικά με τις ονυχίες και τις συστηματικές κακοήθειες/αντικαρκινική αγωγή, διεξήγαγα την δική μου έρευνα ανάμεσα στους ασθενείς της Β' Ογκολογικής – Παθολογικής κλινικής του Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι».

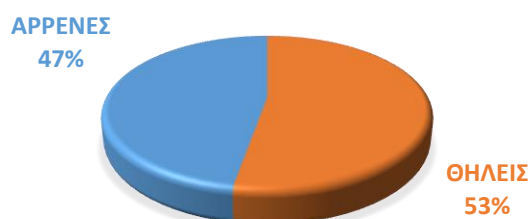
Στην έρευνα συμμετείχαν 314 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Β' Παθολογική – Ογκολογική κλινική του Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», στο χρονικό διάστημα από 01/03/2019 έως 02/09/2019 (έξι μήνες). Οι ασθενείς ήταν άνδρες και γυναίκες από 18 ετών και άνω, με ανοσοϊστολογικά τεκμηριωμένο κακοήγη συμπαγή όγκο, που χρήζει συστηματικής αντινεοπλασματικής αγωγής (μονοήμερη ή πολυήμερη, μονοθεραπεία ή συνδυαστικό σχήμα, με κλασσικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ανοσοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία). Απαραίτητο κριτήριο ένταξης στην έρευνα ήταν η εμφάνιση αλλοιώσεων στα νύχια των ασθενών μετά τη διάγνωση της κακοήθειας ή/και μετά την έναρξη χορήγησης συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν γνωστές ονυχίες από το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών, δερματικές παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις ονύχων (όπως ψωρίαση, ομαλός λειχήνας, κ.ά.) και η συνύπαρξη κάποιου υποκείμενου παθολογικού νοσήματος (καρδιαγγειακής, νεφρικής, ηπατικής αιτιολογίας) που θα μπορούσε να εμπλέκεται στην εμφάνιση ονυχίων.

B.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της φυσικής εξέτασης των 314 ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις στα νύχια μετά την διάγνωση της κακοήθειας /μετά την έναρξη αντικαρκινικής αγωγής σε 36 (11,46 %) εξ αυτών. Από αυτούς οι 19 ήταν θήλεις και οι 17 άρρενες. Η ηλικιακή ομάδα των ασθενών κυμάνθηκε από 40 έως 77 ετών, με μέση τιμή 60,8 χρόνια και τυπική απόκλιση (SD) 8,94. Η διάμεση τιμή του αριθμού των κύκλων της χημειοθεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς ήταν 5 (εύρος 1-15), ενώ η περίοδος επώασης από την έναρξη του χημειοθεραπευτικού παράγοντα και την εμφάνιση των ονυχαίων

αλλοιώσεων κυμαινόταν από 4 έως 7 εβδομάδες, με διάμεση τιμή 5,5 εβδομάδες.

Διάγραμμα 1- Ασθενείς με αλλοιώσεις ονύχων σχετιζόμενες με κακοήθεια ή αντικαρκινική αγωγή



Πίνακας 2 - Προφίλ ασθενών και άλλα χαρακτηριστικά

Παράμετροι	Ταξινόμηση	Αριθμός Ασθενών
Ηλικία	< 60 ετών	16
	≥ 60 ετών	20
Φύλο	Θήλεις	19
	Άρρενες	17
Ανατομική Περιοχή Κακοήθειας	Μαστός	13
	Πνεύμονας	8
	Προστάτης	5
	Ωοθήκες	5
	Γαστρεντερικός σωλήνας	2
	Κεφαλής-Τραχήλου	2
	Ουροδόχος κύστη	1
	Ενδομήτριο	1
Σχήμα που περιείχε	Ταξάνες	24
	Πλατίνες	10
	Άλλο	8
	Φθοριοουρακίλη	5
	EGFRi	5
	Ανθρακυκλίνες	3
	Κυκλοφωσφαμίδη	2

Από τις παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις των ονύχων, αυτή που παρατηρήθηκε ήταν η πληκτροδακτυλία σε 5 ασθενείς (13,88 %), με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη στους άντρες από ότι στις γυναίκες (4:1). Όλοι οι ασθενείς με πληκτροδακτυλία έπασχαν από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, με κυρίαρχο τύπο αυτό του αδενοκαρκινώματος σε 4 ασθενείς και τον πλακώδη τύπο σε έναν ασθενή. Στην πλειονότητά τους, τα περιστατικά με πληκτροδακτυλία αφορούσαν την ανατομική περιοχή των ονύχων των άνω άκρων, ενώ σε ένα περιστατικό παρατηρήθηκε προσβολή και των 20 νυχιών.



