



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και  
Δερματικών Νόσων

Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ

ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

ΜΑΡΚΑΝΤΩΝΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και  
Δερματικών Νόσων

Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗΣ  
ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΥΘΗΣΜΟ

ΜΑΡΚΑΝΤΩΝΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023



### **Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή**

**1. Σταμάτιος Γρηγορίου**

Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών  
(Επιβλέπων Καθηγητής)

**2. Αλέξανδρος Στρατηγός**

Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**3. Χριστίνα Αντωνίου**

Ομότιμη Καθηγήτρια Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

### **Επταμελής συμβουλευτική επιτροπή**

1. Σταμάτιος Γρηγορίου

Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ  
(Επιβλέπων Καθηγητής)

2. Αλέξανδρος Στρατηγός

Καθηγητής Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

3. Χριστίνα Αντωνίου

Ομότιμη Καθηγήτρια Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

4. Αλέξανδρος Κατούλης

Καθηγητής Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

5. Ηλέκτρα Νικολαΐδου

Καθηγήτρια Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

6. Ευαγγελία Παπαδαυίδ

Καθηγήτρια Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

7. Βασιλική Νικολάου

Επίκουρη Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Γεράσιμος Σιάσος**



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής αποτελεί μια στιγμή ιδιαίτερης ικανοποίησης για μένα. Η ερευνητική διαδικασία, η συλλογή των δεδομένων, η αξιολόγηση της μεθοδολογίας και η συγγραφή της διατριβής, μου πρόσφεραν πολύτιμες γνώσεις στο αντικείμενο της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας αλλά και στην οργάνωση της ερευνητικής μεθοδολογίας. Στόχος μου είναι να προχωρήσω, και να εξελίξω περαιτέρω αυτήν την ερευνητική δραστηριότητα. Κάθε νέα γνώση δικαιώνει εμένα και όσους με βοήθησαν να τις αποκτήσω και να τις ολοκληρώσω. Αυτό είναι σε μεγάλο βαθμό αποτέλεσμα της συνεργασίας μου με τον αείμνηστο κύριο Γιώργο Κοντοχρηστόπουλο, του οποίου η ξαφνική απώλεια άφησε ένα μεγάλο κενό.

Τέλος, θα ήθελα ειλικρινά να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διατριβής μου, κύριο Σταμάτη Γρηγορίου για τον καθοριστικό ρολό στην ολοκλήρωση της, καθώς και τα δυο άλλα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κύριο Αλέξανδρο Στρατηγό και την κυρία Χριστίνα Αντωνίου, που αποτέλεσαν για εμένα πρότυπα δασκάλων, ιατρών και προπαντός ανθρώπων.





## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<i>ΕΠΙΘΕΤΟ:</i>	Μαρκαντώνη
<i>ΟΝΟΜΑ:</i>	Βασιλική
<i>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:</i>	04/03/1981
<i>ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:</i>	Ελληνική
<i>ΜΗΤΡΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ:</i>	Ελληνική
<i>ΑΛΛΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:</i>	Αγγλικά, Γερμανικά
<i>ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:</i>	
<i>EMAIL:</i>	
<i>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ:</i>	Πτυχίο Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα Έτη 1999-2005, Βαθμός πτυχίου: «Λίαν καλώς» (7.38)

### ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

<b>Ημερομηνίες (έναρξη - λήξη)</b>	<b>Τίτλος Εργασίας</b>	<b>Τοποθεσία</b>
05.01.16 - έως σήμερα	Ειδικευμένη Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος	Ιδιωτικό Ιατρείο
14.05.13 - 02.10.15	Ειδικευόμενη Δερματολογίας	Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, «Ανδρέας Συγγρός»

15.03.11 - 14.09.11	Ειδικευόμενη παθολογίας	Γενικό Νοσοκομείο Νικαίας «Άγιος Παντελεήμων»
11.06.07 - 11.09.08	Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου	Περιφερειακό Ιατρείο Βραγγιανών του Κ.Υ. Μουζακίου
2007	Συνεργασία ως μεταφράστρια	Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης
2006 - 2009	Επιστημονικός συνεργάτης Ανοσοδερματολογικού Εργαστηρίου Υπεύθυνοι : Αυγερινού Γεωργία, Αν. Καθηγήτρια, Σταυρόπουλος Παναγιώτης, Επικ. Καθηγητής	Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, «Ανδρέας Συγγρός»
13/08/2004-29/08/2004	Εθελοντική Συμμετοχή ως ιατρός διασώστης στους Ολυμπιακούς Αγώνες 2004	Ολυμπιακές εγκαταστάσεις στο Γουδί και στο Ολυμπιακό χωριό

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΔΙΑ):

- 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2016. Τι νεότερο στην θεραπεία των δερματικών λοιμώξεων και των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Βασιλική Μαρκαντώνη.
- Ακμή Α -Ω, Σεπτέμβριος 2016. Ο ρόλος του P.Acnes και των ανθεκτικών στελεχών. Βασιλική Μαρκαντώνη.
- 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2018. Η χρήση αντιηλιακού SPF 50+ αποτελεί προστασία εκλογής στο γενικό πληθυσμό μιας μεσογειακής χώρας. Βασιλική Μαρκαντώνη.
- 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2019. Δερματομυοσίτιδα: Ευρήματα από το δέρμα, συσχέτιση με κακοήθειες. Βασιλική Μαρκαντώνη.
- 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2020. Γυποειδής Αλωπεκία: Τι κάνω στο ιατρείο μου;. Βασιλική Μαρκαντώνη
- Δερματικές παθήσεις: Παρελθόν, παρόν, μέλλον. Σεπτέμβριος 2021. Αντιχολινεργικά φάρμακα στην υπεριδρωσία. Βασιλική Μαρκαντώνη
- 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο: Δερματικές Παθήσεις. Σεπτέμβριος 2023. Τι νεότερο στη θεραπεία της υπεριδρωσίας. Βασιλική Μαρκαντώνη.

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- HLA association in basal cell and squamous cell carcinomas. V.Kitsiou, **V.Markantoni**, T.Athanassiades, D.Kouniaki, T.Tarassi, M.Kakrida, A. Gratsias, I. Danopoulou, C. Papasteriades. 23<sup>rd</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI) May 9-12,2009, Ulm, Germany
- Our experience regarding chemical peeling in treatment of infraorbital dark circles with trichloroacetic acid 3,75% and lactic acid 15%. Vavouli C, Balamoti E, **Markantoni V**, Kontochristopoulos G. EADV Congress 27-30 Sept 2012 Prague, Czech Republic
- Our experience regarding muscle weakness in the treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Vavouli C, Balamoti E, Kontochristopoulos G, **Markantoni V**. American Academy of Dermatology 71<sup>st</sup> Annual Meeting March 1-5, 2013, Miami Beach, Florida

- Treatment of hypertrophic scars with botulinum toxin type A vs 5-fluoracil: a case report. K. Armira, A. Kouris, **V. Markantoni**, A. Sarakinos, G. Kontochristopoulos “9th World Congress of Cosmetic Dermatology”, June 27-30, 2013, Athens, Greece
- Psychological aspects of patients with pemphigus. Kontochristopoulos G, Kouris A, Armira K, Gerodimou M, **Markantoni V**, Zouridaki E, Sgontzou T, Polidorou D, Potouridou I. 22nd EADV Congress 2-6 October 2013 Istanbul, Turkey
- Effect of botulinum toxin type A on quality of life in patients with focal hyperhidrosis. Kouris A, Armira K, Gregoriou S, **Markantoni V**, Agiasofitou E, Kontochristopoulos G. 22nd EADV Congress 2-6 October 2013, Istanbul, Turkey.
- Repeated salicylic acid peels for the treatment of hyperplastic sebaceous glands in anhidrotic ectodermal dysplasia. Sgontzou T, Armyra K, Chaidemenos G, Kouris A, **Markantoni V**, Bokotas C, Kontochristopoulos G. IMCAS Annual Meeting 30 January- 2 February 2014, Paris, France
- Quality of life and psychological parameters of patients with bullous pemphigoid. Kouris A, Armyra K, **Markantoni V**, Zouridaki E, Sgontzou T, Petridis A, Kontochristopoulos G. 11<sup>th</sup> EADV Spring Symposium 22-25 May 2014, Belgrade, Serbia
- Κρυοαναλγησία με καινοτόμο συσκευή ψύξης σε ασθενείς με παλαμιαία και πελματιαία υπεριδροσία που υποβάλλονται σε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α. **B. Markantoni**, E. Πλατσιδάκη, Β. Βασάλου, Σ. Γρηγορίου, Χ. Αντωνίου, Γ. Κοντοχριστόπουλος. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2016.
- Case Presentation: Notalgia Paresthetica. **V. Markantoni**. Berlin Dermatology Day, International Case Forum, May 17-18, 2013
- Case Presentation: Hansen’s Disease – Borderline Leprosy. E. Tampouratzi, **V. Markantoni**, C. Antoniou. Berlin Dermatology Day, International Case Forum, April 17-18, 2015.
- Case Presentation: Porokeratosis. **V. Markantoni**, C. Vavouli, G. Kontochristopoulos. Berlin Dermatology Day, International Case Forum, November 11-12, 2016
- Combination of 30% Salicylic Acid Peels and Mechanical Comedo Extraction for the Treatment of Favre-Racouchot Syndrome. Platsidaki E, **Markantoni V**, Balamoti E, Kouris A, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Acta Dermatovenerol Croatia. 2019 Mar;27(1):42-43.

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ

- ALIGN clinical trial IMM11-0138 entitled “Multi-country, cross sectional study to determine patient specific and General beliefs towards medication and their treatment compliance to selected systemic therapies in chronic inflammatory diseases (IMID)” as sub investigator.
- Clinical Trials CL-K1005-p001 and CL-K1005- P003 sponsored by KLOX Technologies Inc as sub investigator.
- Certificate of Completion: Good Clinical Practice and Regulatory requirements for Clinical Trial. Cambridge University Hospitals, NHS Foundation Trust. April – June 2013, Athens, Greece, Granted: 29<sup>th</sup> November 2013.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΞΕΝΟΓΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:

1. Markantoni V, Tsiogka A, Agiasofitou E, Platsidaki E, Kouris A, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Gregoriou S. Clinical characteristics and treatment options for multifocal hyperhidrosis in a single-centre real-world population. JEADV, 2023 April 25;00:1-4.
2. Brinia C, Tsiogka A, Platsidaki E, **Markantoni V**, Gregoriou S, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Amicrobial pustulosis of the folds: long-term remission achieved with low dose dapsone and topical pimecrolimus. Dermatol Online J. 2023 Jun 15;29(3).
3. Platsidaki E, Efstathiou V, **Markantoni V**, Kouris A, Kontochristopoulos G, Nikolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos A, Gregoriou S. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective Cross-Sectional Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 May;13(5):1127-1136.
4. Gregoriou S, **Markantoni V**, Campanati A, Martina E, Offidani A, Kouris A, Platsidaki E, Bokotas H, Stratigos A, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Treatment of Axillary Bromhidrosis with Topical 2% Glycopyrronium Bromide Cream: A Prospective, Non-randomized, Open-label Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2021 Nov;14(11):E61-E63.
5. Kotitsas P, Tsiogka A, Agiasofitou E, **Markantoni V**, Gregoriou S, Platsidaki E, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Residual limb hyperhidrosis successfully managed with topical glycopyrrolate. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2022 Mar-Apr;88(2):230-231.
6. Kouris A, Platsidaki E, Efstathiou V, Katoulis A, **Markantoni V**, Tsatovidou R, Christodoulou C, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Comparative Study of

Quality of Life and Psychological Aspects in Patients with Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2021 Nov;29(4):203-210.

7. Campanati A, Ceccarelli G, Brisigotti V, Molinelli E, Martina E, Talevi D, Marconi B, Giannoni M, **Markantoni V**, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Offidani A. Effects of in vivo application of an overnight patch containing *Allium cepa*, allantoin, and pentaglycan on hypertrophic scars and keloids: Clinical, videocapillaroscopic, and ultrasonographic study. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14665.

8. Stravodimou A, **Markantoni V**, Platsidaki E, Agiasofitou E, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Topical glycopyrronium in Darier's disease. *Dermatol Ther.* 2019 Nov;32(6):e13114.

9. Platsidaki E, **Markantoni V**, Balamoti E, Kouris A, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Combination of 30% Salicylic Acid Peels and Mechanical Comedo Extraction for the Treatment of Favre-Racouchot Syndrome. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2019 Mar;27(1):42-43.

10. Kanni T, Agiasofitou E, **Markantoni V**, Tzanetakou V, Katoulis A, Gregoriou S, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Cryoanalgesia with a CoolSense Device in Patients Treated with Botulinum Toxin-A for Palmar-Plantar Hyperhidrosis: A Self-Controlled Study. *Skin Appendage Disord.* 2019 Feb;5(2):119-120.

11. Platsidaki E, Vasalou V, Gerodimou M, **Markantoni V**, Kouris A, Vryzaki E, Gregoriou S, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. The Association of Various Metabolic Parameters with Multiple Skin Tags. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018 Oct;11(10):40-43.

12. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, **Markantoni V**, Armyra K, Potouridou I, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Patients' self-esteem before and after chemical peeling procedure. *J Cosmet Laser Ther.* 2018 Aug;20(4):220-222.

13. Armyra K, Kouris A, **Markantoni V**, Katsambas A, Kontochristopoulos G. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int J Dermatol.* 2017 Mar;56(3):346-350.

14. Kontochristopoulos G, Kouris A, Platsidaki E, **Markantoni V**, Gerodimou M, Antoniou C. Combination of microneedling and 10% trichloroacetic acid peels in the management of infraorbital dark circles. *J Cosmet Laser Ther.* 2016 Oct;18(5):289-92.

15. Kouris A, Vavouli C, **Markantoni V**, Kontochristopoulos G. Muscle weakness in treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type a: can it be prevented? *J Drugs Dermatol.* 2014 Nov;13(11):1315-6.

16. Kontochristopoulos G, Kouris A, Balamoti E, Vavouli C, **Markantoni V**, Christofidou E, Antoniou C. A Case of Reed's Syndrome: An Underdiagnosed Tumor

Disorder. Case Rep Dermatol. 2014 Jul 25;6(2):189-93.

17. **Markantoni V**, Kouris A, Armyra K, Vavouli C, Kontochristopoulos G. Remarkable improvement of relapsing dyshidrotic eczema after treatment of coexistent hyperhidrosis with oxybutynin. Dermatol Ther. 2014 Nov-Dec;27(6):365-8.

### **ΒΡΑΒΕΙΑ:**

- 3<sup>ο</sup> Βραβείο καλύτερης αναρτημένης εργασίας, «Συγκριτική Μελέτη ποιότητας ζωής και ψυχολογικής επιβάρυνσης ασθενών με ψωρίαση και διαλυτική ιδρωταδενίτιδα». Κουρής Α, Πλατσιδάκη Ε, Ευσταθίου Β, **Μαρκαντώνη Β**, Τσατοβίδου Ρ, Χριστοδούλου Χ, Κατούλης Α, Κοντοχριστόπουλος Γ. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2022, Αθήνα
- 2<sup>ο</sup> Βραβείο Καλύτερης Αναρτημένης Ανακοίνωσης, «Η τετραετής εμπειρία μας στην χρήση οξυβουτινίνης για την θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερίδρωσής». **Μαρκαντώνη Β**, Πλατσιδάκη Ε, Αγιασοφίτου Ε, Κουρής Α, Λυδάκη Δ, Χατζηγιωάννου Α, Κοντοχριστόπουλος Γ. 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας, Νοέμβριος 2017, Θεσσαλονίκη

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ  
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
 ΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ  
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
 ΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ  
 ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
 Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
 ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
 ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

■



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

<b>1</b>	<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>20</b>
1.1	ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	20
1.2	ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΦΙΔΡΩΣΗΣ.....	23
1.3	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ.....	26
1.4	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ.....	30
1.4.1	<i>Πρωτοπαθής υπεριδρωσία</i> .....	31
1.4.2	<i>Δευτεροπαθής υπεριδρωσία</i> .....	32
1.5	ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ.....	36
1.5.1	<i>Ποσοτικές δοκιμασίες</i> .....	39
1.5.2	<i>Ποιοτικές δοκιμασίες</i> .....	41
1.6	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ.....	43
1.7	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑ.....	56
<b>2</b>	<b>ΥΛΙΚΑ &amp; ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	<b>58</b>
2.1	ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	58
2.2	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	58
<b>3</b>	<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>60</b>
3.1	ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	60
3.2	ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΕΦΙΔΡΩΣΗΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΟΧΙΑΚΩΝ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΝ.....	62
3.3	ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ.....	63
3.4	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ ΜΕ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ.....	63
3.5	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΒΜΙ ΜΕ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ.....	64
3.6	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	67
<b>4</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>79</b>



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<i>Συντομογραφία</i>	<i>Αγγλική Ορολογία</i>
BMI	Body Mass Index
BTX-A	Botulinum Toxin type A
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale
HIQ	Hyperhidrosis Impact Questionnaire
ROS	Reactive Oxygen Species

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Υπεριδρωσία: Ορισμός και επιδημιολογία

Ο όρος «Υπεριδρωσία» αναφέρεται σε μία παθολογική κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται δυσλειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ιδρώτα, η οποία όμως υπερβαίνει τις θερμορυθμιστικές ανάγκες του σώματος (1). Η υπεριδρωσία κατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, με την πρώτη να είναι ιδιοπαθής και να προκαλείται από την υπερδιέγερση των συμπαθητικών νευρών. Η πρωτοπαθής επίσης εντοπίζεται σε συγκεκριμένες και μικρές περιοχές του σώματος, όπως οι παλάμες, οι μασχάλες, τα πέλματα και οι κranίο-μετωπιαίες περιοχές. Από την άλλη πλευρά η δευτεροπαθής υπεριδρωσία προκύπτει από κάποια υποκείμενη νόσο ή ως ανεπιθύμητη ενέργεια λήψης φαρμακευτικών παραγόντων και σε αντίθεση με την πρωτοπαθή εντοπίζεται σε όλο το σώμα (2).

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της υπεριδρωσίας μπορεί να ποικίλει από ήπια εφίδρωση μέχρι έντονη παραγωγή ιδρώτα και έχει σημαντικές επιδράσεις στην ποιότητα ζωής των ατόμων που εμφανίζουν τη συγκεκριμένη διαταραχή. Συγκεκριμένα επηρεάζονται σε ψυχολογικό, κοινωνικό αλλά και οικονομικό επίπεδο, γεγονός που οδηγεί σε διαταραχή των καθημερινών δραστηριοτήτων τους. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η υπεριδρωσία επηρεάζει την απόδοση των ασθενών στην εργασία τους, τις κοινωνικές τους συναναστροφές καθώς επίσης και την πραγματοποίηση σωματικών και ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων. Παράλληλα σε πολλές περιπτώσεις αναφέρεται επιδείνωση της συναισθηματικής αλλά και ψυχικής υγείας, καθώς πολλοί ασθενείς αισθανόμενοι άσχημα απομονώνονται και χάνουν την αυτοπεποίθησή τους (3). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι αρνητικές επιδράσεις της υπεριδρωσίας είναι του ίδιου ή ακόμα και μεγαλύτερου βαθμού από αυτές που συνδέονται με άλλες δερματολογικές και παθολογικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα η ψωρίαση ή άλλες χρόνιες ασθένειες (4). Επιπλέον, συχνά δημιουργείται ένας

φαύλος κύκλος καθώς η υπεριδρωσία προκαλεί έντονο άγχος και αρνητικά συναισθήματα, τα οποία με τη σειρά τους ενισχύουν περαιτέρω την ήδη αυξημένη εφίδρωση. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην υπεριδρωσία και το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών ασθενειών, μεταξύ των οποίων και η κατάθλιψη (5).

Πολλές μελέτες σχετικά με την αυξημένη εφίδρωση συχνά αναφέρουν ότι η υπεριδρωσία είναι μία ασθένεια άγνωστης προέλευσης και παθογενετικών μηχανισμών. Ωστόσο, ο όρος «υπερβολική εφίδρωση» σπάνια βασίζεται σε καθιερωμένες διαγνωστικές εργαστηριακές μετρήσεις αλλά αντίθετα προκύπτει από τα συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς. Έτσι ο συγκεκριμένος όρος δημιουργεί τη λανθασμένη εντύπωση ότι η υπεριδρωσία αφορά αμιγώς την ποσότητα του παραγόμενου ιδρώτα ενώ στην πραγματικότητα αφορά αλλαγές στον μηχανισμό ελέγχου της παραγωγής ιδρώτα οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα η παραγωγή ιδρώτα να είναι δυσανάλογη με τις πραγματικές ανάγκες του οργανισμού (6).

Αναφορικά με τον επιπολασμό της νόσου, τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι μάλλον ελλιπή, γεγονός που οφείλεται στην αμηχανία που συχνά αισθάνονται οι ασθενείς να αναφέρουν το πρόβλημα, στην έλλειψη ενημέρωσης ότι η υπεριδρωσία αποτελεί ασθένεια, στις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες αποτρέπουν τους ασθενείς από το να αναφέρουν τα συμπτώματά τους, και ασφαλώς στην έλλειψη καθιερωμένων μεθοδολογιών για τη διενέργεια επιδημιολογικών μελετών για την υπεριδρωσία (7). Έτσι όπως τονίζεται από πολλούς ερευνητές τα πραγματικά ποσοστά της υπεριδρωσίας είναι πολύ μεγαλύτερα από αυτά που αναφέρονται στις επιδημιολογικές μελέτες.

Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι στον γενικό πληθυσμό τα ποσοστά εμφάνισης της υπεριδρωσίας κυμαίνονται μεταξύ 0.6% και 1%, ενώ μία μελέτη του 2004 αναφέρει ότι περίπου το 2.8% του Αμερικάνικου πληθυσμού πάσχουν από υπεριδρωσία, εκ των οποίων

το 50.8% εμφανίζει μασχαλιαία υπεριδρωσία. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης εντοπίζονται σε άτομα ηλικίας 25-64 ετών (3.5% έως 4.5%) και τα χαμηλότερα σε ηλικίες μικρότερες των 12 ετών (0.5% έως 0.7%) (8). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι περίπου το 4.8% του πληθυσμού των Η.Π.Α. ή 15.3 εκατομμύρια πάσχουν από υπεριδρωσία (7), ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ποσοστά υπεριδρωσίας στις Η.Π.Α. είναι πολύ χαμηλότερα από αντίστοιχα ποσοστά άλλων χωρών (9,10). Πιο συγκεκριμένα τα ποσοστά σε άλλες χώρες κυμαίνονται από 4.6% στην Γερμανία, 5.5% στη Σουηδία, 12.3% στο Βανκούβερ, 12.8% στην Ιαπωνία, και 14.5% στην Σανγκάη (9-11).

