

Θεραπεία εστιακής υπεριδρωσίας με αλλαντική τοξίνη

Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εστιακή υπεριδρωσία ορίζεται ως η υπερβολική έκκριση ιδρώτα από τους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Αφορά κυρίως τις μασχάλες, τις παλάμες, τα πόδια και το πρόσωπο και οφείλεται σε διαταραχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τοπική εφαρμογή διαλυμάτων, ιοντοφόρηση, συστηματικώς χορηγούμενα αντιχολινεργικά και χειρουργική αφαίρεση δέρματος ή συμπαθεκτομή. Πρόσφατα προστέθηκε στις θεραπευτικές λύσεις η χημειοαπονεύρωση των ιδρωτοποιών αδένων της πάσχουσας περιοχής με ενδοδερμική χορήγηση αλλαντικής τοξίνης. Οι αλλαντικές τοξίνες αποτελούν μία ομάδα νευροτοξινών με ορότυπους A-G, που διακόπτουν την προσυναπτική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης. Παρουσιάζεται μία ανασκόπηση της μεθόδου χορήγησης, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της εστιακής υπεριδρωσίας με βοτουλινική τοξίνη, βασισμένη στις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η αλλαντική τοξίνη αποτελεί μια πολύ υποσχόμενη θεραπεία της εστιακής υπεριδρωσίας, εναλλακτική των επιθετικών χειρουργικών μεθόδων και των, λιγότερο αποτελεσματικών, τοπικών εφαρμογών. Η εξατομίκευση των δόσεων και η βελτίωση των τεχνικών χορήγησης είναι δυνατό να απαλλάξουν τους πάσχοντες από την ενοχλητική αυτή διαταραχή, για διάστημα αρκετών μηνών.

Λέξεις κλειδιά: Υπεριδρωσία εστιακής υπεριδρωσίας, θεραπευτική αντιμετώπιση, αλλαντική τοξίνη.

**Σ. ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ,
Α. ΣΤΡΑΤΗΓΟΣ,
Ε. ΜΕΡΜΗΓΚΗ,
Γ. ΚΟΝΤΟΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ**

Ιατρείο Υπεριδρωσίας Νοσοκομείου
"Ανδρέας Συγγρός"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπεριδρωσία μπορεί να οριστεί ως η υπερβολική έκκριση ιδρώτα από τους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες, πέραν της απαραίτητης ποσότητας για την ψύξη του σώματος¹. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, εστιακή ή γενικευμένη. Η εστιακή αφορά τις παλάμες, τα πόδια, τις μασχάλες ή το πρόσωπο. Ως ποσοτικός ορισμός της εστιακής υπεριδρωσίας έχει προταθεί η έκκριση άνω των 50mg ιδρώτα ανά

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ

- | | |
|--|---|
| 1. Εμπύρετα νοσήματα | 6. Hodgkin λέμφωμα |
| 2. Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές | 7. Ενδοθωρακικά νεοπλασμάτα |
| α) θυρεοτοξίκωση | 8. Σύνδρομο καρκινοειδούς |
| β) σακχαρώδης διαβήτης | 9. Σύνδρομο Frey (γευστική υπεριδρωσία) |
| γ) υπογλυκαιμία | 10. Οσφρητική υπεριδρωσία |
| δ) γιγαντισμός και μεγαλακρία | 11. Βλάβες νωτιαίου μυελού |
| ε) φαιοχρωμοκύττωμα | 12. Αντιρροπιστική υπεριδρωσία |
| στ) εμμηνόπαυση | 13. Ψύχος |
| 3. Φαρμακευτικές ουσίες | 14. Υποθαλαμική βλάβη |
| 4. Καρδιαγγειακές παθήσεις | 15. Σύνδρομο νυχιού-επιγονατίδας |
| 5. Αναπνευστική ανεπάρκεια | 16. Ιδρωτοποιοί σπίλοι-αγγειώματα |

λεπτό από το μασχαλιαίο βόθρο και άνω των 30mg ιδρώτα ανά λεπτό από τις παλάμες². Οι περιπτώσεις εστιακής υπεριδρωσίας αφορούν στις παλάμες και τα πέλματα σε ποσοστό 60% και στις μασχαλιαίες χώρες σε ποσοστό 30-40%³. Η υπεριδρωσία του προσώπου εμφανίζεται λιγότερο συχνά και σε ποσοστό μικρότερο του 10%.

Ενώ πολλοί πάσχοντες ιδρώνουν σε συνεχή βάση, ακόμη και κατά τη διάρκεια του ύπνου, άλλοι αναφέρουν αιφνίδιες κρίσεις υπεριδρωσίας. Ως εκλυτικά αίτια αναφέρονται η ψυχική καταπόνηση (stress), η υψηλή θερμοκρασία του περιβάλλοντος και η κατανάλωση ευφορικών ουσιών, όπως η καφεΐνη. Ποσοτικές μετρήσεις δείχνουν ότι η έκκριση ιδρώτα στους πάσχοντες αυξάνεται κατά 12-30 φορές. Στις κρίσεις, οι απώλειες υγρών φθάνουν μέχρι 3 λίτρα την ώρα, ενώ οι φυσιολογικές απώλειες είναι 0,5 λίτρο το εικοσιτετράωρο⁴. Εκτός της αφυδάτωσης, η υπεριδρωσία σιγματίζει τους πάσχοντες στην επαγγελματική και την προσωπική τους ζωή, έχει σημαντικό οικονομικό κόστος καθαρισμού και αγοράς νέων ενδυμάτων και μπορεί να επιπλακεί με δευτερογενείς επιμολύνσεις, λόγω της διαβροχής των υπεριδρωσικών περιοχών.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της υπεριδρωσίας στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται μεταξύ 0,6-2,9%⁵⁻⁶. Προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα, αν και οι γυναίκες προσέρχονται συχνότερα για θεραπεία, επειδή θεωρούν την κατάσταση περισσότερο ενοχλητική⁷. Η έναρξη του