Πληκτροδακτυλία σε ασθενή με NSCLC



Ασθενής με πληκτροδακτυλία και γραμμές Beau

Εικόνα 23 - Πληκτροδακτυλία

Αναφορικά με τις αλλοιώσεις των ονύχων σχετιζόμενες με τη λήψη συστηματικής αντινεοπλασματικής αγωγής, η συνηθέστερη ονυχία ήταν η ονυχοδυσχρωμία. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μελανονυχία σε 13 εκ των ασθενών (36,11 %), με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς ήταν σχήμα που εμπεριείχε κυκλοφωσφαμίδη ή ταξάνη, ενώ παρατηρήθηκε μελανονυχία και σε ασθενείς μετά από θεραπεία με σχήμα με φθοριοουρακίλη και δοξορουμπικίνη. Αναλυτικότερα, οι συνηθέστεροι τύποι καρκίνου που σχετίζονταν με μελανονυχία ήταν καρκίνος του μαστού (συνδυαστική θεραπεία με επιρουμπικίνη και κυκλοφωσφαμίδη ή μονοθεραπεία με δοσεταξέλη), των ωοθηκών (σχήμα με καρβοπλατίνη – πακλιταξέλη) και του ευνουχοάντοχου προστάτη (δοσεταξέλη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη) και λιγότερο συχνά ο μεταστατικός μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα,

(σχήμα δοσεταξέλης – ραμουσιρουμάμπης, σε άντρα ασθενή που εμφάνισε εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη), ο καρκίνος γλώσσας (σε άντρα ασθενή που έλαβε σχήμα με σετουξιμάμπη, φθοριουρακίλη και σισπλατίνη) και ο μεταστατικός καρκίνου ουροδόχου κύστεως (σε άντρα ασθενή που λάμβανε salvage θεραπεία με μεθοτρεξάτη, βιμπλαστίνη, δοξορουμπικίνη και σισπλατίνη). Η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισε επιμήκη γραμμοειδή μελανονυχία των δακτύλων των άνω άκρων, ένας ασθενής εμφάνισε διάχυτη μελανονυχία πολλαπλών δακτύλων των άνω άκρων και μια ασθενής εμφάνισε γραμμοειδή μελανονυχία δακτύλων άνω και κάτω άκρων.



Εικόνα 24 - Μελανονυχία σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία

Η κύρια κατηγορία αντινεοπλασματικών παραγόντων, συνδεόμενη με αλλοιώσεις ονύχων είναι οι ταξάνες με την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια να είναι η ονυχόλυση, που παρουσιάστηκε σε 9 ασθενείς (25%). Ονυχόλυση παρατηρήθηκε κυρίως σε γυναίκες με adjuvant ή μεταστατικό καρκίνο του

μαστού (n=5) και των ωοθηκών (n=2) και σε 2 άντρες οι οποίοι έπασχαν από μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία (μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία) που εμπεριείχε ταξάνες (δοσεταξέλη ή πακλιταξέλη).



Εικόνα 25 - Ονυχόλυση επαγόμενη από ταξάνες

Επιπλέον, 6 ασθενείς (16,66%) παρουσίασαν παρωνυχία. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες και κυρίως αφορούσε τους όνυχες των άνω άκρων και λιγότερο συχνά των κάτω άκρων. Σε δύο περιπτώσεις η παρωνυχία συνοδευόταν από μικροβιακή επιμόλυνση. Πιο συγκεκριμένα, σε δύο γυναίκες ασθενείς παρατηρήθηκε επώδυνη παρωνυχία στους όνυχες των άνω άκρων με πυώδες έκκριμα, από το οποίο -με τη λήψη επιχρίσματος για βακτηριακή καλλιέργεια- απομονώθηκε χρυσίζοντας σταφυλόκοκκος. Το γεγονός ότι η επιμόλυνση παρουσιάστηκε σε γυναίκες ενδεχομένως να οφείλεται στο γεγονός της συχνότερης διαβροχής των χεριών των γυναικών λόγω οικιακών εργασιών ή/και λόγω πιο συστηματικής περιποίησης και μηχανικής καταστροφής του παρωνυχίου. Πιο συχνά εμπλεκόμενοι παράγοντες ήταν οι ταξάνες και οι αναστολείς EGFR. Αναλυτικότερα, παρωνυχία παρουσιάστηκε σε γυναίκα ασθενή που λάμβανε επικουρική χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη-τραστουζουμάμπη (Hercpetin®) για καρκίνωμα μαστού HER2-θετικό, σε γυναίκα ασθενή με καρκίνωμα ενδομητρίου, υπό θεραπεία με καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη, σε τρεις ασθενείς υπό θεραπεία με πανιτουμουμάμπη (Vectibix®) - FOLFOX/FOLFIRI, με

μεταστατικό καρκίνωμα παχέος εντέρου wild type (χωρίς μετάλλαξη στα γονίδια KRAS, NRAS) και σε ασθενή με μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR, υπό θεραπεία με αφατινίμπη (Giotrif®).



