

CATEDRA
DERMATOVENEROLOGIE

DERMATOVENEROLOGIE

*MANUAL PENTRU STUDENȚI
EDIȚIA A II-A
SUB REDACȚIA MIRCEA BEȚIU*

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

CATEDRA DERMATOVENEROLOGIE

DERMATOVENEROLOGIE

*MANUAL PENTRU STUDENȚI
EDIȚIA A II-A
SUB REDACȚIA MIRCEA BEȚIU*

CHIȘINĂU, 2024

Aprobat la Ședința Consiliului de Management a Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 7 din 30.06.2023

Autori:

Mircea Bețiu, *conf. univ.*, **Gheorghe Mușet**, *prof. univ.*, **Vasile Sturza**, *conf. univ.*, **Grigore Morcov**, *conf. univ.*, **Irina Bafîr**, *asist. univ.*, **Nina Fiodorova**, *asist. univ.*, **Vladislav Gogu**, *conf. univ.*, **Valeriu Caproș**, *asist. univ.*, **Tatiana Caisîm**, *asist. univ.*, **Iulia Emeț**, *asist. univ.*, **Boris Nedelciuc**, *conf. univ.*, **Vasile Țâbârnă**, *asist. univ.*, **Eugen Gorgos**, *asist. univ.*

Recenzenți:

Elena Raevschi, *dr. hab. șt. med., conf. univ.*
Oleg Tabuică, *dr. șt. med.*

În redacția autorilor

Manualul a fost elaborat în baza Programului de studii al cursului Dermatovenerologie pentru studenții anului VI Facultatea Medicină și anului IV Facultatea Stomatologie

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

Dermatovenerologie: Manual pentru studenți / Mircea Bețiu, Gheorghe Mușet, Vasile Sturza [et al.]; sub redacția: Mircea Bețiu; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Dermatovenerologie. – Ed. a 2-a. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2024 (Print-Caro). – 352 p.: tab.

Bibliogr.: p. 351-352 (35 tit.). – În red. aut. – [250] ex.

ISBN 978-5-85748-016-8.

616.5+616.97/.98(075.8)

D 33

Tiparul executat la tipografia „Print Caro”
str. Columna, 170, mun. Chișinău

© CEP *Medicina*, 2024

© Mircea Bețiu ș. a., 2024

CUPRINS

1. Structura și funcțiile pielii (<i>Gheorghe Mușet</i>)	6
2. Metodologia diagnosticului dermatologic: principii de bază; semiologia cutanată; simptomatologia subiectivă caracteristică patologiei cutanate; modificări elementare histopatologice cutanate (<i>Vasile Sturza</i>)	27
3. Noțiuni de terapie dermatologică (<i>Gheorghe Mușet</i>).....	41
4. Infecții bacteriene cutanate: piodermitile (<i>Nina Fiodorova, Mircea Bețiu</i>)	54
5. Boala Lyme (<i>Grigore Morcov, Irina Bațîr</i>).....	66
6. Epizoonoze: scabia, pediculozele (<i>Nina Fiodorova, Mircea Bețiu</i>)	71
7. Infecții micotice cutaneo-mucoase (<i>Mircea Bețiu</i>)	76
8. Infecții cutanate virale (<i>Vladislav Gogu, Valeriu Caproș</i>)	97
9. Infecții micobacteriene cu implicare cutanată: tuberculoza cutanată; lepra (<i>Vladislav Gogu, Tatiana Caisîm</i>)	111
10. Dermatoze alergice: eczemele; dermatita atopică; urticaria; prurigo-ul (<i>Mircea Bețiu</i>)	136
11. Eritemul polimorf, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell (<i>Nina Fiodorova, Mircea Bețiu</i>)	156
12. Reacțiile cutanate postmedicamentoase (<i>Nina Fiodorova, Mircea Bețiu</i>)	162
13. Vasculitele (angiitele) cutanate (<i>Leonid Gugulan</i>)	166
14. Pemfigusul autoimun (<i>Leonid Gugulan</i>)	173
15. Dermatita herpetiformă Dühring-Brocq (<i>Leonid Gugulan</i>)	182
16. Genodermatoze: epidermolizele buloase; ihtiozele (<i>Nina Fiodorova, Iulia Emeț</i>)	185
17. Psoriazisul (<i>Vladislav Gogu, Tatiana Caisîm</i>)	197
18. Lichenul plan (<i>Vladislav Gogu, Tatiana Caisîm</i>)	209

19. Pitiriazisul rozat Gibert (<i>Vladislav Gogu, Tatiana Caisîm</i>)	215
20. Lupusul eritematos cronic cutanat (<i>Boris Nedelciuc</i>)	218
21. Sclerodermia localizată (morfeea) și stările sclerodermiforme (<i>Boris Nedelciuc</i>)	224
22. Dermatomiozita (<i>Grigore Morcov, Vasile Țâbârnă</i>)	230
23. Sindromul Sjogren (<i>Vasile Țâbârnă</i>)	233
24. Acneea vulgară (<i>Boris Nedelciuc</i>)	236
25. Rozaceea (<i>Boris Nedelciuc</i>)	244
26. Vitiligo-ul (<i>Boris Nedelciuc</i>)	248
27. Alopecia areata (<i>Grigore Morcov, Irina Batîr</i>)	251
28. Tumorile cutanate maligne: carcinomul bazocelular, carcinomul spinocelular și melanomul malign (<i>Grigore Morcov, Eugen Gorgos</i>)	255
29. Sarcomul Kaposi (<i>Grigore Morcov, Eugen Gorgos</i>)	269
30. Limfoamele cutanate cu celule T (<i>Grigore Morcov, Iulia Emeț</i>)	274
31. Cheilitele și aftele (<i>Leonid Gugulan</i>)	278
32. Stările precanceroase și neoplaziile buzelor și cavității bucale (<i>Leonid Gugulan</i>)	289
33. Sifilisul (<i>Mircea Bețiu</i>)	293
34. Infecția gonococică (gonoreea) (<i>Gheorghe Mușet</i>)	319
35. Infecțiile nongonococice cu transmitere sexuală: trichomonioza urogenitală, chlamidioza urogenitală (<i>Vasile Sturza</i>)	329
36. Infecția HIV/SIDA: manifestările cutanate (<i>Vladislav Gogu, Tatiana Caisîm</i>)	342
Bibliografia	351

PREFAȚĂ

Dermatovenerologia este o disciplină incitantă, întrunind circa 2000 de entități nozologice. Nici una din celelalte discipline medicale nu atinge acest nivel de multitudine și diversitate diagnostică. În acest sens este dificil să faci față acestui arsenal caazuistic imens și să identifici diagnosticul potrivit. Mai cu seamă, că cele 18 leziuni primare și secundare, literele abecedarului dermatologic, definesc doar elementele tabloului clinic, iar capacitatea de a îmbina aceste litere în cuvinte-sindroame și apoi în propoziții-nozologii este o artă, care necesită perseverență și perfecțiune de o viață.

Manualul este destinat studenților de la Medicină și Stomatologie. Ceea ce urmărește acest manual, de fapt, este inițierea sau, dacă doriți, sensibilizarea dermatologică, care după o perioadă latentă de studiu așteaptă să se manifeste cu capacități elementare de identificare a leziunilor cutanate și atribuire ulterioară pe principii lezionale a dermatozelor respective. Pe parcurs am constatat că capacitățile semiologice sunt restante la mulți medici, descrierea statului dermatologic de către aceștia fiind intuitivă, de genul „bubă” sau „roșeață”. Cred că sensibilizarea dermatologică trebuie fortificată și promovată consecvent în cursul universitar, acest manual fiind unul din instrumentele necesare. Pentru ce? Un mic exemplu: același tablou va fi descris de diferiți oameni în mod diferit în funcție de educație, cunoștințe, temperament; în dermatologie descrierea pe baze lezionale va fi una înțeleasă și acceptată de către toți cei inițiați; leziunile sunt vizibile și palpabile, ele doar așteaptă să fie citite și corect interpretate; binele și chiar viața pacientului depinde în unele cazuri de o elementară alfabetizare dermatologică.

Această ediție este a doua, după cea din 2013, menită să o completeze cu date noi obținute din studiile recente ale medicinei bazate pe dovezi, fiind elaborată de către colectivul academic al catedrei Dermatovenerologie; colegii au depus un efort susținut de sinteză tematică accesibilă și amplă a programului universitar curent în dermatovenerologie aprobat în USMF „Nicolae Testemițanu”.

Va dorim să însușiți alfabetul dermatologic pentru a fi auziți și înțeleși – spor la studii!

Mircea Bețiu și coautorii

1. STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE PIELII

(prof. univ. Gh. Mușet)

Embriologie

Pielea apare timpuriu și are o origine embrionară dublă ecto-mezodermică în cursul embriogenezei. La dezvoltarea sa participă:

- ectodermul de acoperire, din care se va dezvolta epidermul și anexele;
- mezodermul – precursor al dermului;
- neuroectodermul – din care își au originea melanoblaștii și celulele Merkel (mediază senzația tactilă și aparțin sistemului celular neuro-endocrin APUD).

Ectodermul în prima lună de viață embrionară este monostratificat. În lunile următoare de viața fetală devine compus din mai multe straturi:

- stratul germinativ;
- stratul intermediar cu mai multe rânduri de celule, cu punți intercelulare și grăunțe de keratohialină;
- peridermul în care se prefigurează keratinizarea.

Prin diferențierea stratului germinativ embrionar iau naștere diverse formațiuni:

- celulele bazale;
- mugurii epiteliali, care pătrund în profunzime și dau nașterea anexelor glandulare (glandele sebacee și sudoripare apocrine, mugurele glandelor sudoripare ecrine) și anexele cornose (părul și unghia).

Dezvoltarea aparatului pilosebaceu începe în cursul celei de-a 16-a săptămână; în a 20-a săptămână fătul este acoperit de peri fini de tip lanugo, cu densitate mai mare mai ales în zona sprâncenelor și a pielii capului.

Dezvoltarea glandelor sebacee începe din săptămâna a 12-a pe față și pielea capului. Până la naștere glandele sebacee sunt deja constituite și secreția lor formează vernixul caseos, un înveliș care protejează fătul de macerație în contact cu lichidul amniotic.

Glandele sudoripare apocrine au același punct de plecare embriogenetic cu complexul pilo-sebaceu și se găsesc din luna 5-6, sub forma unor structuri tisulare în axile, areola mamară și regiunea ano-genitală.

Glandele sudoripare ecrine se dezvoltă din mugurele propriu, cu începere din luna a 4-a, în luna a 7-a fiind bine conturate.

Unghiile – apar dintr-un mugure epidermic reprezentat de îngroșarea epidermică la nivelul feței dorsale a ultimelor falange, apărând spre sfârșitul lunii a treia. În viața intrauterină unghia rămâne acoperită de o lamă epidermică ce dispare numai în luna a 9-a, deci la nou-născutul la termen, unghia apare deplin formată.

Melanocitele își au originea în melanoblaștii din crestele neurale și încep să migreze cu nervii, în direcția pielii, după a 6-a săptămână a vieții fetale. În săptămâna 12-14 se observă un flux rapid al melanocitelor în epiderm, cu prezența activității legate de melanogeneză și apariția de granule de melanină. Dar numai după naștere, melanoblaștii distribuie melanina keratinocitelor.

În derm țesutul conjunctiv tipic ia naștere din mezenchimul embriionar. Dermul devine bine conturat după a 6-a lună. Hipodermul sau stratul celular subcutanat se dezvoltă progresiv după luna a 4-a a vieții embrionare, pornind de la celulele mezenchimale.

Adipogeneza propriu-zisă se dezvoltă începând cu săptămâna a 20-a sub formă de "grăsimi negre" înlocuite treptat, după săptămâna 25 cu grăsimi normale, transformând fătul, care are inițial o piele ridată, într-un nou născut cu țesutul adipos euforic.

Structura pielii

Învelișul cutanat este unul neîntrerupt, conjunctivo-epitelial, ce acoperă întreaga suprafață a corpului și se continuă la nivelul marilor orificii (gură, nas, etc.) cu semimucoasă (parțial keratinizată) și care în interiorul cavităților respective devine o mucoasă.

Suprafața pielii la un individ de talie medie poate ajunge la 1,6-2 m². La examenul vizual relieful pielii apare plan și neted. În afara pliurilor anatomice se pot evidenția numeroase proeminențe, orificii și cute din a căror intersectare rezultă un cadrulaj tegumentar normal.

Cutele pielii sunt de 2 feluri: congenitale (sau structurale) și funcționale, ultimele apărând odată cu îmbătrânirea și scăderea elasticității. Cutele structurale sunt fie cute mari (plica axilară, inghinală, etc.), fie microcute. Microcutele sunt prezente pe toată suprafața pielii. La nivelul palmelor și plantelor microcutele sunt așezate în linii arcuate dispuse paralel, reprezentând amprente cu caractere transmisibile ereditare, importante pentru identificarea medico-legală a individului.

Culoarea pielii variază cu rasa individului, cu homeostaza melaninică, grosimea stratului cornos și starea vascularizării dermului superficial

(cantitatea de hemoglobină și gradul ei de oxigenare), precum și de cantitatea de caroten.

Pielea are de la suprafață spre profunzime trei zone:

- epidermul;
- dermul;
- hipodermul.

Din profunzimea epidermului spre suprafață se pot observa următoarele zone, în continuitate, dar de morfologie diferită și anume:

- zona de joncțiune dermo-epidermică și membrana bazală;
- stratul bazal sau germinativ;
- stratul spinos sau corpul mucos Malpighi;
- stratul granulos;
- stratul cornos.

Un strat suplimentar, lucid, situat între stratul granulos și cel cornos, este evident mai ales la palme și plante.

Joncțiunea dermo-epidermică: este neregulată, sinuoasă, numeroase papile dermice se întind în sus și deformează fața profundă a epidermului, care la rândul său are prelungiri sub formă de creste epidermice, ce separă între ele papilele dermice.

Membrana bazală: este o structură lamelară ce separă dermul de epiderm; la ultramicroscop este alcătuită din patru componente: membranele plasmatică ale celulelor bazale cu hemidesmozomi emergenți; lamina lucida; lamina densă și lamina fibroasă cu componente fibrilare.

Membrana plasmatică face legătura dintre celulele stratului bazal și membrana bazală propriu-zisă. Lamina lucida conține o substanță specifică – laminina, care în lamina densă are un aspect fibros, fiind formată din fibre de colagen. Din ea pleacă fibrele de ancorare ce se extind până în derm, asigurând unitatea morfofuncțională dintre derm și epiderm.

Epidermul: este compus dintr-un epiteliu plat, stratificat și pavimentos cu evoluție progresivă spre cornificare.

El este lipsit de vase sanguine, nutriția celulelor are loc prin difuzarea limfei interstițiale din derm, prin intermediul membranei bazale și prin spațiile înguste intercelulare. Celulele epidermului se împart după origine, aspect microscopic și funcții în două linii distincte: keratinocite, care constituie majoritatea celulelor și dendrocite mult mai puțin numeroase. Keratinocitele au ca funcția de bază biosinteza și stocarea keratinelor (scleroproteine fibrilare). În dependență de diferențierea acestor celule în stratul bazal se disting keratinoblaști, în cel spinos – keratinocite și în stratul cornos – corne-

ocite. Stratificarea elucidează procesul morfologic și biochimic de transformare treptată, ce-l suferă keratinocitele în migrarea lor din stratul bazal până la suprafața epidermului, unde ajung ca celule cornoase, complet keratinizate. Acest „timp de reînnoire epidermică” sau *turnover*, în mod normal, durează 25-30 de zile, dar în stările de parakeratoză caracterizată printr-o multiplicare celulară grăbită (de ex. psoriazis) timpul de reînnoire se poate reduce la 3-4 zile. Al doilea grup de populație epidermică este reprezentat de dendrocite, celule ce prezintă prelungiri citoplasmice, dendritele, la care se referă: melanocitele (unitatea melanică epidermică – 1 melanocit / 36 keratinocite), celulele Langerhans imunocompetente (1 celulă Langerhans / 53 keratinocite) și celule Merkel (senzitive).

Stratul bazal (germinativ): este constituit dintr-un singur rând de keratinocite cilindrice. Celulele sale au o formă ovoidă cu axul mare perpendicular pe membrana bazală. Nucleul celulei este oval, situat apical, bogat în cromatină, citoplasma este intens bazofilă, conține numeroase organite. La polul apical sunt situate granulele de melanină, ca o umbrelă de asupra nucleului. Melanina are un rol fotoprotector, antioxidant, ferind acizii nucleici (ADN) de razele ultraviolete. Citoplasma conține filamente paralele cu axul mare al celulei (filamentele Herxheimer), care se fixează de polul bazal al celulei pe formațiuni nodoase ale membranei numite hemidesmozomi. Circa una din 200-600 celule bazale se găsește în mitoză, constituind indexul mitotic. Un rol deosebit în asigurarea adezivității intercelulare îl joacă dispozitivele de joncțiune intercelulară, care sunt de mai multe tipuri. La punctele de contact intim dintre celulele tuturor straturilor epidermului normal se întâlnesc formațiuni cu rol esențial în realizarea coeziunii intercelulare, desmozomii, inclusiv în partea inferioară *conjunctum* a stratului cornos.

Desmozomii: se mențin în epiderm până la straturile superioare, dispărând în partea superioară *disjunctum* a stratului cornos, aflată în permanentă descuamare fiziologică.

Au un rol în keratinogeneză, orientând spațial tonofilamentele. Desmozomii sunt de forma unor îngroșări ovale, discoide, paralele, fiind alcătuiți dintr-un ciment intercelular (glicoproteine) și componente structurale ale membranelor celulare. Aderența epidermului de derm este asigurată de prelungirile citoplasmice ale feței profunde a celulelor bazale, care se unesc cu prelungiri dermice corespunzătoare și prin hemidesmozomi. Hemidesmozomii reprezintă un mijloc de legare a celulelor bazale cu membrana bazală pe care se fixează tonofilamentele. Proliferarea și alune-

care spre exterior a celulelor bazale formează celelalte rânduri de celule ale epidermului.

Stratul spinos (malpighian): este alcătuit din 3-8 rânduri de celule voluminoase, poliedrice, așezate în mozaic.

Pe măsură ce urcă spre suprafață devin tot mai turtite și mai puțin vitale. Celulele au un nucleu mare, rotund, clar, cu 1-2 nucleoli și citoplasmă eozinofilă. Tonofilamentele sunt mai numeroase și formează un „schelet de susținere”. Membrana celulară are numeroase plici, ceea ce facilitează interconexiunea primară, transferul intercelular, ca și modificările formei celulelor. Celulele păstrează organitele, au un număr mai redus de granule de melanină, iar tonofilamentele sunt mai groase, și așezate în mănunchiuri dense.

La nivelul stratului malpighian, mai ales în primele rânduri, sunt observați corpii lui Odland, sau keratinozomii, care se prezintă sub formă de lame paralele separate de benzi clare, fiind constituiți din fosfolipide și polizaharide, conținând și hidrolaze, fosfataze acide, etc. Aici are loc și biosinteza provitaminei D₃. Principalele lor funcții sunt: limitarea pierderilor transcutanate de apă și asigurarea coeziunii intercorneocitare. Acestor formațiuni li se atribuie un rol important în descumarea continuă, lizo-zomii keratinocitari contribuind cu o activitate enzimatică intensă.