προβλήματος συμβαίνει συχνότερα κατά τη δεύτερη ή την τρίτη δεκαετία της ζωής. Παρά το ότι δεν υπάρχουν εκτενείς μελέτες στην επιδημιολογική βιβλιογραφία, υπολογίζεται ότι ως και 62% των πασχόντων έχουν κάποιο συγγενή που εμφανίζει το ίδιο πρόβλημα⁸.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τους περισσότερους συγγραφείς, οι εκκρινείς αδένες δεν εμφανίζουν μορφολογικές ανωμαλίες στους πάσχοντες από πρωτοπαθή υπεριδρωσία. Παρά το ότι ένας ερευνητής παρατήρησε την ύπαρξη ενός υβριδίου ιδρωτοποιού αδένου, που έχει και εκκρινή και αποκρινή στοιχεία και εμφανίζει δεκαπλάσια εκκρινική ικανότητα σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιδρωτοποιούς αδένες¹⁰, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες. Η υπερβολική έκκριση ιδρώτα αποδίδεται σε δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ελέγχει τη λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων⁹.

Τα αίτια της δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας παρατίθενται στον Πίνακα 1¹¹. Σε κάθε περίπτωση, η διάγνωση της υποκείμενης νόσου είναι απαραίτητη πριν την έναρξη της θεραπείας.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ

Ειδικός παρακλινικός έλεγχος δεν απαιτείται για τους πάσχοντες από εστιακή υπεριδρωσία. Στη γενικευμένη υπεριδρωσία, οι εργαστηριακές εξετάσεις καθορίζονται από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση,

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΒΟΤΟΥΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Στραβισμός 2. Βλεφαρόσπασμος 3. Σπαστικό ραιβόκρανο 4. Ρυτίδες από σύσπαση μιμικών μυών προσώπου | <ol style="list-style-type: none"> 5. Περιφερική παράλυση προσωπικού νεύρου 6. Επίμονα άλγη που οφείλονται σε σπαστικότητα 7. Πρωκτικές ραγάδες 8. Υπεριδρωσία |
|--|--|

με τη διαφορική διάγνωση να περιλαμβάνει τα αίτια της δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας.

Η καταγραφή του εύρους και της κατανομής της παλαμιαίας υπεριδρωσίας γίνεται κυρίως με δύο μεθόδους: τη σταθμιστική μέθοδο και τη δοκιμασία αμύλου-ιωδίου του Minor. Η σταθμιστική μέθοδος απαιτεί τη χρήση απορροφητικού χαρτιού, το οποίο μένει σε επαφή με την παλάμη για καθορισμένο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια ζυγίζεται προκειμένου να υπολογιστεί η ποσότητα του εκκρινόμενου ιδρώτα. Στη δοκιμασία αμύλου-ιωδίου, αρχικά εφαρμόζεται διάλυμα ιωδίου 5% στην πάσχουσα περιοχή. Αφού το διάλυμα στεγνώσει εφαρμόζεται σκόνη αμύλου. Ο ιδρώτας που εκκρίνεται αντιδρά με το ιώδιο και το άμυλο και προκαλεί τη μεταβολή του χρώματος της σκόνης σε βαθύ ιώδες στα σημεία υπεριδρωσίας. Με την τεχνική αυτή μπορεί να γίνει ακριβής χαρτογράφηση των υπεριδρωσικών περιοχών⁴.

Άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την καταγραφή του προβλήματος είναι οι χρωματογραφικές της ο-φθαθαλδεΐδης, του κυανού της βρωμοφαινόλης, της νινυδρίνης, οι μέθοδοι αποτύπωσης με τη λήψη εκμαγείου της πάσχουσας δερματικής επιφάνειας, η άμεση μικροσκόπηση και η καταμέτρηση των μεταβολών των ηλεκτρικών αντιστάσεων του δέρματος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της εστιακής υπεριδρωσίας περιλαμβάνει:

1. Γενικά μέτρα: Ελαφρά ένδυση, δροσερό περιβάλλον, αντικατάσταση των απωλεσθέντων υγρών και ηλεκτρολυτών.

2. Τοπική αγωγή, όπως κλωριούχα παράγωγα αλουμινίου, φορμαλδεΐδη, γλυουταρλδεΐδη, ταννικό οξύ, με μικρή αποτελεσματικότητα και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (καφεοειδής χρωματισμός του δέρματος)¹².

Πρόσφατα ανακοινώθηκε επιτυχής θεραπεία με τοπική εφαρμογή της αντιχολινεργικής ουσίας γλυκοκυρολίλης¹³.

3. Συστηματική αγωγή: Έχουν χρησιμοποιηθεί παράγοντες που αποκλείουν τους διαύλους ασβεστίου και αντιχολινεργικά, με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (δυσκοιλιότητα, επίσχεση ούρων, θάμβος όρασης, ξηροστομία) και προσωρινό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

4. Ιοντοφόρηση: Η τεχνική στερείται παρενεργειών, η ανάγκη όμως για συχνές επαναληπτικές θεραπείες περιορίζει τη χρησιμότητα της¹⁴⁻¹⁵.

5. Χειρουργική αντιμετώπιση: Έχουν εφαρμοστεί δύο τεχνικές:

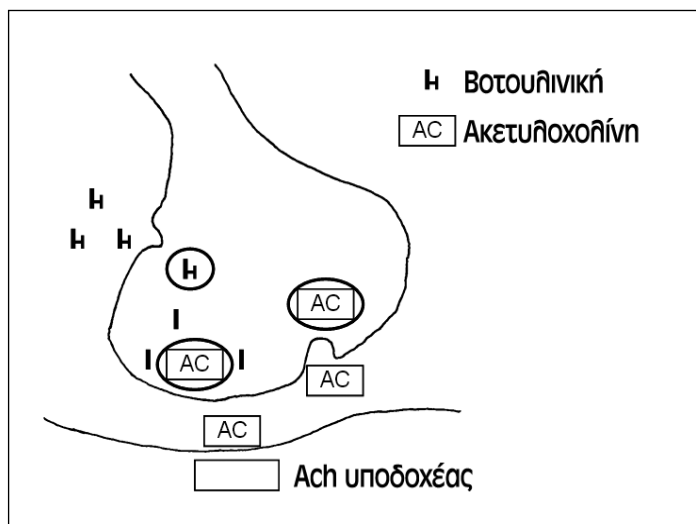
- α) Εκτομή δέρματος μασχάλης, με συχνότερες επιπλοκές τις τοπικές ροιμώξεις, την ιδρωταδενίτιδα και τη δημιουργία ουλών¹².