Εικόνα 26 - Παρωνυχία grade 1

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των ταξανών που παρουσιάστηκαν σε μικρότερη συχνότητα ήταν οι σχισμοειδείς αιμορραγίες και οι γραμμές του Beau. Σχισμοειδείς αιμορραγίες παρουσιάστηκαν στους όνυχες των άνω άκρων σε ασθενή με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής-τραχήλου που λάμβανε δοσεταξέλη, σε συνδυασμό με σισπλατίνη και φθοριοουρακίλη, ως εισαγωγική χημειοθεραπεία, καθώς και στους όνυχες των άνω και κάτω άκρων σε ασθενή με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνωμα προστάτη, υπό αγωγή με δοσεταξέλη και πρεδνιζολόνη.





Εικόνα 27 - Σχισμοειδείς αιμορραγίες στους όνυχες των άνω και κάτω άκρων σε ασθενή υπό αγωγή με δοσεταξέλη

Γραμμές Beau παρουσιάστηκαν σε άντρα ασθενή με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα στους όνυχες των κάτω άκρων, με συνοδή πληκτροδακτυλία. Ο ασθενής λάμβανε θεραπευτικό σχήμα με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη. Επιπλέον, γραμμές Beau παρατηρήθηκαν σε γυναίκα ασθενή με μεταστατικό καρκίνο μαστού, τελικού σταδίου, η οποία ήταν εκτός ογκολογικών χειρισμών και νοσηλευόταν για υποστηρικτική αγωγή. Η ασθενής παρουσίασε πολλαπλές γραμμές Beau, σε όλα τα νύχια των χεριών άμφω που έδιναν την εντύπωση επάλληλων ονύχων. Το τελευταίο θεραπευτικό σχήμα που έλαβε εμπεριείχε δοσεταξέλη.



Εικόνα 28 - Πολλαπλές γραμμές Beau που δίνουν την εντύπωση επάλληλων νυχιών σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνωμα μαστού

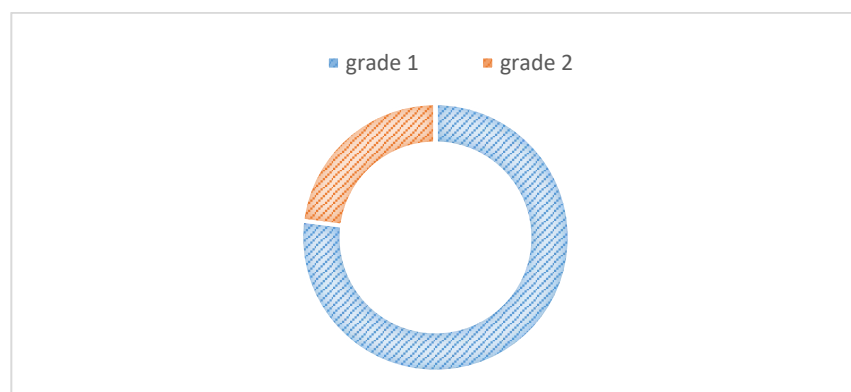
Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών υπό συστηματική αντινεοπλασματική αγωγή και ειδικά οι γυναίκες ασθενείς παραπονούνται για ευθρυπτότητα των ονύχων και ονυχόσχηση. Οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις ονύχων μπορούν να αποδοθούν τόσο στους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, όσο και στην υποκείμενη φτωχή μεταβολική και θρεπτική κατάσταση των ασθενών με νεοπλάσματα προχωρημένων σταδίων. Το ότι αναφέρθηκε κυρίως από θήλεις ασθενείς ενδεχομένως να έγκειται στο γεγονός ότι οι γυναίκες, συγκριτικά με τους άντρες, ανησυχούν περισσότερο και αναζητούν ευκολότερα ιατρική γνώμη όσον αφορά τυχόν δυσμορφίες στα νύχια τους, οι οποίες μπορεί να αποτελούν αισθητικό μειονέκτημα.

Πίνακας 3 - Αριθμός ασθενών που εμφάνισε ονυχίες συνδεόμενες με κακοήθεια/λήψη αντινεοπλασματικής αγωγής

Αλλοιώσεις Ονύχων	Αριθμός Ασθενών (%)
Πληκτροδακτυλία	5 (13.88)
Ονυχοδυσχρωμία	13 (36.11)
Ονυχόλυση	9 (25)
Παρωνυχία	6 (16.66)
Γραμμές Beau	2 (5.55)
Σχισμοειδείς αιμορραγίες	2 (5.55)

Οι αλλοιώσεις ονύχων ταξινομήθηκαν χρησιμοποιώντας το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI), CTCAE v5.0.

Διάγραμμα 2 - Ταξινόμηση των ονυχίων κατά CTCAE



Οι περισσότερες ονυχίες συνδεόμενες με αντινεοπλασματική αγωγή, όπως η ονυχοδυσχρωμία, οι γραμμές Beau και οι σχισμοειδείς αιμορραγίες ήταν ασυμπτωματικές αλλοιώσεις, που συνιστούσαν απλές κλινικές παρατηρήσεις από τον θεράποντα ιατρό. Ως εκ τούτου, ήταν εξ' ορισμού grade 1.