Stratul granulos (*Lanahans*): este compus din 4-6 rânduri de celule, romboidale, dar lățite pe axul mare orizontal.

În citoplasma acestor celule sunt prezente granule neregulate de keratohialină, intens bazofile. Aceste granule în cursul keratinizării constituie matricea interfilamentoasă, ce cimentează tonofilamentele între ele în fascicule compacte (tonofibrile). Nucleul este abia vizibil, picnotic, cu un număr scăzut de ribozomi. Corpii lui Golgi, și mitocondriile se degradează și dispar progresiv. Stratul granulos lipsește la nivelul mucoaselor, dar se menține pe semimucoase (buze).

Stratul lucid: este bine vizibil numai în epidermul palmar și plantar.

Acest strat este compus din celule cu nucleu picnotic sau celule anucleate, încărcate cu o substanță denumită eleidină, ce are afinitate tinctorială caracteristică corpiilor grași, posibil să provină din keratohialină.

Stratul cornos: este format din 4-10 rânduri de celule, grosimea lui variază în funcție de regiune – de la aproximativ o cincime până la o doime din înălțimea epidermului (în regiunile palmo-plantare).

Celulele lui sunt turtite, lamelare cu citoplasma eozinofilă și omogenă, lipsite de nucleu și celelalte organite intracelulare, citoplasma lor fiind

complet înlocuită de tonofibrile groase de keratină (peste 400 Å), dispuse într-o matrice alcătuită din granule de keratohialină. Porțiunea profundă a stratului cornos, mai compactă, foarte aderentă la planurile subiacente, este denumită zona conjunctă și împreună cu stratul lucid, pe care se sprijină, constituie „stratul barieră”, deosebit de important din punct de vedere fiziologic. Partea superficială a stratului cornos, fiind mai puțin aderentă, se exfoliază, este numită din această cauză „zona disjunctă” și participă împreună cu secrețiile glandelor sebacee și sudoripare la formarea filmului hidro-lipidic, o formațiune de protecție a pielii.

Din punct de vedere fiziologic, se pot distinge două părți: stratul oxibiotic și stratul anoxibiotic. Stratul oxibiotic se referă la ceea ce se cuprinde sub denumirea de epidermul viu, adică stratul bazal, spinos, iar după unii autori și stratul granulos aproape în întregime. În aceste structuri procesele chimice ce se petrec sunt reacții de tip reductor, cu un consum mare de oxigen. Stratul anoxibiotic (epiderm mort) cuprinde stratul lucidum și cornos cu formațiunile protectoare superficiale ale pielii. În aceste straturi transformările metabolice ce se petrec sunt de tip fermentativ.

Fiziologia epidermului: în epiderm se desfășoară două funcții importante specifice – keratinogeneza și melanogeneza.

Keratinogeneza: un proces biochimic complex specific epidermului.

Epidermul produce zilnic 0.6-1g de keratină. Morfologic elementele precursoare ale keratinei sunt reprezentate de tonofibrile care sunt formate din filamente subțiri de prekeratină. Keratina este alcătuită de 18 aminoacizi, între care predomină cisteina, foarte bogată în sulf. Se deosebesc 2 tipuri de keratină: cea moale epidermică (schizokeratină) și cea dură din unghii și păr (sclerokeratină). Keratinele conțin două componente esențiale: filamentele și matricea care le sudează. Biosinteza keratinei se desfășoară în etape, care încep în stratul bazal al epidermului și se încheie în celulele stratului cornos. În acest proces participă toate organelle citoplasmice ale keratinocitului. Sinteza keratinei este un proces activ ce urmează două etape: cea de sinteză și cea de tranziție. În etapă de sinteză, keratinocitul produce în primul rând proteină fibrilară, cuprinsă inițial în tonofilamentele stratului bazal. Tonofilamentele încep și se termină pe membrana celulară a keratinocitului în porțiuni specializate ale acestuia în formă de plăci, numite desmozomi. În stratul granulos în jurul acestor fibrile apare un nou produs de sinteză – keratohialină. Acest material e precursor al filigrinei (responsabilă de agregarea filamentelor și de reținerea apei). Keratinozomii (granulele Odland) – organele speciale celulare

produc substanța ciment, necesară unei ferme sudări a celulelor. În stratul cornos are loc ultima fază a keratinizării – faza de tranziție, în care componentele citoplasmatică sunt disociate și degradate.

Dinamica și homeostaza epidermului: epidermul are o grosime constantă pentru o regiune dată, și pentru a compensa descumarea fiziologică continuă se înnoiește constant.

Datorită unui mecanism de control volumul și forma epidermului sunt reglate prin menținerea în echilibru a ritmului mitozelor keratinocitelor și a dinamicii lor de diferențiere și măturare. Multiplicarea keratinocitelor în condiții obișnuite are loc la nivelul stratului bazal și într-un procent mai mic în celulele suprabazale. Homeostaza se datorează mai întâi acțiunii în echilibru a sistemului cheilonelor epidermice cu rol de încetinire și de prelungire a timpului de diferențiere și maturizare a keratinocitelor, precum și de activarea genelor care inițiază și controlează indicele mitotic.

Acetilcolina, androgenii, estrogenii, prostaglandina F stimulează creșterea indicelui mitotic, în timp ce acest indice este diminuat de corticoizi, adrenalina și prostaglandina E.

Timpul de reînnoire a epidermului (turnoverul epidermic) cuprinde timpul necesar desfășurării unei epidermopoieze fiziologice, care variază între 26 și 42 de zile, este reglat de citokine, factori de creștere și hormoni. Citokinele și factorii de creștere sunt produși de keratinocite, celule Langerhans, celule Merkel și limfocite. Prin legătura de receptori specifici de pe suprafața celulară și activarea unor căi de transmitere intracelulară (inozitol fosfat, proteinkinaza C) aceste substanțe contribuie la reglarea sintezei de ADN. Catecolaminele modifică concentrația intracelulară de AMPc, iar hormoni steroidieni – prin legare directă la nivelul nucleului (reglează direct transcripția).

În afara keratinocitelor epidermul mai conține și alte categorii de celule, cu funcții speciale, morfologic având ca element comun prelungirile dendritice: melanocitele epidermice, celulele Langerhans și celulele Merkel.

Melanocitele și melanogeneza: constituie sistemul pigmentar al pielii cu rolul vital în fotoprotecție prin elaborarea pigmentului natural – melamina; este o funcție specifică doar epidermului.

Melanocitele sunt celule neregulate, stelate, cu prelungiri dendritice și nucleu dens. Celulele imature se numesc melanoblaste. Sunt ubicuitar răspândite printre celulele stratului bazal, fiind localizate astfel pe membrana bazală, iar prelungirile lor servesc la transferul melaninei (sub

formă de melanosomi) către keratinocitele straturilor superioare malpighiene. Multiplicarea melanocitelor se petrece prin diviziune directă. Pigmentul melanic se sintetizează în ribozomi specializați (premelanozomi și melanozomi). Melanina se formează prin oxidare enzimatică a tirozinei în DOPA (3,4-dihidroxifenilalanină) și produși intermediari – DOPA-chinone. Catalizează această reacție tirozinaza melanocitară cu participarea ionilor de Cu. Prin polimerizarea DOPA-chinonei se formează eumelanina (pigment negru sau maro), feomelanina și tricocromii (pigmenți roșii). Procesele enzimatice au loc în melanozomii ce derivă din reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi. Melanogeneza este efectuată sub un control riguros al unui set de gene, fiind dirijată și hormonal. Hormonul melanostimulator și ACTH produși de hipofiză stimulează melanogeneza.

Fototipurile cutanate: în funcție de răspunsul pielii la raze ultraviolete (RUV) se descriu următoarele fototipuri cutanate:

- tipul I – persoane care ard totdeauna și nu se bronzază niciodată;
- tipul II – persoane care se ard de obicei și se bronzază uneori;
- tipul III – persoane care se ard rareori și se bronzază de obicei;
- tipul IV – persoane care nu se ard niciodată și se bronzază totdeauna;
- tipul V – persoane cu pigmentație constitutivă constantă.

Sistemul imun al epidermului: pielea, și mai ales epidermul, este capabilă să inducă, să regleze și să înhibe un răspuns imun declanșat de diferiți agenți.

În componența sistemului imun epidermic sunt incluse celulele Langerhans, celulele Granstein, keratinocitele și limfocitele T epidermice. Celulele Langerhans provin din măduva osoasă, sunt localizate între celulele stratului bazal și malpighian, și au markeri identici cu celulele sistemului macrofagic, fiind de asemenea purtătoare a markerului CD1 al timocitelor și a celui CD4 prezent pe limfocitele *helper* (auxiliare). Prezintă pe suprafață și antigene ale complexului major de histocompatibilitate clasa II (HLA-DR, HLA-DP și HLA-DQ) și receptori pentru fracțiunea Fc a IgG și IgE și pentru fracțiunea C3 a complementului. Ele sunt mobile, funcțiile principale fiind captarea, procesarea și prezentarea antigenelor exogene limfocitelor T *helper* CD4 în ganglionii limfatici regionali. Celulele Granstein recent puse în evidență sunt și ele prezentatoare de antigen, rezistente la RUV, responsabile de activarea limfocitelor T citotoxice CD8 specifice.

Keratinocitele au o proprietate importantă, care le oferă un rol preponderent în funcționarea sistemului imun epidermic și anume capacitatea lor de a secreta un număr de mediatori capabili să moduleze secrețiile imune

și inflamatorii, precum diverse citokine IL1, IL3, IL6, IL8, etc. Limfocitele T epidermice se activează sub influența unor semnale de la celulele Langerhans prin prezentare de antigen sau prin IL1 secretate de celulele Langerhans și de keratinocite.

Dermul: este situat imediat sub epiderm fiind constituit din 3 zone: superioară, dermul superficial (papilar) cu o structură mai laxă; mijlocie, corionul (dermul reticular) are o structură mai densă și este situată la o mică distanță sub mugurii interpapilari; inferioară (dermul profund) cu fascicule colagene groase.

Morfologic dermul este compus din fibre, celule și substanța fundamentală. Sistemul fibrelor al dermului reprezintă 75% din greutatea dermului. Fibrele sunt de trei tipuri: colagene (90%), elastice (10%) și reticulare.

Fibrele colagene: sunt constituite din protofibrile compuse din trei lanțuri de polipeptide răsucite, două lanțuri α_1 identice și un al treilea lanț denumit α_2 , care împreună formează un triplu helix.

Sinteza colagenului se desfășoară mai întâi intracelular la nivelul fibroblastelor, în care se sintetizează tropocolagenul și în etapa extracelulară, în care tropocolagenul se strânge în fibrile de colagen groase. Procesul de sinteză a colagenului este influențat de factori hormonal, pe primul plan fiind hormonii corticoizi cu acțiune depresivă și acidul ascorbic care stimulează această sinteză. Fibrele colagene, datorită legăturilor longitudinale puternice de natură chimică sunt foarte rezistente la tracțiune.

Fibrele elastice: sunt mai subțiri, dar se pot aglomera în mănunchiuri groase, mai ales în stările degenerative când sunt rupte; ele sunt formate dintr-un filament axial de elastină și un înveliș polizaharidic (elastomucină). Biosinteza fibrelor elastice are loc la nivelul fibroblastelor. Principala lor calitate este posibilitatea de extensibilitate la dublarea lungimii, cu revenire la dimensiune inițială.

Fibrele reticulare: sunt fibre subțiri, fine, situate mai mult în stratul papilar și în jurul anexelor, ramificându-se formează anastomoze; ele vin în legătură cu celulele conjunctive (fibroblastele) din care derivă, fiind formate din procolagen.

Celulele rezidente ale dermului: fibroblastele și fibrocitele, principala lor funcție fiind sinteza structurilor fibrilare și a substanței fundamentale; macrofagii și alte celule dermale dendritice, care produc citokine și au rol de fagocitoză; mastocitele importante pentru eliberarea de mediatori (histamină, heparină, prostaglandine, leucotriene, factori chemotactici); limfocite având funcții imune; ocazional în derm migrează polimorfonucleare și monocite.

Substanța fundamentală: în parte este de origine sanguină, în parte e secretată de elementele celulare.

Are structura de gel coloidal, al cărui grad de fluiditate depinde de starea de polimerizare a mucopolizaharidelor acide – acidul hialuronic, dermatan-sulfatul, heparan-sulfatul și condroitin-sulfatul. Substanța fundamentală îndeplinește următoarele funcții importante: împreună cu capilarele sanguine asigură schimbările metabolice; intervine în metabolismul apei în organism, fiind un mare rezervor al acesteia; este rezervor de proteine serice; participă la reacțiile imune prin proteinele plasmaticice (anticorpi).

Hipodermul: separă pielea de structurile subiacente; el este constituit din lobuli de celule grase (lipocite) conținând trigliceride cu rol de rezervă nutritivă și de izolator termic și mecanic; lobi sunt separați prin rețeaua de trasee conjunctivo-elastice, în care se găsesc vase și nervi.

Vasele sanguine și limfatice: organul cutanat este bine vascularizat; vasele sanguine sunt situate în derm și au un calibru mic, cu lumenul tapetat de un rând de celule endoteliale turtite.

Ele se grupează schematic în trei etaje: vasele mai mari în hipoderm; cele de calibru mijlociu sunt situate în plexul orizontal subdermic; cele mai mici formează plexul subpapilar, legat de precedentul prin vase comunicate situate perpendicular. De la nivelul plexului subpapilar merg spre vârful papilelor capilarele foarte numeroase, având un perete redus de endoteliu, cu câteva histiocite și pericite în jurul acestuia.

Un organ vascular special prezent în derm, mai frecvent la extremitățile degetelor și patului unghiilor, îl reprezintă glomus-ul – este constituit dintr-o anastomoză arterio-venoasă directă (nu prin intermediul capilarelor arteriale și venoase), adică dintr-o arteriolă aferentă cu lumenul îngustat și o venă eferentă cu lumenul lărgit, înconjurate de celule glomice (mioepiteliale) contractile dispuse stratificat în jurul segmentului arterial, fiind inervate de fibre nervoase amielinice fine cu un rol de a regla debutul sanguin la nivelul anastomozei.

Vasele limfatice prezintă capilare cu plexuri limfatice dispuse în mod analog cu vasele sanguine. Ele culeg limfa care circulă prin spațiile intercelulare malpighiene și printre fasciculele conjunctive dermice; iau naștere în papile și se varsă într-un plex subpapilar suprapus aceluia vasculo-sanguin, iar din acesta – într-un plex subdermic, ca și vasele sanguine.

Circulația cutanată este reglată de centrul vasomotori: din măduva spinării, bulb, hipotalamus și cortex (contractia vaselor are ca efect clinic

ischemia, iar vasodilatația – congestia și eritemul); de factori hormonal (catecolamine). Sistemul circulator cutanat are un rol important în schimburile metabolice (gazoase, electrolitice și nutritive) și în termoreglare – vasodilatația arterială a plexurilor dermice și vasoconstricția vaselor hipodermice în condiții de căldură excesivă, iar în condiții de frig – reacție vasomotorie inversă, însoțită și de o încetinire a debitului sanguin în circulația venoasă.

Inervația pielii: se efectuează prin nervii cerebrospinali centripeti (senzitivi) și prin filete simpatice, centrifuge, cu acțiunea mai ales vasomotorie și secretorie, care au terminațiile în mușchii netezi cutanați, în pereții vaselor și în glandele sudoripare (nu și în cele sebacee).

Spre deosebire de fibrele nervilor cerebrospinali (care sunt mielinizate) cele simpatice sunt amielinice. Venind din profunzimea hipodermului, urcă sinuos spre derm, însoțind pachetul vascular și luând parte la plexurile dermice și subpapilare; mici ramificații urcă spre epiderm, iar unele neurofibrile ajung până în apropierea stratului granulos. În afara terminațiilor nervoase libere epidermice, în derm și hipoderm se mai găsesc celule și mai ales „corpusculi” senzoriali specializați:

- sensibilitatea tactilă este atribuită corpusculilor Meissner (Wagner-Meissner); discurilor Merkel (ambele fiind constituite din celule și terminații nervoase libere), precum și terminațiilor în formă de coșuleț de la nivelul foliculilor pilosebacei;
- sensibilitatea termică este asigurată de corpusculii Krause (pentru frig) și corpusculii Ruffini (pentru cald);
- sensibilitatea la presiune își are reprezentanții în corpusculii cu o capsulă multilamelară groasă Vater-Pacini și varianta a acestora corpusculii Golgi-Mazzoni;
- durerea își are corespondentul anatomic în terminațiile nervoase libere din dermul superior;
- pruritul nu are terminații nervoase specializate, ci ar reprezenta doar o formă atenuată specială a durerii, având terminații nervoase libere speciale.

Toate aceste manifestări ale sensibilității cutanate pornesc ca semnale (excitații) de la nivelul exteroreceptorilor amintiți, care le înregistrează și le transmit sistemului nervos central, transformându-se la nivelul scoarței cerebrale în senzații corespunzătoare de frig, căldură, presiune, atingere, etc.

Fanerele (anexele cutanate): sunt de 2 tipuri – cornoase (unghiile și părul) și glandulare (glandele sebacee și sudoripare).

Glandele sudoripare: sunt de 2 tipuri – ecrine și apocrine; primele sunt foarte numeroase.

Glandele sudoripare ecrine: predomină pe toată suprafața tegumentului, mai ales pe palme și plante, axile, frunte și toracele anterior; sunt alcătuite dintr-un „ghem” glandular secretor și un duct sudoripar care se deschide la suprafața pielii printr-un por sudoripar (acesta se găsește de obicei în vecinătatea imediată a unui folicul pilosebaceu); ele secretă zilnic 800 ml de sudoare fluidă, într-un mod continuu, fără alterarea celulei glomerulare (secreție merocrină).

Glandele sudoripare apocrine: sunt mult mai puțin numeric, se găsesc grupate în regiunile axilare, inghinale, mamelonare, ano-perineale, pubiene; sunt mai mari decât cele ecrine și au o secreție holo-merocrină (cu distrugere parțială a celulelor secretoare); ca și cele ecrine sunt tubulare și se deschid printr-un larg canal excretor în vecinătatea imediată a unui folicul pilosebaceu sau chiar în acesta; sunt și varietăți de glande apocrine – glandele cu cerumen din conductul auditiv extern, glandele mamare și glandele Moll (ale pleoapelor).

Glandele sebacee: sunt glande acinose holocrine (cu distrugere totală a celulelor secretoare), anexate obișnuit perilor (aparatură pilosebaceu), dar prezente și în zone tegumentare lipsite de foliculi piloși.

Tot glande sebacee heterotopice sunt și cele proeminente, minuscule, gălbui, de la nivelul buzelor (în special superioară) și uneori pe fața internă a obrazilor (glandele Fordyce); și glandele Meibomius (ale pleoapelor) sunt glande sebacee. Glandele sebacee se dezvoltă în jurul vârstei pubertății, fiind multe pe față, pielea capului și ariile perigenitale; nu există în tegumentul de pe palme și plante. Secreția glandelor sebacee este reprezentată de sebum, o grăsime cu compoziția complexă, principalele lipide fiind reprezentate de esteri de colesterol, trigliceride și fosfolipide. Reglarea secreției de sebum este controlată de sistemul nervos, dar mai ales de hormoni: cei androgeni o stimulează, cei estrogeni o frânează (progesteronul acționează ca un important antiandrogenic pe cale externă în aplicații directe, nu însă și pe cale sistemică).