- β) Συμπαθεκτομή. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τοπικές ροιμώξεις, πνευμοθώρακα, αιμορραγία, σύνδρομο Horner, κατώσεις του βραχιονίου πλέγματος, παράλυση του λαρυγγικού νεύρου, γευστική υπεριδρωσία και αντιρροπιστική υπεριδρωσία¹².

6. Τοπική έγχυση αλλαντικής τοξίνης, που κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια.

ΑΛΛΑΝΤΙΚΗ ΤΟΞΙΝΗ

Η αλλαντική ή βοτουλινική τοξίνη (botulinum toxin ΒΤΧ) είναι μία ισχυρή νευροτοξίνη που παράγεται από το Gram θετικό αναερόβιο *Clostridium botulinum*. Έχουν αναγνωριστεί επτά αντιγονικοί τύποι ΒΤΧ (Α, Β, C, D, E, F, G)¹⁶. Από αυτούς μόνον οι τύποι Α, Β, Ε, F, G έχουν δράση στο ανθρώπινο νευρικό σύστημα¹⁷. Η πρώτη θεραπευτική εφαρμογή της ΒΤΧ έγινε σε πάσχοντες από στραβισμό το 1980¹⁸. Οι θεραπευτικές ενδείξεις της ΒΤΧ έκτοτε διευρύνθηκαν και το θεραπευτικό φάσμα σήμερα παρατίθεται στον Πίνακα 2.



Σχήμα 1. Μηχανισμός δράσης βοτουλινικής τοξίνης. Η βοτουλινική τοξίνη αποτελείται από μία βαριά και μία ελαφριά αλυσίδα που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Μετά την είσοδο της βοτουλινικής τοξίνης στη σύναψη, η ελαφριά αλυσίδα διατέμνει την πρωτεΐνη-στόχο SNAP-25 και αναστέλλει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης.

Χημεία και μηχανισμός δράσης

Η BTX-A είναι μια πρωτεΐνη μεγάλου μοριακού βάρους (150KDa), η οποία, ενεργοποιούμενη πρωτεολυτικά, σχηματίζει δύο τμήματα: μία ελαφριά αλυσίδα (M.B. 50KDa) και μία βαριά αλυσίδα (M.B. 100KDa), συνδεδεμένες με δισουλφιδικούς δεσμούς.

Η BTX-A δρα στις προσυναπτικές μεμβράνες των μεταγαγγλιακών χολινεργικών νευρικών ινών διακόπτοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (Σχήμα 1)¹⁹⁻²².

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι ή αναφυλακτικές αντιδράσεις που να αποδίδονται στη BTX²³.

Σε ενέσιμη χορήγηση στο πρόσωπο, έχουν σπάνια αναφερθεί κεφαλαλγία, βλεφαρόπτωση, εκτρόπιο, διπλωπία, αιματώματα και εκχυμώσεις. Όλα τα παραπάνω είναι αντιστρεπτά και προσωρινά και μπορούν να αποφευχθούν μειώνοντας τον όγκο του ενέσιμου διαλύματος, επιβραδύνοντας την ταχύτητα έγχυσης και αποφεύγοντας την έγχυση σε απόσταση μικρότερη του 1 εκ. από το χείλος του οφθαλμικού κόγχου²⁴.

Έχει αναφερθεί μία μικρής διάρκειας γριππώδης συνδρομή μετά τη χορήγηση της BTX-A²⁵. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία της υπεριδρωσίας είναι η τοπική μυϊκή αδυναμία, με αυτόματη ίαση σε διάστημα 14 ημερών²⁶. Έχουν αναφερθεί μακροπρόθεσμα μετα-

βολές του μεγέθους της μυϊκής ίνας και ηλεκτρομυογραφικές ανωμαλίες ακόμη και σε μύες μακριά από το σημείο της έγχυσης, χωρίς όμως να συνοδεύονται από κλινικές εκδηλώσεις²⁷. Οι αντενδείξεις χορήγησης περιλαμβάνουν καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από γενικευμένη μυϊκή αδυναμία: νευρομυϊκές διαταραχές, προϊούσες μυοπάθειες (Myasthenia gravis), εκτεταμένη ατροφία του μυός στόχου, λήψη αμινογλυκοσιδών κατά το αμέσως προηγούμενο διάστημα, εγκυμοσύνη και θηλασμός²⁸. Η BTX-A δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, επομένως, δεν έχει δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα²⁹. Οι αντιγονικές ιδιότητες της τοξίνης ενδέχεται να οδηγήσουν σε παραγωγή αντισωμάτων, καθιστώντας αναποτελεσματική την περαιτέρω θεραπεία, αν και η δημιουργία αντισωμάτων αποτελεί την εξαίρεση μάλλον παρά τον κανόνα, ακόμη και σε ασθενείς που έχουν λάβει μακροχρόνια θεραπεία³⁰⁻³³.

Η BTX-B παρουσιάζει σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν ξηροστομία, δυσφαγία, θάμβος όρασης, δυσπεψία και πόνο στο σημείο της έγχυσης μεγαλύτερο αυτού της BTX-A. Η BTX-B έχει πιθανώς μεγαλύτερη συστηματική διασπορά και μεγαλύτερη συγγένεια προς τις τελικές νευρικές απολήξεις του αυτόνομου συμπαθητικού και σε αυτό αποδίδονται οι συχνές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες³⁴.