Η πλειονότητα των παρωνυχιών ήταν grade 1 και παρουσιάστηκε με οίδημα και ερυθρότητα των ονυχαίων πτυχών. Σε δύο μόνο περιπτώσεις, σε ασθενείς που έλαβαν σχήμα που εμπεριείχε ταξάνη, η παρωνυχία ήταν επώδυνη και συνυπήρχε πυώδες έκκριμα, οπότε –βάσει αντιβιογράμματος, μετά από θετική βακτηριακή καλλιέργεια- έλαβαν από του στόματος αντιμικροβιακή αγωγή (grade 2).

Τέλος, η πλειοψηφία των περιστατικών με ονυχόλυση ήταν grade 1, με ασυμπτωματική αποκόλληση της ονυχίας πλάκας από την κοίτη του όνυχος. Σε ένα μόνο περιστατικό, η ονυχόλυση ήταν επώδυνη, άρα grade 2 κατά CTCAE, διότι επιπλέχθηκε με δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (υπονύχια εκροή πυώδους υγρού).

Τα αποτελέσματα της ανωτέρω έρευνας φαίνεται να συμπίπτουν με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Οι πιο συχνά εμπλεκόμενοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες που σχετίζονται με αλλοιώσεις ονύχων είναι οι ταξάνες και κυρίως η δοσεταξέλη και οι αναστολείς EGFR. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι αλλοιώσεις των ονύχων ήταν ασυμπτωματικές και δεν έχρηζαν ιατρικής παρέμβασης και ως εκ τούτου δεν έγινε αναστολή κύκλου θεραπείας ή μείωση της δοσολογίας του εμπλεκόμενου παράγοντα.

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλές συστηματικές ασθένειες μπορούν να διαγνωστούν μέσω του δέρματος και των ονύχων, μεταξύ των οποίων και κακοήγη νοσήματα. Οι αλλοιώσεις ονύχων που σχετίζονται με συστηματικές κακοήθειες είναι σημαντικοί κλινικοί δείκτες που μπορεί να προηγηθούν, να εμφανιστούν ταυτόχρονα ή μετά τη διάγνωση ενός υποκείμενου νεοπλάσματος. Ορισμένα παρανεοπλασματικά σύνδρομα που αφορούν τα νύχια έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένες νεοπλασματικές διεργασίες, αποτελώντας έτσι ένα σημαντικό διαγνωστικό βοήθημα. Η αναγνώρισή τους επιτρέπει στον κλινικό γιατρό την έγκαιρη διάγνωση της υποκείμενης κακοήθειας και τη δημιουργία θεραπευτικού πλάνου, με αποτέλεσμα καλύτερη πρόγνωση για τον ασθενή.

Αλλοιώσεις ονύχων όμως, εκτός από τις κακοήθειες, μπορεί να προκαλέσουν και οι διάφοροι αντineοπλασματικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπισή τους. Η τοξικότητα των ονύχων είναι μια σχετικά ασυνήθιστη παρενέργεια που συνοδεύει έναν αριθμό αντικαρκινικών παραγόντων και συχνά δεν αναγνωρίζεται ή αποδίδεται σε άλλα αίτια. Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με τη δομή του όνυχος που επηρεάζεται και τη σοβαρότητα της προσβολής. Η ονυχία μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή/και να αποτελεί απλώς αισθητικό μειονέκτημα, ωστόσο, μπορεί να συνοδεύεται και από πιο σοβαρές επιπτώσεις, όπως άλγος και δυσφορία.

Πριν την έναρξη αντineοπλασματικής αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται από τους θεράποντες ιατρούς σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων στα νύχια και να εκπαιδεύονται για τις στρατηγικές πρόληψης που πρέπει να εφαρμόζονται. Οι ιατροί οφείλουν να δώσουν αναλυτικές οδηγίες για τη σωστή κοπή και περιποίηση των νυχιών και των περιονύχιων ιστών, την χρήση προστατευτικών γαντιών για την προφύλαξη των νυχιών από ερεθιστικούς παράγοντες (παρατεταμένη επαφή με νερό, απορρυπαντικά, τολουόλιο, φορμαλδεΰδη) και την αποφυγή επαναλαμβανόμενου τραύματος ή/και τριβής στα νύχια, από μανικιούρ, τεχνητά νύχια, ονυχοφαγία, ονυχοτιλλομανία.

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει επίσημο πρωτόκολλο διαχείρισης των παρενεργειών της αντineοπλασματικής θεραπείας στα νύχια, η τοξικότητα αντιμετωπίζεται

κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Διάφορες παράμετροι συνυπολογίζονται, όπως οι στόχοι της αγωγής (θεραπευτική ή ανακουφιστική), η σοβαρότητα της τοξικότητας, η διαθεσιμότητα άλλων θεραπευτικών επιλογών, αλλά και η επιθυμία του ίδιου του ασθενή. Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις τοξικότητας μπορεί να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης του εμπλεκόμενου παράγοντα ή ακόμα και η διακοπή του.