Părul: firul de păr este constituit dintr-o tijă și o rădăcină, adânc implantată în derm (perii groși ajung până la hipoderm), în direcție oblică față de suprafața pielii. În raport cu momentul apariției și a volumului lor perii sunt de 4 tipuri:

- lanugo – peri subțiri și scurți imaturi, hipopigmențați, sunt mai ales apanajul fătului;

- vellus – peri subțiri, dar mai lungi, hipopigmentați, proprii nou-născutului până la vârsta de 6 luni, cu sediul în pielea capului;
- peri intermediari scurți – sunt intermediari ca grosime între cei imaturi și cei maturi, sunt pigmențați, apar în afara pielii capului la o vârstă cuprinsă între 11 și 16 ani;
- peri definitivi, maturi, prezenți atât în pielea capului cât și în axile, pubis; la bărbați sunt reprezentați pe față, adesea și pe torace, rădăcinile brațelor și chiar în restul tegumentelor; la femei pot fi observați mai rar în afara regiunilor obișnuite, de obicei doar în condiții patologice (hirsutism).

Keratina din firul de păr este o scleroproteină cu o consistență intermediară – între keratina „moale” a pielii și cea „cornosă” a unghiilor.

Morfologic, firul de păr este alcătuit din patru părți:

- papila foliculară este o zonă dermică centrată de un ax conjunctivo-vascular și înglobată în bulbul firului de păr;
- bulbul este porțiunea epitelială terminală a rădăcinii, mai voluminoasă decât restul firului, bulbul reprezintă zona regeneratoare a firului de păr;
- rădăcina care se întinde de la bulb la ostiumul foliculilor (aproximativ locul unde se varsă glanda sebacee); rădăcina este formată dintr-un sistem de straturi dispuse concentric;
- tija, care reprezintă porțiunea liberă (aeriană) a firului de păr, începe la emergența sa din folicul; structura anatomică a acesteia din interior spre exterior are următoarele componente:
 - medulara – absentă în lanugo, este formată din celulele bogate în grăsimi;
 - corticala – partea cea mai groasă, constituită din celule fuziforme pluristratificate, nucleate, aflate în diferite stadii de keratinizare;
 - epidermiculul – o membrană subțire, constituită dintr-un singur rând de celule între care se găsesc melanocite (secretă pigmenții părului – eumelanina, feomelanina, tricosiderina);
 - învelișul foliculului pilos alcătuit din teaca epitelială internă (cuticula, stratul Huxley, stratul Henle), teaca epitelială externă și teaca fibroasă.

Vascularizația firului de păr este asigurată de sistemul capilar intrapilar și o rețea vasculară perifoliculară. Inervația firului de păr este asigurată de o bogată rețea nervoasă așezată în jurul bazei foliculare.

Pilogeneza: este o funcție a pielii, care se desfășoară la nivelul foliculilor specializați.

Creșterea firului de păr se petrece de-a lungul unui ciclu în care fazele de activitate alternează cu cele de repaus, acestea stadii evolutive sunt: anagen (de creștere) cu durata de 2-6 ani; catagen (de tranziție) cu durata de 1-2 săptămâni; telogen (de repaus și cădere) cu durata de 3-4 luni. Pilogeneza este influențată de vascularizația foliculului pilos, de sistemul nervos central și cel vegetativ, de glandele cu secreție internă, dintre acestea hipofiza, corticosuprarenalele și glandele sexuale având rolul primordial. Razele ultraviolete și infraroșii stimulează pilogeneza prin creșterea irigației locale și activarea metabolismelor.

Mușchii erectori: constituiți din fibre musculare netede grupate în fascicule, sunt anexați (în poziție oblică) foliculilor piloși; excepție fac vilii și perii imaturi care constituie „puful”.

În afara acestui tip de mușchi, pielea mai posedă și alți mușchi netezi, numiți „pieleoși” (la nivelul frunții, scrotului, areolei mamare); există și mușchi striați pieleoși (în regiunea gâtului și a capului).

Unghiile: sunt formate dintr-o lamă cornoasă compactă, dură, compusă din celule anucleate.

Unghia are două părți: zona generatoare (rădăcina), situată relativ profund sub repliul epidermic median al unghiei (poartă și numele de matrice), și placa cornoasă, care este sudată de patul unghiei prin intermediul unui strat malpighian. Lama unghiei e formată dintr-o porțiune superficială și un strat profund moale. Stratul dur este regenerat de matricea unghiei (porțiunea cea mai profundă a rădăcinii), în timp ce stratul moale ia naștere prin cornificarea celulelor patului unghiei pe care zace unghia. Sub marginea liberă a unghiei se găsește șanțul subunghial unde se adună impurități și microorganisme, nivel la care debutează, de regulă, micozele unghiei. Unghia are o creștere continuă în tot cursul vieții, iar procesul de keratinizare se face concomitent de la matrice și de la patul median la marginea liberă având o durată de aproximativ 6 luni. Unghia crește aproximativ 1 mm pe săptămână.

Pielea și mucoasele: între piele și mucoase care tapetează cavitățile naturale există numeroase asemănări ca: originea lor embrionară comună (din ectoderm), stratificarea lor și exfolierea stratului superficial.

Deosebiriile constau în absența keratinizării mucoaselor și absența fanerelor la acest nivel. Degenerarea celulei epitelului mucos este de tip vacuolar, în interiorul citoplasmei apar picături de lichid clar, nucleul nu dispare. Celulele nu conțin pigment, deși la acest nivel există melanocite, dar ele sunt inactive, iar în unele stări patologice ele se pot activa, apărând

pigmențații și la acest nivel. La nivelul mucoasei lipsesc straturile precornoase (granulos și lucid) din această cauză epitelialul cu excepția unor părți de pe limbă și palat este transparent, lăsând să se vadă culoarea roșie a corionului subiacent.

La nivelul semimucoaselor (marginea liberă a buzelor, glandul penian, etc.) există o keratinizare discretă (apare stratul granulos), care se exagerează la cei expuși mult timp la soare, la traumatizări frecvente sau în unele dermatoze (lichen plan). În leucoplazii (stări premaligne) pe mucoase apare stratul granulos și cornos, iar culoarea pielii devine albă. O altă deosebire între piele și mucoase constă în absența anexelor (foliculi piloși și glande sudorale). Trebuie de menționat că pe marginea liberă și în fața vestibulară a buzelor există glande sebacee, a căror hipertrofie poate determina apariția unor mici puncte albe-gălbui, fără potențial malign (boala Fox-Fordyce).

Mai există și unele analogii între formarea mugurilor dentari și mugurilor epiteliali ai glandelor sudoripare și foliculilor pilo-sebacei. De aceea, în genodermatozele cu tulburări epidermice și ale fanerelor deseori sunt constatate sindroame complexe (displazie ectodermică) cu hipotricoză, anhidroză și anodonție.

Biochimia pielii: la general se constată că pielea este constituită din apă, elemente minerale, substanțe organice, enzime și vitamine.

Apa: este un component biochimic cu rol de prim ordin în metabolismul general al organismului.

Astfel, epidermul conține 60-70% iar dermul 75% apă. Pielea are nevoie de apă pentru hrană, ca și pentru secreția sudorii. Îi revine cam 6-11% din totalitatea apei din organism, cedând doar mușchilor conținând 50% apă. Cantitatea de apă în piele crește în eczeme, eritrodermii, pemfigus și scade în ihtioze, dermatita atopică, neurodermită.

Elementele minerale: pielea conține o mare cantitate de metale și metaloizi ca Na, K, Ca, Mg, S, P, Cl, Fe, F, precum și elemente catalitice Cu, Zn, Co.

Pielea este dintre toate organele cea mai bogată în clor, conținând aproape 33% din cantitatea totală a clorului din organism. În caz de retenție clorurată, proporția de clor din piele atinge 22-77 % din clorul total. În caz de depleție de clor, pielea este prima care-l cedează, în felul acesta, ea fiind un important regulator al metabolismului acestui element. Dintre componenții pielii, dermul și, în deosebi, corionul servește în calitate de rezervor al apei și clorului.

Substanțele organice: sunt reprezentate de hidrații de carbon, care se găsesc sub formă de glucoză în celulele stratului bazal și malpighian,

precum și în derm, fie sub formă de glicogen în stratul lucid și în partea superioară a celui malpighian, fie în compuși azotați.

În epiderm au fost decelați un mare număr de acizi aminați: glicocol, cistină, tirozină, alanină, etc. Keratina fiind un polipeptid (triptofan, cistină, tirozină, alanină, lizină, etc.) face parte integrantă din grupul albuminelor tisulare, ea intrând în compoziția substanței cornoase din epiderm, peri și unghii. Proteinele specifice dermului sunt colagenul, reticulina și elastina, constituenți ale fibrelor respective.

Colagenul are în compoziție cantități mari de glicocol, aminoacizi (glutamic, aspartic), precum și cei specifici – proline și hidroxiprolin. Reticulina conține sulf și fosfor, iar elastina e insolubilă. Toate acestea substanțe sunt sintetizate ca precursori în citoplasma fibroblastelor, se polimerizează și se deversează în spațiul extracelular.

Grăsimile pielii: pielea conține grăsimi neutre (trigliceride), acizi grași nesaturați, în deosebi acid oleic și fosfolipide, ceilalți componenți sunt reprezentați de acizi esterificați, squalen, steroli și o mică cantitate de hidrocarburi parafinice. L

Lipidele sunt prezente ca o rezervă energetică depozitată în hipoderm, ca fosfolipide mai ales în membranele celulare și organite. În cursul keratinizării ele se descompun. Lipoproteinele sunt compuși cu rol în transportul grăsimilor. Steroli se găsesc mai ales în epiderm și sebum, sub forma colesterolului liber și rectificat, care se formează din precursori (squalen). Sub acțiunea razelor ultraviolete, în piele se sintetizează vit. D din hidrocolesterol.

Enzimele pielii: la nivelul pielii se petrec transformări chimice complexe, cunoscute sub numele de metabolism.

Aceste transformări sunt posibile numai în prezența unor catalizatori, denumiți enzime sau fermenți cu rol în accelerarea vitezei reacțiilor biochimice, care stau la baza proceselor vitale ale organismului. Se deosebesc următoarele categorii de enzime:

- hidrolazele – transformă prin hidroliză moleculele voluminoase în molecule mai mici – lipaza și esteraza, care acționează asupra grăsimilor; amilaza și betaglucozidaza care degradează polizaharidele; peptidazele (leucinaminopeptidaza, carbopeptidaza, pepsina, tripsina, chimotripsina), care transformă albuminele în polipeptide și acizi aminați; fosfataza, care scindează acizii nucleici;
- oxidoreductazele – continuă dezintegrarea începută de hidrolaze, sub acțiunea lor se fac oxidările, reducerile, oxidoreducerile – dehi-

- drogenazele, hidroxilazele, peroxidazele, catalazele, precum și enzi-
mele speciale tirozinaza, hialuronidaza, colinesteraza;
- transferazele – sunt enzime care produc transfer de grupa C, glicozil sau azotate – transaminaza, acetilcolinesteraza;
 - liazele – catalizează scindarea unui compus în două fragmente sau combinarea a două substanțe în a treia (sinteză) – sunt reprezentate de aldolaze, decarboxilaze, etc.;
 - izomerazele – deplasează unele grupări carboxilice sau radicali, obți-
nându-se corpi diferiți, de pildă trecerea unei molecule de glucoză
în două molecule de acid lactic – printre izomeraze sunt epimeraza,
racemaza, etc.;
 - lidazele – fixează legătura C-O sau C-C – glutaminsintetaza și
peptidsintetaza.

Funcțiile pielii

Pielea exercită numeroase funcții. Unele dintre ele sunt în legătură cu poziția ei de barieră între mediul extern și intern. Altele se integrează în economia organismului.

Funcția de protecție:

- Protecția termică e dată de conductibilitatea termică redusă și capacitatea termică ridicată datorită conținutului bogat de apă.
- Protecția mecanică e realizată de elasticitatea, rezistența și turgescența pielii. Un rol important îl are în acest sens rezistența fibrelor colagene, elastice, prezența paniculului adipos și imbibitiția hidrică a dermului și hipodermului.
- Protecția chimică are loc prin filmul lipidic superficial, care scade permeabilitatea pielii față de substanțele solubile în apă, precum și prin keratina impermeabilă față de apă, care produce numai umflarea ei coloidală; keratina e rezistentă față de soluțiile acide și alcaline slabe. Legată de protecția chimică este absorbția percutanată, care e mai accentuată la nivelul foliculilor piloși. Limitarea absorbției percutanate e realizată de o triplă barieră reprezentată de stratul lipidic superficial și stratul cornos, membrana bazală și substanța fundamentală a dermului. Apa trece prin piele numai în cantități foarte reduse (circa 5 mg pe 100 cm² pe minută). Acest proces este în dependență de lipidele epidermului și impermeabilitatea keratinei față de apă.

- Protecția biologică împiedică pătrunderea agenților vii (paraziți, bacterii, virusuri). Ea se realizează prin filmul lipido-acid superficial cu un pH între 4 și 8, neprielnic majorității microorganismelor patogene. Tenul normal are un pH de 6, este deci un ten echilibrat, tenul uscat are pH-ul mai scăzut de 6, este deci un ten acid, tenul gras are un pH mai ridicat de 7, este deci un ten alcalin. O altă cale de protecție biologică este realizată de integritatea epidermului, multiple microorganisme nu pot trece prin pielea intactă. Umiditatea, imbibitiția grăsoasă superficială și electronegativitatea suprafeței epidermului favorizează fixarea microparticulelor de praf și a microorganismelor încărcate electropozitiv.
- Protecția antiactinică se realizează mai ales față de razele ultraviolete chimic active, depinde de capacitatea keratinei și keratohialinei, dar mai ales a melaninei, de a absorbi razele ultraviolete.
- Capacitatea de izolare electrică (dielectrică) a pielii este prezentă numai în stare uscată, pielea umedă fiind un bun conductor.

Rolul senzorial al pielii: este dat de imensul număr de receptori nervoși care percep senzațiile de durere, cele termice (cald-rece) și de presiune.

Senzația tactilă este percepută de corpusculii Meissner și Merkel, senzația de rece este recepționată de corpusculii lui Krause, cea de cald de corpusculii Ruffini. Senzațiile de presiune se recepționează prin corpusculi Vater-Pacini. Terminațiile nervoase libere percep senzațiile dureroase și pruritul.

Termoreglare: se manifestă prin menținerea homeostazei termice; temperatura cutanată este rezultanta diferenței de căldură dintre temperatura internă și cea a mediului ambiant și variază între 36,5 și 30.

Pierderea căldurii prin piele se petrece prin mai multe căi: prin iradiere, prin conducție, prin convecție, prin evaporare, prin transpirație. Temperatura pielii depinde și de țesuturile subiacente, dacă ele sunt inflamate crește și căldura pielii. Ea depinde și de irigația cutanată, influențată de echilibrul dintre vasodilatație și vasoconstricție. Termoreglarea are loc prin două mecanisme neurovasculare. Unul este senzorial, având drept punct de plecare senzațiile termice de la exteroreceptorii cutanați, impulsurile fiind transmise prin măduvă la cortexul cerebral, de unde se transformă în reflexe cortico-subcorticale cu destinația în centrii termici hipotalamici. Există și cea de a doua cale a reflexelor vegetative, realizate de temperatura sângelui care irigă direct centrii termici din hipotalamus: în hipotalamusul posterior este „zona dinamogena” care crește temperatura corpului, iar în

cel anterior este „centrul antitermic” care intervine în caz de căldură excesivă a mediului.

Rolul de excreție: este îndeplinit de aparatul glandular, de perspirație și de către descuamație.

Glandele sudoripare prezintă o secreție neurodependentă: parasimpatocropele (de ex. pilocarpina) o exagerează, iar parasimpatocrofrenatoarele (de ex. atropina) o inhibă. Substanțele adrenergice produc o secreție prin efectul de contracție a glomerului sudoripar prin intermediul celulelor mici epiteliale.

Glandele sudoripare ecrine în număr de circa 2 milioane excretă o sudoare bogată în apă (99%) și 1% substanțe dizolvate. Sudoarea conține cantități mici de uree, creatinină, glucoză, amoniac, acizi grași, histamină și chinină. Sudoarea ecrină are un pH acid între 4,5-5,5. Prin sudoare se elimină și unele medicamente ca vitaminele din grupul B, halogenii și salicilații. În condiții obișnuite numai o parte din glande sunt active, în caz de hipersudorație intră în funcțiune toate glandele. Sudoarea nu poate suplini mai mult de 5% din secreția renală.

Glandele apocrine sunt mult mai puțin numeroase. Ele sunt localizate numai la anumite suprafețe și secretă o sudoare mult mai bogată în proteine (secreția holo-merocrină) cu un pH neutru, are un miros particular și uneori poate fi colorată (prin descompunerea microbială sau eliminarea unor substanțe endogene).

Glandele sebacee secretă sebumul, material gras, bogat în acizi grași și steroli. Secreția e de tip holocrin, fiind formată din deșeuri de celulele degenerate gras. Secreția e un flux continuu, endocrino-dependentă, fiind stimulată de androgeni steroidici (testosteron) și de steroizii corticosuprarenali (dehidroepiandrosteron sulfat). Prin sebum se elimină și halogenii care pot provoca acnee clorică, bromică și iodică. Sebumul participă alături de sudoare, la formarea filmului lipoacid de pe suprafața pielii, care conferă epidermului și firelor de păr suplețea fiziologică, calitățile lor hidrofuge și bacteriostatice.

Respirația cutanată: respirația cutanată este foarte redusă, oxigenul intră prin piele în circa 2% față de plămâni, iar CO₂ se elimină în 3%.

Funcția endocrină: pielea nu are o funcție endocrină proprie cunoscută, dar se știe că e strâns corelată de sistemele endocrine (în boala Addison, acnee, hirsutism, mixedem, diabet). Pertinență acestei funcții este secreția colecalciferolului (forma activă a vitaminei D) sub acțiunea razelor ultraviolete. Aceasta funcție este importantă pentru profilaxia rahitismului, mai ales la copii.

Funcția imună: rolul imunologic este determinat genetic; participarea pielii în procesele imune este reflectată prin leziunile care însoțesc bolile infecto-contagioase urmate de imunitate (scarlatina, pojarul, variola etc.). Numeroase afecțiuni alergice cutanate (eczema, urticaria, reacțiile cutanate postmedicamentoase) și utilizarea pielii ca organ de testare a stării de alergii sunt elemente care atestă rolul imun al pielii.

Funcția de rezervor de celule embrionare: utilă în transplantul de piele.

Funcția de comunicare: pielea reflectă anumite stări emoționale prin schimbarea culorii (palidă, roșie) și de asemenea semnalizează prezența unei boli (tegumentul icteric din hepatite).

Particularitățile pielii copiilor: pielea la nou-născuți și a copiilor se deosebește structural de pielea adultului.