Η ΑΛΛΑΝΤΙΚΗ ΤΟΞΙΝΗ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑ

Η εφαρμογή της BTX-A σε υπεριδρωσία ανακοι-

νώθηκε για πρώτη φορά το 1995 από τον Drobik³⁵. Έκτοτε έγιναν αρκετές μελέτες που παγίωσαν τις παρακάτω αρχές, όσον αφορά τη χορήγηση της ΒΤΧ-Α σε πάσχοντες από υπεριδρωσία:

1. Καταγραφή του προβλήματος

Αρχικά γίνεται χαρτογράφηση της πάσχουσας περιοχής με τη δοκιμασία αμύλου-ιωδίου ή τη χρήση απορροφητικού χαρτιού. Ακολουθεί φωτογράφιση των υπεριδρωσικών περιοχών και, σε ορισμένες μελέτες, ψηφιακή επεξεργασία της εικόνας από υπολογιστή³⁶. Έτσι εντοπίζονται οι περιοχές στις οποίες θα ενεθεί η τοξίνη, αλλά και παρέχεται αντικειμενικό μέτρο αξιολόγησης της βελτίωσης του προβλήματος.

2. Αναισθησία

Η ενέσιμη εφαρμογή στις μασχάλες είναι καλή ανεκτή από τους ασθενείς και δεν απαιτεί αναισθησία. Η εφαρμογή σε παλάμες και πέλματα απαιτεί αναισθησία.

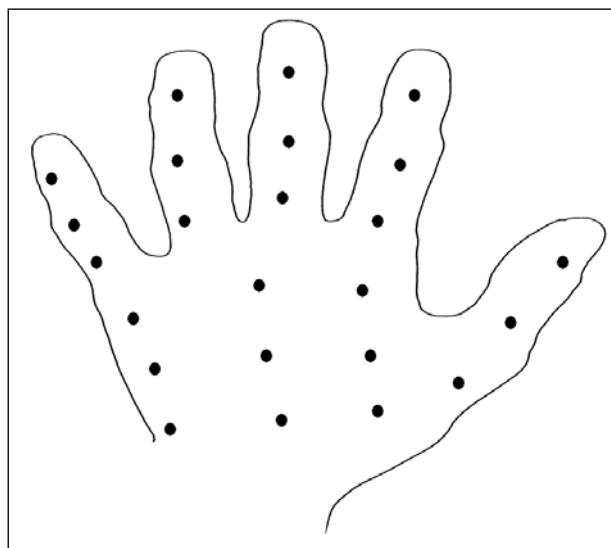
Συνήθως εφαρμόζεται περιοχική αναισθησία με χορήγηση λιδοκαΐνης και αποκλεισμό του κύριου αισθητικού νεύρου της περιοχής όπου θα γίνει θεραπεία³⁷. Τα μειονεκτήματα της περιοχικής αναισθησίας είναι ότι χρειάζεται αναμονή 30 λεπτών μέχρι να αναισθητοποιηθεί η περιοχή και ότι δημιουργείται αντιδραστική υπεραϊμία που, στη συνέχεια, αυξάνει την αιμορραγία από τις θέσεις ένεσης της ΒΤΧ-Α, με αποτέλεσμα την απώλεια τοξίνης από το σημείο ένεσης και τη μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Για τους ίδιους λόγους, καλό είναι να αποφεύγεται η χρήση ασπιρίνης από τους ασθενείς τις προηγούμενες από τη θεραπεία ημέρες.

Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθητική γέλη EMLA ή και παγοκύστες σε επαφή με την περιοχή, σε τακτά χρονικά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της χορήγησης της τοξίνης. Εξαιρετική αναισθησία παρέχει η χρήση εκνεφώματος διχλωροτετραφλουορεθάνης (ψυκτικό για αθλητικές κακώσεις), πριν από κάθε ένεση στο σημείο της εφαρμογής³⁸.

3. Τεχνική χορήγησης

Υπάρχουν δύο εμπορικά σκευάσματα ΒΤΧ-Α, το Botox (Allergan) και το Dysport (Ipsen) και ένα εμπορικό σκευάσμα ΒΤΧ-Β, το Myoblock (Elan).

Η φύσιγγα Botox περιέχει 100U και η φύσιγγα



Σχήμα 2. Ενδεικτικά σημεία έγχυσης βοτουλινικής τοξίνης σε παλαιαία υπεριδρωσία. Η απόσταση μεταξύ των σημείων έγχυσης ποικίλλει ανάλογα με την ενιέμενη δόση.

Dysport 500U ΒΤΧ-Α. Το περιεχόμενο της φύσιγγας διαλύεται σε φυσιολογικό ορό, συνήθως 4ml. Η φύσιγγα Myoblock περιέχει 5000U ΒΤΧ-Β/ml και διατίθεται σε συσκευασίες των 2500, 5000 ή 10000U, που δεν απαιτούν ανασύσταση.

Για την εφαρμογή συνήθως χρησιμοποιούνται σύριγγες ινσουλίνης 50U, με βελόνα των 30G ή των 26G³⁹. Έχει αναφερθεί, ακόμη, η χρήση της βελόνας ADG στη χορήγηση ΒΤΧ-Α⁴⁰. Πρόκειται για αποστειρωμένη συσκευασμένη βελόνα 30G, που διαθέτει ένα κάλυμμα πολυπροπυλενίου με δυνατότητα κίνησης και έχει σχεδιαστεί για να ενίεται κολληγόνο. Το κάλυμμα μπορεί να τοποθετηθεί κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να αποκαλύπτει το επιθυμητό μήκος βελόνας. Έτσι, ρυθμίζοντας το μήκος της βελόνας, χορηγείται η ΒΤΧ-Α ακριβώς στο επίπεδο των ιδρωτοποιών αδένων και αποφεύγεται η διήθηση της τοξίνης στους μύς και η προσωρινή μυϊκή αδυναμία.