Έχει επίσης αναφερθεί ότι η υπεριδρωσία επηρεάζει το ίδιο και τα δύο φύλα, αν και οι γυναίκες καταφεύγουν σε θεραπευτικές προσεγγίσεις πιο συχνά από τους άνδρες. Επιπλέον οι γυναίκες εμφανίζουν συνήθως μασχαλιαία υπεριδρωσία ενώ οι άντρες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν υπεριδρωσία αρχικά σε κranίο-μετωπιαίες περιοχές και μετέπειτα και σε άλλες περιοχές του σώματος τους. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω φαίνεται ότι η εμφάνιση της υπεριδρωσίας σχετίζεται με την ηλικία αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Η μέση ηλικία εμφάνισης της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας κυμαίνεται μεταξύ 14 και 25 ετών αν και ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος σε άτομα ηλικίας 18-39 ετών (7). Όταν η υπεριδρωσία εμφανίζεται πριν την εφηβεία, η ασθένεια επηρεάζει συνήθως τις πελματιαίες και παλαμιαίες περιοχές (88.9%) και λιγότερο συχνά τις μασχαλιαίες περιοχές (15.5%), το πρόσωπο (6.6%) ή ραχιαίες και κοιλιακές περιοχές (4.4%) (12). Μετά την εφηβεία, η εμφάνιση της ασθένειας εντοπίζεται συνήθως σε μασχαλιαίες περιοχές (12,13). Γενικά οι περιοχές του σώματος που επηρεάζονται στην υπεριδρωσία είναι κυρίως οι μασχαλιαίες (51%), οι πελματιαίες (30%), οι παλαμιαίες (24%) και του προσώπου (10%). Έχει επίσης βρεθεί ότι το 18% των ασθενών εμφανίζουν υπεριδρωσία ταυτόχρονα σε μασχάλες και παλάμες, ενώ στο 15% η ασθένεια εκδηλώνεται ταυτόχρονα σε παλαμιαίες

και πελματιαίες περιοχές (8). Άλλες περιοχές που επηρεάζονται λιγότερο συχνά (<1% ασθενών) είναι οι γλουτοί, ο λαιμός, οι καρποί, τα πόδια και υπομαστικές περιοχές (12).

## **1.2 Ανατομία και μηχανισμός εφίδρωσης**

Η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος περιλαμβάνει την διάχυση της θερμότητας του σώματος κυρίως μέσω της εξάτμισης του ιδρώτα αλλά και του νερού μέσω της αναπνευστικής οδού (14). Εμβρυολογικά, οι ιδρωτοποιοί αδένες αναπτύσσονται από μία επιδερμική επιφάνεια, η οποία εξελίσσεται σε αγωγούς και αδένες (15), με τους τελευταίους να διακρίνονται σε εκκρινείς, αποκρινείς και αποεκκρινείς. Οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες είναι περισσότεροι μεταξύ των τριών κατηγοριών ιδρωτοποιών αδένων και σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (16). Οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες είναι ιδιαίτερα άφθονοι στις παλάμες, τα πέλματα, το μέτωπο, τη μασχάλη και τις παρειές και ο αριθμός του μειώνεται σημαντικά στις περιοχές της ράχης και του στήθους (15). Η δομή τους περιλαμβάνει ένα δερματικό εκκριτικό σωληνάριο, έναν ενδοεπιδερμικό αγωγό και έναν ενδοεπιδερμικό πόρο, ο οποίος καταλήγει στην επιφάνεια του δέρματος, όπου απελευθερώνει ένα άοσμο, υποτονικό και άχρωμο υγρό, ενώ η νεύρωση των εκκρινών αδένων γίνεται με χολινεργικές νευρικές ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ο ρυθμός παραγωγής καθώς και ο όγκος του παραγόμενου ιδρώτα από τους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες εξαρτώνται από τις θερμορυθμιστικές ανάγκες του σώματος με τον φυσιολογικό ρυθμό έκκρισης ιδρώτα να κυμαίνεται μεταξύ 0.5-1 L/λεπτό (17). Ωστόσο, σε σοβαρά περιστατικά υπεριδρωσίας η έκκριση ιδρώτα από τους συγκεκριμένους αδένες μπορεί να ξεπεράσει 40 mL/m<sup>2</sup>/λεπτό και σήμερα πιστεύεται ότι οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες είναι υπεύθυνοι για την πρωτοπαθή υπεριδρωσία (18).

Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες είναι αισθητά λιγότεροι από τους εκκρινείς και ο αριθμός τους, όπως και το μέγεθός τους αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 18 ετών ενώ ενεργοποιούνται μετέπειτα, κατά την εφηβεία (14). Συγκριτικά με τους εκκρινείς, οι

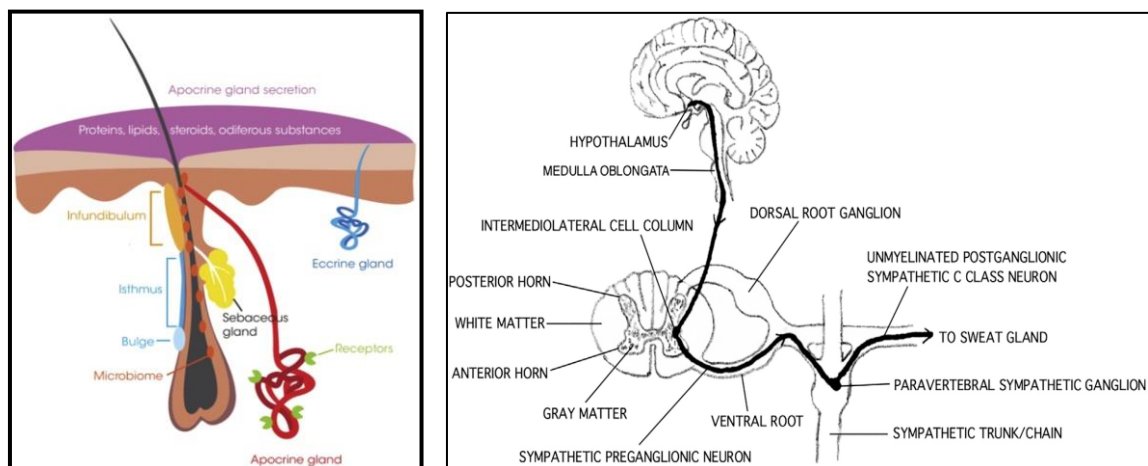
αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος, βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος στην επιδερμίδα και περιέχουν εκκριτικούς αγωγούς που δημιουργούν ένα πολύπλοκο δίκτυο. Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες εκκρίνουν ιδρώτα στο εσωτερικό του θύλακα των τριχών και όχι απευθείας στην επιφάνεια του δέρματος ενώ εντοπίζονται αποκλειστικά στη μασχालιαία περιοχή, την περιπρωκτική περιοχή, στις θηλές, στην περιομφαλική περιοχή και τη περιοχή των γεννητικών οργάνων (19,20). Οι αποκρινείς αδένες παράγουν ένα πιο πηχτό, άοσμο έκκριμα το οποίο αφενός περιέχει πρωτεΐνες, λιπαρά οξέα, σάκχαρα, αμμωνία και αφετέρου μπορεί να μεταβολιστεί από βακτήρια και να αποκτήσει δυσάρεστη οσμή (19). Αν και η λειτουργία των αποκρινών αδένων παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστη πιστεύεται ότι οι συγκεκριμένοι αδένες είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή και έκκριση των φερομονών καθώς και για τη μυρωδιά του σώματος (21). Η νεύρωση των αποκρινών αδένων γίνεται μέσω αδρενεργικών νευρικών ινών και πιστεύεται ότι η συμμετοχή των συγκεκριμένων αδένων στους παθογενετικούς μηχανισμούς της υπεριδρωσίας είναι αμελητέα (22).

Τέλος, ο ρόλος των απεκκρινών ιδρωτοποιών αδένων παραμένει αμφιλεγόμενος (23). Πιστεύεται ότι διαφοροποιούνται και αναπτύσσονται από τους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες μετά την εφηβεία και παράγουν άφθονες υδαρείς εκκρίσεις (17). Οι συγκεκριμένοι αδένες έχουν κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά τόσο με τους εκκρινείς όσο και με τους αποκρινείς, ενώ εντοπίζονται κυρίως στις μασχालιαίες και περιπρωκτικές περιοχές. Υπολογίζεται ότι αποτελούν το 10%-45% του συνόλου των μασχालιαίων ιδρωτοποιών αδένων και η νεύρωση τους γίνεται μέσω του παρασυμπαθητικού συστήματος ενώ είναι ευαίσθητοι τόσο σε αδρενεργικά όσο και σε χολινεργικά ερεθίσματα (24). Η άποψη ότι οι συγκεκριμένοι αδένες συμμετέχουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της υπεριδρωσίας βασίζεται από το γεγονός ότι η παραγωγή ιδρώτα από τους συγκεκριμένους αδένες είναι περίπου 7 φορές μεγαλύτερη από αυτή των εκκρινών αδένων (25).



Η θερμορύθμιση και συνεπώς η παραγωγή ιδρώτα ρυθμίζεται από δομές του φλοιού του εγκεφάλου, από περιοχές του πρόσθιου υποθαλάμου και από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (26). Οι θερμοϋποδοχείς βρίσκονται διάσπαρτοι στο σώμα καθώς και σε εσωτερικά όργανα, στον υποθάλαμο, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στο δέρμα (27–29).

Όπως προαναφέρθηκε η νεύρωση των ιδρωτοποιών αδένων προέρχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο ελέγχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η εφίδρωση προκύπτει από την ενεργοποίηση του υπεροπτικού πυρήνα, ο οποίος εντοπίζεται στην πρόσθια περιοχή του υποθαλάμου και πυροδοτείται από ορισμένα ερεθίσματα (κυρίως συναισθηματικά και θερμικά αλλά και από τη φυσική άσκηση). Πιστεύεται ότι η αυξημένη παραγωγή και έκκριση του ιδρώτα μπορεί να προκύψει από τη δυσλειτουργία των νευρικών ινών του αυτόνομου συστήματος. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από ιστοπαθολογικά ευρήματα υπερδραστήριων ιδρωτοποιών αδένων, οι οποίοι εμφανίζουν είτε δομικές ανωμαλίες είτε ελαττωματική ποσότητα γύρω την πληγείσα περιοχή του σώματος (30,31).



Εικόνα 1. Ανατομία ιδρωτοποιών αδένων (αριστερά) και μονοπάτι συμπαθητικού συστήματος για τη θερμορύθμιση (δεξιά) (32)

### 1.3 Παθοφυσιολογία της υπεριδρωσίας

Η υδαρής φύση του ιδρώτα κατά την υπεριδρωσία σε συνδυασμό με την παρουσία μόνο εκκρινών ιδρωτοποιών αδένων στις παλαμιαίες περιοχές υποστηρίζει τη θεωρία ότι οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες αποτελούν την πηγή της αυξημένης εφίδρωσης που παρατηρείται στην υπεριδρωσία (25).

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι στους ασθενείς με πρωτοπαθή υπεριδρωσία αφενός δεν παρατηρείται αύξηση στο μέγεθος ή στον αριθμό των εκκρινών αδένων (15,33) και αφετέρου δεν παρατηρείται κάποια μικροσκοπική ή μακροσκοπική ιστοπαθολογική ανωμαλία αυτών των αδένων (33). Τα δεδομένα αυτά οδηγούν έτσι στην υπόθεση ότι η αιτιολογία της υπεριδρωσίας μπορεί να προέρχεται από μία πολύπλοκη διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπου συμπεριλαμβάνεται τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (17). Οι δυσλειτουργίες αυτές πιστεύεται ότι προκαλούν μία νευρογενή υπερδιέγερση των κυκλωμάτων που ελέγχουν τα αντανακλαστικά, η οποία οδηγεί σε αυξημένη λειτουργία των κατά τα άλλα φυσιολογικών εκκρινών ιδρωτοποιών αδένων (και πιθανά και των αποεκκρικών αδένων (14,33,34). Επιπλέον, η ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων ασθενών με υπεριδρωσία αποκάλυψε υπεραϊμάτωση των μετωπιαίων περιοχών του φλοιού του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια των επεισοδίων εφίδρωσης (35). Έχουν ακόμα παρατηρηθεί σε μελέτες ασθενών με υπεριδρωσία στις παλαμιαίες περιοχές διαφορές στην αυτόνομη καρδιακή λειτουργία, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται μειωμένη λειτουργία της αντανακλαστικής βραδυκαρδίας μετά από τον ελιγμό Valsalva καθώς και αυξημένη αγγειοσυστολή μετά από βύθιση του δακτύλου σε κρύο νερό (36). Τα συγκεκριμένα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η εστιακή εφίδρωση αποτελεί μέρος μίας πιο πολύπλοκης δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (37,38).

Μία άλλη θεωρία προτείνει ότι η υπεριδρωσία είναι το αποτέλεσμα της ελλαττωματικής λειτουργίας του κεντρικού ελέγχου των συναισθημάτων (39). Τόσο η συναισθηματική όσο και η θερμορυθμιστική εφίδρωση ενεργοποιούνται από συμπαθητικά χολινεργικά νεύρα. Η συναισθηματική εφίδρωση βρίσκεται υπό αυστηρό έλεγχο μέσω του μεταχιακού συστήματος, του πρόσθιου περιφερικού φλοιού και του υποθαλάμου. Τα κέντρα ελέγχου της συναισθηματικής εφίδρωσης επηρεάζουν κυρίως τις περιοχές της μασχάλης, των παλαμών, των πελμάτων, του μετώπου και του κρανίου, περιοχές που επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από την υπεριδρωσία (40). Πιστεύεται ότι σε ασθενείς με υπεριδρωσία, το κέντρο εφίδρωσης του υποθαλάμου που ελέγχει την εφίδρωση των παλαμών, των πελμάτων και της μασχάλης είναι διαφορετικό από άλλα υποθαλαμικά κέντρα ελέγχου της εφίδρωσης, ως προς το ότι το πρώτο βρίσκεται αποκλειστικά κάτω από τον έλεγχο του φλοιού και δεν δέχεται κανένα ερέθισμα από τα θερμορυθμιστικά κέντρα του εγκεφάλου (41). Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η υπεριδρωσία πιθανά να προκαλείται από έναν μη φυσιολογικό κεντρικό έλεγχο των συναισθημάτων (42).

Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί, ότι οι παραπάνω παρατηρήσεις αποτελούν σποραδικά δεδομένα και η αιτιολογία της υπεριδρωσίας παραμένει σε μεγάλη βαθμό άγνωστη. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη κληρονομικότητας για την πρωτοπαθή υπεριδρωσία (43,44) καθώς το 44%-66% των ασθενών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό (2,45). Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην πραγματοποίηση μελετών για τη διαλεύκανση του τρόπου κληρονομικότητας της υπεριδρωσίας καθώς και για τον εντοπισμό των πιθανών εμπλεκόμενων γενετικών τόπων. Για παράδειγμα η μελέτη των Kaufman *et al* υποστηρίζει ότι η πρωτοπαθής υπεριδρωσία κληρονομείται με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα (46), ενώ δύο ανεξάρτητες αναλύσεις σε ασθενείς από την Ιαπωνία και την Κίνα αποκάλυψαν μία σημαντική γενετική σύνδεση της υπεριδρωσίας με τους γενετικούς τόπους 14q11/2-q13 και 2q31.1, αντίστοιχα (47,48).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα πολλών μελετών υποστηρίζουν ότι η υπεριδρωσία είναι μία σύνθετη διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπου επηρεάζονται μονοπάτια τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος. Σε αυτή την περίπτωση ο υποκείμενος μηχανισμός πιστεύεται ότι περιλαμβάνει τη νευρογενή υπερδιέγερση των αντανεκλαστικών κυκλωμάτων που νευρώνουν τους ενδοκρινείς αδένες. Οι αυξημένες νευρικές ώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της ακετυλοχολίνης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την εκκριτική δραστηριότητα των ιδρωτοποιών αδένων. Ωστόσο, οι λεπτομέρειες αυτής της νευρογενούς υπερδιέγερσης με την πρωτοπαθή υπεριδρωσία παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστες.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι οι δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στην πρωτοπαθή υπεριδρωσία μοιάζουν με αυτές άλλων παθήσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως για παράδειγμα με διαταραχές στις οποίες εμπλέκονται οι τασεοϋποδοχείς (14), ενώ παράλληλα έχει βρεθεί ότι κάποιες διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος συνοδεύονται από αλλαγές στη λειτουργία της εφίδρωσης. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με υπεριδρωσία οι εκκρινείς αδένες είναι ιστολογικά αλλά και λειτουργικά φυσιολογικοί, γεγονός που ενισχύει την θεωρία που υποστηρίζει τη δυσλειτουργία της θερμορυθμιστικής ικανότητας του συμπαθητικού τμήματος του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται επίσης από τα αποτελέσματα πολλών μελετών που δείχνουν ότι η μείωση της αναστολής του συμπαθητικού συστήματος, λόγω εγκεφαλικού ή κάποιου τραύματος, οδηγεί σε υπεριδρωσία της ετερόπλευρης μεριάς του σώματος (49–51). Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι τα T2 και T3 θωρακικά συμπαθητικά γάγγλια αποτελούν τον απευθείας συνδετικό κρίκο ανάμεσα στον υποθάλαμο και τους εκκρινείς αδένες (15). Στο γεγονός αυτό μάλιστα

βασίζεται και η εφαρμογή της συμπαθεκτομής, η οποία αποτελεί την τρέχουσα χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση της υπεριδρωσίας.

Πληθώρα μελετών, επίσης, έχουν αποκαλύψει δομικές και ιστοχημικές αλλαγές των συμπαθητικών γαγγλίων, οι οποίες αφορούν κυρίως το μέγεθος και τον αριθμό τους. Παραδείγματος χάριν, οι Tu et al παρατήρησαν σημαντική μείωση του πάχους της μυελίνης των αξόνων των συμπαθητικών γαγγλίων σε ασθενείς με υπεριδρωσία (52). Παράλληλα, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την δυσλειτουργία κάποιων ενζύμων στην υπεριδρωσία. Για παράδειγμα οι de Moura Júnior et al, χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημεία αναφέρουν ότι στα συμπαθητικά γάγγλια των ασθενών με υπεριδρωσία παρατηρείται αύξηση των επιπέδων έκφρασης της ακετυλοχολίνης και της υπομονάδας του  $\alpha 7$  νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης σε σχέση με τα άτομα ελέγχου. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την θεωρία υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (53). Σε μία άλλη μελέτη αναφέρεται σημαντική αύξηση των επιπέδων του νιτρικού οξέος στο πλάσμα ασθενών με υπεριδρωσία σε σχέση με τους φυσιολογικούς, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι η οξειδωτική καταστροφή που προκαλείται από τον συνδυασμό της αυξημένης παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (**Reactive Oxygen Species-ROS**) και της μειωμένης δράσης των αντιοξειδωτικών μηχανισμών μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της ασθένειας (54,55)

Ειδικά στη μασχαλιαία υπεριδρωσία, πολλά πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την ανώμαλη αναγέννηση των συμπαθητικών νεύρων ή την αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των εκκρινών αδένων. Επιπλέον, η παρατήρηση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, έχει αποκαλύψει ότι οι εκκρινείς αδένες των ασθενών με μασχαλιαία υπεριδρωσία παρουσιάζουν χαρακτηριστικά υπερδιέγερσης λόγω της έκθεσης τους σε παρατεταμένη διέγερση, χωρίς όμως να εμφανίζουν δομικές ανωμαλίες (56). Αντίθετα, δεν έχουν παρατηρηθεί ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις ή αύξηση του αριθμού των ιδρωτοποιών αδένων σε ασθενείς με παλμική υπεριδρωσία (57).

Μία πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης αναφορικά με την αιτιολογία της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας από τους Hashmonai et al. αναφέρει ότι η έρευνα για την διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών της υπεριδρωσίας θα πρέπει να κινηθεί σε τρεις άξονες: μελέτη της γενετικής βάσης της νόσου, ιστολογική παρατήρηση και διερεύνηση της ενζυμικής δράσης. Αναλυτικότερα, στη συγκεκριμένη μελέτη υποστηρίζεται η άποψη ότι η αιτιολογία της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας μπορεί να σχετίζεται με την κληρονόμηση παθολογικών αλληλομόρφων ή με ιστολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στα συμπαθητικά γάγγλια (αριθμός, μέγεθος και πάχος του στρώματος μυελίνης) ή με την υπερέκφραση των υπομονάδων των υποδοχέων ακετυλοχολίνης στα συμπαθητικά γάγγλια των ασθενών με υπεριδρωσία (6).

#### 1.4 Ταξινόμηση υπεριδρωσίας

Η υπεριδρωσία κατατάσσεται, βάσει των αιτιών που την προκαλούν, σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Οι κλινικές εκδηλώσεις και των δύο τύπων ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, το οικογενειακό ιστορικό της νόσου, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, τον εντοπισμό της νόσου και τους παράγοντες που την πυροδοτούν (Πίνακας 1) (12).