Η συνεργασία μεταξύ ογκολόγων και δερματολόγων κρίνεται απαραίτητη για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση ενδεχόμενων παρενεργειών που αφορούν τα νύχια και μπορούν να επηρεάσουν τη θεραπεία και την πρόγνωση. Για το σκοπό αυτό, αυξάνεται η ανάγκη δημιουργίας δερματοογκολογικών τμημάτων, εξειδικευμένων στον τομέα της δερματικής τοξικότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

¹ Γιαννόπουλος Νικόλαος (1992). Μαθήματα δερματολογίας Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1992.

² Χρυσομάλλης Φ. Δερματολογία-Αφροδισιολογία. 1st ed. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2005.

³<https://lh5.googleusercontent.com/djpZ535UL4I/TXjKLCdksxI/AAAAAAAAAMI/6SQFvJvJ8kY/s1600/nixi.jpg>, πρόσβαση 15 Μαΐου 2020.

⁴ Zaiac MN, Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. Clinics in dermatology. 2013 Sep 1; 31 (5):627-49.

⁵ Gregoriou S, Argyriou G, Larios G, Rigopoulos D. Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us: here's what you'll see and what to suspect with these 11 nail disorders. Journal of Family Practice. 2008 Aug 1; 57 (8):509-15.

⁶ Ρηγόπουλος Δημήτρης (2006). Άτλας Ονχοπαθολογίας – Ονχοκομίας, Ιατρικές Εκδόσεις Γιάννης Β. Παρισιάνος, Αθήνα, σελ.31-159.

⁷ Yuste-Chaves M, Unamuno-Pérez P. Cutaneous alerts in systemic malignancy: Part I. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2013 May 1;104 (4):285-98.

⁸ Hinds G, Thomas VD. Malignancy and cancer treatment- related hair and nail changes. Dermatol Clin. 2008; 26:59–68.

⁹ <https://www.ioanninamed.gr/topics/internal-medicine/clubbed-fingers>, πρόσβαση 04 Ιουλίου 2019.

¹⁰ Gold AH, Bromberg BE, Herbstritt JG, Stein H. Digital clubbing: a unique case and a new hypothesis. The Journal of hand surgery. 1979 Jan 1; 4(1):60-6.

¹¹<https://emedicine.medscape.com/article/1105946-overview#a5>, πρόσβαση 05 Ιουλίου 2019.

¹² Gosney MA, Gosney JR, Lye M. Plasma growth hormone and digital clubbing in carcinoma of the bronchus. Thorax. 1990 Jul 1; 45(7):545-7.

¹³ Yorganicioglu A, Akin M, Demtray M, Derelt S. The relationship between digital clubbing and serum growth hormone levels in patients with lung cancer. Monaldi Arch Chest Dis 1996; 51: 185-7.

¹⁴ Spicknall KE, Zirwas MJ, English III JC. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 Jun 1; 52(6):1020-8.

¹⁵ Lynn SM, Kilbey R. Expert Review Examination for Finger Clubbing. The journal of clinical examination. 2011; 11:13-21.

¹⁶ Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)- A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004 Jun; 203(2):721-8.

¹⁷ Singal A, Arora R. Nail as a window of systemic diseases. Indian dermatology online journal. 2015 Mar; 6(2):67.

¹⁸ <https://www.knowyourbody.net/lovibonds-angle.html>, πρόσβαση 05 Ιουλίου 2019.

- ¹⁹ https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1532933/7/Miller_Clubbing_final.pdf , πρόσβαση 05 Ιουλίου 2020.
- ²⁰ Preethi BL, Arulponni T, Adarsh K, Bhargav J, Hanumanthappa N, Suresh KP. Prevalence of digital clubbing in health and malignancy.
- ²¹ Manousou, C. Petala, A. Filipopoulou, D. Manda, E. Pavlidou, M. Chandrinou, N. Baltayianis. The effect of clubbing on lung cancer patients. The value of early diagnosis. *Scientific Chronicles* 2014;19(3): 287-292.
- ²² Sarkar, Malay, D. M. Mahesh, and Irappa Madabhavi. "Digital clubbing." *Lung India: official organ of Indian Chest Society* 29.4 (2012): 354-362.
- ²³ Macedo AG, Fusari VC, Almeida JR. Digital clubbing as the initial diagnosis of bronchogenic cancer. *An bras Dermatol.* 2004; 79:457–62.
- ²⁴ Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998; 114:1535 -7.
- ²⁵ Baran R, Holzberg, M. The Nail in Systemic Disease. In: Baran R, de Berker DAR, Holzberg M, Thomas L, editors. *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 315– 391.
- ²⁶ Baughman RP, Gunther KL, Buchsbaum JA, Lower EE. Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16:21–6.
- ²⁷ Liam CK. Clubbing of the fingers in patients with primary lung cancer. *The Medical journal of Malaysia.* 1997 Jun;52(2):186.
- ²⁸ McGavin C, Hughes P. Short report finger clubbing in malignant mesothelioma and benign asbestos pleural disease. *Respir Med.* 1998;92:691–2
- ²⁹ Leung SF, Teo PML, Shiu WWT, Tsao SY, Leung TWT. Clinical features and management of distant metastases of nasopharyngeal carcinoma. *J Otolaryngol* 1991;20:27-9.
- ³⁰ Pandita KK, Afaq S, Singh D, Mushtaq D, Masood I. Finger clubbing in a patient of myelofibrosis with renal cell carcinoma. *JAPI.* 2012 Feb; 60:47.
- ³¹ Vandemergel X, Renneboog B. Prevalence, etiology and significance of clubbing in a Department of General Internal Medicine. *Euro J Internal Med.* 2008; 19:325–9.
- ³² Nasr K, Haghighi P, Bakhshandeh K, Abadi P, Lahimgarzadeh AL. Primary upper small-intestinal lymphoma: a report of 40 cases from Iran. *Dig Dis* 1976;21:313-23.
- ³³ Goodyer MJ, Cronin M, Ketsitlile DG, O'Reilly SP, Moylan EJ. Hodgkin's lymphoma with digital clubbing. *J Clin oncolo.* 2009; 27: e95–6.
- ³⁴ Silva L, Andreu JL, Muñoz P, et al. Hypertrophic osteoarthropathy associated with gastrointestinal stromal tumour. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 681–2.