Οι ενέσεις γίνονται ενδοδερμικά. Η βελόνα πρέπει να διεισδύσει στο δέρμα υπό αμβλεία γωνία 170°. Σε περιπτώσεις κάθετης εισόδου παρατηρείται παλινδρόμηση σημαντικής ποσότητας του διαλύματος και, επομένως, μείωση της δράσης του. Στη μασχαλιαία χώρα, κάθε ένεση γίνεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να δημιουργήσει πομφό. Στις παλάμες, η δημιουργία πομφού είναι σχεδόν αδύνατη, λόγω της αυξημένης σκληρότητας του δέρματος. Σε κάθε περίπτωση είναι επιθυμητή η

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ ΜΑΣΧΑΛΩΝ ΜΕ ΒΤΧ.
ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (>10 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)**

Συγγραφέας	Σχεδιασμός	Ασθενείς	Δόση	Διάρκεια (μήνες)
Glogau 1998 ⁴³	ανοικτή	12	50U Botox	4-7
Karamfilov 2000 ⁴⁴	ανοικτή	24	200U Botox	10
Naver 2000 ⁴⁵	ανοικτή	32	38-184U Dysport	8-9
Schnider 2001 ⁴⁶	ανοικτή	40	200U Dysport	>8
Wollina 2002 ⁴⁷	ανοικτή	47	200U Botox	>19
Low 2003 ⁴⁸	ανοικτή	12	100U Botox	>7
Galadari 2003 ⁴⁹	ανοικτή	15	125U Dysport	1-6
Heckmann 2005 ⁵⁰	ανοικτή	43	100/200U Dysport	-
Schnider 1999 ⁵¹	συγκριτική	13	200U Dysport	>3
Heckmann 2001 ⁵²	συγκριτική	145	200U Dysport	>5
Naumann 2001 ⁵³	συγκριτική	320	50U Botox	>5
Odderson 2002 ⁵⁴	συγκριτική	18	50U Botox	4
Naumann 2003 ⁵⁵	συγκριτική	207	50U Botox	7-16
Baumann 2004 ⁵⁶	συγκριτική	20	2500U Myoblock	2-8

δημιουργία μιας ωχρής περιοχής, ένδειξη ότι το υλικό ενίεται στο κατώτερο χόριο. Σε κάθε ένεση απαιτείται, μετά την απομάκρυνση του δείκτη από το έμβολο της σύριγγας, η παραμονή της βελόνας στο σημείο έγχυσης για ένα ή δύο δευτερόλεπτα, μέχρι να εξισωθούν οι πιέσεις, διαφορετικά το διάλυμα θα παλινδρομήσει υπό πίεση έξω από το σημείο έγχυσης. Έχει επίσης περιγραφεί εφαρμογή της αθλητικής τοξίνης μέσω συσκευών ιοντοφόρησης και Dermojet⁴¹⁻⁴².

Οι περισσότεροι συνηθισμένες θέσεις έγχυσης στις παλάμες απεικονίζονται στο Σχήμα 2. Επιπλέον, ενέσεις μπορούν να γίνουν στο ωλένιο χείλος της παλάμης μεταξύ παλαμιαίας και ραχιαίας επιφάνειας του χεριού. Ο στόχος είναι να γίνουν οι ενέσεις με τέτοιο τρόπο, ώστε οι περιοχές διάχυσης της τοξίνης να επικαλύπτουν η μία την άλλη, σε όλη την έκταση της παλάμης.

4. Δόση και θεραπευτικό αποτέλεσμα

Οι κυριότερες δημοσιευμένες μελέτες με περισσότερους από 10 ασθενείς, οι δόσεις και τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν και η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος παρατίθενται στους Πίνακες 3, 4 και 5^{36,42-65}.

Η συνηθέστερη δόση, η οποία χρησιμοποιείται από τους περισσότερους συγγραφείς, είναι 50U Botox, 100U Dysport ή 2500U Myoblock σε κάθε μασχάλη

και 100U Botox, 250U Dysport ή 5000U Myoblock σε κάθε παλάμη ή πέλμα.

Η μείωση της έκκρισης ιδρώτα παρατηρείται μεταξύ 2ης και 14ης ημέρας από την εφαρμογή της θεραπείας. Ανταπόκριση παρατηρείται στο 95% των ασθενών. Η μείωση των υπεριδρωσικών περιοχών, όπως διαπιστώνεται με τη δοκιμασία αμύλου-ιωδίου, φτάνει το 80%.

Η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος μπορεί αδρά να εκτιμηθεί σε 4-19 μήνες σε μασχαλιαία υπεριδρωσία, 3-13 μήνες σε παλαμιαία υπεριδρωσία και 4-10 μήνες σε πελματιαία υπεριδρωσία. Η μικρότερη διάρκεια θεραπευτικού αποτελέσματος στην παλαμιαία και πελματιαία υπεριδρωσία μπορεί να αποδοθεί στην ευκολότερη παλινδρόμηση του διαλύματος έξω από το σημείο έγχυσης, στη μικρότερη ακτίνα διήθησης γύρω από το σημείο έγχυσης στο παχύ δέρμα παλαμών-πελμάτων, στο μεγαλύτερο αριθμό τελικών χολινεργικών απολήξεων στο παλαμιαίο δέρμα, ή στη διαφορετική ταχύτητα αποκατάστασης του μηχανισμού της χολινεργικής μεταβίβασης μεταξύ διαφορετικών περιοχών. Μια συντηρητική ενημέρωση του ασθενούς για τη διάρκεια του αποτελέσματος στις ελληνικές κλιματολογικές συνθήκες μπορεί να αναφέρει αναμενόμενη διάρκεια 7 μηνών για τις μασχάλες και 5 μηνών για παλάμες-πέλματα⁶⁶.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ ΠΑΛΑΜΩΝ ΜΕ ΒΤΧ-Α.
ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (>10 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)**