Πίνακας 1 Σύγκριση πρωτοπαθούς-δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας

Πρωτοπαθής	Δευτεροπαθής
Εφίδρωση ομοιόμορφης κατανομής	Έναρξη σε ηλικία >25 ετών
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	Μονόπλευρο και/ή συμμετρικό πρότυπο εφίδρωσης
	Γενικευμένη εφίδρωση
	Εφίδρωση τις νυχτερινές ώρες ή κατά τη διάρκεια του ύπνου

#### 1.4.1 Πρωτοπαθής υπεριδρωσία

Η αιτιολογία της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας είναι ιδιοπαθής και τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης παρατηρούνται σε ασθενείς νεαρής ηλικίας χωρίς συν νοσηρότητες. Επιπλέον, στο 30-50% των περιπτώσεων, παρατηρείται θετικό οικογενειακό ιστορικό, υποδηλώνοντας την ύπαρξη κάποιου γενετικού υποβάθρου. Στην πρωτοπαθή υπεριδρωσία, η υπερβολική εφίδρωση συνήθως εκδηλώνεται σε ένα συγκεκριμένο σημείο του σώματος ή σε πολλαπλά αλλά συμμετρικά μέρη. Οι περιοχές του σώματος που επηρεάζονται πιο συχνά είναι οι μασχάλες (Μασχαλιαία υπεριδρωσία ~ 50% των περιπτώσεων), τα πέλματα (Πελματική υπεριδρωσία ~ 30% των περιπτώσεων), οι παλάμες (Παλαμιαία υπεριδρωσία ~ 25% των περιπτώσεων) και το πρόσωπο (Κρανιομετωπική υπεριδρωσία ~ 20% των περιπτώσεων (12,58). Τα συμπτώματα που συνήθως αναφέρουν οι ασθενείς είναι σημάδια του ιδρώτα σε ρούχα, παπούτσια ή αντικείμενα που αγγίζουν (π.χ. κόλλες χαρτιού), ορατές σταγόνες ιδρώτα στην περιοχή του μετώπου και η αίσθηση της μυρωδιάς του σώματος. Στην πρωτοπαθή υπεριδρωσία η αυξημένη εφίδρωση μπορεί να προκληθεί από κάποια συναισθήματα και άγχος, ενώ τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της μέρας και εξαφανίζονται στον ύπνο (8,58).

Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι στην κλινική πράξη διακρίνονται και άλλες πιο σπάνιες μορφές της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας. Αναλυτικότερα, η υπεριδρωσία Hexsel χαρακτηρίζεται από υπερβολική εφίδρωση της βουβωνικής χώρας, η οποία μπορεί να επεκταθεί στην εξωτερική επιφάνεια των μηρών, στην ηβική περιοχή, στα εξωτερικά γεννητικά όργανα και στη γλουτιαία σχισμή. Υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές εντοπισμένης, μονομερούς υπεριδρωσίας, ενώ οι αιτίες της συγκεκριμένη διαταραχής παραμένουν ακόμα άγνωστες (59). Τα ακριβή ποσοστά της υπεριδρωσίας Hexsel παραμένουν άγνωστα κυρίως λόγω της ελλιπούς καταγραφής τους, αλλά σίγουρα είναι μικρότερα από τα ποσοστά άλλων τύπων εστιασμένης υπεριδρωσίας. Περίπου το 50% των ασθενών με υπεριδρωσία Hexsel

έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για κάποιον τύπο υπεριδρωσίας, γεγονός που υποστηρίζει μία πιθανή γενετική βάση της συγκεκριμένης διαταραχής (58,59).

#### **1.4.2 Δευτεροπαθής υπεριδρωσία**

Η δευτεροπαθής υπεριδρωσία, από την άλλη πλευρά, συνήθως επηρεάζει ασθενείς μεγάλης ηλικίας και μπορεί να προκληθεί από υψηλό πυρετό, φυσιολογικές διαδικασίες όπως η εμμηνόπαυση και η εγκυμοσύνη, συνοδά συστηματικά νοσήματα, χορήγηση φαρμάκων ή συγκεκριμένες ιατρικές διαδικασίες, όπως η θωρακική συμπαθεκτομή. Σε αντίθεση με την πρωτοπαθή υπεριδρωσία, η δευτεροπαθής τις περισσότερες φορές εκδηλώνεται σαν μια γενικευμένη υπερπαραγωγή ιδρώτα, με τα συμπτώματα να εμφανίζονται εντοπισμένα αλλά όχι με συμμετρικό πρότυπο. Επιπλέον, η δευτεροπαθής υπεριδρωσία δε σχετίζεται με οικογενή κληρονομικότητα και μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου (12).

Όπως προαναφέρθηκε πολλές συστηματικές ασθένειες μπορούν να επηρεάσουν τους θερμορυθμιστικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς, γεγονός που επιβάλλει τον αποκλεισμό πιθανών δευτερογενών αιτιών της υπεριδρωσίας κατά τη διάγνωση της. Οι πιο συχνές παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να πυροδοτήσουν την δευτεροπαθή υπεριδρωσία είναι διάφορες κακοήθειες, ενδοκρινολογικές παθήσεις, καρδιοπάθειες, ποικίλες λοιμώξεις, νόσοι του νευρικού συστήματος καθώς και μεταβολικές και ψυχιατρικές παθήσεις (60). Η αυξημένη εφίδρωση μπορεί επίσης να εκδηλωθεί σαν παρενέργεια μετά από τη λήψη διαφόρων ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως τα οπιοειδή αναλγητικά, οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, κάποια αντιβιοτικά και αντιϊκά, φάρμακα που χορηγούνται σε καρδιοπαθείς και ασθενείς με υπόταση, αντικαταθλιπτικά, αντιπυρετικά κ.ά. (61) (Πίνακας 2).

Η δευτεροπαθής υπεριδρωσία μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα του συνδρόμου Ross ή κάποιας άλλης νευρολογικής διαταραχής (62). Το σύνδρομο Ross, το οποίο είναι



ιδιαίτερα σπάνιο, οφείλεται στην καταστροφή ή τον εκφυλισμό, μέσω ενός άγνωστου μηχανισμού, των περιφερειακών αυτόνομων νευρικών ινών. Το συγκεκριμένο σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μία τριάδα συμπτωμάτων: μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη τμηματική ανιδρωσία, απουσία των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών και εμφάνιση της τονωτικής κόρης του Adie. Στους ασθενείς με το συγκεκριμένο σύνδρομο παρατηρείται επίσης εντοπισμένη υπεριδρωσία, η οποία αποτελεί έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό στην ανιδρωσία, και αποτελεί το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα των ασθενών, ενώ συχνά αναφέρεται και η εκδήλωση άλλων συμπτωμάτων, όπως ορθοστατική υπόταση, αρρυθμίες, δύσπνοια, πονοκέφαλοι, γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και ψυχιατρικές διαταραχές (63,64).

Η δευτεροπαθής υπεριδρωσία μπορεί πιο σπάνια να εκδηλωθεί σαν εντοπισμένη αυξημένη εφίδρωση, κυρίως στην περιοχή του προσώπου. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να προκληθεί μετά από κατανάλωση καυτερών φαγητών, ελαττωματική λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με δυσλειτουργία των παρωτίδων (σύνδρομο Frey) ή σαν αντισταθμιστική αντίδραση μετά από ενδοσκοπική θωρακική συμπαθεκτομή (12). Το σύνδρομο Frey είναι μια σπάνια νευρολογική διαταραχή, πήρε το όνομα του από την Πολωνή νευρολόγο Lucja Frey, που το αναγνώρισε το 1923, ενώ αποκαλείται επίσης Auriculotemporal nerve syndrome, Gustatory sweating/Gustatory Hyperhidrosis (γευστική υπεριδρωσία), Baillarger's Syndrome, Dupuy Syndrome (65). Προκαλεί εκτεταμένη εστιακή εφίδρωση κατά την διάρκεια λήψης τροφής ή μόνο με την σκέψη της που εντοπίζεται στο μέτωπο, τα ζυγωματικά και/ή οπισθωτιαία, ενώ στα σημεία εμφάνισης μπορεί να συνοδεύεται από ερεθισμό ή δυσχρωμία. Σε ποσοστό 30-50% αποτελεί παρενέργεια επέμβασης στις παρωτίδες (παρωτιδεκτομής).

Επίσης, η δευτεροπαθής υπεριδρωσία μπορεί να σχετίζεται με εγκεφαλικό επεισόδιο, τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, κάποια κακοήθεια ή και με περιφερικές νευροπάθειες (66). Μία πιθανή εξήγηση από παθοφυσιολογικής άποψης είναι ότι οι αρχικές

βλάβες προκαλούν δυσλειτουργία των προγαγγλιακών νευρώνων οι οποίες με τη σειρά τους σχετίζονται με ανιδρωσία. Ωστόσο, οι βλάβες αυτές πυροδοτούν διάφορα σπλαχνικά ερεθίσματα που «εισέρχονται» στο νωτιαίο μυελό και ενεργοποιούν μία ανώμαλη αύξηση της έκκρισης ιδρώτα (67).

Τέλος, ο εκκρινής σπίλος είναι μια σπάνια καλοήθης των ιδρωτοποιών αδένων με πάνω από 20 περιπτώσεις καταγεγραμμένες στην βιβλιογραφία (68). Η κλινική εικόνα ποικίλλει και μπορεί να περιλαμβάνει ομάδα υπερμελαγχρωματικών βλατίδων/πλακών, σαρκόχροα οζίδια, υπομελανωτικές πλάκες ή περιπρωκτικά θηλώματα (69). Οι περισσότεροι εκκρινείς σπίλοι εντοπίζονται στα άκρα με προτίμηση στα αντιβράχια, ενώ οι βλάβες συνοδεύονται από τοπική εφίδρωση ή μπορεί να είναι ασυμπτωματικές (70). Η πλειοψηφία τους ανακαλύπτεται κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία και η διάγνωση γίνεται μέσω της ιστολοπαθολογικής εξέτασης όπου αποκαλύπτεται η χαρακτηριστική υπερπλασία των εκκρινών αδένων.

Πίνακας 2. Συχνότερες αιτίες της δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας (60)

<b>Φυσιολογικές καταστάσεις</b>	
Εμμηνόπαυση	Εγκυμοσύνη
Πυρετός	
<b>Ασθένειες</b>	
Κακοήθειες	Μυελοδυσπλαστικά νοσήματα
	Λέμφωμα Hodgkin's
Ενδοκρινοπάθειες	Υπερθυρεοειδισμός
	Φαιοχρωμοκύττωμα
	Διαβήτης και Υπογλυκαιμία
	Υποϋποφισισμός και όγκοι της υπόφυσης
	Ακρομεγαλία

	Καρκινοειδές σύνδρομο
Καρδιοπάθειες	Καρδιακή ανεπάρκεια
	Ενδοκαρδίτιδα
Λοιμώδη νοσήματα	Ιός γρίπης
	HIV
	Φυματίωση
	Εγκεφαλίτιδα
Νόσοι νευρικού συστήματος	Νόσος του Parkinson
	Πολυνευροπάθεια
	Οικογενής δυσαυτονομία
	Τραυματισμός νωτιαίου μυελού
Μεταβολικές διαταραχές	Παχυσαρκία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αλκοολισμός
	Αγοραφοβία
<b>Χρήση φαρμάκων</b>	
Οπιοειδή αναλγητικά	Μορφίνη
	Οξυκοδόνη
Αναστολείς κυκλοξυγενάσης	Naproxen
	Nabumetone
Αντιβιοτικά/Αντιϊκά	Ceftriaxone
	Ciprofloxacin
	Acyclovir
Αντικαταθληπτικά και σταθεροποιητές διάθεσης	Τρικυκλικά αντικαταπληπτικά
	Νευροληπτικά

Υπογλυκαιμικοί παράγοντες	Ινσουλίνη
Άλλα	Γλυκοκορτικοστεροειδή
	Ισοτρετινοΐνη

### 1.5 Διάγνωση υπεριδρωσίας

Το πρώτο βήμα στην εκτίμηση της αυξημένης εφίδρωσης ενός ασθενούς είναι η λήψη πλήρους ιστορικού, προκειμένου να αποκλειστεί το ενδεχόμενο δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας (42), και ασφαλώς η κλινική εξέτασή του. Κατά τη λήψη του ιστορικού, το οποίο τις περισσότερες φορές επαρκεί για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας (71), θα πρέπει να τίθενται στον ασθενή ερωτήσεις σχετικά με το πρότυπο εφίδρωσης, την ηλικία έναρξης της έντονης εφίδρωσης, πιθανές αιτίες που πυροδότησαν την υπεριδρωσία, τη διάρκεια, την ποσότητα και την κατανομή του ιδρώτα, την ύπαρξη νυχτερινής εφίδρωσης, το οικογενειακό ιστορικό και την ύπαρξη συμπτωμάτων που σηματοδοτούν την δευτεροπαθή εφίδρωση (π.χ. απώλεια βάρους, πυρετός, λεμφοαδενοπάθεια κ.α.) (15,72).

Από την άλλη πλευρά, η κλινική εξέταση θα πρέπει να εστιάζει στην εύρεση δεδομένων έντονης εφίδρωσης και οποιουδήποτε συμπτώματος ενδεικτικού κάποιας δευτεροπαθούς αιτίας. Συνήθως δεν απαιτείται η διενέργεια εργαστηριακών ελέγχων για τη διάγνωση εντοπισμένης ιδιοπαθούς υπεριδρωσίας, αλλά κρίνεται απαραίτητη όταν το ιστορικό και η κλινική εξέταση του ασθενούς υποστηρίζουν την ύπαρξη κάποιας δευτεροπαθούς αιτίας (15).

Τα διαγνωστικά κριτήρια της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας είναι η ύπαρξη αφενός εξάμηνης ορατής εστιασμένης εφίδρωσης, η οποία υπερβαίνει τις θερμορυθμιστικές ανάγκες, και αφετέρου τουλάχιστον 2 ή 4 από τα παρακάτω συμπτώματα: 1. Η έντονη εφίδρωση παρατηρείται στις παλάμες, τα πέλματα, τη μασχάλη ή το μέτωπο (περιοχές

πλούσιες σε εκκρινείς αδένες) με ένα συμμετρικό αμφοτερόπλευρο πρότυπο, 2. Η έντονη εφίδρωση διαταράσσει τις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου, 3. Η έντονη εφίδρωση παρατηρείται >1 φορά την εβδομάδα, 4. Έναρξη της ασθένειας σε ηλικία <25 ετών, 5. Θετικό οικογενειακό ιστορικό και 6. Απουσία συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας (73). Από την άλλη πλευρά ευρήματα ενδεικτικά της δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας είναι ασύμμετρη, μονόπλευρη ή γενικευμένη εφίδρωση, έναρξη της ασθένειας μετά την ηλικία των 25 ετών, η ύπαρξη συμπτωμάτων τις νυχτερινές ώρες και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό (74) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια υπεριδρωσίας (74)

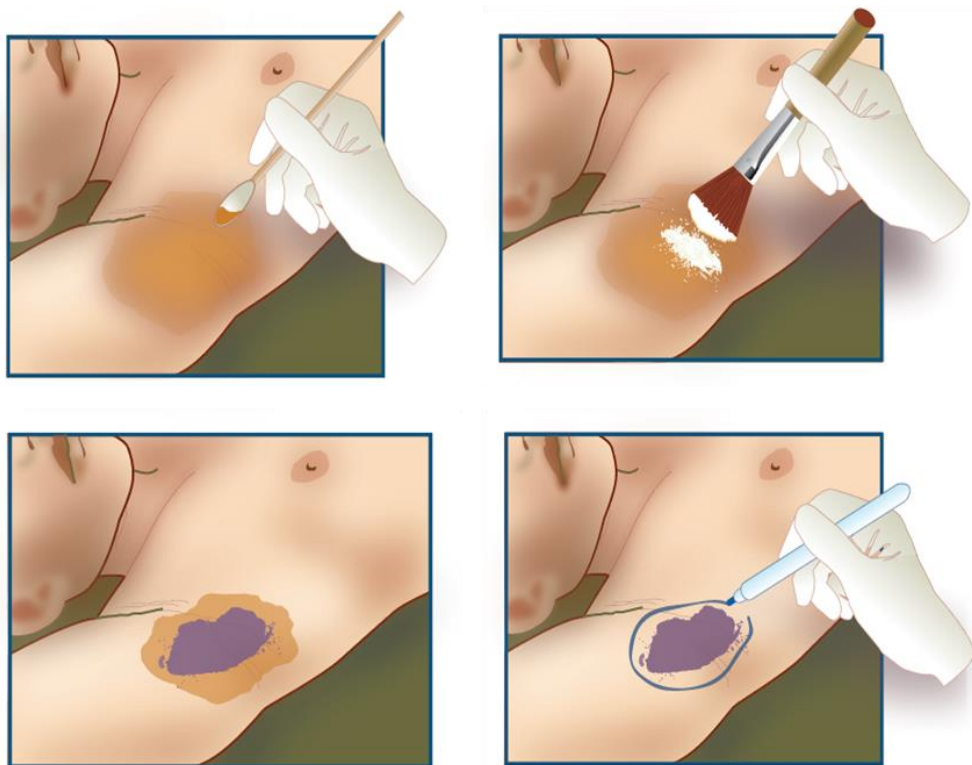
Είδος υπεριδρωσίας	Διαγνωστικά κριτήρια
Πρωτοπαθής υπεριδρωσία	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Τοπική, ορατή, αναίτια και αυξημένη εφίδρωση με διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών</li> <li>2. Τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αμφοτερόπλευρο και σχετικά συμμετρικό πρότυπο</li> <li>• Παρεμπόδιση των καθημερινών δραστηριοτήτων</li> <li>• Τουλάχιστον 1 επεισόδιο/εβδομάδα</li> <li>• Έναρξη σε ηλικία &lt;25 ετών</li> <li>• Οικογενειακό ιστορικό υπεριδρωσίας</li> <li>• Διακοπή εφίδρωσης τη νύχτα</li> </ul> </li> <li>3. Αποκλεισμός δευτερογενών αιτιών αυξημένης εφίδρωσης</li> </ol>

Δευτεροπαθής γενικευμένη υπεριδρωσία	Γενικευμένη αυξημένη εφίδρωση, η οποία μπορεί να αποδοθεί σε μία συγκεκριμένη αιτία: Λήψη φαρμάκων, εθισμός σε ουσίες, καρδιαγγειακές διαταραχές, αναπνευστική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, κακοήθειες, ενδοκρινείς/μεταβολικές διαταραχές, νευρολογικές ασθένειες
Δευτεροπαθής τοπική (regional) υπεριδρωσία	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Τοπική ανιδρωσία και αυξημένη εφίδρωση σε άλλο σημείο του σώματος (αντισταθμιστικός μηχανισμός)</li> <li>2. Αναγνώριση συγκεκριμένης υποκείμενης αιτίας: Εγκεφαλικό, καταστροφή περιφερικών νευρών, βλάβη νωτιαίου μυελού, σύνδρομο Ross</li> </ol>
Δευτεροπαθής εστιακή (focal) υπεριδρωσία	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αυξημένη εφίδρωση σε συγκεκριμένα μέρη του σώματος (παλάμες, πέλματα, μασχάλη, μέτωπο)</li> <li>2. Αναγνώριση συγκεκριμένης υποκείμενης αιτίας: Σύνδρομο Frey, κοινωνική αγχώδης διαταραχή, νευρολογική διαταραχή, νεοπλασία, εκκρινής σπίλος</li> </ol>

Το επόμενο βήμα στη διαγνωστική διαδικασία είναι η αξιολόγηση της σοβαρότητας της υπεριδρωσίας και περιλαμβάνονται τόσο ποσοτικές δοκιμασίες εκτίμησης της ποσότητας του παραγόμενου ιδρώτα όσο και ποιοτικές μέθοδοι εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι δοκιμασίες αυτές δεν πραγματοποιούνται συνήθως κατά την κλινική εξέταση, ωστόσο μπορούν να εφαρμοσθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας της υπεριδρωσίας, για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και ασφαλώς για τη συλλογή δεδομένων για κλινικές μελέτες (15).

### 1.5.1 Ποσοτικές δοκιμασίες

Η δοκιμασία αμύλου-ιωδίου (Minor test) (Εικόνα 2, 3) αποτελεί μια κατά προσέγγιση ποιοτική εκτίμηση του όγκου του παραγόμενου ιδρώτα, παρέχοντας ταυτόχρονα μία χρήσιμη χαρτογράφηση των περιοχών που επηρεάζονται από την έντονη εφίδρωση. Στη συγκεκριμένη δοκιμασία πραγματοποιείται επάλειψη της εξεταζόμενης περιοχής με διάλυμα ιωδίου και ακολούθως με άμυλο το οποίο βρίσκεται σε μορφή πούδρας. Το άμυλο και το ιώδιο αντιδρούν με τον ιδρώτα παράγοντας ένα έγχρωμο ίζημα, το χρώμα του οποίου κυμαίνεται από ιώδες έως και σκούρο μαύρο (72).



Εικόνα 2 Διαδικασία τεστ αμύλου-ιωδίου



Εικόνα 3. Τεστ αμύλου-ιωδίου σε μασχάλη (αριστερά), παλάμες (κέντρο) και πέλματα (δεξιά)

Ένα άλλο τεστ ποσοτικού προσδιορισμού του παραγόμενου ιδρώτα είναι το τεστ νινυδρίνης. Η συγκεκριμένη δοκιμασία βασίζεται στην αντίδραση της νινυδρίνης με τα αμινοξέα του ιδρώτα, οπότε παράγεται έγχρωμο προϊόν το οποίο μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω ψηφιακής ανάλυσης (15). Άλλος τρόπος ποσοτικής αξιολόγησης της υπεριδρωσίας είναι μέσω τοποθέτησης ενός ειδικού τύπου απορροφητικού χαρτιού, γνωστού βάρους, στην εξεταζόμενη περιοχή. Το χαρτί ζυγίζεται εκ νέου όταν απορροφήσει τον ιδρώτα και το βάρος του καθορίζει την ποσότητα του εκκρινόμενου ιδρώτα (Gravimetric test) (72).

Η θερμορυθμιστική δοκιμασία στοχεύει στην αναγνώριση των υπεριδρωτικών περιοχών. Για τον σκοπό αυτό εφαρμόζεται στο δέρμα ένα μίγμα από κόκκινο αλιζαρίνης, άμυλο καλαμποκιού και ανθρακικό νάτριο και ακολούθως ο ασθενής τοποθετείται σε έναν θερμαινόμενο θάλαμο, οπότε επάγεται η φυσιολογική θερμορυθμιστική εφίδρωση. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αποτελεσματική οριοθέτηση της υπεριδρωτικής και θερμορυθμιστικής εφίδρωσης.

Επίσης, η ποσοτική sudometry επιτρέπει την μέτρηση του παραγόμενου ιδρώτα με την πάροδο του χρόνου. Σε αυτή τη δοκιμασία τοποθετείται ένας ειδικός θάλαμος στην επιφάνεια του δέρματος, μέσω του οποίου διαβιβάζεται ξηρό αέριο, οπότε στη συνέχεια προσδιορίζεται η ποσότητα της απορροφούμενης υγρασίας (72). Τέλος, υπάρχει η



δυνατότητα ηλεκτρονικής μέτρησης της υγρασίας οπότε ανιχνεύεται η εξάτμιση του ιδρώτα άμεσα από το δέρμα (75).