Structurile epidermului la copii nu sunt complet dezvoltate, conțin mai puține rânduri de celule, grosimea epidermului fiind mai mică decât la adulți. Stratul cornos este discret, keratinizarea este mai redusă, iar stratul granulos este puțin dezvoltat, ceea ce determină o transparență mai mare a pielii. Filamentele de coeziune intercelulară ale stratului spinos sunt mai subțiri, aceasta determinând fragilitatea epidermului. Dermul este bogat vascularizat, ceea ce face ca culoarea pielii copilului să fie rozată. Rețeaua vasculară a nou-născutului este imatură și de aceea reacțiile la diverse stimulări sunt exagerate. Mai slab dezvoltat este și țesutul conjunctiv, fibrele colagene și elastice. Paniculul adipos la copii este abundent și contribuie la turgescența caracteristică a pielii. Particularitățile structurale fac ca pielea copiilor să fie mai subțire, netedă și lipsită de structura morfologică a pielii adultului prin lipsa cadrilajului caracteristic. Pielea copiilor este mai permeabilă, încât unele medicamente acționează mai prompt pe cale percutanată. Pielea la copii este ușor vulnerabilă, iar procesele inflamatorii duc la un clivaj ușor al straturilor epiteliale, fapt care ne explică caracterul bulos al unor dermatoze la copii. Încă de la naștere pielea este acoperită de un strat de grăsime, numit *vernix caseosa*. Înelișul gras formează un strat protector care apără pielea de macerația pe care o poate produce lichidul amniotic. Glandele sebacee secretă o cantitate mai mică de sebum, iar stratul cornos redus face ca pielea copiilor, după naștere, să fie îmbibată de o cantitate mai mică de grăsime. Glandele sebacee își încep funcția mai intens la pubertate. În ce privește glandele sudoripare și ele își încep funcția abia la câteva luni după naștere. Lipsa sudorii și cantitatea redusă de grăsime fac ca mantaua acidă, care oferă în mod normal o protecție împotriva infecției microbiene să nu-și poată îndeplini rolul fiziologic. Din

această cauză pielea copiilor este foarte receptivă față de infecțiile microbiene, fapt care ne explică frecvența dermatozelor microbiene la copii. Pielea copiilor nu-și poate îndeplini rolul imun printr-o reactivitate mai redusă, caracteristică acestei etape de dezvoltare. Reacțiile alergice la copii apar după luna a treia. Forța fagocitară este redusă. Melanogeneza începe către sfârșitul primului an, lipsind ecranul de pigment, pielea copiilor fiind foarte sensibilă la acțiunea razelor luminoase. Perspirația cutanată la copii este bine exprimată, apa eliminându-se în cantitate de 40% prin piele și plămâni. Fanerelele la nou-născut sunt bine dezvoltate. Unghiile devin complet formate, ele acoperă în întregime patul unghiei și cresc în ritm normal cu 0,1mm pe zi.

Pielea la bătrâni: semnele clinice ale îmbătrânirii pielii încep după 40 ani și sunt mai evidente pe părțile descoperite.

Pielea devine uscată, arsă, atrofică. Secreția sebacee și sudoripară este diminuată. Scade epidermopoieza, iar histologic se observă o subțiere progresivă a epidermului aproape pe toată suprafața cutanată. Se atrofiază atât dermul, cât și hipodermul, modificările cele mai importante fiind la nivelul colagenului. Fibrele de colagen se subțiază, se modifică conținutul lor biochimic, scade capacitatea de hidratare a acestora, manifestându-se și o hipermineralizare cu depunere de calciu. Fibrele elastice devin groase, cu traiect mai puțin ondulat. Rețeaua vasculară este mult mai diminuată. Scade activitatea unui șir întreg de enzime.

2. METODOLOGIA DIAGNOSTICULUI DERMATOLOGIC: PRINCIPII DE BAZĂ; SEMIOLOGIA CUTANATĂ; SIMPTOMATOLOGIA SUBIECTIVĂ CARACTERISTICĂ PATOLOGIEI CUTANATE; MODIFICĂRI ELEMENTARE HISTOPATOLOGICE CUTANATE

(conf. univ. V. Sturza)

Principii de bază

Baza diagnosticului maladiilor dermato-venerice o constituie cunoașterea leziunilor cutanate (primitive și secundare). Acestea, prezentate prin anumite asocieri și combinații, constituie erupția cutanată, care exprimă clinic o patologie definită la nivelul pielii și mucoaselor, indiferent de cauze, circumstanțele debutului, aspectul morfoclinic și evolutiv. Deci, o erupție cutanată va caracteriza o patologie cutanată, o afecțiune, mai concret vorbind o dermatoză. La o parte din cazuri manifestările cutanate pot reflecta și unele patologii somatice sau de sistem, greu abordabile examenului obiectiv.

La baza stabilirii unui diagnostic corect stau metodele clinicianului: anamneza; examenul tegumentelor, mucoaselor și anexelor pielii; examenul pe organe și sisteme; investigațiile paraclinice.

Anamneza: prima informație anamnestică care ne interesează despre instalarea unei patologii cutanate este cea cronologică. Prin discuția cu bolnavul obținem informații referitor la debutul maladiei, aspectul inițial și evoluția în timp a leziunilor cutanate, extinderea acestora pe alte teritorii topografice, caracterul acut sau cronic recidivant, semnele subiective ce le însoțesc, tratamentul urmat de pacient, precum și influența lui asupra patologiei cutanate. Informația despre modul de viață, activitatea profesională, *hobby*-urile, dar și obiceiurile alimentare (consum de alcool și condimente, fumatul etc.), de asemenea sunt semne importante. Este necesară și abordarea unor probleme delicate, de ordin igienic, fiziologic, psihologic și de gen sexual. Este relevant și comportamentul evolutiv al maladiei: cauzele puseelor eruptive, apariția remisiilor spontane, durata perioadelor asimptomatice, ritmicitatea sezonieră etc. Valoare semnificativă au și datele referitoare la antecedentele patologice personale (unele afecțiuni cutanate pot fi expresia unor boli somatice, de sistem, sau se pot corela cu acestea),

precum și cele heredocolaterale (în apariția maladiilor cutanate factorii genetici au o contribuție esențială). Se va discuta despre afecțiunile cutanate și cele somatice, care s-ar fi manifestat la rudele pacientului. Datele epidemiologice sunt necesare atunci când se suspectează o maladie infecțioasă. Convorbirea cu bolnavul va releva și simptomele subiective (pruritul, durerea, paresteziile etc.), care însoțesc erupția cutanată.

Examenul general al bolnavului: pentru un diagnostic clinic corect medicul dermatolog este obligat să examineze cu prudență pacientul, pentru a releva patologia organică sau sistemică, care poate fi corelată cu manifestările cutanate. Se apreciază starea generală a pacientului, conștiința, poziția, expresia feței, tipul constituțional, starea de nutriție, simptomele generale (febră, astenie, artralгии, mialgii etc.).

Examenul clinic al tegumentelor, mucoaselor și anexelor: inspecția bolnavului cu patologie cutaneo-mucoasă se execută într-o încăpere cu condiții, în care bolnavul se dezbracă complet. Astfel, vor fi vizualizate atât leziunile reclamate, cât și cele ignorate de bolnav. Inspecția generală a tegumentelor apreciază culoarea, elasticitatea, starea de hidratare și turgorul acestora. Se notează statutul pliurilor mari, cât și a regiunilor bogate în glande sebacee și sudoripare – zone cu condiții speciale de apariție a diferitor procese patologice. Examenul clinic va identifica și o serie de modificări specifice mucoaselor, părului și unghiilor. Regiunile ano-genitale vor fi examinate în particular pentru recunoașterea modificărilor specifice acestei zone, îndeosebi manifestările infecțiilor cu transmitere sexuală. La pacienții cu maladii dermato-venerice inspecția leziunilor cutaneo-mucoase este completată de palparea acestora și obținerea simptomelor clinice specifice afecțiunilor cutanate. Ca urmare, se vor consemna toate caracterele leziunilor elementare ce realizează o erupție cutanată specifică pentru o anumită dermatoză.

Distribuția leziunilor cutanate variază de la o dermatoză la alta, sau chiar în cadrul aceleiași maladii. Acestea pot avea un caracter simetric sau asimetric, o evoluție fugace sau latentă de durată. Din acest punct de vedere leziunile elementare cutanate pot fi:

- localizate, acestea se extind în limitele unei singure zone topografice;
- loco-regionale, interesează două sau mai multe zone topografice învecinate;
- diseminate, apar pe mai multe zone topografice, situate la distanță unele de altele;

- generalizate, leziunile interesează practic întregul tegument, eventual și mucoasele, fără să mai existe porțiuni tegumentare sănătoase (ex.: eritrodermiile).

Caracterul morfologic este necesar pentru a identifica leziunile primitive și cele secundare: se notează dimensiunile, numărul, culoarea, forma, relieful, marginile, consistența, textura, caracterele specifice, temperatura locală etc.

Numărul leziunilor eruptive poate fi destul de variat, corespunzător erupția poate fi: unică, solitară (este constituită dintr-un singur element morfologic); discretă (numărul leziunilor este de până la zeci); abundentă (apar zeci sau chiar sute de leziuni).

Culoarea erupției cutanate de obicei variază de la o maladie la alta. Dacă unele dermatoze evoluează cu modificări ne semnificative ale culorii pielii, apoi altele pot fi recunoscute anume prin modificarea specifică a acesteia. În acest context se pot consemna dermatoze eritematoase, purpurice, pigmentare, acromice, leucomelanoderme etc.

Relieful leziunilor cutanate are o valoare diagnostică semnificativă. Modificările acestora se evidențiază la inspecția tegumentului la lumină sau prin palpare. În unele dermatoze leziunile cutanate prezintă modificări foarte caracteristice, având relief: lucios, atrof, rugos, acuminat, lichenificat etc. În alte afecțiuni planul cutanat nu-i modificat. Raportul erupției cu planul cutanat grupează dermatozele astfel: maladii situate în planul cutanat; afecțiuni supradenivelate; afecțiuni subdenivelate.

Consistența erupției se determină în rezultatul palpării directe a modificărilor cutanate și depinde în mare măsură de examinator. Dacă în unele maladii consistența pielii nu se modifică, în restul aceasta poate fi destul de semnificativă, fiind moale, fluctuantă, elastică, depresibilă sau dură.

Configurația leziunilor cutaneo-mucoase este foarte variată, dar destul de semnificativă pentru unele dermatoze. Aranjarea leziunilor determină o anumită configurație a erupției, particularitate importantă pentru patologia cutanată. În dependență de aranjarea leziunilor cutanate se cunosc următoarele varietăți de erupție: izolată sau solitară (este prezentă o singură leziune); dispersată (leziunile nu dispun de un anumit „aranjament”); grupată (leziunile sunt apropiate unele de altele, se învecinează, dar nu-și pierd individualitatea); confluentă (leziunile își pierd entitatea prin asociere în formațiuni de variate mărimi). În funcție de diametrul acestora au fost consemnate: plăci (cu diametrul de 3-5 cm) și placarde (cu dimensiuni eventual mai mari). Pentru unele dermatoze gruparea leziunilor elemen-

tare este asemănătoare figurilor geometrice, fiind consemnate următoarele varietăți de erupții – liniare, inelare, arcuate, circinate, serpiginoase. În alte maladii pentru descrierea morfo-clinică folosim similitudini cu afecțiunile cutanate clasice, de exemplu: erupție eczematiformă, psoriaziformă, herpetiformă, zosteriformă, variceliformă, pemfigoidă, erizipeliformă etc.

O maladie cutanată poate fi constituită din leziuni de același tip sau din mai multe varietăți. În acest context erupția poate fi: *monomorfă* – când este constituită din leziuni de același tip (urticaria, verucile plane, psoriazisul vulgar etc.); *polimorfă* – când este alcătuită din mai multe tipuri de leziuni (dermatita herpetiformă, eritemul exsudativ polimorf etc.). În funcție de varietatea leziunilor polimorfismul poate fi: veridic – erupția prezintă variate tipuri de leziuni primare (eritem polimorf); evolutiv, pseudo polimorfism – erupția este constituită din leziuni primare și secundare (pemfigusul vulgar, eczemele etc.).

Pentru majoritatea maladiilor cutanate este caracteristică atât extinderea periferică a erupției, cât și involuția spontană a acesteia. În acest context se desemnează următoarele varietăți evolutive de erupție: liniară, migratorie, centrifugă, concentrică, serpiginoasă, moniliformă etc. Se cunosc următoarele varietăți involutive de erupție: involuție centrală sau periferică.

Descrierea leziunilor cutaneo-mucoase se efectuează conform următoarelor variante de bază:

- de sus în jos, începând cu partea piloasă a capului și până la plante – în unele maladii (psoriazis, pemfigus, lichen plan etc.) și viceversa, de jos în sus – în altele (micozele plantare, eczema de stază etc.).
- se descrie în primul rând erupția de bază, modificările cutanate inițiale (ex.: focarul de eczemă), apoi leziunile apărute ulterior (exemplu – alergide).

Semiologia cutanată

Studiul diferitelor procese patologice ale organului cutanat implică în primul rând o bună cunoaștere a simptomatologiei obiective, care este cea mai importantă pentru constituirea diagnosticului morfo-clinic. Patologia cutanată obiectivă este caracterizată prin apariția unor modificări clinice specifice. Aceste prime manifestări, care prin diversele lor combinații, vor constitui ansamblul unei dermatoze, poartă denumirea de *leziuni elementare*.

Leziunile elementare reprezintă modificările clinice cutaneo-mucoase specifice dermatovenerologiei, care apar ca răspuns la diferiți factori, atât

externi, cât și interni, sau în cursul afecțiunilor organice sau sistemice corelate fiziopatologic cu tegumentul.

Propunem prezentarea principalelor tipuri de leziuni elementare și succinte informații despre mecanismele lor de producere.

Clasificarea leziunilor elementare: s-a făcut după diverse criterii, fie de apariție în timp (*primare și secundare*), fie după elementele constitutive în plan clinic, fie după criteriile morfoclinice. Leziunile elementare în cele mai multe tratate sunt clasificate astfel:

1. primare (primitive):

- infiltrative: macula, papula, tuberculul, nodozitatea;
- exsudative: vezicula, bula, pustula, urtica.

2. secundare: pigmentațiile (macula secundare), eroziunea, ulcerația, fisura, excoriația, scuama, crusta, cicatricea, vegetația, lichenificația.

Leziunile elementare primare (primitive) apar pe pielea intactă ca o reacție nemijlocită la variații excitanti interni și/sau externi. Leziunile elementare secundare apar în rezultatul modificărilor evolutive a leziunilor primare (primitive) sau sub influența unor patologii somatice.

Leziunile elementare primare infiltrative

Macula (*pata*): reprezintă o modificare a colorației pielii, de dimensiuni și forme diverse, fără schimbări ale reliefului sau consistenței pielii. De fapt nu este o leziune cu modificări infiltrative, fiind doar convențional inclusă în acest grup.

Maculele sunt produse prin dereglări de pigmentație – *macule pigmentare*, sau prin tulburări circulatorii – *macule vasculare*.

Macule pigmentare: pot fi melanice (hiperpigmentare sau hipopigmentare) și non-melanice; congenitale sau dobândite; sunt persistente și nu dispar la presiune digitală.

Macule vasculare: pot fi separate în trei categorii – hemodinamice, hemoragice și vasculare propriu-zise.

Maculele hemodinamice se produc prin congestie vasculară locală mai mult sau mai puțin persistentă, dar reversibilă. Cele cu dimensiunea sub 1 cm poartă denumirea de rozeolă, mai mare se definește ca eritem, iar afectarea în totalitate a tegumentului întrunește noțiunea de eritrodermie. Dispar la digitopresiune și reapar după înlăturarea acesteia. Eritemul activ și eritemul pasiv – cianoza sunt două varietăți de macule eritematoase.

Maculele hemoragice apar prin vasodilatație însoțită de extravazarea hematiilor la nivelul dermului și nu dispar la digitopresiune. După aspectul

clinic, formă și dimensiuni, maculele hemoragice se pot prezenta sub formă de:

- peteșii – leziuni hemoragice punctiforme;
- purpura – leziuni hemoragice mai mari, ovalare și multiple;
- vibices – leziuni liniare localizate, de obicei în pli;
- echimoze – leziuni voluminoase, cu aspect de plăci și placarde în configurații neregulate;
- hematoame – o colecție voluminoasă de sânge mai profundă, subcutanată.

Maculele vasculare propriu-zise sunt determinate de dilatări persistente (ectazii) sau de proliferări anormale ale vaselor sangvine cutanate, care pot fi congenitale (hemangioamele plane) ori dobândite (telangiectaziile). Au culoare roșie-violacee, sunt circumscrise, dispar la presiune, nu au caracter inflamator.

Papula: este o leziune cutanată primară (primitivă), infiltrativă, proeminentă, circumscrisă, de variate dimensiuni, care se resoarbe lăsând macule. În dependență de substratul histopatologic papulele sunt de trei categorii:

- papule epidermice – produse prin hiperplazie circumscrisă a epidermului;
- papule dermice – alcătuite din infiltrat celular inflamator, procesul infiltrativ se petrece în derm prin acumularea de celule în spațiul perivascular;
- papule dermo-epidermice – rezultă dintr-o hiperplazie epidermică asociată cu prezența unui infiltrat celular dermic subiacent.

Forme particulare de papule: dismetabolice (conțin lipide, mucină, hialină, amyloid etc.), seroase (sero-papule, papule care prezintă pe suprafața lor mici vezicule).

Forma, mărimea și culoarea papulelor este diversă. Astfel, se descriu papule rotunde, ovalare, poligonale, acuminat, turtite, ombilicate. Culoarea papulelor variază și poate fi uneori relevantă pentru diagnostic: roșie arămie, liliachie, gălbuie, galben cenușie, culoarea pielii normale etc. După dimensiuni papulele pot fi: miliare (aprox. 1-2 mm.), lenticulare (aprox. 3-6 mm), numulare (aprox. 1-2 cm.). Dacă acestea prezintă creștere periferică și/sau confluare – formează plăci și placarde. Papulele reprezintă verucile, psoriazisul, lichenul plan, eritemul exsudativ etc.

Tubercul: este o leziune primară (primitivă) produsă printr-un infiltrat specific (granulom) în dermul profund, de mărimea unei gămălie de ac până la un bob de mazăre, având o evoluție lentă și distructivă. Are contur

circumscriș, poate conflua în plăci și placarde infiltrative, cu o marcată tendință la grupare. Regresează prin rezorbție, formând atrofie cicatricială, sau prin ulcerare, lăsând cicatrice. Tuberculi pot avea culoare roșu gălbui, roșu arămie, roșu violaceu; de consistență moale, fermă, elastică; cu evoluție diversă, caracteristică maladiilor cutanate în cadrul cărora se remarcă; sunt prezenți în maladiile specifice, precum sifilisul terțiar, tuberculoza cutanată (lupusul vulgar) și lepră.

Nodozitatea (nodus): este o formațiune primară (primitivă) nodulară, constituită de un infiltrat celular masiv dermo-hipodermic caracteristic, asociat cu fenomene de vasculită. Apare circumscrișă, rotund ovalară, de variate mărimi. Evoluția nodozității poate fi acută, subacută sau cronică, formând prin regresivitate ulcerare și cicatrice. Nodozitatea este caracteristică pentru tuberculoza cutanată (scrofuloderma), sifilisul terțiar (gome), micozele profunde.