Συγγραφέας	Σχεδιασμός	Ασθενείς	Δόση	Διάρκεια (μήνες)
Naumann 1998 ⁵⁷	ανοικτή	11	50U Botox	>1
Naver 2000 ⁴⁵	ανοικτή	94	120-220U Botox	3-14
Goldman 2000 ⁵⁸	ανοικτή	40	50-75U Botox	
120-220U Dysport	5-14			
Solomon 2000 ⁵⁹	ανοικτή	20	165U Botox	4-9
Vadoud-Seyedi 2001 ⁶⁰	ανοικτή	23	50U Botox	4-13
Schnider 2001 ⁴⁶	ανοικτή	21	230U Dysport	>6
Krogstad 2005 ⁶¹	ανοικτή	17	230U Botox	>6
Schnider 1997 ³⁶	συγκριτική	11	120U Dysport	>3
Saadia 2001 ⁶²	συγκριτική	24	50-100U Botox	6
Bodokh 2001 ⁶³	συγκριτική	10	70U Botox	6
Low 2002 ⁶⁴	συγκριτική	19	100U Dysport	-
Baumann 2005 ⁶⁵	συγκριτική	20	5000U Myoblock	2-5

Η σύγκριση μεταξύ των προϊόντων ΒΤΧ-Α (Botox και Dysport) έχει δείξει παρόμοια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της παλαμιαίας υπεριδρωσίας, σε μία συγκριτική μελέτη οχτώ ασθενών που χρησιμοποίησε αναλογία δόσης 1:4 μεταξύ των προϊόντων⁶⁷. Ωστόσο, τέτοιου είδους συγκρίσεις έχουν αμφίβολη χρησιμότητα, δεδομένου ότι πρόκειται για προϊόντα διαφορετικού πρωτεϊνικού φορτίου, με ξεχωριστή διασπορά και φαρμακοκινητική. Η ΒΤΧ-Β (Myoblock), λόγω συχνότερων συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, μόλις πρόσφατα έχει μελετηθεί στη θεραπεία της μασχαλιαίας και παλαμιαίας υπεριδρωσίας και ο μικρός αριθμός μελετών δεν επιτρέπει συγκρίσεις αποτελεσματικότητας με τα προϊόντα ΒΤΧ-Α.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τοπικά αιματώματα και μυϊκή αδυναμία των άκρων χειρών. Η έναρξη της τελευταίας συμβαίνει 5-7 ημέρες μετά τη θεραπεία και ιάται μετά από 14-21 ημέρες. Οι πάσχοντες δεν εμφανίζουν προβλήματα στο γράψιμο, τη δακτυλογράφηση ή τη χρήση μαχαιροπήρουνων, δυσκολεύονται όμως να περάσουν ένα κουμπί μέσα από μία κουμπότρυπα, να ανοίξουν μια κλειδαριά με κλειδί, ή να αφαιρέσουν το πώμα από ένα γυάλινο περιέκτη. Για τους λόγους αυτούς προτείνεται να μεσολαβούν 14 ημέρες μεταξύ της εφαρμογής της θεραπείας στο δεξί και το αριστερό χέρι, ώστε να μη

συμπέσουν οι περίοδοι της μυϊκής αδυναμίας, αλλιώς και να υπάρχει δυνατότητα εφαρμογής συμπληρωματικής χορήγησης σε ατελώς θεραπευθείσες περιοχές⁴.

Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί ανάπτυξη αντιδραστικής υπεριδρωσίας μετά από θεραπεία με ΒΤΧ-Α, παράμετρος που, μαζί με την καλύτερη ανοχή της τεχνικής από τον ασθενή, αποτελεί το σημαντικότερο πλεονέκτημα της μεθόδου σε σύγκριση με τις χειρουργικές τεχνικές. Αδιαμφισβήτητο είναι, επίσης, το γεγονός ότι η θεραπεία με ΒΤΧ είναι μία ακριβή μέθοδος που δεν προσφέρει μόνιμη λύση στο πρόβλημα. Στην περίπτωση που ο ασθενής επιλέξει τις χειρουργικές εναλλακτικές λύσεις, πρέπει να παραπεμφθεί σε νευροχειρουργική ή πλαστική χειρουργική κλινική.

Υπεριδρωσία και ποιότητα ζωής

Η υπεριδρωσία αποτελεί διαταραχή που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των πασχόντων, σε βαθμό παρόμοιο με άλλες σοβαρές δερματολογικές παθήσεις, όπως η ψωρίαση και η ατοπική δερματίτιδα. Σειρά μελετών έχει τεκμηριώσει, πέραν αμφισβήτησης, τη σημαντική επιβάρυνση της διαταραχής στην επαγγελματική, προσωπική και κοινωνική ζωή των ασθενών. Οι περισσότεροι υπεριδρωσικοί (40-70%) δηλώνουν ότι δυσκολεύονται να χειριστούν εργαλεία σε χειρωνακτικές εργασίες και πολλοί πιστεύουν ότι θα έκαναν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑΣ ΠΕΛΜΑΤΩΝ ΜΕ ΒΤΧ-Α.
ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (>10 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)**

Συγγραφέας	Σχεδιασμός	Ασθενείς	Δόση	Διάρκεια (μήνες)
Vadoud-Seyedi 2004 ⁴²	ανοικτή	10	50U Botox	10

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΕΣΤΙΑΚΗ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗ ΤΟΞΙΝΗ.
ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ. ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Συγγραφέας	Παράμετρος	n	Σχεδιασμός	Βελτίωση
Swartling 2001 ⁶⁸	DLQI*	53	ανοικτή	Σημαντική
Tan 2002 ⁶⁹	DLQI	34	ανοικτή	Σημαντική
Campanati 2003 ⁷⁰	DLQI	41	ανοικτή	Σημαντική
Weber 2005 ⁷¹	Skindex	70	ανοικτή	Σημαντική
Solish 2005 ⁷²	HHIQ**/DLQI	146	ανοικτή	Σημαντική
Naumann 2002 ⁷³	HHIQ	320	συγκριτική	Σημαντική

**Dermatology Life Quality Index*
***Hyperhidrosis Impact Questionnaire*

διαφορετικό επάγγελμα αν έλειπε το πρόβλημα. Διστάζουν, σε ποσοστό 50-70%, να προτείνουν το χέρι για χειραψία και αισθάνονται αμήχανα σε κοινωνικές εκδηλώσεις. Οι αθλητικές δραστηριότητές τους είναι περιορισμένες και το 50-60% δηλώνει ότι το πρόβλημα επηρεάζει αρνητικά ακόμη και τις ιδιαίτερες προσωπικές στιγμές⁶.