Αξίζει, ωστόσο, να τονιστεί ότι έχουν αναφερθεί περιορισμοί στην εφαρμογή των προαναφερθέντων δοκιμασιών με αποτέλεσμα να μην βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη. Για παράδειγμα τεστ όπως αυτά που προσδιορίζουν το βάρος του ιδρώτα (gravimetry) και το ποσοστό εξάτμισης (evaporimetry) δεν θεωρούνται ιδιαίτερα αξιόπιστα καθώς παρουσιάζουν διακυμάνσεις στα αποτελέσματα τόσο μεταξύ των ασθενών (interpatient variability) όσο και σε έναν μόνο ασθενή (inpatient variability). Έτσι τα συγκεκριμένα τεστ χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Επίσης, το τεστ ιωδίου-αμύλου εφαρμόζεται για τον προσδιορισμό του εύρους της υπεριδρωτικής περιοχής ώστε να εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία, ενώ δεν δίνει πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα της νόσου (2).

### **1.5.2 Ποιοτικές δοκιμασίες**

Μία βασική ποιοτική δοκιμασία εκτίμησης της σοβαρότητας της ασθένειας είναι το τεσσάρων βαθμίδων ερωτηματολόγιο HDSS (**H**yperhidrosis **D**isease **S**everity **S**cale), το οποίο βασίζεται στην υποκειμενική εκτίμηση των ασθενών του κατά πόσο διαταράσσεται η καθημερινότητά τους (Πίνακας 4). Οι ασθενείς επιλέγουν την δήλωση που αντικατοπτρίζει καλύτερα την αίσθησή τους σχετικά με την εφίδρωση και η επακόλουθη βαθμολογία υποδεικνύει τη σοβαρότητα της υπεριδρωσίας (Βαθμός 3-4: Σοβαρή υπεριδρωσία, Βαθμός:1-2: Ήπια υπεριδρωσία). Βασικό πλεονέκτημα του HDSS είναι η εύκολη και γρήγορη συμπλήρωση και εξαγωγή συμπερασμάτων, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί χρήσιμο εργαλείο παρακολούθησης της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία, μέσω εκτίμησης της μείωσης της βαθμολογίας, η οποία είναι ενδεικτική της υποχώρησης των συμπτωμάτων (2).

Πίνακας 4. Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της βαρύτητας της υπεριδρωσίας (HDSS) (2)

<b>Hyperhidrosis Disease Severity Scale</b>	
Η εφίδρωση δεν γίνεται αισθητή και δεν επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες	Βαθμός 1
Η εφίδρωση είναι ανεκτή αλλά κάποιες φορές επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες	Βαθμός 2
Η εφίδρωση είναι οριακά ανεκτή και συχνά επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες	Βαθμός 3
Η εφίδρωση δεν είναι ανεκτή και επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες	Βαθμός 4

Το ερωτηματολόγιο Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HIQ) αξιολογεί την επίπτωση της υπεριδρωσίας στην καθημερινή ζωή των ασθενών καθώς επίσης και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποτελείται από μία βασική ενότητα αποτελούμενη από 41 ερωτήσεις και από μία ενότητα παρακολούθησης της πορείας της νόσου (follow-up) 10 ερωτήσεων (76,77).

Το dermatology life quality index είναι ένα ακόμα ερωτηματολόγιο το οποίο χρησιμοποιείται σε ένα ευρύ φάσμα δερματολογικών διαταραχών με σκοπό την εκτίμηση αφενός της επίδρασης της εκάστοτε νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών και αφετέρου της βελτίωσης της ποιότητας ζωής μετά την θεραπεία (78). Περιλαμβάνει 10 ερωτήσεις και εφαρμόζεται εύκολα από τον ασθενή (79). Επίσης, με το Illness Intrusive Rating Scale (IIRS) μπορεί κανείς να εκτιμήσει το βαθμό στον οποίο η ασθένεια, η χορηγούμενη θεραπεία ή και τα δύο επηρεάζουν τις δραστηριότητες των ασθενών σε 13 τομείς της ζωής που θεωρούνται σημαντικοί για την ποιότητα ζωής (80). Τέλος, σε μελέτες με υπεριδρωσικούς ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί ο δείκτης HADS (Hospital Anxiety and

Depression Scale). Ο συγκεκριμένος δείκτης αξιολογεί τον βαθμό κατάθλιψης και ευερεθιστότητας – εκνευρισμού και η κλίμακα αξιολόγησης έχει διαβάθμιση: 0-7 φυσιολογικό, 8-10 οριακά φυσιολογικό, 11-21 Abnormal (81).

## **1.6 Θεραπεία Υπεριδρωσίας**

Πλέον είναι καλά τεκμηριωμένες οι αρνητικές συνέπειες της υπεριδρωσίας στην ποιότητα ζωής, καθώς οι ασθενείς αισθάνονται συχνά ντροπή και έρχονται αντιμέτωποι με διάφορες δυσκολίες στην κοινωνική τους ζωή και την ψυχολογία τους. Μάλιστα έχει αναφερθεί ότι οι επιπτώσεις της ασθένειας είναι ίδιες ή ακόμα και μεγαλύτερες σε σχέση με αυτές της ψωρίασης ή του εκζέματος. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με υπεριδρωσία καθυστερούν να αναζητήσουν την κατάλληλη θεραπεία και καταφεύγουν σε μη συνταγογραφούμενα προϊόντα και σε εύκολες αλλά μη αποτελεσματικές πρακτικές, όπως συχνά μπάνια και συχνή αλλαγή ρούχων μέσα στην ημέρα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας έρευνας της Διεθνούς Κοινότητας Υπεριδρωσίας περίπου το 50% των ασθενών καταφεύγουν σε ιατρική βοήθεια και στην αναζήτηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής μετά από μία δεκαετία τουλάχιστον, γεγονός που ασφαλώς δεν οφείλεται στην έλλειψη διαθέσιμων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Τουναντίον σήμερα υπάρχει μία ευρεία γκάμα επιλογών για τη θεραπεία της υπεριδρωσίας (Πίνακας 5), μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η χορήγηση τοπικών θεραπειών, είτε δια στόματος είτε σε ενέσιμη μορφή, καθώς και θεραπείες με ιατρικά μηχανήματα. Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι οι επιλογές αυτές δεν ανταποκρίνονται πλήρως στις προσδοκίες των ασθενών, γεγονός που διατηρεί την αναζήτηση νέων θεραπευτικών μεθόδων, οι οποίες να μπορούν να συνδυάζουν επιθυμητά χαρακτηριστικά όπως για παράδειγμα την πλήρη ανακούφιση των συμπτωμάτων, την εξάλειψη των ανεπιθύμητων ενεργειών, την εύκολη εφαρμογή και τη μακροπρόθεσμη διάρκεια δράσης.

Πίνακας 5 Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της υπεριδρωσίας (82)

<b>Φαρμακευτικές προσεγγίσεις</b>	<b>Ιατρικές διαδικασίες</b>	<b>Χειρουργικές προσεγγίσεις</b>
Αντιδρωτικά χλωριούχου αλουμινίου	Ιοντοφόρηση	
Γλυκοπυρρολικό οξύ	Θερμόλυση με μικροκύματα	Τοπική εκτομή δέρματος
Sofpironium bromide	Τεχνολογία υπερήχων	Λιποαναρρόφηση – απόξεση
Οξυβουτυνίνη	Laser	Συμπαθεκτομή
Συνδυασμός Οξυβουτυνίνη και πιλοκαρπίνης		
Έγχυση Αλλαντικής Τοξίνης		

Η πρώτη γραμμή θεραπείας της υπεριδρωσίας είναι η εφαρμογή τοπικών θεραπειών και στη συνέχεια ακολουθούν διάφορες εναλλακτικές επιλογές, όπως η λήψη θεραπευτικών παραγόντων διά στόματος, η εφαρμογή ελάχιστα παρεμβατικών ιατρικών μεθόδων και χειρουργικές επεμβάσεις. Παράλληλα κρίνεται απαραίτητη η αλλαγή του τρόπου ζωής με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγονται παράγοντες/καταστάσεις που προκαλούν εφίδρωση, η κατανάλωση καυτερών γευμάτων και/ή αλκοόλ και η χρήση μη κατάλληλου ρουχισμού (32).

Η χρήση αντιδρωτικών που περιέχουν διάφορες συγκεντρώσεις (από 5% έως 25%) αλάτων αλουμινίου αποτελεί μία βασική πρακτική για την αντιμετώπιση της ήπιας υπεριδρωσίας. Τα προϊόντα αυτά, σε μορφή γέλης ή πούδρας, είναι πλούσια σε μεταλλικά

άλατα και προκαλούν προσωρινή παρεμπόδιση του ανοίγματος των εκκρινών αδένων. Η εφαρμογή αυτών των προϊόντων προτείνεται να γίνεται τις νυχτερινές ώρες και σε καθαρό και στεγνό δέρμα, ενώ βελτίωση παρατηρείται μετά από 1-2 εβδομάδες εφαρμογής. Η τακτική αυτή προτείνεται από πολλές κλινικές δοκιμές καθώς και από την κλινική εμπειρία για την αντιμετώπιση της μασχαλιαίας, παλμικής, πελματικής και κρανιομετωπικής υπεριδρωσίας (32), αν και φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης ποικίλει ανάλογα με την περιοχή εμφάνισης της διαταραχής, με την μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων να παρατηρείται στη μασχαλαία υπεριδρωσία και τη μικρότερη στην παλαμιαία (83). Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια της χρήσης αντιδρωτικών είναι ο ερεθισμός του δέρματος, ενώ οι υποθέσεις για συσχέτιση της συχνής έκθεσης στα άλατα αλουμινίου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και νόσου Alzheimer δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Συνεπώς, η τακτική αυτή παραμένει μία ασφαλής και οικονομική θεραπευτική μέθοδος της τοπικής υπεριδρωσίας (84).

Το γλυκοπυρρολικό οξύ αποτελεί έναν αντιχολινεργικό παράγοντα, που άρχισε να χρησιμοποιείται τελευταία τοπικά σε συμπυκνωμένη μορφή για την αντιμετώπιση της κρανιομετωπικής υπεριδρωσίας. Ο μηχανισμός δράσης αυτής της ουσίας περιλαμβάνει τη διείσδυση του στα στρώματα του δέρματος και την ανταγωνιστική αναστολή των μουςκαρινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την αυξημένη δράση των ιδρωτοποιών αδένων. Την ίδια στιγμή η ποσότητα και το ποσοστό διάχυσης της ενεργής ουσίας είναι ανεπαρκή για την επαγωγή παρενεργειών, ενώ η ανάλυση ασφάλειας του συγκεκριμένου φαρμάκου δεν έχει αποκαλύψει φωτοτοξικές, γενοτοξικές ή καρκινογενετικές αντιδράσεις, καθιστώντας έτσι κατάλληλη τη χρόνια χρήση του γλυκοπυρρολικού οξέος (85). Τέλος, το 2018 πήρε έγκριση από τον FDA η χρήση, μία φορά την ημέρα, εμποτισμένου υφασμάτινου μαντηλιού από παιδιά μεγαλύτερα των 9 ετών,

εφήβους και ενήλικες που πάσχουν από πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία (Εικόνα 4) (86).



Εικόνα 4 Χρήση εμποτισμένου υφασμάτινου μαντηλιού

Η διαδερμική χορήγηση Οξυβουτυνίνης έχει αποδειχθεί μία αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης στους ενήλικες λόγω της αντιχολινεργικής επίδρασής της. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην ιδέα της εφαρμογής αυτής της θεραπείας σε ασθενείς με υπεριδρωσία, οπότε διενεργήθηκαν πρόσφατα δύο μικρές πιλοτικές μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής gel Οξυβουτυνίνης στην αντιμετώπιση της εστιασμένης υπεριδρωσίας. Τα αποτελέσματα των δύο μελετών έδειξαν σημαντική μείωση των συμπτωμάτων και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (87,88). Τέλος, πρόσφατα έγινε σύνθεση μίας λιποσωμικής κρέμας η οποία περιέχει botulin toxin A με σκοπό την ενίσχυση της απορρόφησης της τοξίνης από το δέρμα. Τα αποτελέσματα της δοκιμής αυτής της πρωτοποριακής φόρμουλας είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά και ενθαρρυντικά για την κλινική εφαρμογή αυτής της προσέγγισης σαν μία μη-επεμβατική θεραπεία της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας (89).

Αξίζει να τονιστεί ότι η βασική πρόκληση αναφορικά με την σύνθεση των τοπικών αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι να συμπεριληφθεί στο σκεύασμα κατάλληλη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας έτσι ώστε να επιτευχθεί ανίδρωση και ταυτόχρονα να αποφεύγεται η απορρόφηση σε τέτοιο βαθμό που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικές

αντοχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (90). Σε αυτή την κατεύθυνση βοηθάει ο ρετρομεταβολικός σχεδιασμός νέων παραγόντων, δηλαδή η χρήση του γνωστού τρόπου μεταβολισμού μιας φαρμακευτικής ουσίας μέσα στο σώμα ώστε να παρασκευαστεί μια φαρμακευτική ουσία ο καταβολισμός της οποίας και η φαρμακοκινητική μπορούν ελεγχθούν ώστε τελικά η ουσία να έχει στοχευμένη δράση και ταχεία απέκκριση με αποτέλεσμα τη μείωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 6, 7) συνοψίζονται ο μηχανισμός δράσης και το κλινικό προφίλ των τεσσάρων πιο συχνά χρησιμοποιούμενων τοπικών αντιχολινεργικών. Ωστόσο επειδή οι πληθυσμοί των μελετών είναι μικροί και η διάρκεια περιορισμένη, ενώ τα τοπικά αντιχολινεργικά θα χρησιμοποιηθούν από μεγάλο πληθυσμό και για απροσδιόριστο διάστημα, έχει διατυπωθεί ο σχετικός σκεπτικισμός για την χρήση τους (91).

Πίνακας 6. Τοπικά αντιχολινεργικά για την αντιμετώπιση της υπεριδρωσίας(92)

Agent	Mechanism of action	HH location	Key results/findings
Glycopyrronium tosylate (GT)	Competitively inhibits acetylcholine receptors found on peripheral tissues (including sweat glands)	Axillary	GT demonstrated a significant reduction in the severity of sweat production over the course of 4 weeks with once-daily application. Anticholinergic effects were mild or moderate and transient leading to discontinuation only infrequently
Oxybutynin	Inhibits M1, M2, and M3 muscarinic acetylcholine receptors, M3 receptors are present on sweat glands	Axillary, palmar, plantar	47.8% of patients with axillary HH reported erythema and pruritus upon application. 50% of patients with plantar HH reported that oxybutynin was "sticky" and unpleasant to use. Twice-daily application of 10% oxybutynin gel resulted in a significant reduction in HDSS
Sofpironium bromide	Inhibits muscarinic receptors in eccrine glands.	Axillary	≥ 1 or 2 points improvement in HDSS-Ax from baseline and a 50% or more reduction in total gravimetric weight of sweat. Side effects were typical of anticholinergic symptoms in addition to dermatitis and irritant reactions
Umeclidinium (UMEC)	Long-acting muscarinic antagonist, reducing the overproduction of perspiration.	Axillary, palmar	A decrease in sweat was noted from day 3 of application and the HDSS. [34] The most common reported side effects were application site reactions. Greater absorption through the axillae than the palm

Πίνακας 7. Κλινικές ιδιότητες τοπικών αντιχολινεργικών (92)

Agent	Clinical properties	Absorption	Long-term use concern	Trials assessing concern
Glycopyrronium tosylate (GT)	Permanently charged quaternary amine therefore minimizes oral bioavailability and blood-brain barrier permeability. The diffusion of the active drug is insufficient for the induction of the systemic response, which significantly reduces the possible adverse reactions. In particular, CNS-related adverse effects	Minimal	None	A safety analysis showed no phototoxic, genotoxic, or carcinogenic effects
Oxybutynin	Tertiary amine structure provides ability to cross the blood-brain barrier given its lipophilic nature	Moderate	Neurotoxicity (dementia should be considered)	None
Sofpironium bromide	Similar in chemical structure to glycopyrronium bromide. It has a high binding affinity for the M3 cholinergic receptor at the local site of administration, but is hydrolyzed at the ester linkage to less active metabolites upon entry into blood	Minimal	Unknown	Phase II and III studies completed, currently approved in Japan
Umedidinium (UMEC)	Long-acting muscarinic antagonist with minimal ability to cross the blood-brain barrier	Minimal	Unknown	Limited studies, one phase II and III study

Ολοκληρώνοντας τις τοπικές θεραπευτικές επιλογές, να αναφέρουμε το αυτοκόλλητο στοχευμένης αλκαλικής θερμόλυσης των ιδρωτοποιών αδένων (Targeted Alkali Thermolysis patch, TAT, Brella) το οποίο έλαβε έγκριση περιορισμένης διαθεσιμότητας από το FDA στις ΗΠΑ τον Απρίλιο του 2023. Η δράση του βασίζεται στην αντίδραση του νατρίου με το νερό του ιδρώτα, η οποία προκαλεί θερμική ζημιά στους ιδρωτοποιούς αδένες εντός τριών λεπτών και διαρκεί δυο έως τέσσερις μήνες, καθιστώντας τους ανενεργούς. Καταγράφηκε μείωση 50% της εφίδρωσης σε ποσοστό 64% των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη.

Αναφορικά με τη λήψη φαρμάκων δια στόματος, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τον περιορισμό τους μόνο σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις διάφορες



τοπικές θεραπείες ή σε αυτούς με πολυεστιακή υπεριδρωσία. Η χορήγηση αντιχολινεργικών παραγόντων αποτελούν την πιο συχνή επιλογή στην κλινική πράξη, παρά το γεγονός ότι συνοδεύεται από ποικίλες παρενέργειες στις οποίες οφείλεται η συχνά παρατηρούμενη διακοπή της θεραπείας από τους ασθενείς (1/3 ασθενών διακόπτει τη θεραπεία) (93). Το γλυκοπυρρολικό αποτελεί ένα συχνά συνταγογραφούμενο φάρμακο για λήψη δια στόματος, το πλεονέκτημα του οποίου είναι η αδυναμία του να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έτσι, αφενός περιορίζεται σε σημαντικό βαθμό η εκδήλωση σοβαρών παρενεργειών που προκαλούνται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και αφετέρου παρέχεται η δυνατότητα αύξησης της δοσολογίας για την επίτευξη καλύτερων θεραπευτικών αποτελεσμάτων (94). Όπως προαναφέρθηκε, η οξυβουτινίνη έχει επίσης αντιχολινεργική δράση και χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση της υπεριδρωσίας. Μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αυτής της ουσίας αναφέρουν μείωση της εφίδρωσης κατά 70% σε άτομα με παλαμιαία και μασχαλιαία υπεριδρωσία (95). Ωστόσο, η χορήγηση της συγκεκριμένης ουσίας συχνά συνοδεύεται από αρκετές παρενέργειες μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η ξηροστομία, η ξηροφθαλμία και η θολή όραση, η υπερθερμία, η ορθοστατική υπόταση, η ταχυκαρδία, πονοκέφαλοι και ζαλάδες (96). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός οξυβουτινίνης και πιλοκαρπίνης καθώς έχει παρατηρηθεί η επίτευξη ίδιου θεραπευτικού αποτελέσματος με τη μονοθεραπεία με οξυβουτινίνη αλλά μείωση της ξηροστομίας (97).

Επιπλέον, η υποδόρια έγχυση αλλαντικής τοξίνης Α και Β (Εικόνα 4, 5) αποτελεί μία αξιόλογη θεραπευτική προσέγγιση η οποία συνταγογραφείται για την πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία. Ωστόσο, πλήθος κλινικών μελετών παρέχουν δεδομένα για τη θεραπευτική αξία αυτής της προσέγγισης στην εστιασμένη υπεριδρωσία των πελμάτων, των παλαμών και των κρανιομετωπιαίων περιοχών. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της αλλαντικής τοξίνης περιλαμβάνει την χημική απονεύρωση των ιδρωτοποιών αδένων μέσω

αναστολής της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες. Το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης έναντι άλλων που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της υπεριδρωσίας είναι ασφαλώς η σημαντική μείωση των επιπέδων εφίδρωσης, η μακροχρόνια διάρκεια των αντί-ιδρωτικών αποτελεσμάτων της θεραπείας και η υψηλή ασφάλεια για τους ασθενείς. Στα μειονεκτήματα της υποδόριας έγχυσης αλλαντικής τοξίνης περιλαμβάνονται η παροδική μυϊκή αδυναμία, το υψηλό κόστος και το αίσθημα πόνου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Κατά την χορήγηση της τοξίνης (Εικόνα 5) χρησιμοποιούνται σύριγγες ινσουλίνης 0,5 ml με βελόνα 30G/ 8mm (Micro-Fine, BD) και γίνεται ενδοδερμική έγχυση υπό γωνία 30° και δημιουργία ωχράς περιοχής (κατώτερο χόριο). Για την εξισορρόπηση των πιέσεων και αποφυγή παλινδρόμησης και απώλειας υλικού θα πρέπει η βελόνα να παραμείνει για μικρό χρονικό διάστημα (1-2 δευτερόλεπτα). Επίσης ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται για την επιλογή των σημείων της έγχυσης καθώς θα πρέπει να υπάρχει απόσταση μεταξύ των σημείων έγχυσης 1.5-2 cm και θα πρέπει να γίνεται μία ένεση ανά δακτυλική φάλαγγα και επιπλέον ενέσεις στην τελική φάλαγγα, στο ωλένιο χείλος της παλάμης και στα πλάγια των άκρων ποδιών. Επιπλέον σε κάθε σημείο γίνεται έγχυση 0.05-0.1 ml υλικού και ο αριθμός των εγχύσεων είναι 10-15 και 30-40 ανά μασχάλη και ανά παλάμη-πέλμα, αντίστοιχα.