- ³⁵ Axel J, Weickert U, Dancygier H. [Gastrointestinal tumor (GIST) of the esophagus in a 34-year-old man: clubbed fingers and alopecia arealis as an early paraneoplastic phenomenon]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130:2380–3.
- ³⁶ Emerson PA. (1966) Yellow nails, lymphoedema and pleural effusions. *Thorax* 21: 247 – 53.
- ³⁷ Hiller E, Rosenow EC, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest*. 1972;61:452–8
- ³⁸ Douri T. (2008) Yellow nails syndrome in two siblings. *Dermatol Online J*. 14 : 7
- ³⁹ Nanda S, Dorville F, Yellow nail syndrome. *Cmaj*, 2009, 181.9: 614-614.
- ⁴⁰ Vignes S, Baran R, Yellow nail syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 42
- ⁴¹ Maldonado, Fabien; Ryu, Jay H (July 2009). "Yellow nail syndrome". *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. **15** (4): 371–375.
- ⁴² Hoque, S. R., Mansour, S., Mortimer, P. S. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Brit. J. Derm.* 156: 1230-1234, 2007.
- ⁴³ Ginarte M, Monteagudo B, Toribio J. Yellow nail syndrome and lung lymphoma. *Clinical and Experimental Dermatology: Viewpoints in dermatology*. 2004 Jul;29 (4):432-3.
- ⁴⁴ Piraccini BM, Urciuoli B, Starace M, Tosti A, Balestri R. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:131–7
- ⁴⁵ Harrison, Fauci, A. S. (2007) Πνευματολογία. Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνος.
- ⁴⁶ Yap FY, Skalski MR, Patel DB, Schein AJ, White EA, Tomasian A, Masih S, Matcuk Jr GR. Hypertrophic osteoarthropathy: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2016 Dec 9; 37 (1):157-95.
- ⁴⁷ Kurniawati Y, Kartamihardja AH. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy with primary lung cancer. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2017 May 31; 40(1):64-70.
- ⁴⁸ Jadhav VM, Mahajan PM, Mhaske CB. Nail pitting and onycholysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 631-3.
- ⁴⁹ <https://dermnetnz.org/topics/onycholysis/>, πρόσβαση 5 Ιουλίου 2020.
- ⁵⁰ Hickman J W. (1977). Onycholysis associated with carcinoma of the lung. *JAMA* 238: 1246 – 7.
- ⁵¹ Squires B, Daveluy SD, Joiner MC, Hurst N, Bishop M, and Miller SR. Acrokeratosis Paraneoplastica Associated with Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Case reports in dermatological medicine*. 2016; 2016.
- ⁵² Valdivielso M, Longo I, Suarez R, Huerta M, Lazaro P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005 May; 19 (3):340 4.