Veziula: reprezintă o leziune primară (primitivă) exsudativă cavitară, alcătuită dintr-o colecție de lichid serocitrin, având sediul în epiderm, cu mărimea sub 0,5 cm. Veziculele își pot păstra individualitatea (mai frecvent apar grupate și numeroase), având sediul intraepidermal (vezicule propriu-zise), sau pot conflua în formațiuni pseudo buloase (care pot fi situate și dermo-epidermal). Veziculele intraepidermale se produc prin: spongioză (veziculație interstițială – în eczeme) sau citoliză (veziculație parenchimoasă – în herpes). Involuția veziculelor se produce pe două căi: uscarea exsudatului și formarea de cruste, sau prin decaparea lor și apariția unor defecte superficiale mici, cu pierdere de substanță, numite eroziuni.

Bula: este o leziune primară (primitivă) exsudativă cavitară, cu conținut lichid, de dimensiuni ce depășesc 0,5 cm în diametru. Inițial are un conținut serocitrin, evolutiv poate deveni sero-purulent sau sero-hemoragic (la pătrundere în derm). Bulele pot fi tensionate sau flasce. Pe parcursul evoluției apar cruste prin uscarea secreției, precum și eroziuni sau ulcerări superficiale la desfacerea lor. În cazul infectării se transformă în pustule. Mai semnificativă este împărțirea bulelor după sediul lor: bulele pot fi localizate intraepidermal (bule: subcornose superficiale, malpighiene, suprabazale, bazale) sau subepidermal (bule subepidermice – sub membrana bazală). Bulele se pot forma în rezultatul procesului de acantoliză sau citoliză. Apar în pemfigusuri, epidermoliza buloasă, sdr. Lyell etc.

Pustula: este o formațiune primară (primitivă) cavitară cu conținut purulent, de variate mărimi; poate fi foliculară sau ne foliculară; superficială (are sediul epidermal) sau profundă (sediul dermal). Pustulele pot

fi: primitive – acestea se instalează primar, sau secundare – prin infec-tarea conținutului unor vezicule sau bule. Evoluția pustulelor se face spre uscarea conținutului purulent și formarea de cruste, sau spre decapare și producerea defectelor cutanate: superficiale (eroziuni) sau profunde (ulce-rații). Cel mai frecvent pustulele se manifestă în piodermite.

Urtica: este o leziune primară (primitivă) exsudativă, dar ne cavi-tară, produsă prin vasodilatație, însoțită de exoseroză și edem al papilelor dermice. Principala caracteristică a leziunii este caracterul efemer, fugace: instalarea ei rapidă pe parcursul a câtorva minute și dispariția fără nici o urmă după un scurt timp (de regulă, până la 24 ore). Urtica are culoarea roz-roșietică, prezintă variabile dimensiuni și forme. Este manifestarea clinică în urticarie.

Leziunile elementare secundare

Macule pigmentare secundare: includ leziunile maculare ce apar ca urmare a regresivității elementelor morfologice, atât primare (primitive), cât și secundare; pot fi hiperpigmentate sau hipopigmentate.

Eroziunea: este o leziune secundară reprezentată de un defect superfi-cial al pielii, cu pierdere de substanță în limita epidermului ce se epiteli-zează și nu lasă cicatrice. Apare după vezicule, bule, pustule etc.

Ulcerația: se manifestă printr-un defect cutanat profund, cu pierdere de substanță inclusiv a dermului și hipodermului, uneori interesând chiar și aponevrozele, mușchii și oasele; vindecarea se face prin cicatrizare. Ulce-rațiile apar primar sau secundar regresivității tuberculului, nodozității, pustu-lelor profunde. Ulcerele pot fi de formă, dimensiuni și profunzimi variabile în dependență de originea patologiei.

Excoriația: reprezintă o pierdere de substanță de aspect liniar și punc-tiform, acoperită de cruste hematice; după vindecare poate rămâne sau nu cicatrice în dependență de profunzimea lezională (excoriații superficiale sau profunde). De regulă, în patologia cutanată excoriațiile se produc prin grataj autoprovocat de prurit în dermatozele alergice și pruriginoase.

Fisura (ragada): este un defect liniar al tegumentului ce apare în rezul-tatul inflamației sau pierderii elasticității pielii, cu dispoziție în jurul orifi-ciiilor naturale sau la nivelul pliurilor, având forme incisiv triunghiulare lipsite de fund. Fisurile pot fi:

- superficiale, cu sediul în limita epidermului, se vindecă fără sechele;
- profunde, care interesează și dermul, evoluând spre cicatrici liniare.

Scuamele: reprezintă celule cornoase exfoliate, care apar în rezultatul dereglării keratinizării; scuama rezultă dintr-un proces de ortokeratoză sau mai frecvent de parakeratoză – cauza unui *turnover* epidermic accelerat, care scade de la 24-48 zile la 3-5 zile. Clasificarea scuamelor se face în funcție de dimensiuni și grosime:

- scuame pitiriaziforme (furfuracee): prezintă dimensiuni mici și subțiri;
- scuame lamelare: sunt ceva mai mari și mai groase (în mediu au 1 cm.p.);
- scuame în lambouri: prezintă depozite de celule epidermice ce se ridică în bloc, producând o adevărată decolare a epidermului de pe derm, sunt de dimensiuni mult mai mari și mai groase ca cele lamelare.

Detașarea celulelor cornoase este denumită „descuamație” și caracterizează starea fiziologică (descuamare invizibilă) sau patologică (vizibilă) a tegumentului.

Crusta: reprezintă un exsudat uscat ce ia naștere prin solidificarea unor secreții patologice de la suprafața tegumentului (ser, puroi, sânge). Formațiunea apare în procesul evoluției unor leziuni cutanate primare (vezicula, bula, pustula) sau secundare (eroziunea, ulcerul), ce au conținut lichid. Se descriu mai multe varietăți de cruste: în funcție de grosime – cruste subțiri și groase; de varietățile secreției – cruste seroase, purulente, hemactice, mixte.

Cicatricea: este o leziune secundară unui proces distructiv ce apare prin înlocuirea țesutului cutanat afectat cu țesut conjunctiv de neoformație. Acesta este alcătuit din fibre de collagen dispuse în fascicule orizontale dense. Cicatricea diferă de tegumentul normal prin expansiunea țesutului conjunctiv, absența glandelor sebacee, sudorale, a firelor de păr, vasele sanguine fiind puține sau absente. În funcție de aspectul morfo-clinic sunt descrise mai multe tipuri de cicatrice: netedă, atrofică, hipertrofică, cheloidiană, cerebriformă, vicioasă, liniară etc.

Vegetația: se manifestă prin excrescențe papilomatoase grupate ce survin în rezultatul proliferării papilelor dermice sau prin hiperplazia stratului malpighian. Excrescențele de la nivelul pielii și mucoaselor au forme variate: filiforme, globuloase sau conopidiforme; dimensiuni diverse – de la o gămălie de ac până la câțiva centimetri; de culoare – roză sau albicioasă; consistență – dură sau moale la palpare. Vegetațiile pot fi:

- primitive (vegetații veneriene), de fapt sunt papule vegetante;

- secundare, apărute în rezultatul unor inflamații cronice supurative, a unor procese autoimune sau neoplazice ulcerate, în special la traumatizarea constantă în pliuri a suprafețelor erozive sau ulcerose.

Lichenificarea: reprezintă o modificare cutanată complexă caracterizată prin îngroșarea pielii, pierderea elasticității și accentuarea cadrilajului, asociindu-se cu hiperpigmentare, descuamație și uscăciune. Poate fi circumscrișă sau difuză, de obicei este secundară unor patologii pruriginoase cronice (eczema atopică etc).

Simptomatologia subiectivă caracteristică patologiei cutanate

Simptomatologia subiectivă este relativ săracă pentru patologia dermato-venerică. Manifestările subiective reies din convorbirea cu bolnavul (fiind uneori patognomonice) și împreună cu semnele obiective conduc la precizarea diagnosticului clinic.

Pruritul: este cel mai caracteristic și mai frecvent semn subiectiv pentru patologia cutanată; reprezintă o senzație particulară de mâncărime sau iritare a pielii ce determină necesitatea de grataj (scărpinare). Prezența pruritului ne ajută să selectăm dermatozele pentru aprecierea diagnosticului. Pruritul ca senzație cutanată permanentă se instalează rar, mai frecvent evoluează în pusee ce țin de stres, alimentație, contact cu vestimentația etc. Senzația de prurit poate avea o intensitate mică sau mijlocie (eczeme, urticarie), poate fi mare (scabie) sau chiar paroxistică (neurodermita, prurigouri). Pruritul poate fi matinal (pruritul senil) sau nocturn (scabie). Pruritul însoțește numeroase maladii cutanate ori poate să apară în lipsa acestora. Se poate manifesta ca simptom și în numeroase maladii viscerale, de sistem, ori poate fi corelat uneori cu stări psihice. Ca urmare pruritul poate fi de origine cutanată sau somatică. Pruritul de origine cutanată însoțește următoarele afecțiuni:

- dermatozele parazitare – scabia, pediculoza, înțepături de insecte, *larva migrans*;
- afecțiunile cutanate alergice – urticaria, eczemele, toxicodermiile, prurigourile;
- hematodermiile – limfoamele, sindromul Sezary, boala Hodgkin, mastocitozele;
- micozele cutanate – candidoze, epidermofitii, rubrofitii;
- dermatozele buloase autoimune – pemfigoidul bulos, dermatita herpetiformă, dermatita cu IgA liniare, herpesul gestationis etc;

- dermatozele de cauză necunoscută – lichenul plan, crauroza genitală etc;
- tulburările discirculatorii – eczema de stază;
- dermatozele cauzate de agenți fizici – urticaria solară, eritemul și urticaria colinergică prin căldură, dermatita de contact iritativă, pruritul aquagenic etc.

Durerea: poate fi discretă, când este percepută ca o senzație de usturime ori arsură (herpesuri, dermatita herpetiformă, impetigo etc.); intensă, severă, cu caracter pulsatil (furuncul, limfangite, cellulite etc.); sau neurologică, uneori cumplită (zona zoster); în patologia cutanată pot apărea și dureri articulare ori musculare, semnalate în lupusul eritematos, psoriazisul artropatic, dermatomiozită etc.

Alte semne subiective, care mult mai rar sunt semnalate la pacienții cu maladii dermato-venerice includ:

Paresteziile: sunt manifestări subiective percepute ca senzații de furnică-turi în special la nivelul extremităților, în cazul tulburărilor circulatorii periferice – insuficiența venoasă cronică, acrocianoza, sindromul Raynaud etc.

Anestezia cutanată: este un simptom caracteristic pentru lepră, dar poate apărea în polinevritele periferice, mal perforant plantar (de origine etilică) etc.

Senzația de tensiune cutanată: semn subiectiv ce caracterizează stările în care apare distensia tegumentului prin edem sau indurație scleroasă secundară – scleredem Buschke, sclerodermie progresivă, eritrodermii.

Senzația de arsură: acest semn poate apărea izolat sau asociat cu senzația de prurit, fiind caracteristic pentru herpesuri, dermatita herpetiformă, combustii.

Este important de menționat, că semnele subiective cutanate mai frecvent sunt reflectări ale unor tulburări complexe ale organelor și sistemelor greu abordabile examenului obiectiv.

Modificări elementare histopatologice cutanate

În epiderm

Acantoza: reprezintă o îngroșare a stratului malpighian cu păstrarea normală a spațiilor intercelulare și cu aspectul morfologic nemodificat al celulelor din stratul spinos; se asociază cu alungirea mugurilor epidermali interpapilari și cu papilomatoză în derm; acantoza poate apărea sub forma hiperplazică sau hipertrofică.

Atrofia epidermică: este o stare opusă acantozei; reprezintă subțierea epidermului prin reducerea numărului de straturi celulare (până la 2-3 rânduri de celule) și cu mugurii interpapilari șterși (joncțiunea dermo-epidermică având aspectul unei linii albe); poate fi primitivă sau secundară; atrofia epidermului se manifestă și ca un fenomen fiziologic (îmbătrânire cutanată).

Hiperkeratoza: îngroșare importantă a stratului cornos, format din multiple straturi celulare suprapuse; procesul se poate desfășura prin orto-keratoză (de retenție, de reducere a descuamării) sau parakeratoză (de proliferare, hiperproducție de corneocite).

Parakeratoza: anomalie a stratului cornos manifestată printr-o keratinizare incompletă a celulelor cornoase, cu persistența structurilor nucleare și a spinilor intercelulari, aderând unele de altele (celule vii); ca rezultat, pe suprafața pielii se formează depozite de celule cornoase, numite scuame; se descriu câteva varietăți de parakeratoză – uscată, umedă, grasă.

Diskeratoza: definește o keratinizare (cornificare prematură) la nivelul stratului malpighian cu formarea celulelor zise diskeratozice – „celule cu manta”, lipsite de coeziune intercelulară; există două varietăți de diskeratoză – benignă și malignă.

Hipergranuloza: îngroșarea anormală a stratului granulos; se asociază cu îngroșarea stratului malpighian (acantoza) sau a stratului cornos (hiperkeratoza).

Acantoliza: se manifestă prin pierderea coeziunii celulelor epidermice; are loc degenerescența și friabilitatea punților intercelulare (a desmozomilor) cel mai frecvent la nivelul stratului malpighian; rezultând apariția celulelor acantolitice, a fantelor intercelulare care se umplu cu lichid extravazat din derm și formarea bulei.

Degenerescența balonizantă (vacuolară): reprezintă alterarea celulelor stratului malpighian și bazal ce inițial au aspect edematos, iar în fazele avansate pierd organitele celulare și spinii intercelulari, fenomen ce duce la apariția de cavități intra malpighiene; se formează vezicule intraepidermice sau bule septate de resturile pereților celulari.

Spongioza: este o modificare a stratului malpighian, produsă prin infiltrație edematoasă ca urmare a unui aflux de lichid interstițial într-o cantitate exagerată (exoseroza); se caracterizează prin lărgirea spațiilor intercelulare cu evidențierea pronunțată a desmozomilor; exsudatul se extinde din derm în spațiile intercelulare ale epidermului, ceea ce face ca celulele acestuia să contacteze între ele numai la locul desmozomilor; ca rezultat

keratinocitele devin stelate, iar epidermul primește aspect de burete; este o stare intermediară între exoseroză și veziculație; pe măsură ce cantitatea lichidului intercelular crește, multe celule se lizează, rezultând microcavități (vezicule spongiforme).

Exocitoza: se manifestă prin infiltrația straturilor epidermului cu celule migrate din derm (neutrofile, eozinofile, limfocite, eritrocite etc.); exocitoza veritabilă are o infiltrație seroasă minimă și se asociază cu exoseroza în majoritatea cazurilor; rezultatul acestor modificări fiind formarea de pustule, vezicule, bule.

În derm

Papilomatoza: nominalizează creșterea excesivă a papilelor dermice și dezvoltarea marcată a creștelor interpapilare, se asociază frecvent cu acantoză epidermică.

Infiltratele celulare:

- Infiltratele inflamatorii: se deosebesc prin predominanța celulară constituită din – neutrofile, eozinofile, limfocite, sau cu aspect de granulom.
- Infiltratele hiperplazice: sunt caracterizate prin multiplicarea numerică a celulelor, păstrând caracterul benign și constituind tabloul histologic al unor tumori benigne.
- Infiltratele proliferative: mai frecvent au la origine elemente celulare din seria monocit limfocitară, alcătuind limfoamele maligne cu limfocitele T și B, reticulozele, granulomatozele maligne, pseudo-limfoamele.

Degenerescențele: sunt alterări degenerative ce prezintă procese patologice determinate de tulburări metabolice, cu depunere cutanată a unor substanțe speciale și anume:

- a. degenerescența calcară – este o patologie în care celulele moarte din unele țesuturi sunt înlocuite prin depuneri de săruri de calciu;
- b. degenerescența amiloidă – depunerea în țesuturi a unor proteine anormale de tip amyloid;
- c. degenerescența mucinoasă – depuneri de mucopolizaharide neutre sau acide (acid hialuronic, condroitin-sulfat) la nivelul unor țesuturi;
- d. degenerescența hialină – modificare a țesuturilor prin depuneri de glicoproteine, cu structură filamentară și dispoziție pericapilară, secretate de fibroblaste;
- e. degenerescența fibrinoidă – depuneri de material fibrilar perivascular și între fibrele de colagen, ca rezultat al degenerescenței acestuia;

- f. degenerescenta hidropica (de lichefactie) – prezinta o vacuolizare a celulelor din stratul bazal, organitele carora sunt hidrolizate;
- g. degenerescenta elastica – apare prin transformarea fibrelor elastice dezagregate in conglomerate dezorganizate;
- h. degenerescenta coloidală – se caracterizeaza prin prezenta in dermul papilar a unor mase omogene, gelatinoase, eozinoflice, specifice miliumului coloid.

3. NOȚIUNI DE TERAPIE DERMATOLOGICĂ

(prof. univ. Gh. Mușet)

Tratamentul dermatologic cuprinde: tratamentul medicamentos – topic (local, extern) și general (sistemic); tratament prin agenții fizici – electrochirurgie (electrocauterizare), fototerapie (PUVA, RE-PUVA), radioterapie, terapie cu LASER, crioterapie (cu azot lichid, cu zăpadă carbonică), terapie cu ultrasunete; tratament chirurgical; tratament balnear (helioterapie).

Majoritatea dermatozelor beneficiază de o terapie sistemică eficientă, principiile generale a căreia sunt bine cunoscute și sunt descrise în compartimentele respective.

Tratamentul topic

Are o pondere importantă în terapia dermatologică. Acest tratament are două avantaje majore: permite aplicarea directă a medicamentului pe locul afectat și în concentrație dorită, precum și posedă efecte secundare reduse.

Tratamentul topic medicamentos este condiționat de permeabilitatea cutanată, care diferă în raport cu zona topografică și vârsta bolnavului. Permeabilitatea cutanată este mai mare la nivelul feței, pielii capului și mai scăzută la palme și plante. Copiii și bătrânii au permeabilitatea cutanată mai crescută comparativ cu adulții. Permeabilitatea poate fi mărită prin îndepărtarea cu solvenți organici a filmului hidrolipidic și prin hidratarea stratului cornos. Vasoconstricția scade absorbția, iar vasodilatarea crește absorbția medicamentelor.

Difuziunea prin stratul cornos este influențată de gradientul de concentrație și structura chimică a medicamentului. Substanțele medicamentoase pătrund transepidermic și transfolicular. Important este faptul că stratul canalicular ultrastructural al epidermului poate servi ca depozit pentru unele medicamente topice. De aici medicamentul se eliberează treptat, continuând să acționeze și după întreruperea terapiei locale.