Εικόνα 5. Θεραπεία υπεριδρωσίας με υποδόρια έγχυση αλλαντικής τοξίνης Α σε μασχάλη (πάνω), παλάμες (μέση) και πέλματα (κάτω). Οι εικόνες αφορούν τη θεραπεία ασθενών που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα υπεριδρωσίας Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός

Συνολικά η δοσολογία που χρησιμοποιείται είναι : 50U Botox ή 100-200U Dysport ανά μασχάλη, 100U Botox ή 120-240U Dysport ανά παλάμη ή πέλμα. Έναρξη δράσης παρατηρείται σε 2 με 10 ημέρες και διάρκεια δράσης αναμένεται στους 7 έως 16 μήνες για τις μασχάλες και 5 με 7 μήνες για παλάμες και πέλματα. Στην μασχαλιαία υπεριδρωσία δεν απαιτείται αναισθησία, ωστόσο στην παλαμοπελματιαία υπεριδρωσία η ανάγκη για μείωση του πόνου οδήγησε στην χρήση κρυοαναλγησίας είτε με χρήση σπρέι διχλωροτετραφθοροαιθάνης πριν από κάθε έγχυση είτε με την συσκευή CoolSense για 5 δευτερόλεπτα πριν από κάθε έγχυση (98).



Εικόνα 6. Πορεία θεραπείας υπεριδρωσίας με υποδόρια έγχυση αλλαντικής τοξίνης Α. Πριν τη θεραπεία (Πάνω αριστερά), τεστ αμύλου-ιωδίου (Πάνω-δεξιά), 7 μέρες μετά τη θεραπεία (Κάτω αριστερά), 45 μετά τη θεραπεία (Κάτω δεξιά) . Οι εικόνες αφορούν τη θεραπεία ασθενούς που νοσηλεύτηκε στο τμήμα υπεριδρωσίας Νοσοκομείου «Ανδρέας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, πέρα από τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών, για την αντιμετώπιση της υπερδρωσίας συχνά εφαρμόζονται πρακτικές που περιλαμβάνουν τη χρήση ιατρικών μηχανημάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ιοντοφόρηση (Εικόνα 7) που αποτελεί μία ευρέως εφαρμοζόμενη θεραπευτική προσέγγιση πρώτης γραμμής για την πελματική και παλαμιαία υπεριδρωσία. Πρόκειται για μία τοπικά εφαρμοζόμενη πρακτική, η οποία απαιτεί την εμβάπτιση υγιούς δέρματος σε κατάλληλο υγρό προκειμένου να είναι δυνατή η μετάδοση του ηλεκτρικού ρεύματος. Η ιοντοφόρηση φαίνεται ότι προκαλεί μείωση της υπεριδρωσίας μέσω πολλαπλών μηχανισμών δράσης μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η δημιουργία υπερκερατωτικής πλάκας, η αλλαγή της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης και του pH του ιδρώτα καθώς και η διαταραχή της μετάδοσης των ερεθισμάτων μέσω των νεύρων του αυτόνομου συστήματος. Η συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση συνοδεύεται από σημαντική μείωση της εφίδρωσης και αυξημένη ασφάλεια για τον ασθενή, όταν εφαρμόζεται ρεύμα έντασης 15–20 mA για 3-4 εβδομάδες με διάρκεια 20-30 λεπτά. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί βελτίωση του θεραπευτικού δυναμικού της ιοντοφόρησης, όταν συνδυάζεται με την ταυτόχρονη εφαρμογή αντιδρωτικών χλωριούχου αλουμινίου αντιχολινεργικών παραγόντων και βοτουλινικής (αλλαντικής) τοξίνης (99).

Η χρήση ιατρικών συσκευών στην αντιμετώπιση της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια οδηγώντας στην καθιέρωση επιπλέον προσεγγίσεων, όπως η θερμόλυση με μικροκύματα, η θεραπεία με ραδιοσυχνότητες και υπερήχους καθώς και η εφαρμογή laser. Η πιο γνωστή συσκευή που έχει λάβει έγκριση από το FDA για μασχαλιαία υπεριδρωσία είναι το miradray (Εικόνα 7) που βασίζεται στην θερμόλυση με μικροκύματα και έχει πολύ καλά αποτελέσματα με δυο συνεδρίες (100). Οι θεραπευτικές επιδράσεις αυτών των προσεγγίσεων βασίζονται στην μηχανική καταστροφή των εκκρινών ιδρωτοποιών αδένων. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες

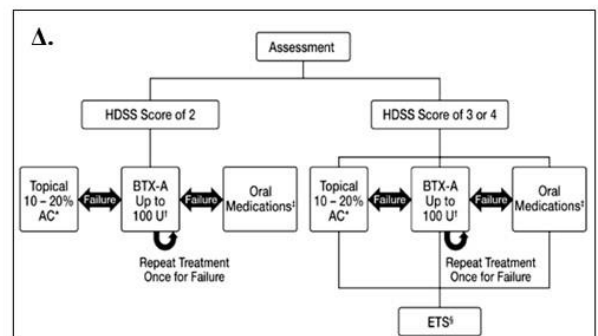
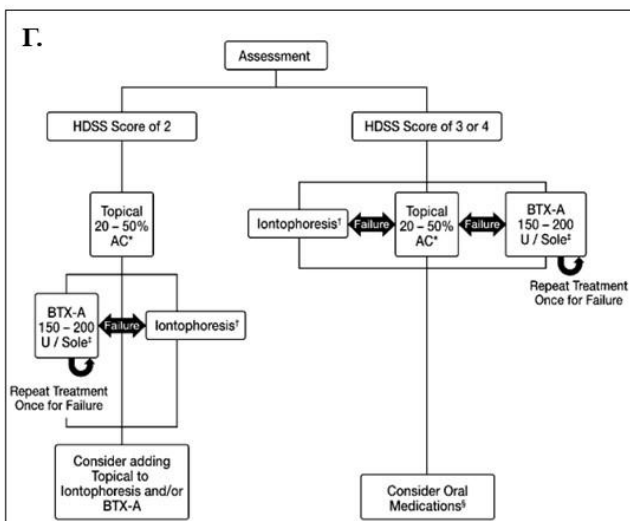
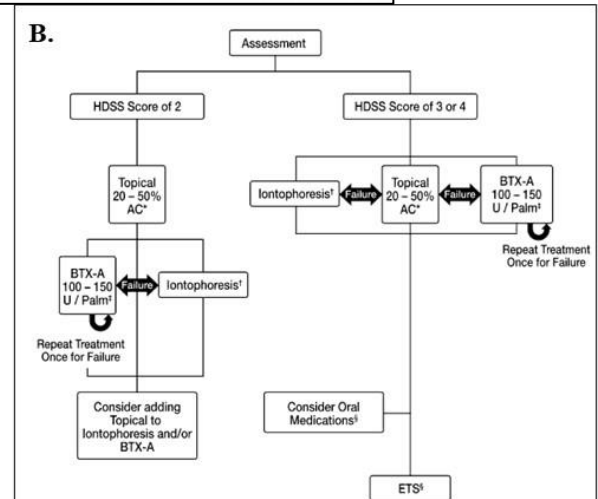
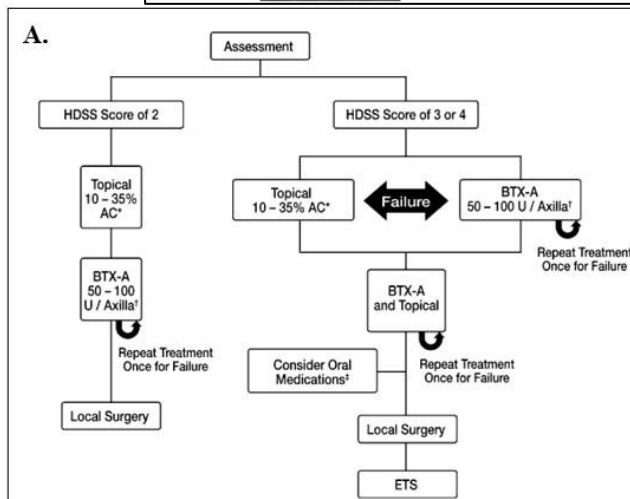
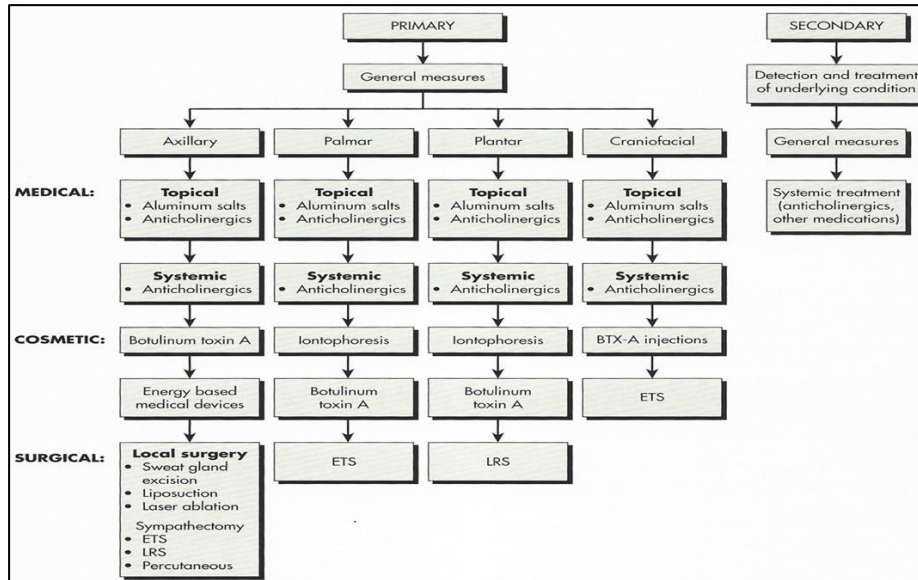
προσεγγίσεις συνοδεύονται από παρενέργειες που συνήθως είναι παροδικές αλλά μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενοχλητικές όπως πόνος, οίδημα, ερύθημα, εκχύμωση, υποδόρια οζίδια, αντισταθμιστική υπεριδρωσία, νευροπάθεια, και αποτελούν κοστοβόρες επιλογές (101).



Εικόνα 7 Συσκευή ιοντοφόρησης (αριστερά) και miradray (δεξιά)

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις προαναφερθέντες θεραπευτικές προσεγγίσεις υποβάλλονται σε ειδικές χειρουργικές επεμβατικές θεραπείες, οι οποίες υπόσχονται μόνιμα αποτελέσματα, συνοδεύονται ωστόσο από αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, τις περισσότερες φορές προσωρινές (πόνος, οίδημα, φλεγμονή, αιμορραγία), αλλά και πιο μακροχρόνιες (αντισταθμιστική υπεριδρωσία, νευροπάθεια). Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιων προσεγγίσεων είναι η μηχανική απομάκρυνση των ιδρωτοποιών αδένων από την μασχαλιαία περιοχή, η οποία ασφαλώς οδηγεί σε μόνιμη υποχώρηση των συμπτωμάτων της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας. Μία ακόμα επεμβατική θεραπευτική πρακτική για την υπεριδρωσία είναι η θωρακική ή οσφυϊκή συμπαθεκτομή. Αν και είναι μία ιδιαίτερα επώδυνη διαδικασία που ασφαλώς απαιτεί τη χορήγηση γενικής αναισθησίας συνοδεύεται από σημαντική μείωση των συμπτωμάτων και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (102).

Ασφαλώς η κατάλληλη θεραπεία είναι η εξατομικευμένη κατά το σχεδιασμό της οποίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αιτία, ο εντοπισμός και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της υπεριδρωσίας (Εικόνα 8,9).



Εικόνα 9. Αλγόριθμοι για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας της της μασχалиαίας (Α), παλαμιαίας (Β), πελματιαίας (Γ) και κρανιομετωπιαίας (Δ) υπεριδρωσίας (2)

### **1.7 Ποιότητα ζωής ασθενών με υπεριδρωσία**

Η υπεριδρωσία επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τις καθημερινές δραστηριότητες, την εργασία και τις κοινωνικές συναναστροφές των ασθενών. Έχει αναφερθεί ότι η υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών με υπεριδρωσία είναι ανάλογη αυτής που προκαλείται λόγω της ψωρίασης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της πολλαπλής σκλήρυνσης και της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (103). Οι διάφοροι περιορισμοί που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με υπεριδρωσία περιλαμβάνουν το αίσθημα ντροπής και εκνευρισμού που βιώνουν, την ανασφάλεια και τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, την διστακτικότητα ανάπτυξης κοινωνικών και προσωπικών σχέσεων και την αποφυγή διαφόρων χόμπι. Η συναισθηματική κατάσταση επηρεάζεται σημαντικά στο 50% των ασθενών καθώς φαίνεται ότι η κατάθλιψη και η εμφάνιση άγχους είναι πιο συχνή στους ασθενείς με υπεριδρωσία και σύμφωνα με μία μελέτη το 63% των ασθενών με υπεριδρωσία αισθάνεται δυστυχία ή κατάθλιψη (104). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι το 32% των ασθενών με μασχалиαία υπεριδρωσία περιγράφει την αυτή την κατάσταση σαν δυσβάσταχτη, η οποία συχνά ή πάντα επηρεάζει αρνητικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες (72). Τέλος, στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπεριδρωσία δεν παρατηρείται βελτίωση των προβλημάτων με την πάροδο του χρόνου (72).



## **ΣΚΟΠΟΣ**

. Η πολυεστιακή υπεριδρωσία ορίζεται ως η πρωτοπαθής υπεριδρωσία που εντοπίζεται σε δύο ή περισσότερες ανατομικές περιοχές. Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα για την πολυεστιακή υπεριδρωσία. Οι ελάχιστες δημοσιευμένες μελέτες αφορούν δεδομένα σε ασθενείς με αυτοαναφερόμενη υπεριδρωσία από τους οποίους ελήφθη συνέντευξη μέσω τηλεφώνου ή διαδικτύου, μεθοδολογία που κάποιες φορές συσχετίζεται με συστηματικό σφάλμα. Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η παρουσίαση κλινικών, επιδημιολογικών, και θεραπευτικών δεδομένων και πληροφοριών αναφορικά με τη θεραπεία ασθενών με πολυεστιακή υπεριδρωσία που διαγνώστηκε από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας σε ειδικό ιατρείο τεταρτοβάθμιας περίθαλψης.

## ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

### 2.1 Ασθενείς

Στη συγκεκριμένη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 102 ασθενείς (38 άνδρες και 64 γυναίκες), με πολυεστιακή πρωτοπαθή υπεριδρωσία οι οποίοι επισκέφθηκαν το εξωτερικό ιατρείο υπεριδρωσίας στο Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός το χρονικό διάστημα μεταξύ 12/2016 και 12/2020. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της πολυεστιακής πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας έναντι της διάγνωσης της δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας ήταν η ύπαρξη υπερβολικής εφίδρωσης διάρκειας πάνω από 6 μήνες σε συνδυασμό με 4 ή παραπάνω από τα παρακάτω: 1. εντοπισμός της έντονης εφίδρωσης σε μασχάλες, παλάμες, πέλματα, κρανιοεγκεφαλικές περιοχές ή στην βουβωνική χώρα, 2. αμφοτερόπλευρο και συμμετρικό πρότυπο εφίδρωσης, 3. απουσία εφίδρωσης κατά τη διάρκεια της νύχτας, 4. εμφάνιση της υπεριδρωσίας σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών, 5. θετικό οικογενειακό ιστορικό, 6. εβδομαδιαία, τουλάχιστον, εμφάνιση επεισοδίων υπεριδρωσίας. Τα αντιχολινεργικά σκευάσματα που χορηγήθηκαν ήταν όσον αφορά τα τοπικά, γαληνικά σκευάσματα σε μορφή κρέμας με οξυβουτυνίνη 10% και γλυκοπυρρολάτη 2%, ενώ συστηματικά χορηγήθηκε οξυβουτυνίνη 5mg σε ταμπλέτες (Ditropan). Το σύνολο των ασθενών παραχώρησε ενυπόγραφη δήλωση συναίνεσης για τη συμμετοχή τους στην παρούσα έρευνα.

### 2.2 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ των συνεχών και των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή των μη παραμετρικών ελέγχων Mann–Whitney *U* και Kruskal–Wallis. Στην περίπτωση της ανάλυσης των συσχετίσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος chi square ( $\chi^2$ ). Το σύνολο των στατιστικών αναλύσεων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp)

και οι διαφορές που ανιχνεύτηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας  $p \text{ value} < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά την επίσκεψη των ασθενών στην κλινική έγινε καταγραφή του πλήρους ιστορικού στο οποίο περιλαμβάνονται δημογραφικά δεδομένα (π.χ. ηλικία, φύλο), οι κλινικές εκδηλώσεις της ασθένειας, οι περιοχικές εντοπίσεις της υπεριδρωσίας, η βαρύτητα βάση της κλίμακας HDSS τη στιγμή της εξέτασης και η εφαρμοζόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Τα δεδομένα αυτά ενσωματώθηκαν σε μία πλήρη βάση δεδομένων και χρησιμοποιήθηκαν κατά τη στατιστική ανάλυση.

Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε η υπεριδρωσία εντοπιζόμενη σε τρεις περιοχές, αποτελούσε το συχνότερο φαινότυπο πολυεστιακής υπεριδρωσίας ακολουθούμενη από την υπεριδρωσία εντοπιζόμενη σε δύο περιοχές, ενώ ένα μικρό ποσοστό ασθενών εμφάνισε υπεριδρωσία σε πέντε περιοχές του σώματος. Αναλυτικότερα, το 45.1% των ασθενών είχε υπεριδρωσία σε τρία σημεία, στο 41.2% των ασθενών η συγκεκριμένη διαταραχή επηρέασε δύο περιοχές του σώματος ενώ μόλις στο 4.9% των ασθενών η υπεριδρωσία εμφανίστηκε σε πέντε σημεία. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι οι μασχάλες, τα πέλματα και οι παλάμες αποτελούν τις ανατομικές περιοχές του σώματος που επηρεάζονται πιο συχνά από την υπεριδρωσία (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών (Κατηγορικές μεταβλητές)

Μεταβλητή	Αριθμός ασθενών (%)	Μεταβλητή	Αριθμός ασθενών (%)
<b>Φύλο</b>		<b>Βαθμός HDSS</b>	
Ανδρας	38 (37.3%)	1	13 (12.7%)
Γυναίκα	64 (62.7%)	2	23 (22.5%)
<b>Αριθμός περιοχών με υπεριδρωσία</b>		3	34 (33.3%)
2	42 (41.2%)	4	32 (31.5%)
3	46 (45.1%)	<b>Επιβαρυντικοί παράγοντες</b>	
4	9 (8.8%)	Άγχος	52 (65.8%)
5	5 (4.9%)	Ζέστη	48 (60.8%)
<b>Εντόπιση υπεριδρωσίας</b>		Υγρασία	6 (7.6%)
Μασχάλη	64 (62.7%)	Ρουχισμός	3 (3.8%)
Παλάμες/Πέλματα	82 (80.4%)	Περπάτημα	10 (12.7%)
Κρανιομετωπική περιοχή	17 (16.7%)	Αύξηση βάρους	4 (5.1%)
Κορμός	20 (19.6%)	Αλκοόλ	2 (2.5%)
Περιοχή γεννητικών οργάνων	18 (17.6%)	Καφεΐνη	3 (3.8%)
<b>Δερματικές επιπλοκές</b>		Κάπνισμα	1 (1.3%)
Έκζεμα	8 (11.0%)	<b>Συνοσηρότητα</b>	
Ξηροδερμία	16 (22.0 %)	Αυτοάνοσο νόσημα	11 (23.9%)
Μυκητίαση ή βακτηριακή λοίμωξη	8 (11.0%)	Ημικρανία	2 (4.3%)
		Παθήσεις θυρεοειδούς	20 (43.5%)
		Σακχαρώδης διαβήτης	5 (10.9%)
		Στεφανιαία νόσος	16 (34.8%)
		Ψυχιατρικές διαταραχές	4 (8.7%)

Πίνακας 9. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών (Συνεχείς μεταβλητές)

Μεταβλητή	M.T. ± T.A. <sup>β</sup>
Ηλικία	42.5 ± 25.7
Ηλικία εμφάνισης υπεριδρωσίας	20.5 ± 14.8
BMI <sup>α</sup>	25.7 ± 4.5

<sup>α</sup> Δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index) <sup>β</sup> Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση

Αναφορικά με τους συνδυασμούς των περιοχών του σώματος όπου εμφανίζεται η πολυεστιακή υπεριδρωσία, βρέθηκε ότι οι πιο συχνοί είναι μασχάλη/παλάμες/ πέλματα (37.2%) και παλάμες/πέλματα (22.5%) (Πίνακας 10). Τέλος στο 94.1% των ασθενών παρατηρήθηκε συμμετρία στον εντοπισμό της πολυεστιακής υπεριδρωσίας υπό την έννοια ότι επηρεάστηκε τόσο το δεξί όσο και το αριστερό μισό της ανατομικής περιοχής που παρατηρήθηκε υπεριδρωσία.

Πίνακας 10. Εντόπιση πολυεστιακής υπεριδρωσίας

Εντόπιση	Αριθμός ασθενών (%)
Μασχάλη & Παλάμες & Πέλματα	38 (37.2%)
Παλάμες & Πέλματα	23 (22.5%)
Κρανιομετωπική περιοχή & Κορμός	9 (8.8%)
Μασχάλη & Παλάμες & Πέλματα & Κορμός	6 (5.9%)
Κρανιομετωπική περιοχή & Περιοχή γεννητικών οργάνων	5 (4.9%)
Μασχάλη & Παλάμες & Πέλματα & Κορμός & Κρανιομετωπική περιοχή	4 (3.9%)
Μασχάλη & Παλάμες	3 (2.9%)
Μασχάλη & Περιοχή γεννητικών οργάνων	3 (2.9%)
Παλάμες & Πέλματα & Περιοχή γεννητικών οργάνων	2 (2.0%)
Μασχάλη & Παλάμες & Περιοχή γεννητικών οργάνων	2 (2.0%)
Μασχάλη & Παλάμες & Πέλματα & Περιοχή γεννητικών οργάνων	2 (2.0%)
Κορμός & Περιοχή γεννητικών οργάνων	2 (2.0%)
Μασχάλη & Κρανιομετωπική περιοχή & Κορμός	1 (0.91%)
Πέλματα & Περιοχή γεννητικών οργάνων	1 (0.91%)
Παλάμες & Περιοχή γεννητικών οργάνων	1 (0.91%)

### 3.2 Σοβαρότητα εφίδρωσης συναρτήσει του χρόνου και των εποχιακών διακυμάνσεων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 8, το 33.3% των ασθενών με πολυεστιακή υπεριδρωσία αξιολογήθηκε με βαρύτητα 3 μετά από την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου HDSS. Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών (82.4%) ανέφερε ότι τα

συμπτώματα παρουσίαζαν διακυμάνσεις ανάλογα με την εποχή του χρόνου ενώ την περίοδο μεταξύ Μαΐου και Σεπτεμβρίου αναφέρθηκε σημαντική έξαρση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς ανέφεραν ότι εμφάνιζαν υπεριδρωσία καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου, η οποία γινόταν πιο έντονη κατά τη διάρκεια των καθημερινών τους δραστηριοτήτων. Τέλος, η σοβαρότητα της υπεριδρωσίας ήταν σταθερή με την πάροδο των χρόνων.