Η θεραπεία με ΒΤΧ προσφέρει στους υπεριδρωσικούς θεαματική βελτίωση σε όλους τους δείκτες ποιότητας ζωής. Οι κυριότερες δημοσιευμένες μελέτες βελτίωσης ποιότητας ζωής παρατίθενται στον Πίνακα 6⁶⁸⁻⁷³. Σημαντικότερη, όμως, απόδειξη αποτελεί το γεγονός ότι, σε ποσοστό 90%, οι ασθενείς που εφαρμόζουν θεραπεία με ΒΤΧ, επαναλαμβάνουν τη θεραπευτική συνεδρία μετά την αποδρομή του αποτελέσματος⁶⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βοτουλινική τοξίνη αποτελεί μια πολύ καλή θεραπευτική λύση για την αντιμετώπιση της εστιακής υπεριδρωσίας. Η τεχνική χορήγησης είναι σχετικά ανώδυνη, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν

απαιτεί ιδιαίτερη εξειδίκευση και έχει μακροχρόνια αποτελέσματα. Η έναρξη χρήσης των άλλων ορότυπων της τοξίνης αναμένεται να προσφέρει εναλλακτικές λύσεις, αλλά και νέες προοπτικές. Η βελτίωση των συσκευών που ελέγχουν το βάθος έγχυσης και την ποσότητα της τοξίνης αναμένεται να μειώσει την ανεπιθύμητη μυϊκή αδυναμία, την πιθανότητα ανάπτυξης ανοσοαντοχής και το κόστος της θεραπείας. Περαιτέρω έρευνα στο γενετικό υπόβαθρο της υπεριδρωσίας, ίσως ανοίξει το δρόμο για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Προς το παρόν, η ΒΤΧ-Α προσφέρει στους πάσχοντες από υπεριδρωσία μία θεραπεία που, κατά γενική διαπίστωση, αλληλάζει την ποιότητα ζωής τους.

SUMMARY

Focal hyperhidrosis is defined as excessive sweating that involves the eccrine sweat glands of the axilla, face, palms and soles of the feet, due to a disorder of the sympathetic nervous system. The therapeutic options available include topical applications, iontophoresis, systemic anticholinergics, surgical

excision or sympathectomy. Only recently the local chemodenervation with injections of botulinum toxin type A was added to the therapeutic tools of focal hyperhidrosis. Botulinum toxins comprise a family of neurotoxins designated as types A-G which block presynaptic release of acetylcholine. We present a review of the studies performed so far concerning the method of administration, efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. The results establish botulinum toxin as a promising alternative to more aggressive surgical therapies and less effective topical applications. The dosage and injection techniques can be optimized to provide several months of freedom from this troubling disorder.

Key words: *Hyperhidrosis, treatment, botulinum toxin*

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΥΠΑ

Σταμάτης Γρηγορίου
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος
Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"
16121 Αθήνα
Τηλ.: 2107265196
Fax: 2106411080

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χατζής Ι. Εφίδρωση. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 1986.
2. Sato K, Ohtsuyama M, Samman G. Eccrine sweat gland disorders. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1010-1014.
3. Naver H, Aquilonius SM. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997; 4 (suppl. 2):s75-s79.
4. Glogau RG. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Semin Cut Med Surg* 2001; 20:101-108.
5. Leung A, Chan P, Choi M. Hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 1999; 38:561-567.
6. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA et al. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis. Results of a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:241-248.
7. Quraishy MS, Giddings AEB. Treating hyperhidrosis: endoscopic transthoracic sympathectomy may be the best treatment. *Br Med J* 1993; 306:1221-1222.
8. Kaufmann H, Saadia D, Polin C, et al. Primary Hyperhidrosis-evidence for autosomal dominant inheritance. *Clin Auton Res* 2003; 13:96-98.
9. Birner P, Heinzl H, Schindl M, et al. Cardiac autonomic function in patients suffering from primary focal hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2000; 44:112-116.
10. Sato K, Dobson RL, Mali JW. Enzymatic basis for the active transport of sodium in the eccrine sweat gland. *J Invest Dermatol* 1971; 57:10.
11. Hurley HJ. Disorders of the sweat glands In: Orkin M, Maibach HI, Dahl MV, eds *Dermatology*. Norwalk: Appleton and Lange, 1991; pp.344-348.
12. White JW. Treatment of primary hyperhidrosis. *Mayo Clin. Proc* 1986; 61:951-956.
13. Seukeran DC, Highet AS. The use of topical glycopyrrolate in the treatment of hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:204-205.
14. Elgart M, Fuchs J. Tap water iontoforesis in the treatment of hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 1987; 26:194-197.
15. Shen JL, Lin GS, Li WM. A new strategy of iontoforesis for hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:239-241.
16. Shone CC. Clostridium botulinum neurotoxins their structures and modes of action. In Watson ED, editor. *Natural toxicants in foods*. Chichester: Ellis Harwood Ltd; 1986; 11-17.
17. Coffield JA, Barky N, Zhang RD, et al. In vitro characterization of botulinum toxin types A,C,D action on human tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:55-75.
18. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044-1049.
19. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labelled botulinum neurotoxin with nerve terminals. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerve terminals by acceptor mediated endocytosis. *J Cell Biol* 1986; 103:535-544.
20. De Paiva A, Poulain B, Lawrence GW, et al. A role for the interchain disulfide or its participating thiols in the internalization of BTX-A revealed by a toxin derivative that binds to ecto acceptors and inhibits transmitter release intracellularly. *J Biol Chem* 1993; 268:20838-20844.
21. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after BTX-A poisoning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;