Înainte de expunerea formelor medicamentoase de prescripție trebuie amintite câteva date despre *excipienți*. Se numesc excipienți diferite substanțe în care se încorporează medicamentul activ. Exista mai multe feluri de excipienți – pulverulenți; lichizi și grași:

- excipienții pulverulenți – sunt reprezentați de pudrele inerte, care pot fi minerale (talc, oxid de zinc, caolin, dioxid de titan, silicat de

- magneziu) și vegetale (amidon din făină de grâu sau orz, cărbune vegetal, lycopodiu); din amestecul acestora cu lichide rezultă mixturile, iar din amestecul cu grasimi – pastele;
- excipienții lichizi – apa fiartă și răcită, serul fiziologic, apa distilată, alcoolul, solvenții organici, eterul, acetona, cloroformul, benzenul, etc.; ei formează soluțiile apoase, alcoolice sau hidroalcoolice folosite în badijonari, comprese umede (prișnițe), lotiuni capilare, bai; acțiunea lor este superficială și bine tolerată de tegumente;
 - excipienții grași – pot fi de origine minerală, animală și vegetală; excipienții grași minerali, obținuți prin distilarea fracționată (rafinarea) petrolului, cum ar fi parafina solidă, vaselina, uleiul de parafina ori de vaselina; excipienții grași de origine animală, de exemplu, untura de porc (axungia, seul), lanolina, ceara de albine, spermanțetul (albul de balena, cetaceumul), untura de peste (oleum jecoris); excipienții grași vegetali sunt untul de cacao (butyrum cacao), colesterolul, stearina, uleiul de floarea soarelui, de in, măslina, ricin, arahide, trandafir (bergamote), de soia, avocado, migdale dulci, etc.; glicerina, produs rezultat prin saponificarea grasimilor vegetale și animale, este un excipient uleios miscibil cu apa, are un rol emolient, hidratant, calmant și decongestionant, fiind folosită la prepararea diferitelor loțiuni, mixturi, creme, unguente.
 - alta grupa de excipienți cu rol de liant între diversele componente ale unui amestec sunt agenții emulgatori sau de dispersie (surfactanții), care ajută la formarea de emulsii; emulsiile sunt un sistem dispers cu doua faze, formate din două lichide nemiscibile – fazele apoasa și uleioasa; după predominanța uneia sau alteia dintre faze, există emulsii de tip apa în ulei (A/U) și emulsii de tip ulei în apă (U/A).

Formele de prescriere dermatologică

Pudrele: sunt constituite din excipienți pulverulenți minerali sau vegetali în care se pot încorpora substanțe active; ele au o acțiune absorbantă, sicativă, răcoritoare, calmantă; exemplu componente pudră: acid salicilic, acid boric, acid tanic, talc pulbere.

Mixtura (pudra lichidă): sunt amestecuri neomogene de excipienți pulverulenți și lichizi (apă și glicerină); suspensia se agită înainte de întrebuițare, de unde și numele de mixturi agitate; au o acțiune superficială cu efect sicativ, răcoritor, calmant; exemplu componente mixtură: talc, oxid de zinc, glicerină, apă distilată.

Pastele: sunt amestecuri de excipienți pulverulenți și excipienți grași în părți egale; pastele sunt folosite în stadiile subacute ale dermitelor eczematiforme superficiale cu o ușoară exsudație; nu se aplică în zonele păroase; acționează mai profund decât mixturile, dar mai superficial decât cremele și unguentele; exemplu componente pastă: talc și oxid de zinc în proporții egale cu lanolină și vaselină.

Pomada (unguentul): este formată din unul sau mai mulți excipienți grași, în care sunt înglobate diverse substanțe active; ele acționează mai profund decât pastele, influențând componentele dermice; se recomandă în stadiile cronice ale diverselor patologii cutanate inflamatoare; sunt contraindicate în stadiile acute ale eczemelor însoțite de zemuire; exemplu componente pomadă: cloramfenicol, lanolină, vaselină.

Crema: este un amestec de excipienți hidrofilii (lanolină) cu apă, la care se adaugă vaselină și uleiuri vegetale; pentru mărirea consistenței lor se poate adăuga o cantitate redusă de pulberi (10-20%); cremele permit transpirația invizibilă cutanată, sunt emoliente răcoritoare și calmante; se aplică în special la nivelul feței, în stadiile subacute ale proceselor inflamatorii sau la persoanele cu tenul seboreic; exemplu componente cremă: sol. acid boric, lanolină, vaselină.

Loțiuni: sunt amestecuri omogene de vehicul lichid și substanțe active solubile; se aplică în special în pielea păroasă a capului, dar și în fazele acute eczematoase, având o acțiune sicativă și calmantă; fiind omogene nu necesită agitare înainte de întrebuițare.

Medicația antimicrobiană topică

Se utilizează ca substanțe active: antibiotice, chimioterapice antimicrobiene, coloranți. Medicamentele antimicrobiene pot fi prescrise sub forme de soluții, unguente, creme, pudre, *spray*-uri, etc. Antibioticul care este înglobat în preparatul topic, trebuie să îndeplinească unele condiții:

- să nu aibă proprietăți sensibilizante;
- să fie evitată utilizarea locală a antibioticelor folosite în mod curent pe cale generală, pentru a se împiedica crearea de tulpini rezistente la antibioticele uzuale, precum și sensibilizarea percutanată (tetracilină, eritromicină);
- să se țină seama de spectrul de acțiune al antibioticului folosit și de sensibilitatea tulpinii respective.

Antibioticele pot fi utilizate izolat sau în asociere sinergică câte 2-3 în același topic, pentru a lărgi spectrul de acțiune a preparatului extern, precum și în combinație cu corticosteroizii.

Pe scară largă este folosită neomicina (0,5-2%) ce posedă o bună acțiune bacteriostatică și bactericidă. Polimixina este un amestec de 5 substanțe, dintre care principala este polimixina B (0,1%); acționează bactericid și rapid asupra germeilor gram-negativi și a unor tulpini de piocianic. Gentamicina este un oligozaharid cu un spectru de acțiune foarte larg ce cuprinde germeni gram-negativi, b.coli, b.piocianic, proteus, streptococ, stafilococ, etc; se folosește în creme, unguente, pudre în concentrație de 1%. Baneocina este o combinație de 2 antibiotice: neomicina și bacitracina; bacitracina este activă mai ales pe germenii gram-pozitivi (streptococi hemolitici), iar neomicina acționează asupra celor gram-pozitivi și gram-negativi (stafilococi, proteus); această combinație are un spectru foarte larg de acțiune și este indicată în tratamentul piodermitelor sub formă de unguent și pulbere. Mupirocinul 2% (Bactroban) este un preparat antibacterian cu spectru larg de acțiune asupra stafilococului auriu, alți stafilococi și streptococi, *E.coli* și *H.influenza*. Alte antibiotice utilizate topic sunt eritromicina 3%, tetraciclina 3%, cloramfenicolul, etc.

Medicația antifungică și antivirală este redată în capitolele respective.

Medicația antiparazitara

Se aplică sub forme de unguente, paste sau creme pentru a mări durata de expunere a parazitului la substanța activă. Numărul de aplicații locale este redus pentru a împiedica apariția unor iritații tegumentare sau a unor efecte toxice generale. Sulfurul precipitat în concentrații de 8-15-33% este remediul antiscabios clasic. La ora actuală cel mai utilizat scabucid este hexaclorociclohexanul (lindanul) în concentrație de 1% pentru adulți și copii mai mari și de 0,1% pentru copii între 2 și 8 ani. Alt medicament antiscabios este benzoatul de benzil (25% la adulți, 12% la copii). Alte scabicide sunt combinația esdepaetrina 0,63%+piperonil butoxid 5,04% (Spregal) în loțiune-spray, permetrina (Scabex spray), crotamitonul (Eurax) folosite în aplicații unice sau repetate.

Medicația antiinflamatoare

Dermatocorticoizii: preparatele cortizonice în tratamentul local al afecțiunilor cutanate au o importanță foarte mare. Topicele cu corticoizi constituie una dintre cele mai valoroase achiziții terapeutice în dermatologie. Concomitent cu perfecționările progresive aduse derivaților steroizi s-au făcut eforturi susținute de îmbogățire a vehiculului ce încorporează compușii activi. S-au propus excipienți moderni – propilenglicoli și siliconi – baze cu o mare stabilitate chimică și foarte bună solubilitate pentru

dermatocorticoizi, neiritanți și nesensibilizanți, care asigură și o eliberare ușoară a ingredientului cu o penetrabilitate crescută în piele și prin aceasta cu o mare eficiență. Dermatocorticoizii sunt dotați cu deosebite proprietăți antiinflamatoare, antiproliferative și antipruriginoase.

Proprietățile farmacologice ale corticosteroizilor topici:

- acțiune antiinflamatoare nespecifică – vasoconstricție superficială la nivelul dermului și diminuarea permeabilității capilare; scăderea migrării leucocitelor și diminuarea fagocitozei; diminuarea eliberării enzimelor lizosomale și inhibarea degranulării mastocitelor;
- acțiune antiproliferativă și antisintetică – în epiderm inhibă sinteza ADN-ului în keratinocite (efect clar în tratamentul psoriazisului), iar în derm diminuează sinteza de collagen și a mucopolizaharidelor de către fibroblaști (tratamentul cheloizilor);
- scade numărul de celule Langerhans și mastocite în tratamente prelungite (eficiență în mastocitoze cutanate);
- acțiune antipruriginoasă datorată unui mecanism de anestezie a receptorilor senzoriali, sau de inhibiție a mediatorilor biochimici;
- efectul keratostatic este realizat prin inhibarea procesului de acantoză și parakeratoză.

Pentru prevenirea sau combaterea unor infecții microbiene sau fungice, dermatocorticoizii se pot asocia cu antibiotice (neomicină, gentamicină) cu antifungice (ketoconazol) sau cu chimioterapice antimicrobiene (clioquinol).

În funcție de structura lor chimică acțiunea preparatelor este mai puternică sau mai slabă și sunt clasificați în patru clase:

- clasa I – dermatocorticoizi cu potență scăzută; sunt indicați în tratamentul afectărilor cutanate cu componenta inflamatorie discretă, pentru aplicații pe zone extrem de sensibile sau pe suprafețe corporale întinse; în această clasa intră hidrocortizonul acetat.
- clasa II – dermatocorticoizi cu potență medie: flumetazon pivalat, fluocortolon caproat și triamcinolon acetonid; activitatea antiinflamatoare redusă ce necesită o administrare mai îndelungată în combinație cu prezența atomilor de fluor în structura chimică le defavorizează în sensul unei frecvențe înalte de reacții adverse locale ireversibile (atrofie, telangiectazii).
- clasa III – dermatocorticoizi cu potență mare: fluocinolon acetonid, halometazon monohidrat, budesonid, betametazon dipropionat (Celestoderm), hidrocortizon butirat (Locoid), fluticazon propionat

(Cutivate), metilprednisolon aceponat (Advantan) și mometazon furoat (Elocom); acestea reprezintă indicația de elecție în tratamentul majorității dermatozelor inflamatorii; nu conțin molecula de fluor, pot fi utilizați în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicațiilor de dermatocorticoizi superpotenți, pe durate mai lungi.

- clasa IV – dermatocorticoizi superpotenți, cuprinde clobetazol propionat (Dermovate); se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe, doar pe perioade foarte scurte de timp, maxim 10 zile, pe suprafețe corporale relativ reduse și în special pentru zonele recalcitrante la terapie.

Efectele adverse locale ale dermatocorticoizilor sunt ușor de recunoscut dar uneori greu de diagnosticat; apar mai des pe față, în pliuri, la copii și vârstnici, după folosirea ocluzivă și de durată. Acestea sunt atât sistemice – supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creșterii și favorizarea infecțiilor secundare, cât și cutanate – atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, rozacee, dermatită periorală, foliculite, candidoză cutanată, infecții bacteriene, dermatofitii, hipopigmentații.

Dermatocorticoizii, aplicați profesional, prezintă eficacitate așteptată de medic și pacient. Pentru a evita efectele adverse sistemice și locale medicul trebuie:

- să aleagă formula în funcție de dermatoză, de suprafața leziunilor, regiunea tratată și vârsta pacientului;
- să facă un control riguros al tratamentului pentru a evita supradozajul și întreruperea bruscă a lui;
- să realizeze o reducere progresivă a tratamentului, fie prin ritmul de aplicare, fie prin folosirea de formule cu potență scăzută.

Medicația antipruriginoasă și anestezică

Se asociază cu tratamentul general în unele afecțiuni pruriginoase (prurit senil, urticarie, prurigo-uri). Dintre aceste medicamente fac parte mentolul 1-2 %, fenolul 1-2%, clorhidratul 1-5 %, camforul 0,5 %, gudroanele 5-10%.

Cu acțiune anestezică în patologia pruriginoasă sau pentru a calma durerile provocate de leziuni ulcerative ale pielii și mucoaselor, se utilizează clorhidratul de lidocaină în concentrații de 2,5-5% în baze hidrofile și anestezina 5-10% în loțiuni, unguente, pudre.

Medicația reductoare

Această grupă de medicamente este capabilă să limiteze procesul de oxidare în diverse afecțiuni cutanate, diminuând activitatea anormală a celulelor epidermice. Reductoarele se utilizează în scopul normalizării epidermopoezei și keratinizării. Reductoarele stimulează rezorbția infiltratului, au și o acțiune anti-pruriginoasă. Reductoare active sunt derivații antralinei: cignolina, ditranolul, antranolul – cremă 0,1%-2%. Indicațiile pentru aceste topice sunt: eczemele cronice cu lichenificări, prurigo-urile cronice, lichenul plan, psoriazisul, acneea, seboreea.

Medicația keratolitică

Medicamentele incluse în această grupă îndepărtează depozitele scuamo-crustoase de pe suprafața leziunilor cutanate; îndepărtează straturile hiperkeratozice din unele dermatoze prin tulburări de keratinizare (micoze, psoriazis, veruci), precum și pentru exfolieri (*peeling*) în acnee, efelide, etc.

În acest scop se folosesc unguente de acid salicilic 3-5%, iar în hiperkeratoze marcate concentrația acidului salicilic poate crește la 10-50%. În calitate de decapante se mai aplică rezorcina 10-30%, ureea de 10-50%, acidul tricloracetic, acidul glicolic, acidul lactic, fenol soluție în concentrații suficiente. Exfolierea se poate face și prin aplicarea de zăpadă carbonică.

Medicația distructivă și citostatică

Cu efect distructiv se utilizează azotul lichid în tratamentul verucilor vulgare și vegetațiilor veneriene. Nitratul de argint sub formă de creioane este folosit pentru cauterizarea mugurilor conjunctivi din ulcerațiile cronice, pentru a facilita cicatrizarea. În această grupă este inclusă și podofilina suspensie 25-30% sau podofilotoxina soluție 0,5% sau cremă 0,15% – în tratamentul vegetațiilor veneriene. Unguentul cu 5-fluoruracil 5% sub pansamente ocluzive se folosește în tratamentul bazilioamelor superficiale, keratoamelor actinice, cheilitelor abrazive.

Preparatele care favorizează cicatrizarea și epitelizarea

În scopul favorizării cicatrizării se folosesc numeroase unguente cu vitamine (vitamina A, E, acid pantotenic, vitamina F). De asemenea, este utilizat solcoserilul, actoveginul, hialuronatul de zinc și sodiu (Curiosin), unele medii pentru culturi de țesuturi bogate în acizi aminați, pudre uscate și gel cu hematii.

Medicația cu acțiune fotoprotectorie

Preparatele fotoprotectoare trebuie să absoarbă complet razele ultraviolete medii, ce au un rol nociv eritrogen și cancerogen, și să permită penetrația razelor ultraviolete lungi, care activează pigmentogeneza cu rol de fotoprotecție. Medicația fotoprotectoare se compune dintr-o substanță activă, numindu-se ecran (protecție totală) sau filtru (protecție selectivă) cu un indice de protecție solară cuantificat (*sun protection factor – SPF*). Cele mai utilizate substanțe din grupul ecran, care opresc total razele, sunt: bioxidul de titan, oxidul de zinc, talcul, bentonita, bisulfatul de chinină. Fotoprotecție selectivă oferă acidul paraaminobenzoic 5-10 %, antipirina 5-10%, antimalaricele albe de sinteză 5-10% și indometacina.

Medicația fotosensibilizantă

Este utilizată pentru stimularea pigmentogenezei, se aplică pe suprafețe hipopigmentate (vitiligo). Dintre cele mai active sunt psoralenii (furocumarinele) sintetici sau extrași din anumite plante, ca de exemplu melanina sau oxoralenul. Preparatele se aplică pe suprafețele depigmentate în concentrații crescânde după care teritoriul respectiv se expune la radiații ultraviolete în doze mici suberitematoase, mărindu-se treptat expunerea până la obținerea eritemului, dar cu evitarea reacțiilor nocive (PUVA).

Medicația antisudorală

În tratamentul hiperhidrozei mâinilor și picioarelor sau a axilei sunt utilizate o serie de preparate medicamentoase topice. Acidul tanic în sol. alcoolică 2% sau pudra de tanin 5% au un efect ușor astringent și ușor antiperspirant prin ocluzia porilor glandelor sudoripare. Formaldehida în etanol 4-10 % este utilizată în tratamentul astringent topic, pudra pentru picioare tot conține formaldehidă. Glutaraldehida în concentrație de 1% este folosită în tratamentul transpirației excesive a mâinilor și picioarelor. Sărurile de aluminiu, cloratul de aluminiu și clorhidratul de aluminiu sunt antiperspirante utilizate frecvent în preparatele cosmetice. De asemenea, sunt utilizate și anticolinergice (soluție de atropină) pe cale ionoforetică cu efecte evidente locale în hiperhidroza plantară.

Medicația decolorantă

Este prescrisă în tratamentul petelor hiperchrome câștigate și localizate (cloasma, Pete hiperchrome postruptive). În acest scop sunt utilizate perhidrolul 10-20% sau hidrochinona 2-4 %, sau precipitatul alb de mercur 5-10 % în soluții, creme și pomezi.

Medicația pilostimulatoare

Se aplică în alopecia areată și alopecia androgenetică, în acest scop pot fi utilizate minoxidil, extract de usturoi, agenți iritanți (cignolin, dinitroclorbenzen, difenciprona), tonice din urzică, tinctura din ardei iute (t-ra capsici), etc.

Fizioterapia în dermatologie

Fizioterapia cu factori naturali, adică tratamentul balneo-fizioterapic, favorizează la resorbția leziunilor cutanate, are acțiune hiposensibilizatorie, influențează pozitiv asupra sistemului neuro-endocrin și la tratarea disfuncțiilor diferitelor organe. Climatul heliomarin cu băile de soare și de mare au o influență favorabilă asupra pacienților. În dermatita atopică juvenilă și a adultului, precum și în unele forme de psoriazis, cu ajutorul curelor heliomarine se obțin rezultate bune în majoritatea cazurilor. Cu dispariția clinică a erupției, remisiunile se constată pe perioade de 5-6 luni. De asemenea, și afecțiunile vasculare periferice beneficiază de tratamentul balnear.

Un loc important în dermatologie îl ocupă fizioterapia prin agenți artificiali. Radiațiile se împart în două categorii: radiații ionizante și non-ionizante. Radiațiile ionizante includ razele roentgen, razele alfa, beta și gama.

Roentgenterapia superficială: este cea mai veche metodă de iradiere.

Radiațiile respective acționează prin ionizare directă și indirect prin intermediul mediului hidric. Radiosensibilitatea este mai accentuată la celulele cu metabolism accentuat. În procesele patologice, accelerarea proliferativă, activarea circulației și a metabolismului explică creșterea radiosensibilității. Radioterapia superficială se recomandă în hidradenită, în eczemă cronică, în lichen plan, keratodermii palmoplantare, în hiperhidroză, veruci plantare recalcitrante. Radioterapia epilatorie indicată în sicozisul stafilococic al bărbii (în cazuri severe și recalcitrante).