### **3.3 Επιβαρυντικοί παράγοντες και συνοσηρότητα**

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων αποκάλυψε ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που ανέρχεται στο 77.5% ανέφερε την ύπαρξη ενός ή περισσότερων επιβαρυντικών παραγόντων, με τους πιο συχνούς να είναι το άγχος και η αυξημένη θερμοκρασία (Πίνακας 8). Επιπλέον πολλοί ασθενείς ανέφεραν την συνύπαρξη της πολυεστιακής υπεριδρωσίας με κάποιες συστηματικές ασθένειες αλλά και με δερματικές επιπλοκές. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς ανέφεραν ότι η υπεριδρωσία προϋπήρχε των συστηματικών ασθενειών, ενώ το 22% και 11% των συμμετεχόντων εμφάνισε ξηρότητα και έκζεμα, αντίστοιχα (Πίνακας 8).

### **3.4 Συσχέτιση της ηλικίας εμφάνισης της υπεριδρωσίας με τον εντοπισμό**

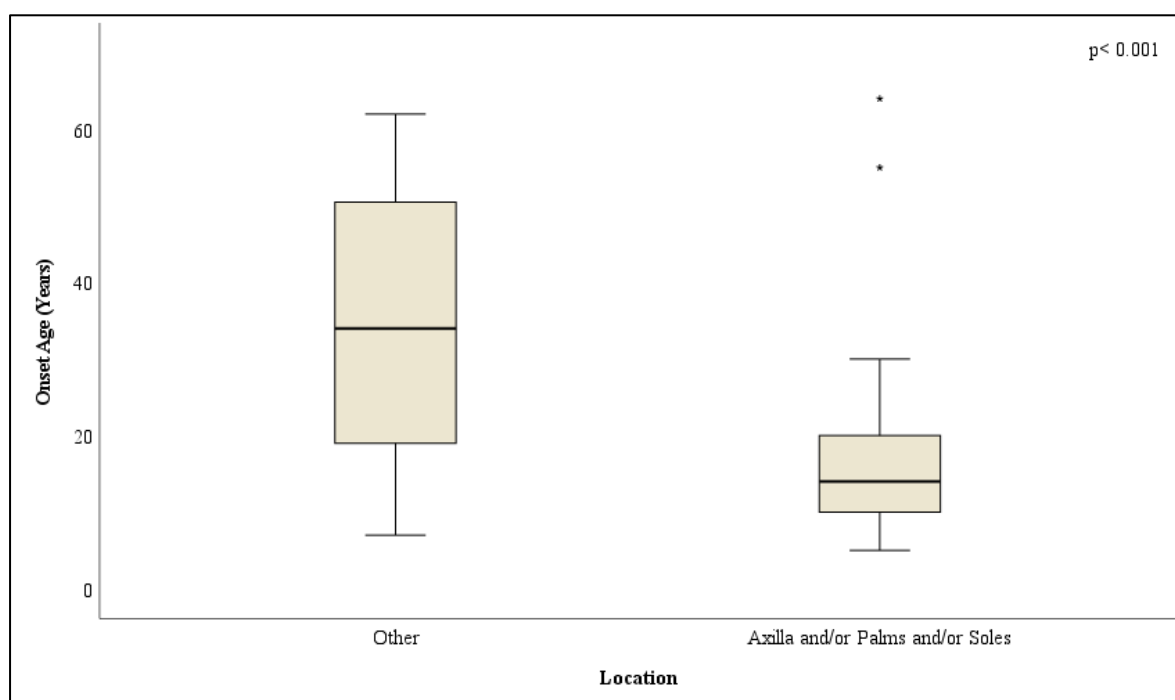
Εξετάστηκε η συσχέτιση της ηλικίας έναρξης της υπεριδρωσίας, με τις 12 διαφορετικές ανατομικές περιοχές που εμφανίζεται αυτή η διαταραχή. Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι η υπεριδρωσία στη μασχάλη και/ή στις παλάμες και/ή στα πέλματα παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με μικρή ηλικία αρχικής εμφάνισης της διαταραχής. Βάσει αυτού του αποτελέσματος διερευνήθηκε στη συνέχεια η συσχέτιση της ηλικίας έναρξης με τον εντοπισμό της διαταραχής μετά από διχοτόμηση των ασθενών στις εξής ομάδες: α) Ασθενείς με υπεριδρωσία στη μασχάλη και/ή στις παλάμες και/ή στα πέλματα και β) ασθενείς με υπεριδρωσία σε άλλες ανατομικές περιοχές. Ο έλεγχος Mann-Whitney επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς μικρότερης ηλικίας συνήθως εμφανίζουν μασχαλαία,

πελματική και παλαμιαία υπεριδρωσία (mean  $\pm$  S.D.=17.20 $\pm$ 11.72,  $p < 0.001$ ) (Πίνακας 11, Εικόνα 10).

Πίνακας 11. Συσχέτιση ηλικίας έναρξης της υπεριδρωσίας με τον εντοπισμό

Εντοπισμός	Αριθμός ασθενών	M.T. $\pm$ T.A. <sup>a</sup>	Διάμεσος	p <sup>b</sup>
Μασχάλη και/ή Παλάμες και/ή Πέλματα	83	17.20 $\pm$ 11.72	14	<b>&lt;0.001</b>
Άλλος	19	34.79 $\pm$ 18.31	34	

<sup>a</sup> Μέση τιμή  $\pm$  Τυπική απόκλιση, <sup>b</sup> Υπολογισμένη με τη δοκιμασία «Mann Whitney test»



Εικόνα 10. Ραβδόγραμμα όπου παρουσιάζεται η κατανομή της ηλικίας εμφάνισης της υπεριδρωσίας στους ασθενείς με διαφορετικό εντοπισμό της διαταραχής

### 3.5 Συσχέτιση του δείκτη BMI με τον εντοπισμό της υπεριδρωσίας

Για τον προσδιορισμό της συσχέτισης του BMI με τον εντοπισμό της υπεριδρωσίας αρχικά πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία «Mann Whitney» μετά την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε αυτούς που εμφανίζουν υπεριδρωσία α) στις μασχάλες και/ή παλάμες και/ή πέλματα και

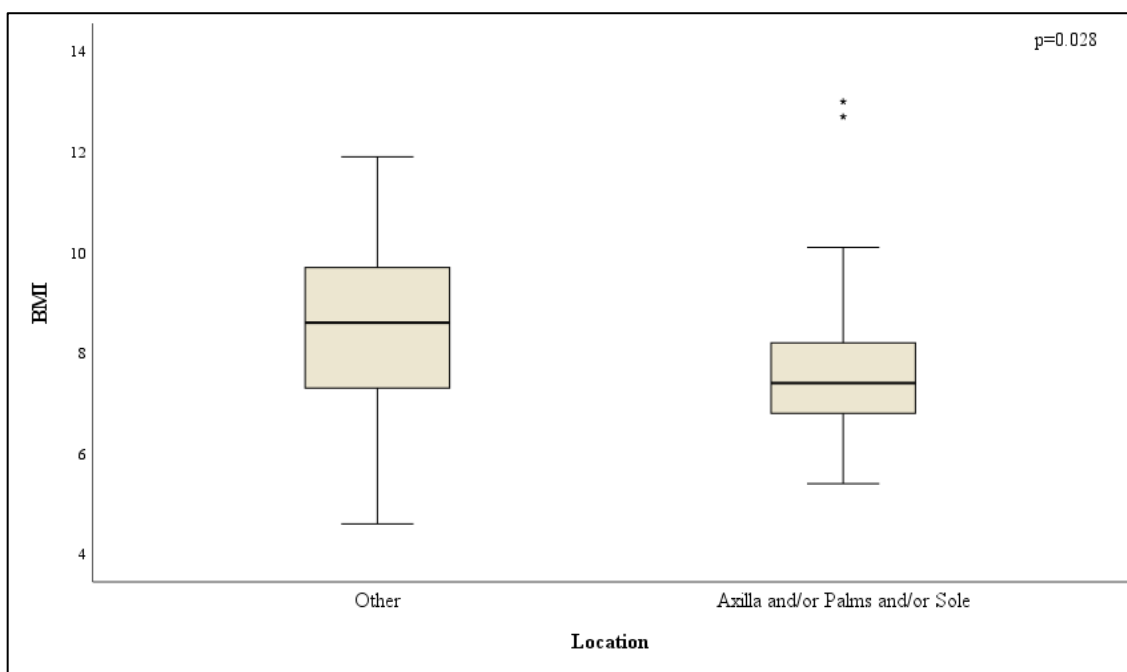


β) σε άλλες ανατομικές περιοχές. Σύμφωνα με αυτή την ανάλυση οι ασθενείς της πρώτης ομάδας χαρακτηρίζονται από χαμηλότερες τιμές BMI (mean ± S.D.= 7.70±1.46) σε σχέση με αυτούς της δεύτερης κατηγορίας (mean ± S.D.= 8.64±2.00) και η διαφορά αυτή βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (p=0.0028) (Πίνακας 12, Εικόνα 11).

Πίνακας 12. Συσχέτιση του δείκτη BMI με τον εντοπισμό της υπεριδρωσίας

Εντοπισμός	Αριθμός ασθενών	M.T. ± T.A. <sup>α</sup>	Διάμεσος	P <sup>β</sup>
Μασχάλη και/ή Παλάμες και/ή Πέλματα	83	7.70±1.46	7.4	<b>0.028</b>
Άλλος	19	8.64±2.00	8.6	

<sup>α</sup> Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση, <sup>β</sup> Υπολογισμένη με τη δοκιμασία «Mann Whitney test»



Εικόνα 11. Ραβδόγραμμα όπου παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών του δείκτη

BMI στους ασθενείς με διαφορετικό εντοπισμό της διαταραχής

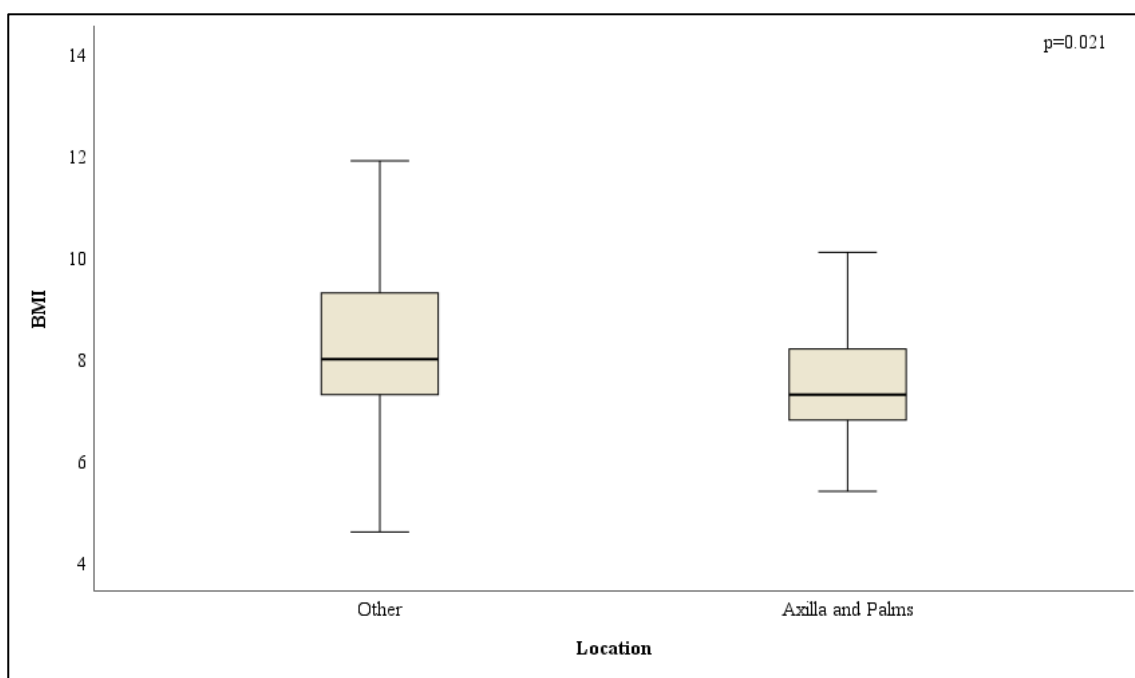
Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ίδια ανάλυση μετά από κατηγοριοποίηση των ασθενών σε αυτούς με υπεριδρωσία σε μασχάλες και/ή παλάμες και σε αυτούς που εμφάνισαν την διαταραχή σε άλλα σημεία του σώματος. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια

καθώς βρέθηκε ότι η μασχαλιαία και/ή πελματική υπεριδρωσία παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με χαμηλότερες τιμές του δείκτη BMI (mean  $\pm$  S.D.= 7.52 $\pm$ 1.22, p=0.021) (Πίνακας 13, Εικόνα 12).

Πίνακας 13. Συσχέτιση του δείκτη BMI με τον εντοπισμό της υπεριδρωσίας

Εντοπισμός	Αριθμός ασθενών	M.T. $\pm$ T.A. <sup>α</sup>	Διάμεσος	p <sup>β</sup>
Μασχάλη και/ή Παλάμες	57	7.52 $\pm$ 1.22	7.3	<b>0.021</b>
Άλλος	45	8.32 $\pm$ 1.91	8.0	

<sup>α</sup> Μέση τιμή  $\pm$  Τυπική απόκλιση, <sup>β</sup> Υπολογισμένη με τη δοκιμασία «Mann Whitney test»



Εικόνα 12. Ραβδόγραμμα όπου παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών του δείκτη BMI στους ασθενείς με διαφορετικό εντοπισμό της διαταραχής

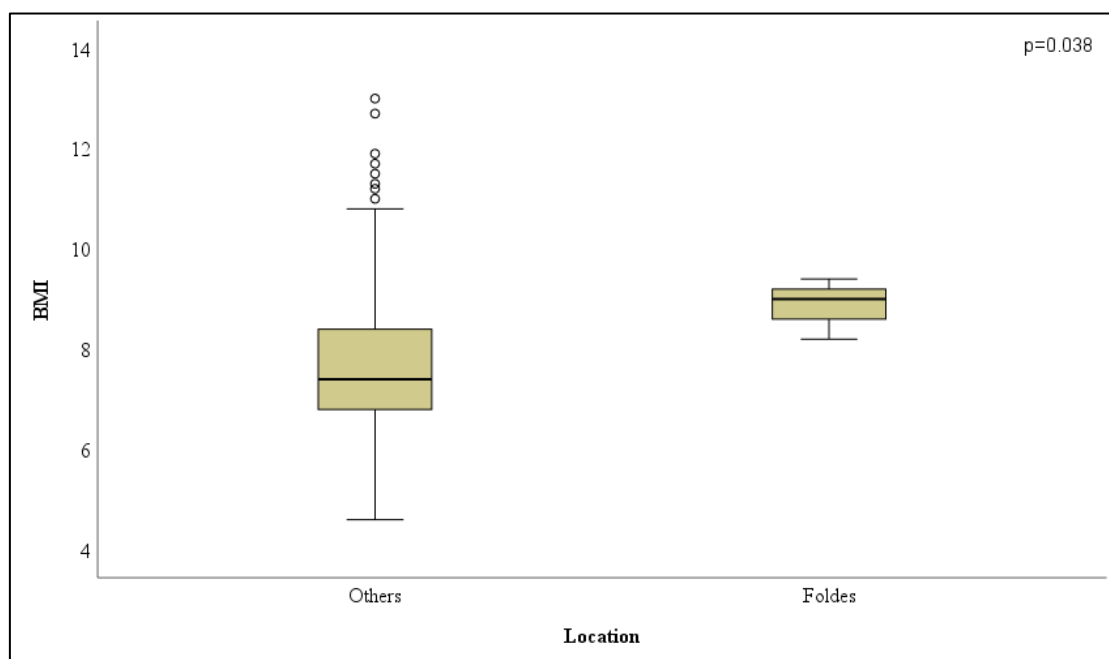
Τέλος, η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς (p =0.028) στις τιμές του δείκτη BMI ανάμεσα στους ασθενείς με πολυεστιακή υπεριδρωσία, όπου περιλαμβάνεται η περιοχή των γεννητικών οργάνων και σε αυτούς που

εμφανίζουν τη συγκεκριμένη διαταραχή σε άλλες ανατομικές περιοχές (Πίνακας 14, Εικόνα 13).

Πίνακας 14. Συσχέτιση του δείκτη BMI με τον εντοπισμό της υπεριδρωσίας

Εντοπισμός	Αριθμός ασθενών	M.T. ± T.A. <sup>α</sup>	Διάμεσος	p <sup>β</sup>
Πολυεστιακή υπεριδρωσία όπου περιλαμβάνεται η περιοχή των γεννητικών οργάνων	4	8.90±0.50	9.0	<b>0.038</b>
Άλλος	98	7.83±1.62	7.4	

<sup>α</sup> Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση, <sup>β</sup> Υπολογισμένη με τη δοκιμασία «Mann Whitney test»



Εικόνα 13. Ραβδόγραμμα όπου παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών του δείκτη

BMI στους ασθενείς με διαφορετικό εντοπισμό της διαταραχής

### 3.6 Συσχέτιση του εντοπισμού της υπεριδρωσίας με τη χορηγούμενη θεραπεία

Η πιο συχνά χορηγούμενη θεραπεία ήταν η οξυβουτυνίνη δια στόματος καθώς χορηγήθηκε στο 82.3% των ασθενών είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τοπικά αντιδρωτικά

διαλύματα με άλατα αλουμινίου/αντιχολινεργικές ουσίες/BTX-A (Πίνακας 15). Το 76.2% των ασθενών έλαβαν οξυβουτυνίνη για περισσότερο από 2 χρόνια είτε συνεχόμενα είτε με διακοπή διάρκειας 2-3 μηνών κατά τους χειμερινούς μήνες.

Πίνακας 15. Θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με πολυεστιακή υπεριδρωσία

	Αριθμός ασθενών	Εντοπισμός υπεριδρωσίας			
		2	3	4	5
Αριθμός ασθενών		42	46	9	5
Οξυβουτυνίνη δια στόματος	47	20	19	4	4
Αλλαντική τοξίνη A	3	1	2	0	0
Τοπικά αντιδρωτικά με άλατα αλουμινίου ή τοπικά αντιχολινεργικά	6	1	5	0	0
Οξυβουτυνίνη δια στόματος και Αλλαντική τοξίνη A	12	5	4	3	0
Οξυβουτυνίνη δια στόματος και τοπικά χορηγούμενα σκευάσματα	15	8	6	0	1
Αλλαντική τοξίνη A και τοπικά χορηγούμενα σκευάσματα	1	0	1	0	0
Οξυβουτυνίνη δια στόματος και Αλλαντική τοξίνη A και τοπικά χορηγούμενα σκευάσματα	10	4	6	0	0
Καμία θεραπεία	8	3	3	2	0

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πολυεστιακή πρωτοπαθής υπεριδρωσία είναι κάποιες φορές δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από τη δευτεροπαθή γενικευμένη υπεριδρωσία. Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση της υπεριδρωσίας είναι η λήψη πλήρους ιστορικού το οποίο επιτρέπει τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την πρωτοπαθή υπεριδρωσία περιλαμβάνουν την ύπαρξη υπερβολικής εφίδρωσης διάρκειας πάνω από 6 μήνες σε συνδυασμό με 4 ή παραπάνω από τα παρακάτω: 1. εντοπισμός της έντονης εφίδρωσης σε σημεία του σώματος που χαρακτηρίζονται από έντονη παραγωγή ιδρώτα (π.χ. μασχάλες, παλάμες, πέλματα, κρανιογκεφαλικές περιοχές), 2. αμφοτερόπλευρο και συμμετρικό πρότυπο εφίδρωσης, 3. απουσία εφίδρωσης κατά τη διάρκεια της νύχτας, 4. εμφάνιση της υπεριδρωσίας σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών, 5. θετικό οικογενειακό ιστορικό, 6. παρεμπόδιση των καθημερινών δραστηριοτήτων, 7. εβδομαδιαία, τουλάχιστον, εμφάνιση επεισοδίων υπεριδρωσίας (74). Από την άλλη πλευρά ευρήματα ενδεικτικά της δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας είναι ασύμμετρη, μονόπλευρη ή γενικευμένη εφίδρωση, έναρξη της ασθένειας μετά την ηλικία των 25 ετών, η ύπαρξη συμπτωμάτων τις νυχτερινές ώρες και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό (74). Η διαγνωστική διαδικασία περιλαμβάνει επίσης την αξιολόγηση της σοβαρότητας της υπεριδρωσίας μέσω ποσοτικών δοκιμασιών εκτίμησης της ποσότητας του παραγόμενου ιδρώτα αλλά και ποιοτικές μέθοδοι εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι δοκιμασίες αυτές δεν πραγματοποιούνται συνήθως κατά την κλινική εξέταση, ωστόσο μπορούν να εφαρμοσθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας της υπεριδρωσίας, για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και ασφαλώς για τη συλλογή δεδομένων για κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες (15). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα μελέτη έπασχαν όλοι από πρωτοπαθή υπεριδρωσία με εντόπιση σε πολλαπλές ανατομικές περιοχές.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής αποκάλυψε ότι δεν υπάρχουν αρκετά κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με την πολυεστιακή πρωτοπαθή υπεριδρωσία, η οποία αποτελεί έναν φαινότυπο της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας, που επηρεάζει δύο ή περισσότερες περιοχές του σώματος. Ο σκοπός της συγκεκριμένης διατριβής ήταν η καταγραφή και ανάλυση επιδημιολογικών/κλινικών χαρακτηριστικών αυτού του φαινοτύπου υπεριδρωσίας καθώς και τις εφαρμοζόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με πολυεστιακή πρωτοπαθή υπεριδρωσία.

Σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν ήπια/σοβαρή πολυεστιακή πρωτοπαθή υπεριδρωσία. Τα υψηλά αυτά ποσοστά συμφωνούν με τα δεδομένα που παρέχονται από ένα διαδικτυακό ερωτηματολόγιο της Διεθνούς Εταιρείας Υπεριδρωσίας (International Hyperhidrosis Society), στο οποίο συμμετέχουν ασθενείς με πρωτοπαθή υπεριδρωσία. Συγκεκριμένα η ανάλυση των δεδομένων του εν λόγω ερωτηματολογίου αποκάλυψε ότι η πολυεστιακή πρωτοπαθής υπεριδρωσία έχει υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού από τα αναμενόμενα και σίγουρα είναι πιο συχνή από την εστιασμένη καθώς βρέθηκε ότι το 82% των συμμετεχόντων εμφάνιζε υπεριδρωσία σε τουλάχιστον δύο σημεία, ενώ αρκετοί εμφάνιζαν την διαταραχή σε 3, 4 ή περισσότερες περιοχές (105).

Επίσης τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής υποστηρίζουν ότι οι πιο συχνά αναφερόμενοι συνδυασμοί πολυεστιακής υπεριδρωσίας είναι παλαμιαία/πελματιαία με μασχالياία και παλαμιαία/πελματιαία. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη των Glaser et al., σύμφωνα με την οποία το 70% και 69% των ασθενών παρουσίαζε μασχالياία/πελματιαία ή μασχالياία/παλαμιαία υπεριδρωσία, αντίστοιχα (105).

Συμφωνία μεταξύ αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης και αυτής των Glaser et al. παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με την ηλικία εμφάνισης της υπεριδρωσίας. Πιο

αναλυτικά, η συγκεκριμένη διαταραχή εμφανίστηκε σε μικρές ηλικίες, με την πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζουν μασχαλιαία, παλαμιαία ή πελματιαία υπεριδρωσία πριν την εφηβεία (< 12 ετών). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι σύμφωνα με μία παλιότερη μελέτη των Stutton et. al, στην οποία συμμετείχαν 150.000 οικογένειες, η μέση ηλικία εμφάνισης της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας ήταν τα 22 έτη (8). Ωστόσο, η πιο πρόσφατη μελέτη των Glaser et al, υποστηρίζει ότι το 1/3 των συμμετεχόντων ανέφερε ότι η πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία εμφανίστηκε σε ηλικίες μικρότερες των 12 ετών, υποδεικνύοντας έτσι ότι πρόκειται για μία διαταραχή που αφορά ηλικίες μικρότερες από αυτές που παλαιότερα πιστευόταν ότι ήταν οι συνηθέστερες (105). Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι το 85% των ασθενών ηλικίας >65 ετών αναφέρουν ότι τα συμπτώματα παραμένουν σταθερά ή επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου φαίνεται να είναι ιδιαίτερης αξίας αναφορικά με την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, οι οποίες θα είναι εφόρου ζωής ασφαλείς και αποτελεσματικές για τους ασθενείς. Η κατανόηση της υπεριδρωσίας που εμφανίζεται τόσο στην παιδική όσο και στην ενήλικη ζωή είναι μεγάλης σημασίας καθώς θα επιτρέψει την γρήγορη και έγκαιρη διάγνωση αλλά και θεραπεία. Έτσι η ανάγκη για καλύτερη αποσαφήνιση των μηχανισμών της υπεριδρωσίας γίνεται επιτακτική αν λάβουμε υπόψη ότι στις μέρες μας οι ασθενείς συνήθως περιμένουν >10 χρόνια για την αναζήτηση της κατάλληλης θεραπείας για την πρωτοπαθή υπεριδρωσία (8).

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής αποκάλυψε επίσης ότι το 82.4% των ασθενών ανέφεραν εποχικές διακυμάνσεις των συμπτωμάτων, η ένταση των οποίων ήταν αυξημένη μεταξύ Απριλίου και Αυγούστου. Ωστόσο, σύμφωνα με τους ασθενείς η υπεριδρωσία επηρέαζε τις καθημερινές τους δραστηριότητες καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με αυτά των Glaser et al (105) και αποτελούν έναν επιπλέον λόγο για την ανάγκη άμεσης εύρεσης νέων προσιτών, ασφαλών

και υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπειών για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της πολυεστιακής πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας και την παρεμπόδιση των εξάρσεων της.

Επιπλέον, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις η πολυεστιακή πρωτοπαθής υπεριδρωσία είναι ιδιοπαθής, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που ανέρχεται στο 77.5% ανέφερε την ύπαρξη ενός ή περισσότερων επιβαρυντικών παραγόντων. Οι πιο συχνά αναφερόμενοι από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη μας ήταν το άγχος και η αυξημένη θερμοκρασία, παράγοντες που αναφέρονται συχνά και σε άλλες αντίστοιχες μελέτες (8).

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής διερευνήθηκε επίσης η συσχέτιση της εντόπισης της υπεριδρωσίας με το δείκτη μάζας σώματος, καθώς σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη οι υπεριδρωσικοί ασθενείς εμφάνιζαν κεντρικού τύπου παχυσαρκία και είχαν μεταβολικούς δείκτες που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση (106). Στην παρούσα μελέτη ο δείκτης μάζας σώματος των εξεταζόμενων ασθενών ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων και οι ασθενείς με μασχαλιαία και πελματιαία/παλαμιαία υπεριδρωσία είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνιζαν την διαταραχή σε άλλα σημεία του σώματος. Η συσχέτιση της υπεριδρωσίας με τον δείκτη μάζας σώματος έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αν ληφθεί υπόψη η υπόθεση ότι η υπερδιέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος συνδέεται αφενός με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο και αφετέρου με την υπεριδρωσία. Έτσι, έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με υπεριδρωσία μπορεί να έχουν μη φυσιολογικά μεταβολικά χαρακτηριστικά γεγονός που συνδέεται με την αυξημένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (107).

Αναφορικά με τη χορηγούμενη θεραπεία, δυστυχώς η διαθεσιμότητα αντιχολινεργικών σκευασμάτων, τοπικών και συστηματικών, για ευρεία χρήση στην χώρα μας είναι περιορισμένη. Όσο αναφορά την τοπική χορήγηση χρησιμοποιήσαμε μόνο



γαληνικά σκευάσματα οξυβουτινίνης 10% και γλυκοπυρρολάτης 2%, ενώ για συστηματική χορήγηση, το μόνο φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν ταμπλέτες Ditropan (οξυβουτινίνη 5mg), το οποίο είναι οικονομικό (ώστε να δοθεί χωρίς συνταγογράφηση) και έχει καλό προφίλ ασφάλειας.

Η εμπειρία μας στην χρήση τοπικής οξυβουτινίνης σε μορφή κρέμας με συγκέντρωση 10%, η οποία χρησιμοποιήθηκε σε 30 ασθενείς της μελέτης με HDSS 3 ή 4 έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς, ιδιαίτερα τις εβδομάδες 8 έως 12, χωρίς παρενέργειες (108).

Η εμπειρία μας στην χρήση τοπικής γλυκοπυρρολάτης και συγκεκριμένα γαληνικού σκευάσματος glycopyrronium bromide 2%, έδωσε εξαιρετικά αποτελέσματα σε 19 ασθενείς της μελέτης, στους οποίους η υπεριδρωσία συνυπήρχε με βρωμιδρωσία, μια επίσης δυσάρεστη κατάσταση (80). Στους ασθενείς χορηγήθηκε το σκεύασμα για τρεις συνεχείς μήνες και καταγράφηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των δεικτών HDSS, DLQI, HADS, όπως επίσης και του βαθμού βρωμιδρωσίας, με ελάχιστες, ήπιες και παροδικές τοπικές παρενέργειες μόνο σε δύο ασθενείς, οι οποίες δεν εμπόδισαν την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ωστόσο, παρότι τα τοπικά αντιχολινεργικά δίνουν καλά αποτελέσματα στην θεραπεία μεμονωμένων εστιών εφίδρωσης, στην μελέτη της πολυεστιακής υπεριδρωσίας βρέθηκε ότι η πιο συχνά χορηγούμενη ήταν η οξυβουτινίνη δια στόματος καθώς χορηγήθηκε στο 82.3% των ασθενών είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τοπικά αντιδρωτικά διαλύματα με άλατα αλουμινίου/αντιχολινεργικές ουσίες/BTX-A. Η πολυεστιακή φύση της νόσου καθιστά πρακτικά δύσκολη και αναποτελεσματική την τοπική χρήση σκευασμάτων αποκλειστικά, παρόλο που σε όλους τους θεραπευτικούς αλγορίθμους της υπεριδρωσίας αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής. Καταγράφηκε λοιπόν ότι το 76.2% των ασθενών έλαβαν οξυβουτινίνη για περισσότερο από 2 χρόνια είτε συνεχόμενα

είτε με διακοπή διάρκειας 2-3 μηνών κατά τους χειμερινούς μήνες. Η δόση της οξυβουτινίνης που χρησιμοποιήθηκε ήταν 2,5mg με προοδευτική αύξηση ανά 7 έως 14 ημέρες μέχρι την μέγιστη δόση των 5 mg δυο φορές ημερησίως (109). Η δόση που ήταν πιο αποτελεσματική, με λιγότερες παρενέργειες και χρησιμοποιήθηκε για το μεγαλύτερο διάστημα ήταν τα 7,5 mg, 5 mg πρωί και 2,5 mg το βραδύ, η οποία και χρησιμοποιείται κατά κόρον και από άλλες μελέτες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ξηροστομία και η ξηροφθαλμία με τις υπόλοιπες να υπολείπονται (δυσκοιλιότητα, ζάλη, διάρροια, μυδρίαση), εύρημα που επίσης συμφωνεί με άλλες σχετικές με την οξυβουτινίνη μελέτες. Η μεγάλη διάρκεια χορήγησης της οξυβουτινίνης αποδεικνύει ότι αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή που ανταποκρίνεται στις ανάγκες των ασθενών ενώ η συνδυασμένη της χρήση με BTX-A έχει αναφερθεί ότι παρατείνει το χρονικό διάστημα μεταξύ των συνεδριών για έγχυση της BTX-A (96). Οι ασθενείς με πολυεστιακή υπεριδρωσία συνήθως επέλεγαν μια περιοχή έγχυσης (μασχάλες) και ακολουθούσαν οι δυο περιοχές συνήθως μασχάλες και παλάμες ή μασχάλες και πέλματα και σπάνια τρεις περιοχές. Οι τρεις περιοχές έγχυσης ήταν σχεδόν απαγορευτικές λόγω του υψηλού κόστους, του πόνου και ποτέ δεν πραγματοποιήθηκαν στην ίδια συνεδρία για αποφυγή του κίνδυνου συστηματικής απορρόφησης (110). Αξίζει να επισημάνουμε την παρατήρηση που είναι ήδη γνωστή από άλλες μελέτες, ότι επαναλαμβανόμενες θεραπείες αυξάνουν την διάρκεια του αποτελέσματος (3 μήνες αύξηση διάρκειας μετά από 4 συνέχεις συνεδρίες), ιδιαίτερα με τον συνδυασμό από του στόματος οξυβουτινίνης (111). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω καθώς και ότι: 1. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πολυεστιακής πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας και 2. Ότι η χορήγηση δια στόματος αντιχολινεργικών προτείνεται συνήθως για τους ασθενείς με πρωτοπαθή εστιασμένη υπεριδρωσία με HDSS βαθμό 3 ή 4 που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα τοπικά εφαρμοζόμενα αντιδρωτικά χλωριούχου αλουμινίου ή στην BTX-A ή στην ιοντοφόρηση, τα αποτελέσματα της

παρούσας διατριβής συνηγορούν ότι η χρήση συστημικής θεραπείας σε ασθενείς με πολυεστιακή πρωτοπαθή υπεριδρωσία έχει να προσφέρει σημαντικό όφελος. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί επίσης υπόψη ότι η χορήγηση αντιχολινεργικών δια στόματος αντενδείκνυται σε ασθενείς με πυλωρική στένωση, παραλυτικό ειλέο και μυασθένεια Gravis ενώ απαιτείται και παρακολούθηση των ασθενών για αποφυγή εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών ιδιαίτερα σε μακροχρόνια λήψη όπως η εμφάνιση γνωστικών διαταραχών (91).

Συμπερασματικά η πολυεστιακή πρωτοπαθής υπεριδρωσία είναι ένας φαινότυπος της πρωτοπαθούς υπεριδρωσίας με διακριτά χαρακτηριστικά που απαιτούν ειδικούς θεραπευτικούς χειρισμούς. Η αναγνώριση της χρόνιας και πολυεστιακής φύσης της διαταραχής έχει μεγάλη σημασία για την αξιολόγηση και τον έλεγχο της νόσου. Θεραπείες ή συνδυασμοί θεραπειάς, που είναι αποτελεσματικές και μακράς διάρκειας για πολλές περιοχές του σώματος θα πρέπει να επιδιώκονται προς όφελος αυτών των ασθενών. Οι θεραπευτικές προσδοκίες για το μέλλον της πολυεστιακής υπεριδρωσίας είναι ότι όσο αυξάνονται οι γνώσεις μας για τους υποδοχείς των εκκρίνων αδένων όπως ο G-protein coupled receptor να αυξάνεται η πιθανότητα να έχουμε στοχευμένες σε υποδοχείς θεραπείες (112). Ο μηχανισμός δράσης των υποδοχέων των G- πρωτεϊνών που βρίσκονται στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η αναστολή της προσυναπτικής μεταφοράς ακετυλοχολίνης στον ιδρωτοποιό αδένα και ήδη υπάρχουν οι πρώτες αναφορές (113)(114).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος «υπεριδρωσία» αναφέρεται σε μία κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται παθολογική υπερβολική εφίδρωση ενώ πρωτοπαθής υπεριδρωσία ορίζεται η μέτρια εφίδρωση χωρίς αναγνωρίσιμο αίτιο, η οποία εμφανίζεται συνήθως στις παλάμες, στα πέλματα και στις μασχάλες. Παρά το γεγονός ότι η υπεριδρωσία επιβαρύνει τους ασθενείς σε συναισθηματικό, σωματικό και κοινωνικό επίπεδο, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τη διαταραχή είναι σπάνια. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν η περιγραφή των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με πολυεστιακή πρωτοπαθή υπεριδρωσία, των θεραπειών που χρησιμοποιήθηκαν και της φυσικής πορείας της διαταραχής σε πραγματικό περιβάλλον.

Για αυτό τον σκοπό συμπεριλήφθηκαν και παρακολούθηθηκαν προοπτικά συνολικά 102 (38 άνδρες και 64 γυναίκες) ασθενείς με πολυεστιακή υπεριδρωσία που εμφανίζονταν σε ένα μόνο εξειδικευμένο κέντρο υπεριδρωσίας για 4 χρόνια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η πολυεστιακή υπεριδρωσία σε τρεις περιοχές του σώματος επηρέασε το 45.1% των ασθενών, ενώ το 41.2% των ασθενών εμφάνισε τη διαταραχή σε δύο σημεία του σώματος. Σχεδόν το 5% των ασθενών ανέφερε ότι επηρεάστηκαν 5 περιοχές. Οι παλάμες και τα πέλματα ήταν τα πιο διαδεδομένα σημεία εμφάνισης υπεριδρωσίας στο δείγμα της μελέτης (80.4%) και ακολούθως οι μασχάλες (62.7%). Η από του στόματος οξυβουτινίνη ήταν η πιο κοινή θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε, καθώς οι 84/102 (82.3%) ασθενείς έλαβαν από του στόματος οξυβουτινίνη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τοπικά διαλύματα αλάτων αργιλίου/τοπικά αντιχολινεργικά σκευάσματα/BTX-A κατά την περίοδο παρατήρησης.

Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με πολυεστιακή υπεριδρωσία η εμφάνιση της διαταραχής σε τρία σημεία του σώματος είναι εξίσου συχνή με την υπεριδρωσία δύο εντοπισμών. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν παλαμιαία και πελματιαία

υπεριδρωσία ενώ τέλος η θεραπεία με οξυβουτυνίνη από το στόμα φάνηκε να είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

## **ABSTRACT**

Hyperhidrosis is defined as a disorder of pathologic excessive sweating. Primary hyperhidrosis is defined as excessive sweating without an identifiable cause, usually in the palms, soles, and axillae. Despite the fact that hyperhidrosis causes significant emotional, physical, and social discomfort, which negatively impacts the patient's quality of life, published data regarding this disorder are scarce. The aim of this study was to describe demographic and clinical characteristics, of patients with multifocal primary hyperhidrosis, treatments employed and natural course of the disorder in a real-world setting.

Hence, we included and prospectively followed a total of 102 (38 male and 64 female) patients with multifocal hyperhidrosis presenting in a single center specialized outpatient hyperhidrosis clinic for 4 years. According to our results multifocal hyperhidrosis in three localizations affected 45,1% of the patients, followed by two localizations (41,2%). Almost 5% of the patients reported 5 areas affected. Palms and soles were the most prevalent type of hyperhidrosis in the study sample (80,4%) followed by axillae (62,7). Oral oxybutynin was the most common treatment employed, with 84/102 (82.3%) of patients treated with oral oxybutynin either as monotherapy or in combination with topical aluminium salts solutions/topical anticholinergic formulations/BTX-A during the observation period.

In conclusion, this real-world study showed that in patients with multifocal hyperhidrosis involvement of three localizations is as common as involvement of two localizations, palmar and plantar involvement is more common than axillae involvement and treatment with oral oxybutynin has significant survivability

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];308(10):743. Available from: [/pmc/articles/PMC5099353/](#)
2. Solish N, Vince Bertucci A, Alain Dansereau A, Chih-ho Hong H, Lynde C, Lupin M, et al. A Comprehensive Approach to the Recognition, Diagnosis, and Severity-Based Treatment of Focal Hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee.
3. Shayesteh A, Janlert U, Brulin C, Boman J, Nylander E. Prevalence and Characteristics of Hyperhidrosis in Sweden: A Cross-Sectional Study in the General Population. *Dermatology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Sep 24];232(5):586–91. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/307549493\\_Prevalence\\_and\\_Characteristics\\_of\\_Hyperhidrosis\\_in\\_Sweden\\_A\\_Cross-Sectional\\_Study\\_in\\_the\\_General\\_Population](https://www.researchgate.net/publication/307549493_Prevalence_and_Characteristics_of_Hyperhidrosis_in_Sweden_A_Cross-Sectional_Study_in_the_General_Population)
4. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];147(6):1218–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2133.2002.05059.x>
5. López-López D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Rodríguez-Sanz D, Palomo-López P, Calvo-Lobo C. Relationship between depression scores and degree of skin perspiration: A novel cross-sectional study. *Int Wound J* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Sep 24];16(1):139–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251361/>
6. Hashmonai M, Cameron AEP, Connery CP, Perin N, Licht PB. The Etiology of Primary Hyperhidrosis: A Systematic Review. *Clinical Autonomic Research* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];27(6):379–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-017-0456-0>
7. Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];308(10):743–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27744497/>
8. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];51(2):241–8. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962204005468/fulltext>
9. Liu Y, Bahar R, Kalia S, Huang RY, Phillips A, Su M, et al. Hyperhidrosis Prevalence and Demographical Characteristics in Dermatology Outpatients in Shanghai and Vancouver. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Sep 24];11(4). Available from: [/pmc/articles/PMC4841532/](#)

10. Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and Disease Burden of Hyperhidrosis in the Adult Population. *Dermatology* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 Sep 24];227(1):10–3. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000351292>
11. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *Journal of Dermatology* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Sep 24];40(11):886–90. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/257597567\\_Epidemiological\\_study\\_and\\_considerations\\_of\\_primary\\_focal\\_hyperhidrosis\\_in\\_Japan\\_From\\_questionnaire\\_analysis](https://www.researchgate.net/publication/257597567_Epidemiological_study_and_considerations_of_primary_focal_hyperhidrosis_in_Japan_From_questionnaire_analysis)
12. Moraites E, Vaughn O, clinics SHD, 2014 undefined. Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *derm.theclinics.com* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 24]; Available from: [https://www.derm.theclinics.com/article/S0733-8635\(14\)00073-4/abstract](https://www.derm.theclinics.com/article/S0733-8635(14)00073-4/abstract)
13. Lear W, Kessler E, Solish N, Dee A, Glaser A. An Epidemiological Study of Hyperhidrosis.
14. Schick CH. Pathophysiology of Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Sep 24];26(4):389–93. Available from: <http://www.thoracic.theclinics.com/article/S1547412716300238/fulltext>
15. Solish N, Wang R, Murray CA. Evaluating the Patient Presenting with Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2023 Sep 24];18(2):133–40. Available from: <http://www.thoracic.theclinics.com/article/S1547412708000030/fulltext>
16. Li HH, Zhou G, Fu XB, Zhang L. Antigen expression of human eccrine sweat glands. *J Cutan Pathol* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];36(3):318–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0560.2008.01020.x>
17. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1989 Apr 1 [cited 2023 Sep 24];20(4):537–63. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962289700633/fulltext>
18. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol*. 2004 Jan 1;22(1):40–4.
19. Jabbari B, Lakraj AAD, Moghimi N. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins* 2013, Vol 5, Pages 821-840 [Internet]. 2013 Apr 23 [cited 2023 Sep 24];5(4):821–40. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6651/5/4/821/htm>
20. Elder DE. Lever's histopathology of the skin. :1527.
21. Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C. Axillary hyperhidrosis: eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Sep 24];28(1):2–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01162.x>