- 96:3200-3205.
22. Baumann L. The cosmetic uses of botulinum toxin. In Baumann L editor. *Cosmetic dermatology: principles and practice*. New York: McGraw-Hill 2002; 139.
 23. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997; 6:s146-s168.
 24. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:788-797.
 25. Jancovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324:1186-1194.
 26. Carruthers A. Update on botulinum toxin. *Skin therapy letter*. 1999; 4(5):1-2.
 27. Lange DJ, Rubin M, Green PE, et al. Distant effects of locally injected botulinum toxin. A double blind study of single fibre EMG changes. *Muscle Nerve* 1991; 14:672-675.
 28. Boni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology* 2000; 200(4):287-291.
 29. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin In: Janckovic J, Hallet M. Editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker Inc. 1994; 3-13.
 30. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:249-259.
 31. Biglan AW, Gonnering R, Lochart LB, et al. Absence of antibody production in patients treated with BTX-A. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:232-235.
 32. Gonnering RS. Negative antibody response to long term treatment of facial spasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:313-315.
 33. Zuber M, Sebald M, Bathien N, et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with BTX-A. *Neurol* 1993; 43:1715-1718.
 34. Baumann L, Halem M. Botulinum toxin B and the management of hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004; 22:60-65.
 35. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol* 1995; 115:459-461.
 36. Schnider P, Binder M, Auff E. Double-blind trial of BTX-A for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997; 136:548-552.
 37. De Almeida A, Kadung B, De Oliveira E. Improving botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis: wrist block and technical considerations. *Dermatol Surg* 2001; 27:34-36.
 38. Kontochristopoulos G, Gregoriou S, Zakopoulou N, et al. Cryoanalgesia with dichlorotetrafluoroethane spray versus ice packs in patients treated with Botulinum toxin-A for palmar hyperhidrosis. A self controlled study. *Dermatol Surg* 2006; 32:873-874.
 39. Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years experience. *Europ J Neurol* 1999; 6:s117-120.
 40. Zaiac M, Weiss E, Elgart G. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis with ADG Needle. *Dermatol Surg* 2000; 26:230.
 41. Kavanagh GM, Shams K. BOTOX delivery by iontophoresis. *Br J Dermatol* 2004; 151:1093-1095.
 42. Vadoud-Seyedi J. Treatment of plantar hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Int J Dermatol* 2004; 969-971.
 43. Glogau R. BTX-A for axillary hyperhidrosis. No sweat Botox. *Dermatol Surg* 1998; 24:817-819.
 44. Karamfilov T, Konrad H, Karte K. Lower relapse rate of BTX-A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase. *Arch Dermatol* 2000; 136:487-490.
 45. Naver H, Swartling C, Aquilonius S. Palmar and axillary hyperhidrosis treated with BTX-A: one year clinical follow up. *Eur J Neurol* 2000; 7:55-62.
 46. Schnider P, Moraru E, Kittler H, et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol* 2001; 145:289-293.
 47. Wollina U, Karamfilov T, Konrad H. High-dose BTX-A therapy for axillary hyperhidrosis markedly prolongs the relapse-free interval. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:536-540.
 48. Lowe P, Cerdan-Sanz S, Lowe N. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: Efficacy and duration with repeated treatments. *Dermatol Surg* 2003; 29:545-548.
 49. Galadari I, Alkaabi J. Botulinum toxin in the treatment of axillary hyperhidrosis. *SKINmed* 2003; 2:209-211.
 50. Heckmann M, Plewig G. Low dose efficacy of Botulinum toxin-A for axillary hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 2005; 141:1255-1259.
 51. Schnider P, Binder M, Kittler H. A randomized

- double blind, placebo-controlled trial of BTX-A for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1999; 140:677-680.
52. Heckmann M, Ceballos-Baumann A, Plewig G. BTX-A for axillary hyperhidrosis. *N Engl J Med* 2001; 344:488-493.
53. Naumann M, Lowe N. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: a randomized parallel group double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 323:1-4.
54. Odderson IR. Long-term quantitative benefits of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2002; 28:480-3.
55. Naumann M, Lowe N, Kumar C, Hamm H. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months. *Arch Dermatol* 2003; 139:731-736.
56. Baumann L, Slezinger A, Halem M, et al. Pilot study of the safety and efficacy of Myoblock for treatment of axillary hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 2005; 44:418-424.
57. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I. Focal hyperhidrosis: Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998; 134:301-304.
58. Goldman A. Treatment of axillary and palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Plast Surg* 2000; 24:280-282.
59. Solomon B, Hayman R. BTX-A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:1026-1029.
60. Vadoud-Seyedi J, Heenen M, Simonari T. Treatment of idiopathic palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Dermatology* 2002; 203:318-321.
61. Krogstad A, Skyme A, Pegenius G, Wallin B. No compensatory sweating after botulinum toxin treatment of palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2005; 152:329-333.
62. Saadia D, Voustianiouk A, Wang AK, Kaufmann H. Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis randomized, single blind two-dose study. *Neurology* 2001; 57:2095-2099.
63. Bodokh I. Palmar hyperhidrosis. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130:561-4.
64. Lowe N, Yamauchi P, Lask P, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis. A double blind randomized placebo controlled study. *Dermatol Surg* 2002; 28:822-827.
65. Baumann L, Slezinger A, Halem M, et al. Double-blind placebo controlled pilot study of the safety and efficacy of Myoblock for the treatment of palmar hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2005; 31:263-270.
66. Κοντοχριστόπουλος Γ, Γρηγορίου Σ, Καλοκύρη Α, και συν. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας της εστιακής υπεριδρωσίας με αλλαντική τοξίνη Α. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας* 2004; 15:47-55.
67. Simonetta-Morau M, Cauhepe C, Magues JP, Senard JM. A Double blind, randomized, comparative study of Dysport vs Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003; 149:1041-1045.
68. Swartling C, Naver H, Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur J Neurol*. 2001; 8:247-52.
69. Tan SR, Solish N. Long-term efficacy and quality of life in the treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2002; 28:495-9.
70. Campanati A, Penna L, Guzzo T, 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* 2003; 25:298-308.
71. Weber A, Heger S, Sinkgraven R, et al. Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2005; 152:342-5.
72. Solish N, Benohanian A, Kowalski JW. Canadian Dermatology Study Group on Health-Related Quality of Life in Primary Axillary Hyperhidrosis. Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis: effects on functional impairment and quality of life. *Dermatol Surg* 2005; 31:405-13.
73. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:1218-26.