Roentgenterapia distructivă: se recomandă în tumorile maligne – epitelioame, sarcoame, reticuloze maligne.

Tratamentul cu izotopi radioactivi: este limitat în dermatologie, indicat în angioame, spinalioame ale mucoaselor și melanoame maligne.

Razele ultraviolete: au lungime de undă variată; în terapie sunt utilizate cele cu lungime de undă între 290 și 400 nm.

Pătrunzând în piele ele au o acțiune puternică asupra sistemului vascular, nervos, precum și o acțiune fizico-chimică asupra diferiților compuși din

straturile pielii. Razele ultraviolete sunt indicate în acnea polimorfă, în seboreea pielii capului, în peladă, vitiligo, psoriazis, etc. Razele UVB în bandă îngustă de 309-311 nm sunt considerate superioare în sensul efectului terapeutic.

Fotochimioterapie: este o metodă terapeutică care se bazează pe asocierea cooperantă, sinergică a energiei luminoase UVA (ultraviolete A de 320-400 nm) și a unei substanțe fotoactive/fotodinamice, administrate, de obicei, pe cale generală (8-metoxipsoralen, meladenină).

Această asociere a fost desemnată sub denumirea de PUVA, care înseamnă psoralen+UVA. Fotochimioterapia este o metodă modernă, utilă în tratamentul psoriazisului și altor dermatoze. Are numeroase contraindicații și o serie de incidente și chiar accidente cu caracter cutanat și general care trebuie avute în vedere. Acest tratament nu se prescrie copiilor sub 10 ani, vârstnicilor avansați, gravidelor, pacienților cu afecțiuni oculare, cu insuficiență hepatică sau renală, hipertensiune arterială, cardiopatii ischemice. În caz de dozimetrie incorectă ca reacții adverse pot apărea eriteme, edeme, flictene, prurit și uscăciunea pielii; ca și reacții grave ale tratamentului combinat s-au raportat lupusul eritematos acut, pemfigoidul bulos, porfiriya cutanată tardivă, dar și unele forme de cancer cutanat.

Indicație importantă pentru PUVA este vitiligo, mai ales la pacienții ce suferă de această boală mai recent. Efectul fotochimioterapiei în vitiligo, posibil, este rezultatul colonizării epidermului de către melanocitele foliculului pilar, care migrează centrifug către pielea acromică din vecinătate. Fotochimioterapia mai este indicată și în peladă, acționând direct asupra foliculului pilos, cu efect vasodilatator asupra papilei și consecutiv cu acțiune trichogenă. Se mai aplică fotochimioterapia și în T-limfom, sclerodermie, etc.

Razele infraroșii (IR-C, IR-B, IR-A): sunt radiații cu lungime de undă cuprinsă între 0,75-1000 μm .

Aceste radiații se transformă în căldură în țesuturile care le absorb, producând o vasodilatație activă, dar mai superficială decât razele UV. Sunt indicate în ulcere și plăgi atone, radiodermite ulcerante, dar și pentru a grăbi cicatrizarea.

Terapie cu laser: fascicolul laser reprezintă o emisie de energie fotonică (luminoasă) de înaltă intensitate, direcționabilă, monocromatică, putând fi localizată strict pe suprafețe foarte mici de ordinul micronilor, cu realizare de iradiere, cu densitate foarte mare. În funcție de sistemul de emisie, undele laser pot fi colorate: roșii în cazul laserului cu rubin; albas-

tru-verziu în cazul laserului cu argon; invizibile; apropiate de infraroșii în cazul laserului cu neodimium; infraroșii în cazul laserului cu dioxid de carbon. Emisia radiantă poate fi discontinuă, de scurtă durată sau continuă (laserul cu CO₂). Laseroterapia urmărește distrucția limitată și controlată a unor formațiuni tumorale prin mecanism de vaporizare sau folosirea fasciculului laser ca "bisturiu luminos". Terapia cu laser este folosită în tratamentul bazilioamelor și al melanoamelor maligne. Tratamentul distructiv cu laser a fost aplicat cu succes în angiosarcoame mici și chiar în unele cazuri de angiosarcom Kaposi, precum și în alte tumori benigne conjunctive (fibroame, angiofibroame). Laserul cu argon este utilizat în tratamentul angioamelor cutanate, inclusiv și a hemangioamelor cavernoase. Laseroterapia este utilizată în tratamentul unor keratoze senile, în leziuni precanceroase, verucilor multiple și a celor seboreice. Laserul cu rubin este utilizat pentru tratamentul infiltrațiilor circumscrise ale pielii din neurodermite, lichen plan, sclerodermii localizate. Nevii epidermici, inclusiv și nevi pigmentari, beneficiază de tratament distructiv cu unde laser. Rezultate bune au fost obținute și în extirparea tatuajelor, în tratamentul acneei vulgare, în hipertricoze cu scop de epilare.

Electroliză: se obține distrugerea unui țesut patologic cu ajutorul curențului electric. Electroliza este utilizată în tratamentul angioamelor de mici dimensiuni, nevi pigmentari mici, chisturile sebacee și seroase, precum și pentru epilare în hipertricoze.

Curenții diadinamici: în dermatologie se utilizează în tulburări ale sistemului circulator (sindrom Raynaud, acrocianoză), în stări postdegerături sau postarsuri, cu influența asupra troficității țesuturilor.

Magnetodiafluxul: reprezintă compuși electromagnetici generați de curenți de joasă frecvență.

Acțiunea acestor compuși electromagnetici se realizează prin sedarea sistemului nervos central, decontractură musculară, printr-o acțiune mioenergetică, spasmolitică, antiflogistică, antialgică și trofică. Se utilizează în sclerodermie, în prurite generalizate și localizate, ca adjuvant al altor tratamente.

Curenții de înaltă frecvență: ca surse pentru acești curenți există două feluri de aparate – cu diatermie și cu lămpi triode.

Aplicațiile au la bază efectul termic al unui electrod activ, care produce sub acțiunea temperaturii crescute, coagularea albuminelor din țesuturi. Acest tratament este utilizat pentru distrugerea tumorilor cutanate și cu precădere a unor epitelioame, și melanoame maligne. Undele scurte sunt

folosite în procesele inflamatorii – furuncule, hidrosadenite, ulcere atone, acnee.

Ultrasunetele: posedă efecte biologice prin rezultatul modificărilor pe care le suferă țesuturile străbătute de aceste unde.

Prin efecte mecanice apare un fel de micromasaj, care pune în mișcare celulele și circulația lichidelor interstițiale, antrenând mărirea permeabilității membranelor celulare, creând posibilitatea unei ultrasonoforeze, de introducere a unor medicamente; acțiunea termică are efect vasodilatator local; undele de ultrasunet mai posedă și acțiune fibrinolitică, efect simpatic, efecte chimice și al. În dermatologie, ultrasunetele se folosesc în tratamentul cicatricilor cheloidiene, indurația plastică a corpilor cavernoși, sechele postoperatorii, în procese pruriginoase localizate.

Crioterapia: dintre agenții cu acțiune crioterapeutică este utilizată zăpada carbonică, care se recomandă în tratamentul angioamelor, peladei, în cheloide, în acnea rozaceea, dermatita periorală, neurodermită și în granulomul inelar.

Azotul lichid este recomandat în tratamentul verucilor (vulgare, plane, plantare, seboreice), papiloamelor, vegetațiilor veneriene cu rezultate excelente. Mai poate fi aplicat în keratoze actinice, nevi celulari, unele keratoacantoame.

Tratamentul chirurgical

Această metodă reprezintă mijlocul terapeutic cu cele mai largi posibilități de abordare, excizia radicală fiind în general cea mai bună metodă de tratament. Chirurgia dermatologică cuprinde, în principal, anestezia, incizia, excizia, electrocauterizarea, grefe. Anestezia tegumentelor se face cu novocaină 0,5%-1% sau lidocaină 1-2%. Incizia este metoda chirurgicală de tratament al infecțiilor supurative. Incizia unei colecții de puroi necesită un anumit instrumentar (bisturiu, pense chirurgicale hemostatice, foarfece, sondă canelată, tuburi de dren, material pentru pansament). Excizia are scopul de a extirpa complet leziunea pentru ca să rămână o cicatrice cât mai suplă.

Biopsia: este intervenția chirurgicală de prelevare a unei cantități oarecare de țesut în scopul unui examen histologic intravital.

Pentru biopsie trebuie de recoltat cât mai mult material și țesut învecinat normal, deoarece la nivelul joncțiunii lor avem aspecte utile pentru

diagnosticul histopatologic. Biopsia se încheie prin hemostază și sutura planurilor anatomice secționare.

Cauterizarea: este o metodă terapeutică de distrugere a țesuturilor; utilizează diverse metode – chimice, fizice, calorice, criocauterizarea și termocauterizarea, curentul electric (diatermocauterizarea), razele luminoase (lasere).

Pentru chimiocauterizare cele mai utilizate substanțe sunt: acidul acetic glacial, acidul azotic, acidul lactic, acidul pirogalic, acidul salicilic peste 10%, podofilina în concentrație de 30%. Cauterizarea este utilizată în acneea rozacee, granulomul inelar, cloasma, cuperoza, rinofima, telangiectazii papiloame, angioame tuberoase, veruce plane, plantare și seboreice, xantoame, keratoze senile, epitelioame bazocelulare mici, efelide, tatuaje.

Chiuretarea: este utilizată în scopul înlăturării țesuturilor afectate prin raclare mecanică cu ajutorul chiuretei Volkmann; procedura este precedată de o anestezie locală.

Dermabraziunea: este metoda de aplatizare prin răzuirea epidermului cu ajutorul unor materiale abrazive; este indicată în leziuni postacneice, rozacee fimatoasă, terapie *anti-aging*.

Grefe de țesuturi: grefa dermoepidermică este indicată în ulcerele venoase recalcitrante, plagi extinse, combustii, etc.

4. INFECȚII BACTERIENE CUTANATE: PIODERMITELE

(asist. univ. N. Fiodorova, conf. univ. M. Bețiu)

Introducere

Suprafața pielii este colonizată după naștere de bacterii comensale, densitatea și componența cărora depinde de zona topografică, vârstă, sex, modificări cutanate patologice, umiditate, stare de igienă. Flora pielii este formată din:

- flora rezidentă – bacterii non-patogene care colonizează pielea permanent (cu excepția ductelor glandelor sudoripare ecrine și apocrine), formând o biocenoză cu rol important anti-infectios local; flora rezidentă este constituită din coci Gram-pozitivi (*Staphylococcus spp*, *Micrococcus spp*, bacili Gram-pozitivi (*Corynebacterium spp.*) și bacili Gram-negativi (*Acinetobacter spp*); la nivelul foliculului pilos se găsesc, de regulă, *Propionibacterium spp.* și levuri (*Pityrosporum spp.*);
- flora temporar rezidentă persistă o perioadă de timp și nu produce manifestări patologice (ex.: după o piodermită prealabilă vindecată);
- flora cutanată tranzitorie care este responsabilă pentru manifestările patologice infecțioase pe tegument.

Manifestările produse de infecții bacteriene cutanate sunt condiționate de:

- patogenitatea bacteriilor – capacitatea de a produce un proces infecțios cutanat care este în dependență de virulență, componentul enzimatic și capacitatea de a realiza reacții de hipersensibilizare;
- gradul de contaminare – cantitatea de germeni în momentul anumit;
- terenul gazdei (factorii locali) – xeroza tegumentară sau hiperhidroza, eficacitatea antibacteriană a secreției sebacee, utilizarea în exces a detergenților, săpunurilor, etc.), igienă precară, etc.

O importanță deosebită în producerea maladiilor microbiene prezintă factorii de ordin general: stările de imunodeficiență, bolile neoplazice sau metabolice, hipovitaminozele, anemiile, etc.

Piodermitele

Definiție: infecțiile cutanate produse de bacterii piogene (streptococi și stafilococi) sunt numite *piodermite*, care pot fi primare și secundare (complică o afecțiune cutanată preexistentă).

Epidemiologie: frecvent întâlnite în practică, piodermitele depășesc 25% din totalul consultațiilor în dermatologie, morbiditatea cea mai ridicată fiind întâlnită la copii.

Clasificarea piodermitelor: piodermitele se clasifică în stafilococii, streptococii și strepto-stafilococii cutanate, având o evoluție acută, subacută și cronică, cu localizări atât circumscrise, cât și diseminate.

Stafilocociile cutanate

Etiologie: stafilocociile cutanate sunt piodermite produse de stafilococ, coc aerob, gram pozitiv și coagulazo-pozitiv; în practică stafilocociile mai des sunt provocate de *Staphylococcus aureus*.

Clasificarea stafilocociilor cutanate

I. Stafilocociile pielii glabre:

- stafilococii buloase: impetigo bulos stafilococic; sindrom Lyell infantil;
- stafilococii eritemato-scuamoase: eritrodermia exfoliativă Ritter von Rittersheim;
- stafilococii exofitice: botriomicomul.

II. Stafilocociile glandelor sudoripare:

- abcesele multiple ale sugarului (pseudofurunculoza);
- hidrosadenita supurativă.

III. Stafilocociile pilosebacee:

- foliculitele (stafilocociile foliculare):
 - foliculitele superficiale: osteofoliculită (impetigo Bockhart);
 - foliculitele profunde: sicozsis stafilococic.
- Perifoliculite: furuncul; furuncul antracoid (carbunculul).

IV. Stafilocociile unghiale și periunghiale:

- perionixsis stafilococic;
- onixsis stafilococic.

Impetigo bulos stafilococic

Definiție: este o piodermită acută, superficială și contagioasă.

Etiopatogenie: factorii favorizanți pentru impetigo bulos stafilococic sunt igienă precară, afecțiunile cutanate preexistente, soluțiile de continuitate, terenul imunitar.

Epidemiologie: se întâlnește mai des la copii de vârstă preșcolară și școlară.

Clinic: semnele caracteristice sunt bule mari, flasce, superficiale, cu lichid serocitrin, care se deschid rapid, lăsând suprafețele erozive și acoperindu-se de cruste galbene (melicerice); manifestările clinice sunt localizate pe față (preferențial periorifical), gambe, antebrațe și trunchi; o formă extinsă al impetigo-ului bulos la nou-născuți se întâlnește mai rar, numită și pemfigus epidemic al nou născuților.

Evoluție: se observă extinderea periferică a leziunilor, vindecarea inițial fiind din aria centrală și dobândind, respectiv, un aspect circinat; uneori este asociată cu adenopatie.

Prognostic: vindecarea se constată în 10-12 zile.

Diagnostic diferențial: herpesul circinat, eritemul polimorf, sifilidele papulo-erozive, pemfigusul sifilitic al nou-născutului.

Sindromul Lyell infantil (necroliza epidermică toxică stafilococică, sindromul SSS, staphylococcal scalded skin syndrome).

Etiopatogenie: leziunile apar prin acțiunea toxinei epidermolitice produsă de stafilococul de tip II, tip fagic 71; maladia se întâlnește la copiii mici imunodeprimați, de obicei, la naștere și până la 4 ani; reprezintă una din marele urgențe dermatologice; leziunile se produc prin clivaj superficial (stratul granulos).

Clinic: tegumentul este acoperit cu bule flasce, situate pe un eritem și care se deschid rapid; se constată o descumare în lambouri, lăsând mari suprafețe denudate; aspectul este asemănător unui tegument opărit; starea generală este alterată (febră, durere și arsuri cutanate); copilul intră rapid în șoc hipovolemic prin pierdere transcutanată de apă și electroliți.

Prognostic: este rezervat.

Diagnostic diferențial: sindromul Stevens-Johnson, reacțiile postmedicamentease buloase, eritrodermia exfoliativă Ritter von Rittersheim.

Eritrodermia exfoliativă Ritter von Rittersheim

Definiție: este o afecțiunea întâlnită la nou născuți, în prima lună de viață.

Etiologie: este determinată de toxina specifică exfoliativă produsă de *Staphylococcus aureus* hemolitic, tip fagic 71.

Clinic: se caracterizează prin apariția de un eritem peribucal, însoțit de eroziuni și cruste la nivelul semimucoasei buzelor; eritemul se extinde rapid, având tendință la generalizare și este însoțit de exfoliere cutanată; se constată o fragilitate tegumentară marcată (semnul Nicolsky pozitiv).

Evoluție și prognostic: leziunile se epitelizează în 5-7 zile, procesul de exfoliere fiind menținut între 7-17 zile.

Diagnostic diferențial: impetigo bulos, sindromul Lyell infantil.

***Botriomicomul* (granulomul piogenic)**

Definiție: botriomicomul este o afecțiune supurativă, cronică, granulomatoasă.

Etiopatogenie: este produsă de stafilococul auriu și, rareori, de *Pseudomonas aeruginosa*; se întâlnește, mai ales, la imunodeprimați.

Clinic: se caracterizează printr-o formațiune rotundă pseudotumorală, friabilă, roșie, cu suprafața neregulată, deseori, erodată, acoperită cu cruste hemactice. Localizarea este diversă, dar mai frecvent pe membre. Poate fi întâlnită în regiunea perianală și fața.

Evoluție și prognostic: posibil, formarea fistulelor, vindecarea fiind cu cicatrici atroifice.

Examen histopatologic: proliferare vasculară benignă; o reacție de tip granulomatos.

Diagnostic diferențial: papilom, hemangiom, sarcom Kaposi, melanom malign, pseudolimfom, etc.

Abcese multiple ale sugarului (pseudofurunculoză)

Definiție: o afecțiune a glandelor sudoripare ecrine întâlnită rar, la sugarii malnutriți, cu igiena precară.

Etiopatogenie: este produsă de stafilococul auriu coagulazo-pozitiv.

Epidemiologie: sursa de infecție o constituie purtătorul de stafilococ patogen din mediul familial sau spital.

Clinic: se observă noduli eritematoși multipli, elastici și dureroși, care au o evoluție spre abcedare, eliminând puroi filant; se localizează pe față, scalp, gât, torace și fese; starea generală este bună, cu excepția cazului de evoluție spre o septicemie stafilococică.

Evoluție: vindecarea se face cu cicatrice.

Prognostic: este favorabil cu excepția cazurilor recidivante.

Diagnostic diferențial: spre deosebire de furuncul și hidrosadenită, nodozitățile inflamatorii nu dezvoltă burbioane necrotice.

Hidrosadenita

Definiție: afecțiune inflamatorie recurentă a glandelor sudoripare apocrine.

Etiopatogenie: modificările inflamatorii sunt datorate atât agenților microbieni (stafilococul auriu, streptococii anaerobi), cât și măcerației locale, cauzând un proces obstructiv al ductului glandular (caldura, umiditatea, folosirea de antiperspirante).

Epidemiologie: boala apare după pubertate, predominant la femei.

Clinic: se formează noduli subcutanați, fermi, sensibili la palpare, care pot ulceră; prin fistule drenează o secreție sero-purulentă și sânge; extinderea procesului inflamator în hipoderm determină formarea plăcilor indurate și persistente; se localizează în axile (90%), zona perigenitală, fese, regiunea mamară.

Prognostic: vindecarea se realizează cu cicatrici vicioase, inestetice.