22. Hyperhidrosis: A Review of Current Management : Plastic and Reconstructive Surgery [Internet]. [cited 2023 Sep 24]. Available from: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/2002/07000/hyperhidrosis\\_\\_a\\_review\\_of\\_current\\_management.39.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/2002/07000/hyperhidrosis__a_review_of_current_management.39.aspx)
23. Hu Y, Converse C, Lyons MC, Hsu WH. Neural control of sweat secretion: a review. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Sep 24];178(6):1246–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.15808>
24. Owen K. Excessive Sweating: Are Patients Suffering Unnecessarily? *Journal for Nurse Practitioners* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Sep 24];12(1):35–40. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/288932514\\_Excessive\\_Sweating\\_Are\\_Patients\\_Suffering\\_Unnecessarily](https://www.researchgate.net/publication/288932514_Excessive_Sweating_Are_Patients_Suffering_Unnecessarily)
25. Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C. Axillary hyperhidrosis: eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Sep 24];28(1):2–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01162.x>
26. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];51(2):274–86. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962204005158/fulltext>
27. Brock JA, McAllen RM. Spinal cord thermosensitivity: An afferent phenomenon? *Temperature* [Internet]. 2016 Apr 2 [cited 2023 Sep 24];3(2):232–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ktmp20>
28. Inoue S, Murakami N. With 8 text-figure Printed in Great Britain UNIT RESPONSES IN THE MEDULLA OBLONGATA OF RABBIT TO CHANGES IN LOCAL AND CUTANEOUS TEMPERATURE. *J Physiol*. 1976;259:339–56.
29. Benarroch EE. Thermoregulation. *Neurology* [Internet]. 2007 Sep 18 [cited 2023 Sep 24];69(12):1293–7. Available from: <https://n.neurology.org/content/69/12/1293>
30. Ramalho Romero F, Roncada Haddad G, Amante Miot H, Cristina Cataneo D. Continuing medical education Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects\*. [cited 2023 Sep 24]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165358>
31. Murota H, Matsui S, Ono E, Kijima A, Kikuta J, Ishii M, et al. Sweat, the driving force behind normal skin: An emerging perspective on functional biology and regulatory mechanisms. *J Dermatol Sci*. 2015 Jan 1;77(1):3–10.
32. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Sep 24];81(3):669–80. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962219301677/fulltext>

33. Bovell DL, Clunes MT, Elder HY, Milsom J, McEwan Jenkinson D. Ultrastructure of the hyperhidrotic eccrine sweat gland. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];145(2):298–301. Available from: <https://researchonline.gcu.ac.uk/en/publications/ultrastructure-of-the-hyperhidrotic-eccrine-sweat-gland>
34. Bovell DL, Corbett AD, Holmes S, MacDonald A, Harker M. The absence of apoecrine glands in the human axilla has disease pathogenetic implications, including axillary hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2023 Sep 24];156(6):1278–86. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07917.x>
35. Lee RG, Hill TC, Holman BL, Clouse ME. N-isopropyl(I-123)p-iodoamphetamine brain scans with single-photon emission tomography: discordance with transmission computed tomography. <https://doi.org/10.1148/radiology14536983089> [Internet]. 1982 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];145(3):795–9. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.145.3.6983089>
36. Shih CJ, Wu JJ, Lin MT. Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst*. 1983 May 1;8(1):33–43.
37. Kaya D, Karaca S, Barutcu I, Esen AM, Kulac M, Esen O. Heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis: Dynamic influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005 Jan;10(1):1–6.
38. Birner P, Heinzl H, Schindl M, Pumprla J, Schnider P. Cardiac Autonomic Function in Patients Suffering from Primary Focal Hyperhidrosis. *Eur Neurol* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];44(2):112–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000008207>
39. Saadia D, Voustianiouk A, Wang AK, Kaufmann H. Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis. *Neurology* [Internet]. 2001 Dec 11 [cited 2023 Sep 24];57(11):2095–9. Available from: <https://n.neurology.org/content/57/11/2095>
40. Eisenach JH, Atkinson JLD, Fealey RD. Hyperhidrosis: Evolving therapies for a well-established phenomenon. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2023 Sep 24];80(5):657–66. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S002561961163098X/fulltext>
41. Lakraj AAD, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 24];5:821–40. Available from: [www.mdpi.com/journal/toxins](http://www.mdpi.com/journal/toxins)
42. Glaser DA, Hebert AA, Pariser DM, Solish N. Primary focal hyperhidrosis: scope of the problem. *Cutis* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2023 Sep 24];79(5 Suppl):5–17. Available from: <https://europepmc.org/article/med/17596096>
43. Yamashita N, Tamada Y, Kawada M, Mizutani K, Watanabe D, Matsumoto Y. Analysis of family history of palmoplantar hyperhidrosis in Japan. *Journal of Dermatology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Sep 24];36(12):628–31. Available from:

- [https://www.researchgate.net/publication/40445514\\_Analysis\\_of\\_family\\_history\\_of\\_palmo-plantar\\_hyperhidrosis\\_in\\_Japan](https://www.researchgate.net/publication/40445514_Analysis_of_family_history_of_palmo-plantar_hyperhidrosis_in_Japan)
44. Park EJ, Han KR, Choi H, Kim DW, Kim C. An epidemiological study of hyperhidrosis patients visiting the Ajou university hospital hyperhidrosis center in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010 May;25(5):772–5.
  45. Gee S, Yamauchi PS. Nonsurgical Management of Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2023 Sep 24];18(2):141–55. Available from: <http://www.thoracic.theclinics.com/article/S1547412708000042/fulltext>
  46. Kaufmann H, Saadia D, Polin C, Hague S, Singleton A, Singleton A. Primary hyperhidrosis: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Clinical Autonomic Research* [Internet]. 2003 Apr [cited 2023 Sep 24];13(2):96–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-003-0082-x>
  47. Higashimoto I, Yoshiura KI, Hirakawa N, Higashimoto K, Soejima H, Totoki T, et al. Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. *Am J Med Genet* [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2023 Sep 24];140 A(6):567–72. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/51373458\\_Primary\\_palmar\\_hyperhidrosis\\_locus\\_maps\\_to\\_14q112-q13](https://www.researchgate.net/publication/51373458_Primary_palmar_hyperhidrosis_locus_maps_to_14q112-q13)
  48. Chen J, Lin M, Chen X, Cao Z, Tan Z, Xiong W, et al. A novel locus for primary focal hyperhidrosis mapped on chromosome 2q31.1. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Sep 24];172(4):1150–3. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13383>
  49. Kim BS, Kim YI, Lee KS. Contralateral Hyperhidrosis After Cerebral Infarction. *Stroke* [Internet]. 1995 [cited 2023 Sep 24];26(5):896–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.26.5.896>
  50. Smith CD. A hypothalamic stroke producing recurrent hemihyperhidrosis. *Neurology* [Internet]. 2001 May 22 [cited 2023 Sep 24];56(10):1394–6. Available from: <https://n.neurology.org/content/56/10/1394>
  51. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä V V. Asymmetric sweating in stroke. *Neurology* [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2023 Sep 24];43(6):1211–1211. Available from: <https://n.neurology.org/content/43/6/1211>
  52. Tu Y, Luo R, Li X, Lin M, Qiu M. Hypermyelination and overexpression of neuregulin-1 in thoracic sympathetic nerves in patients with primary palmar hyperhidrosis. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Sep 24];19(12):1651–3. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/257427925\\_Hypermyelination\\_and\\_overexpression\\_of\\_neuregulin-1\\_in\\_thoracic\\_sympathetic\\_nerves\\_in\\_patients\\_with\\_primary\\_palmar\\_hyperhidrosis](https://www.researchgate.net/publication/257427925_Hypermyelination_and_overexpression_of_neuregulin-1_in_thoracic_sympathetic_nerves_in_patients_with_primary_palmar_hyperhidrosis)

53. De Moura Júnior NB, Das-Neves-Pereira JC, De Oliveira FRG, Jatene FB, Parra ER, Capelozzi VL, et al. Expression of acetylcholine and its receptor in human sympathetic ganglia in primary hyperhidrosis. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Sep 24];95(2):465–70. Available from: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/expression-of-acetylcholine-and-its-receptor-in-human-sympathetic>
54. Karaca S, Kulac M, Uz E, Barutcu I, Yilmaz HR. Is nitric oxide involved in the pathophysiology of essential hyperhidrosis? *Int J Dermatol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2023 Sep 24];46(10):1027–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-4632.2007.03243.x>
55. Karaca S, Kulac M, Uz E, Mollaoglu H, Yilmaz HR. Erythrocyte oxidant/antioxidant status in essential hyperhidrosis. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2006 Oct 23 [cited 2023 Sep 24];290(1–2):131–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-006-9177-8>
56. Sammons JE, Khachemoune A. Axillary hyperhidrosis: a focused review. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2023 Sep 24];28(7):582–90. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2017.1309347>
57. Ramalho Romero F, Roncada Haddad G, Amante Miot H, Cristina Cataneo D. Continuing mediCAL eduCAtion Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects\*. [cited 2023 Sep 24]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165358>
58. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2023 Sep 24];172(1):69. Available from: <https://pmc/articles/PMC543948/>
59. Kreyden OP, Schmid-Grendelmeier P, Burg G. Idiopathic Localized Unilateral Hyperhidrosis: Case Report of Successful Treatment With Botulinum Toxin Type A and Review of the Literature. *Arch Dermatol* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];137(12):1622–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478602>
60. Swartling C. Hyperhidrosis - an unknown widespread “silent” disorder. *J Neurol Neuromedicine*. 2016 Jul 1;1(4):25–33.
61. Gordon JRS, Hill SE. Update on pediatric hyperhidrosis. *Dermatol Ther* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 Sep 24];26(6):452–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dth.12104>
62. Vasudevan B, Sawhney MPS, Vishal S. ROSS SYNDROME WITH ANA POSITIVITY: A CLUE TO POSSIBLE AUTOIMMUNE ORIGIN AND TREATMENT WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Sep 24];55(3):274. Available from: <https://pmc/articles/PMC2965918/>

63. Yaşar Ş, Aslan C, Serdar ZA, Demirci GT, Tutkavul K, Babalik D. Ross syndrome: Unilateral hyperhidrosis, Adie's tonic pupils and diffuse areflexia. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];8(12):1004–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1610-0387.2010.07400.x>
64. Damagatla M, Ganne P, Upparakadiyala R, Prabhakaran N. Ross Syndrome. *Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2023 Sep 24];44(3):201. Available from: </pmc/articles/PMC7204520/>
65. Tweel BC, Carrau R. Frey Syndrome. *Gland-Preserving Salivary Surgery: A Problem-Based Approach* [Internet]. 2023 Jan 12 [cited 2023 Nov 20];193–201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562247/>
66. Nishimura J, Tamada Y, Iwase S, Kubo A, Watanabe D, Matsumoto Y. A case of lung cancer with unilateral anhidrosis and contralateral hyperhidrosis as the first clinical manifestation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];65(2):438–40. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962210001283/fulltext>
67. Saito H, Sakuma H, Seno K. A case of traumatic high thoracic myelopathy presenting dissociated impairment of rostral sympathetic innervations and isolated segmental sweating on otherwise anhidrotic trunk. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 1999 [cited 2023 Sep 24];188(1):95–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10494905/>
68. Lee H, Cho S. Eccrine Nevus on the Neck: A Case Report and Review of the Literature. *Ann Dermatol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Oct 5];33(5):456. Available from: </pmc/articles/PMC8460470/>
69. Charifa A, Ko CJ. Coccygeal Polypoid Eccrine Nevus. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Oct 5];143(7):890–2. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2018-0055-RS>
70. Kawaoka JC, Gray J, Schappell D, Robinson-Bostom L. Eccrine nevus. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Oct 5];51(2):301–4. Available from: <http://www.jaad.org/article/S019096220400516X/fulltext>
71. Vary JC. Selected Disorders of Skin Appendages—Acne, Alopecia, Hyperhidrosis. *Medical Clinics of North America*. 2015 Nov 1;99(6):1195–211.
72. Cohen JL, Cohen G, Solish N, Murray CA. Diagnosis, Impact, and Management of Focal Hyperhidrosis: Treatment Review Including Botulinum Toxin Therapy. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2007 Feb 1;15(1):17–30.
73. Johnson C, Smereck J. Unilateral mydriasis due to a topical “anti-sweat” preparation. *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];44(3):673–4. Available from: <http://www.jem-journal.com/article/S0736467912011316/fulltext>

74. Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2023 Sep 24];64(4):690–5. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962210003294/fulltext>
75. Keller SM, Bello R, Vibert B, Swergold G, Burk R. Diagnosis of palmar hyperhidrosis via questionnaire without physical examination. *Clinical Autonomic Research* [Internet]. 2009 Jun 16 [cited 2023 Sep 24];19(3):175–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-009-0006-5>
76. Hyperhidrosis: A Review of Current Management : Plastic and Reconstructive Surgery [Internet]. [cited 2023 Sep 24]. Available from: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/2002/07000/hyperhidrosis\\_\\_a\\_review\\_of\\_current\\_management.39.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/2002/07000/hyperhidrosis__a_review_of_current_management.39.aspx)
77. Campanati A, Penna L, Guzzo T, Menotta L, Silvestri B, Lagalla G, et al. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: Results of an open-label study. *Clin Ther* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Sep 24];25(1):298–308. Available from: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291803900415/fulltext>
78. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2023 Sep 24];159(5):997–1035. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x>
79. Sayeed RA, Nyamekye I, Ghauri ASK, Poskitt KR. Quality of life after transthoracic endoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Eur J Surg Suppl* [Internet]. 1998 [cited 2023 Sep 24];164(580):39–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9641385/>
80. Cinà CS, Clase CM. The Illness Intrusiveness Rating Scale: A measure of severity in individuals with hyperhidrosis. *Quality of Life Research* [Internet]. 1999 [cited 2023 Sep 24];8(8):693–8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/12463949\\_The\\_Illness\\_Intrusiveness\\_Rating\\_Scale\\_A\\_measure\\_of\\_severity\\_in\\_individuals\\_with\\_hyperhidrosis](https://www.researchgate.net/publication/12463949_The_Illness_Intrusiveness_Rating_Scale_A_measure_of_severity_in_individuals_with_hyperhidrosis)
81. Gregoriou S, Markantoni V, Campanati A, Martina E, Offidani A, Kouris A, et al. Treatment of Axillary Bromhidrosis with Topical 2% Glycopyrronium Bromide Cream: A Prospective, Non-randomized, Open-label Study. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Sep 26];14(11):E61. Available from: </pmc/articles/PMC8675343/>
82. Kisielnicka A, Szczerkowska-Dobosz A, Purzycka-Bohdan D, Nowicki RJ. Hyperhidrosis: disease aetiology, classification and management in the light of modern treatment modalities. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 24];39(2):251. Available from: </pmc/articles/PMC9131949/>

83. Pariser DM, Ballard A. Topical Therapies in Hyperhidrosis Care. *Dermatol Clin*. 2014 Oct 1;32(4):485–90.
84. Allam MF. Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Sep 24];24(3):245–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27755864>
85. Chabicovsky M, Winkler S, Soeberdt M, Kilic A, Masur C, Abels C. Pharmacology, toxicology and clinical safety of glycopyrrolate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019 May 1;370:154–69.
86. Pariser DM, Hebert AA, Drew J, Quiring J, Gopalan R, Glaser DA. Topical Glycopyrronium Tosylate for the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: Patient-Reported Outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 Phase III Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2023 Sep 26];20(1):135–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378087/>
87. Artzi O, Loizides C, Zur E, Sprecher E. Topical Oxybutynin 10% Gel for the Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Split Area Study. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2017 Jul 5 [cited 2023 Sep 24];97(9):1120–4. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/5188>
88. Nguyen N V., Gralla J, Abbott J, Bruckner AL. Oxybutynin 3% gel for the treatment of primary focal hyperhidrosis in adolescents and young adults. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];35(2):208–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.13404>
89. Lueangarun S, Sermsilp C, Tempark T. Topical Botulinum Toxin Type A Liposomal Cream for Primary Axillary Hyperhidrosis: A Double-Blind, Randomized, Split-Site, Vehicle-Controlled Study. *Dermatologic Surgery* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];44(8):1094–101. Available from: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2018/08000/topical\\_botulinum\\_toxin\\_type\\_a\\_liposomal\\_cream\\_for.9.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2018/08000/topical_botulinum_toxin_type_a_liposomal_cream_for.9.aspx)
90. Gregoriou S, Campanati A, Rigopoulos D, Maria Offidani A, Stratigos A, Kontochristoulos G. Investigational topical anticholinergics in clinical development for the treatment of hyperhidrosis. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2023 Sep 26];30(5):479–82. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2021.1900114>
91. Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Tiligada E. Pharmacokinetic profile data of glycopyrronium bromide 1% cream beyond 2 weeks are important. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];185(2):467–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.20088>
92. Wong NS, Adlam TM, Potts GA, Farshchian M. Hyperhidrosis: A Review of Recent Advances in Treatment with Topical Anticholinergics. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 26];12(12):2705. Available from: [/pmc/articles/PMC9674821/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39674821/)

93. Bajaj V, Langtry JAA. Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2023 Sep 24];157(1):118–21. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07884.x>
94. Glaser DA. Oral Medications. *Dermatol Clin*. 2014 Oct 1;32(4):527–32.
95. Wolosker N, De Campos JRM, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2023 Sep 24];55(6):1696–700. Available from: <http://www.jvascsurg.org/article/S0741521411030850/fulltext>
96. Gregoriou S, Sidiropoulou P, Kontochristopoulos G, Rigopoulos D. Management Strategies Of Palmar Hyperhidrosis: Challenges And Solutions. 2019 [cited 2023 Sep 24]; Available from: <http://doi.org/10.2147/CCID.S210973>
97. Wolosker N, Ribas Milanez De Campos J, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. 2012;
98. Kanni T, Agiasofitou E, Markantoni V, Tzanetakou V, Katoulis A, Gregoriou S, et al. Cryoanalgesia with a CoolSense Device in Patients Treated with Botulinum Toxin-A for Palmar-Plantar Hyperhidrosis: A Self-Controlled Study. *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Sep 26];5(2):119. Available from: </pmc/articles/PMC6388560/>
99. Gujjar M, Banga AK. Iontophoretic and Microneedle Mediated Transdermal Delivery of Glycopyrrolate. *Pharmaceutics* 2014, Vol 6, Pages 663-671 [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2023 Sep 24];6(4):663–71. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/6/4/663/htm>
100. Parrish C, Waldbaum B, Coleman D, Blevins C, Rodgers K, Lee B, et al. Microwave Thermolysis Reduces Generalized and Social Anxiety in Young Adults With Axillary Hyperhidrosis. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Sep 26];52(9):842–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175622/>
101. Kurta AO, Glaser DA. Emerging Nonsurgical Treatments for Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Sep 24];26(4):395–402. Available from: <http://www.thoracic.theclinics.com/article/S154741271630024X/fulltext>
102. Stefaniak TJ, Dobosz L, Kaczor M, Cwigoń M. Diagnosis and treatment of primary hyperhidrosis. *Pol Przegl Chir*. 2013 Sep;85(9):527–43.
103. Swartling C, Naver H, Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2001 May 9 [cited 2023 Sep 24];8(3):247–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1468-1331.2001.00207.x>
104. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary Focal Hyperhidrosis: Disease Characteristics and Functional Impairment. *Dermatology* [Internet].



2006 May 1 [cited 2023 Sep 24];212(4):343–53. Available from:  
<https://dx.doi.org/10.1159/000092285>

105. Glaser DA, Ballard AM, Hunt NL, Pieretti LJ, Pariser DM. Prevalence of Multifocal Primary Hyperhidrosis and Symptom Severity over Time: Results of a Targeted Survey. *Dermatologic Surgery* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];42(12):1347–53. Available from:  
[https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2016/12000/prevalence\\_of\\_multifocal\\_primary\\_hyperhidrosis\\_and.6.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2016/12000/prevalence_of_multifocal_primary_hyperhidrosis_and.6.aspx)
106. Campanati A, Gregoriou S, Consales V, Rizzetto G, Bobyr I, Diotallevi F, et al. Combined treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A and oxybutynin chloride: Results of a clinical, multicenter, prospective study. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Sep 24];33(6). Available from:  
[https://www.researchgate.net/publication/343105280\\_Combined\\_treatment\\_of\\_palmar\\_hyperhidrosis\\_with\\_botulinum\\_toxin\\_type\\_A\\_and\\_oxybutynin\\_chloride\\_Results\\_of\\_a\\_clinical\\_multicenter\\_prospective\\_study](https://www.researchgate.net/publication/343105280_Combined_treatment_of_palmar_hyperhidrosis_with_botulinum_toxin_type_A_and_oxybutynin_chloride_Results_of_a_clinical_multicenter_prospective_study)
107. Lee YC, You YK, Lee JH, Moon DH, Lee S, Jeon S, et al. Comparison of EQ-5D-3L and metabolic components between patients with hyperhidrosis and the general population: a propensity score matching analysis. *Quality of Life Research*. 2021 Sep 1;30(9):2591–9.
108. Kontochristopoulos G, Markantoni V, Agiasofitou E, Platsidaki E, Kouris A, Campanati A, et al. Treatment of primary axillary hyperhidrosis with a cream formulation of oxybutynin chloride 10. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Oct 5];35(8):e524–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893675/>
109. Campanati A, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Offidani A. Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art. *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 26];1(1):6. Available from: </pmc/articles/PMC4857824/>
110. Kouris A, Agiasofitou E, Gregoriou S, Sofouri E, Panagopoulos G, Kontochristopoulos G. Generalized neurological symptoms following treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Int J Dermatol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Oct 5];53(11):e544–7. Available from:  
[https://www.researchgate.net/publication/265556387\\_Generalized\\_neurological\\_symptoms\\_following\\_treatment\\_of\\_focal\\_hyperhidrosis\\_with\\_botulinum\\_toxin\\_A](https://www.researchgate.net/publication/265556387_Generalized_neurological_symptoms_following_treatment_of_focal_hyperhidrosis_with_botulinum_toxin_A)
111. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, Célerier P, Maillard H. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: A study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Oct 5];69(6):960–4. Available from:  
[https://www.researchgate.net/publication/256610135\\_Duration\\_of\\_efficacy\\_increases\\_with\\_the\\_repetition\\_of\\_botulinum\\_toxin\\_A\\_injections\\_in\\_primary\\_palmar\\_hyperhidrosis\\_A\\_study\\_of\\_28\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/256610135_Duration_of_efficacy_increases_with_the_repetition_of_botulinum_toxin_A_injections_in_primary_palmar_hyperhidrosis_A_study_of_28_patients)
112. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, Calhoun AH, Matthews DC, McAllister PJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a

double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Oct 5];18(12):1081–90. Available from:  
<http://www.thelancet.com/article/S1474442219303229/fulltext>

113. Kaemmerer T, Clanner-Engelshofen BM, Lesmeister T, French LE, Reinholz M. Cannabinoids in hyperhidrosis. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2023 Oct 5];34(1). Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2022.2127308>
114. Kaemmerer T, Clanner-Engelshofen BM, Lesmeister T, French LE, Reinholz M. Cannabinoids in hyperhidrosis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26];34(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36200741/>