- ⁵³ Zarzour JG, Singh S, Andea A, Cafardi JA. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): Report of a case associated with small cell lung carcinoma and review of the literature. *Journal of radiology case reports*. 20; 5(7):1.
- ⁵⁴ Σταυριανέας, Ν., Γιακουμεττής, Α., (2005). Δερματολογική Ογκολογία, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 467-473.
- ⁵⁵ Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *The Lancet Oncology*. 2015 Apr 1; 16 (4):e181-9.
- ⁵⁶ Shahani RT, Blackburn EK. (1973) Nail anomalies in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol*. 89: 457 -458.
- ⁵⁷ Hortobagyi GN. (1983) Leukonychia striata associated with breast carcinoma. *J Surg Oncol* 23: 60 – 1
- ⁵⁸ Chang P, Argueta G. Pincer nail. *Our Dermatol Online*. 2016; 7(2):234-237.
- ⁵⁹ Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989 Dec 1;21 (6):1165-75.
- ⁶⁰ Krutchik AN, Tashima CK, Buzdar AU, Blumenschein GR. Longitudinal nail banding associated with breast carcinoma unrelated to chemotherapy. *Archives of internal medicine*. 1978 Aug 1;138 (8):1302-3.
- ⁶¹ Jemec JBE, Thomsen K. Pincer nails and alopecia as markers of gastrointestinal malignancy. *J Dermatol*. 199; 24:341-2.
- ⁶² Machado MI, Manabu YV, Da Costa GN, Athayde CR. Yellow nail syndrome, pincer nails, colon cancer and polyps in a 76 year-old-woman. *Russian Open Medical Journal*. 2015; 4(4).
- ⁶³ Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. *Dermatologic surgery*. 2001 Mar;27(3):261-6.
- ⁶⁴ Haber R, Khoury R, Kechichian E, Tomb R. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *International journal of dermatology*. 2016 Dec; 55(12):1304-10.
- ⁶⁵ Santhamkumar C, Faddoul C, Barker R, Facer R, and Limaye S. Lesson of the month 1: Splinter haemorrhages as a pointer to gastrointestinal malignancy. *Clinical Medicine*. 2016 Apr 1; 16(2):199-200.
- ⁶⁶ <https://www.healthline.com/health/splinter-hemorrhages>, πρόσβαση 5 Ιουλίου 2020.
- ⁶⁷ Baran R, Guillot P, Tosti A. (1998) Metastasis from carcinoma of the bronchus to the distal aspect of two digits. *Br J Dermatol* 138: 708.
- ⁶⁸ Cohen PR. (2001) Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg* 27: 280 – 93.

- ⁶⁹ Ussavarungsi K, Watkins B, Phy M. Acrometastasis as the initial presentation of bronchogenic carcinoma. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2013, 1.1: 31-34.
- ⁷⁰ Brown J, Winkelmann RK.: Acanthosis nigricans: A study of 90 cases. *Medicine* 1968; 47:33-51.
- ⁷¹ Gregoriou S, Anyfandakis V, Kontoleon P, Christofidou E, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Acanthosis nigricans associated with primary hypogonadism: Successful treatment with topical calcipotriol. *Journal of Dermatological Treatment*. 2008 Jan 1;19 (6):373-5.
- ⁷² Silva JA, Mesquita KD, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, Costa IM, Campbell IT. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013 Feb; 88(1):09-22.
- ⁷³ Rendon MI, Pouciano DC, Sonthelmer RD et al.: Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 1989; 21:461-469.
- ⁷⁴ Azizi E, Trau H, Schewach-Millet M, Rosenberg V, Schneebaum S, Michalevitz R. Generalized malignant acanthosis nigricans. *Archives of dermatology*. 1980 Apr 1; 116 (4):381.
- ⁷⁵ Pentenero M, Carozzo M, Pagano M, et al. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. 2004; 43: 530-532.
- ⁷⁶ Κακούτης Ε, Στρατής Ι, Ραφαήλ Σ, Αγγελόπουλος Θ, Καρκάνης Γ, Σκορδαλάκη Α, Μακραντωνάκης Ν. Παγκρεατικό Γλουκαγόνωμα. *Ιατρική Παιδεία*. 1993; 1(4).
- ⁷⁷ Chao SC, Lee JY. Brittle nails and dyspareunia as first clues to recurrences of malignant glucagonoma. *British Journal of Dermatology*. 2002 Jun; 146(6):1071-4.
- ⁷⁸ http://www.iatrikionline.gr/Derma_72/2.pdf, πρόσβαση 5 Ιουνίου 2019.
- ⁷⁹ Ruhlman D, Otten C, Colella C. Dermatomyositis. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2014 Oct 1; 10(9):674-81.
- ⁸⁰ Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clinics in dermatology*. 2006 Sep 1; 24(5):363-73.
- ⁸¹ Basset-Seguin N, Roujeau JC, Gheradi R et al. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis: a study of 132 cases. *Arch Dermatol*. 1990; 126:633 – 7.
- ⁸² Praveen Kumar S et al. Nail changes in patients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Res Dermatol*. 2017 Mar; 3(1):49-54.
- ⁸³ Reddy PK, Prasad AL, Sumathy TK, Reddy RV. Nail changes in patients undergoing cancer chemotherapy. *International Journal of Research*. 2017 Jan; 3 (1):1.
- ⁸⁴ Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders. Incidence, management and prognosis. *Drug Saf* 1999; 21: 187–201.

- ⁸⁵ Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clinical Practice*. 2014 May 1; 11 (3):327.
- ⁸⁶ Chen W, Yu YS, Liu YH, Sheen JM, Hsiao CC. Nail changes associated with chemotherapy in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007Feb; 21(2):186-90.
- ⁸⁷ Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clinics in dermatology*. 2013 Sep 1; 31 (5):618-26.
- ⁸⁸ Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2009 Sep;15(3):143-55.
- ⁸⁹ Saraswat N, Sood A, Verma R, Kumar D, Kumar S. Nail changes induced by chemotherapeutic agents. *Indian Journal of Dermatology*, 2020, 65.3: 193.
- ⁹⁰ Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatologic clinics*. 2007 Apr 1; 25 (2):215-21.
- ⁹¹ Huang TC, Chao TY. Mees lines and Beau lines after chemotherapy. *Cmaj*. 2010 Feb 23; 182 (3):E149-.
- ⁹² Li A, Li Y, Ge L, Li P, Li W. onychomadesis associated with chemotherapy: case report and mini literature review. *Drug design, development and therapy*. 2017; 11: 2373.
- ⁹³ Holzberg M, Piraccini BM. The nail in systemic disease. *Baran & Dawber's Diseases of the Nails and their Management*. 2019 Jan 22:481-573.
- ⁹⁴ Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C, Puglisi F. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Annals of Oncology*. 2003 Feb 1; 14 (2):333-7.
- ⁹⁵ Baran R, Bristow I, Dawber R. P, Haneke E, Tosti A. A text atlas of nail disorders: techniques in investigation and diagnosis. *CRC Press*, 2003; (3):180.
- ⁹⁶ Chang X, Zhen P, Zeng J. Fingernails changes associated with chemotherapy in breast cancer: Muehrcke's lines. *Clinical case reports*. 2018 Aug; 6 (8):1653.
- ⁹⁷ Afsar FS, Ozek G, Vergin C. Half-and-half nails in a pediatric patient after chemotherapy. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015; 34(4): 350-1.
- ⁹⁸ Rigopoulos D, Larios G, Gregoriou S, Alevisos A. Acute and chronic paronychia. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 1;77(3):339-46.
- ⁹⁹ Leggit JC. Acute and chronic paronychia. *Am Fam Physician*. 2017 Jul 1;96(1):44-51.
- ¹⁰⁰ <https://www.msmanuals.com/home/skin-disorders/nail-disorders/acute-paronychia>, πρόσβαση 5 Ιουλίου 2020.
- ¹⁰¹ <http://www.skinatlas.com/catalog/nails-common/pyogenic-nail/460.html>, πρόσβαση 5 Ιουλίου 2020.

- ¹⁰² Piqué-Duran E, Pérez-Díaz M. J, Pérez-Cejudo J. A. Pyogenic granuloma-like lesions caused by capecitabine therapy. *Clinical and experimental dermatology*, 2008, 33.5: 652.
- ¹⁰³ Roberts J. R, Hedges, J. R. Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences, 2013:771.
- ¹⁰⁴ Fearfield L, Natkunarajah J. Cutaneous side effects of chemotherapy and radiotherapy. *Rook's Textbook of Dermatology*, Ninth Edition. 2016 Jul 15:1-5.
- ¹⁰⁵ Εθνικό Συνταγολόγιο, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Αθήνα 2007, Κεφάλαιο 8:428-476.
- ¹⁰⁶ Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Aug 1;71(2):203-e1.
- ¹⁰⁷ Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Mar 1; 40(3):367-98.
- ¹⁰⁸ Bunz, F., Hwang, P. M., Torrance, C., Waldman, T., Zhang, Y., Dillehay, L., Williams, J., Lengauer, C., Kinzler, K. W., and Vogelstein, B. (1999). Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J Clin Invest* 104, 263-269.
- ¹⁰⁹ Vaccaro M, Barbuzza O, Guarneri F, Guarneri B. Nail and periungual toxicity following capecitabine therapy. *British journal of clinical pharmacology*. 2008 Aug; 66(2):325.
- ¹¹⁰ Lang K, Groeger M, Neumann NJ, Ruzicka T, Fritsch C. Supravenous hyperpigmentation, transverse leuconychia and transverse melanonychia after chemotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2002 Mar;16(2):162-3.
- ¹¹¹ Dasanu CA, Vaillant JG, Alexandrescu DT. Distinct patterns of chromonychia, Beau's lines, and melanoderma seen with vincristine, adriamycin, dexamethasone therapy for multiple myeloma. *Dermatology online journal*. 2006;12(6):10-.
- ¹¹² Rigopoulos D, Triantafilopoulou I. Nail changes with targeted anti-neoplastic drugs. 2020, under review.
- ¹¹³ <http://www.karagiannisathanasios.gr/stokheumene-therapeia/>, πρόσβαση 5 Ιουλίου 2020.
- ¹¹⁴ https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf, πρόσβαση 15 Μαΐου 2020.
- ¹¹⁵ <https://www.mascc.org/>, πρόσβαση 10 Ιουνίου 2019.
- ¹¹⁶ Robert C. Drug-induced Nail Changes. *Baran & Dawber's Diseases of the Nails and their Management*. 2019 Jan 22:610-614.

¹¹⁷ Peuvrel L, Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Dréno, B. Onychopathy induced by temsirolimus, a mammalian target of rapamycin inhibitor. *Dermatology*, 2012, 224.3: 204-208.