Diagnostic diferențial: furuncul, scrofuloderma, etc.

Stafilocociile foliculare (foliculitele)

Definiție: foliculitele reprezintă o inflamație supurativă acută sau cronică ale foliculilor piloși, produsă de stafilococi.

Clasificare

- foliculitele superficiale – impetigo Bockhart;
- foliculitele profunde – sicozsis stafilococic.

Impetigo Bockhart

Definiție și etiopatogenie: inflamație purulentă a treimii superioare a foliculului pilos; agentul patogen este *Staphylococcus aureus* afectând ostiumul folicular.

Clinic: se manifestă printr-o pustulă superficială centrată de un fir de păr înconjurată de un halou eritematos periferic; erupția cutanată poate fi unică sau multiplă; se localizează preferențial pe față după bărbierit, pe scalp, fese, în jurul unor plăgi infectate.

Evoluție și prognostic: evoluează spre crustificare și se resoarbe cu un discret eritem postinflamator fără cicatrice; netratată se poate croniciza sau evoluează către foliculită profundă, formând furuncule sau sicozsis.

Diagnostic diferențial: sicozsisul tricofitic, acneea vulgară, rozaceea, acneea de ulei, acneea clorică, acneea cortizonică.

Sicozislul stafilococic

Definiție: este o inflamație foliculară profundă subacută sau cronică, afectând foliculul pilos în totalitate; infecția stafilococică depășește ostiumul folicular și pătrunde în profunzimea foliculului pilos, realizând un abces folicular.

Etiopatogenie: afecțiunea este produsă de stafilococul auriu (în mod normal, stafilococul nu ajunge mai profund de ostiumul folicular).

Clinic: se caracterizează prin papulo-pustule, leziuni eritemato-edematoase, centrate de firul de păr și confluate, uneori, în plăci; prin deschiderea pustulelor acestea pot deveni zemuinde și se acoperă de cruste melicerice; se localizează pe față (barbă, mustăți), scalp sau, mai rar, pe alte zone (axilă, pubian); adenopatia regională reactivă este caracteristică și uneori se asociază cu subfebrilitate.

Prognostic: evoluția poate fi acută sau subacută; de obicei, erupția se vindecă fără cicatrici.

Diagnostic diferential: sicozislul tricofitic, lupusul vulgar (o formă de tuberculoză cutanată).

Furunculul

Definiție: furunculul reprezintă o infecție purulentă foliculară și perifoliculară cu evoluție spre necroză.

Etiopatogenie: agentul patogen este stafilococul auriu; favorizează dezvoltarea furunculului diabetul zaharat, malnutriția, stările imunosupresive, corticoterapia prelungită, carențele de vitamine.

Clinic: debutează ca un nodul folicular inflamator, dureros, cald (faza de infiltrație); în câteva zile nodulul evoluează spre abcedarea centrală cu evacuarea unui dop (burbion) necrotic-purulent (faza de supurație și necroză), ulceratie cratiriformă, care se vindecă cu cicatrice (faza de cicatrizare); poate fi însoțit de febră, dureri pulsatile, edem important; furunculul apare mai frecvent ca erupție unică (forma solitară) la adulții tineri, bărbați, pe teritorii bogate în foliculi pilo-sebacei și supuse fricțiunii (brațe, coapse, fese, ano-genital), uneori revine în același loc (forma solitar-recidivantă); evoluția recurentă, prelungită, cu afectarea mai multor foliculi, este denumită furunculoză, care se dezvoltă, de obicei, pe un teren imuno-deprimat (diabet zaharat, alcoolism, neoplazii, infecția HIV, imunodeficiențe înnăscute, etc.).

Complicații: furunculul banal fiind localizat în regiunea nazo-geniană se asociază cu un edem masiv, mascând o pustulă la suprafața; furunculul

se palpează ca un nod fluctuant în grosimea edemului buzei superioare; denumirea „furuncul malign al feții” provine de la posibilă complicație – tromboza septică de sinus cavernos, complicație ce conduce la deces în 90% din cazuri.

Furunculul antracoid (carbunculul)

Definiție: este o formă diseminată de afectare a mai multor foliculi pilo-sebacei adiacenți

Etiopatogenie: este o infecție stafilococică gravă; afectează mai des bărbații.

Clinic: carbunculul este constituit din mai multe furuncule, formând un placard pseudo-tumoral de dimensiuni mari; între foliculite se formează fistule, necroza fiind evidentă; eliminarea dopurilor necrotice este aproape concomitentă, aspectul clinic fiind numit “scurgere în stropitoare”; o necroză masivă formează ulcerația crateriformă; se localizează frecvent pe ceafă, umeri, coapse; se asociază cu alterarea stării generale de tip septic și cu adenopatie regională.

Evoluție și prognostic: vindecarea naturală se face cu cicatrici (deseori, cheloidiene).

Complicații: poate se apăra periostita și osteomielitele vertebrelor coloanei cervicale sau septicemii cu punct de plecare cutanat.

Diagnostic diferențial: chisturile cutanate suprainfectate, hidrosadenita, antraxul cutanat, gomele sifilitice sau tuberculoase (scrofuloderma).

Perionixisul stafilococic (paronichia stafilococică)

Clinic: se afectează repliul unghial, întâlnindu-se mai des la femei (datorită manichiurii și menajului); se manifestă prin edem, eritem, durere la palpare și, uneori, apare o picătură purulentă la presiune, între repliu și unghie; netratat, procesul patologic se extinde la nivelul matricei unghiale și poate afecta mai multe degete; mâinile sunt implicate mult mai frecvent, dar poate apărea și la picioare.

Diagnostic diferențial: onicomicozele, onicodistrofiile din psoriazis, eczemele localizate la degete, dactilitele sifilitice (șancru-panarițiu).

Onixisul stafilococic (onichia stafilococică)

Clinic: se caracterizează prin distrofiile unghiale, lama unghială devenind friabilă, cu suprafața neregulată, dureroasă; apar mici abcese galbene subunghiale; onixisul poate fi secundar paronichiei sau izolat.

Diagnostic diferențial: se exclud onichiile de alte etiologii (micotice, psoriazice, metabolice, etc).

Streptocociile cutanate

Etiopatogenie: streptocociile cutanate sunt afecțiuni provocate de streptococii beta-hemolitici patogeni; leziunile se produc prin infectarea directă a pielii; este caracteristică sensibilizarea la endotoxinele streptococice și la flora streptococică situată pe suprafața cutanată.

Clasificarea streptocociilor cutanate

- streptococii eritematoase: erizipelul;
- streptococii buloase: impetigo streptococic contagios, cheilita streptococică, turniola;
- streptococii eritemato-scuamoase: pitiriazisul alb al feței;
- streptococii erozive și ulcerative: intertrigo streptococic, ectima.

Erizipelul

Definiție: erizipelul este o infecție bacteriană a dermului și țesutului subcutanat superficial (dermo-hipodermită), cu margini bine delimitate.

Etiopatogenia: este produsă de streptococul beta-hemolitic din grupul A (streptococul piogen); pătrunderea streptococului în rețeaua limfatică dermică se realizează la poarta de intrare prin soluții de continuitate (înțepături de insecte, plăgi superficiale).

Clinic: debutul erizipelului este brusc cu febră și frisoane; tabloul clinic se caracterizează printr-un placard eritemato-edematos, dispus în jurul porții de intrare; marginile placardului sunt bine delimitate de un halou periferic care se extinde excentric în “pată de ulei” sau „limbi de foc”; leziunea cutanată se asociază de adenopatie reactivă satelită; se localizează mai frecvent pe gambe sau pe față.

Forme clinice complicate de erizipel: pot fi evidențiate formele clinice de tip bulos, hemoragic, necrotic, flegmonos, recidivant.

Diagnostic diferențial: tromboză venoasă profundă, infecțiile fungice subcutanate, reacțiile inflamatorii produse de înțepături de insecte, reacțiile cutanate la toxinele unor plante, dermatitele de contact, etc.

Evoluție și prognostic: după mai multe recidive se instalează un limfedem cronic, uneori masiv, realizând aspectul clasic de elefantiazis.

Impetigo-ul streptococic contagios Tilbury-Fox

Definiție: este o infecție cutanată superficială buloasă (flictenă – bulă cu plafon flasc).

Etiopatogenie: etiologia maladiei este considerată a fi mixtă (strep-to-stafilococică), afecțiunea a rămas încadrată în grupul streptocociilor buloase; este favorizată de existența unui teren imunodeficitar și igienă personală precară.

Epidemiologie: impetigoul streptococic contagios Tilbury-Fox este o streptodermie care afectează mai des copiii între 2 și 10 ani; contaminarea se realizează prin cale directă și indirectă de la un individ la altul prin leziunile cutanate luând aspectul unei epidemii în colectivități închise (creșe, grădinițe, școli).

Clinic: leziunile elementare sunt flictene superficiale (veziculo-bule), cu dimensiuni diverse (de la câțiva milimetri la 3 cm), situate pe o bază eritemato-edematoasă; inițial, având un conținut clar, flictena devine rapid purulentă și se deschide, lăsând eroziuni și acoperindu-se cu cruste melicerice; cel mai des aspectul clinic este caracterizat printr-un polimorfism lezional: vezicule, bule, pustule, eroziuni și cruste; localizarea poate fi diversă: fața, orificiile naturale, extremitățile membrelor, pielea capului și trunchiul; prezența pruritului explică extensia leziunilor prin autoinoculare; se asociază deseori cu adenopatii regionale; starea generală este, de regulă, nemodificată.

Evoluție și prognostic: sub tratament adecvat leziunile se epitelizează în câteva zile fără cicatrici; afecțiunea are tendință la vindecarea spontană în 2-3 săptămâni.

Diagnostic diferențial: herpesul circinat, erupțiile postmedicamentoase, herpesul simplex.

Cheilita streptococică (comisurita angulară, perleșul).

Definiție: cheilita streptococică este afectarea comisurilor bucale.

Epidemiologie afectează în mare majoritate copiii preșcolari și școlarii.

Clinic: cheilita streptococică acută (comisurita angulară, perleșul) se manifestă prin apariția flictenelor dureroase și eroziunilor acoperindu-se de cruste melicerice; procesul inflamator cuprinde semimucoasa buzei inferioare, având aspectul fisurat și eritemato-descuamativ; buzele au o culoare intens roșie (carminată), cu o descuamație furfuracee persistentă și fisuri dureroase.

Diagnostic diferențial: perleșul candidozic, herpesul simplex.

Turniola (perionixisul)

Definiție: este o infecție streptococică a repliului unghial.

Etiopatogenie: este provocată de streptococi, dar pot fi implicați și stafilococii, bacilul piocianic, proteus-ul, etc.

Clinic: turniola apare ca o flictenă de dimensiuni mari cu conținut purulent, pornind din partea laterală a unghiei și cu extindere rapidă, înconjurând complet unghia; turniola se localizează specific la unul din degetele mâinilor; se remarcă tumefierea repliului periunghial, care este eritematos, dureros și lasă să se scurgă la presiune o mică cantitate de puroi; afecțiunea este însoțită de durere intensă.

Diagnostic diferențial: micozele (candidoza), onicodistrofiile psoriazice, eczemele localizate la degete, dactilitele sifilitice (șancru-panarițiu), etc.

Pitiriazisul alb al feței

Clinic: pitiriazisul alb al feței apare, de regulă, la copii pe obraji și se manifestă prin mici plăci discrete eritematoase, acoperite cu scuame fine, cu timpul devin acromice; este întâlnit la copii cu dermatita atopică (manifestări secundare atopice).

Intertrigoul streptococic

Definiție: intertrigo-ul streptococic este o inflamație cu exsudație, crustificare și fisuri în profunzimea pliurilor.

Clinic: interesează cu predilecție pliurile, factorii favorizanți fiind căldura, umiditatea, igiena precară și alte afecțiuni preexistente (eczemă, micoze); se manifestă printr-o placă eritematoasă și erozivă la nivelul pliurilor retro-auriculare, inghinale, acoperită cu cruste melicerice și însoțită de fisuri în fundul pliului; conturul leziunii este difuz; afecțiunea se însoțește de adenopatie satelită; se întâlnește mai des la copii.

Diagnostic diferențial: alte intertrigo-uri infecțioase (dermatofitice, candidozice, eritrasma).

Ectima streptococică

Definiție: infecție piogenică profundă a pielii, caracterizată prin formarea de ulcerări acoperite cu cruste presate aderente.

Etiopatogenie: este o maladie produsă de streptococi, dar pot fi implicați și stafilococii, etc; se dezvoltă pe un teren imuno-deficitar; factorii favorizanți sunt insuficiența venoasă cronică, plăgile superficiale, deficiențele metabolice, igiena deficitară.

Epidemiologie: ectima se întâlnește, de obicei, la persoane diabetice, subnutrite, mai des la copii, dar și la cei cu afecțiuni mintale; poate complica afecțiunile cutanate pruriginoase (scabia).

Clinic: ectima streptococică se localizează electiv la nivelul gambelor, dar leziunile se extind și pe coapse, fese; apare ca o leziune unică, buloasă, profundă, situată pe o bază eritematoasă, care se deschide cu ulcerări și se acoperă de cruste hematice presate; de obicei, leziunile sunt multiple, apărute prin auto-inoculare.

Diagnosticul: se stabilește după îndepărtarea mecanică a crustei, pentru ectima streptococică fiind caracteristică prezența unei ulcerări superficiale și perfect rotunde sub crustă; ulcerări prezintă un fund necrotic și purulent, iar leziunile ulcerative sunt, de regulă, multiple.

Evoluție și prognostic: vindecarea se face cu o cicatrice pigmentară; în lipsa tratamentului ectima se vindecă lent, în câteva săptămâni.

Diagnostic diferențial: ectimele din sifilisul secundar, precum și sifilidele ulceroase terțiare.

Tratamentul piodermitelor

Tratamentul piodermitelor local și/sau general este în dependență de forma clinică, severitatea procesului patologic cutanat, extensia leziunilor, virulența și rezistența la antibiotice al agentului patogen implicat (antibioticul utilizat conform antibiogramei în anumite cazuri), starea generală pacientului (vârsta, boli asociate, sarcină, atopie).

Tratamentul antibacterian general: se indică în formele severe, febrile, în toate stafilocociile și streptocociile apărute în primul an de viață, în stafilocociile produse de stafilococul de grup II, tip fagic 71, în furuncule și furunculoze, furuncul-antracoid, sicozis stafilococic, impetigo diseminat, erizipel, ectimă; de asemenea, antibioticele se indică în cazurile rebele la monotratarea locală.

Antibioticele beta-lactamice (penicilinele) sunt eficiente pentru infecțiile produse de streptococ, în cazul celor stafilococice sunt de preferat cele rezistente la betalactamaze: macrolidele, cefalosporinele, aminoglicozidele, penicilinele semisintetice și fluorochinolonele.

Imunoterapia: este un tratament de durată recomandat în stafilodermiile cronice și recidivante; antibioticoterapia poate fi asociată cu imunoterapie atât specifică (anatoxină stafilococică, autovaccin, vaccin antistafilococic

polivalent), cât și nespecifică (piroterapie, autohemoterapie, preparate imunomodulatoare).

Terapia adjuvantă: acidul ascorbic, vitaminele din grupul B, dietoterapia și tratamentul afecțiunilor asociate.

Tratamentul local: comprese umede antiinflamatorii pe leziunile extinse zemuinde cu soluții apoase antiseptice (azotat de argint 1:1000, acid boric 3%, acid tanic 3%, etc.); badijonarea cu coloranți anilini (albastru de metilen 1-2%, lichidul Castellani, etc.) și topice cu antibiotice de uz local (unguente, spray-uri), care conțin neomicină, polimixină, bacitracină, mupirocină, gentamicina, eritromicina, acid fusidic; pentru toate se indică, de regulă, două aplicații pe zi.

Fizioterapia locală: este utilizată pentru reducerea fenomenelor inflamatorii – RUV, curenți cu frecvență înaltă, etc.

Profilaxia piodermitelor

Profilaxia generală: controlul periodic al colectivităților cu risc (creșe, grădinițe, școli), imunoterapie pentru categoriile cu risc, izolarea temporară și tratamentul subiecților cu focar bacterian confirmat, educația sanitară.

Profilaxia individuală: igiena personală, evitarea factorilor favorizanți (contact cu purtători de piococi), depistarea și tratamentul focarelor infecțioase.

5. BOALA LYME (BORELIOZA)

(conf. univ. G. Morcov, asist. univ. I. Batîr)

Definiție: boala Lyme este o maladie infecțioasă cu o evoluție cronică recidivantă, indusă de microorganisme din genul *Borrelia*, transmisă prin înțepături de căpușă cu afectarea pielii, articulațiilor, sistemului nervos central, organelor interne.

Istoric

În 1909 Afzelius pentru prima dată descrie „eritemul migrator”, iar Lipschütz denumește afecțiunea „eritem cronic migrator” Afzelius-Lipschütz. La începutul anilor 50 ai sec.XX, Hellerstrom presupune că boala este cauzată de un agent patogen infecțios transmis prin intermediul mușcăturilor de căpușă. În 1951 Hellerstrom și Lenhoff depistează în leziunile cutanate niște corpi spirochetoizi, fapt confirmat mai târziu (1955) de către Binder. În 1975 în localitatea Lyme statul Connecticut (SUA) au fost înregistrate numeroase cazuri de eritem cronic migrator, unde afecțiunea a primit un caracter endemic. Studiile efectuate de A.Steere constată originea spirochetală, cu caractere comune pentru *Borrelia*, transmisă prin înțepături de căpușă. Luând în considerație polimorfismul clinic al afecțiunii cu afectarea pielii, articulațiilor, SNC, organelor interne, denumirea maladiei a fost schimbată și numită boala Lyme.

În 1982 W.Burgdorfer și A.Barbour au pus în evidență agentul patogen al bolii Lyme – o spirochetă din genul *Borrelia*. Din 1985 agentul cauzal al maladiei Lyme poartă denumirea de *Borrelia burgdorferi*. Microorganismele din genul *Borrelia* pentru prima dată au fost descoperite în 1907 de Swellengrebel și au fost incluse în familia *Spirochaetaceae*.

Etiologie: *Borrelia burgdorferi* este o spirochetă cu lungimea de 10-30 μ , grosimea de 0,18-0,25 μ , gram-negativă, vizibilă la microscopie optică pe fundal întunecat; actualmente sunt cunoscute circa 20 de specii de *Borrelia*, unele din care sunt patogene la om și animale.

Epidemiologie: în patologia umană sunt implicate – *Borrelia burgdorferi* (răspândită în SUA, afectează predominant articulațiile); *Borrelia garinii* (afectează predominant SNC); *Borrelia afzelii* (afectează predominant pielea); în SUA mai des se depistează *B. burgdorferi*, iar în Europa – toate trei serotipuri.

Boala Lyme este răspândită pretutindeni în Europa, America, Asia. Agentul patogen este transmis prin înțepături de căpușă din genul *Ixodes*,

Borrelia găsiindu-se în salivă și tubul digestiv. În SUA predomină *Ixodes dammini* și *Ixodes pacificus*; în Europa – *Ixodes ricinus*; în Asia – *Ixodes persulcatus*. Căpușele adulte parazitează circa 200 specii de păsări și animale, inclusiv și cele domestice. În natură, rezervorul principal de căpușe de genul *Ixodes* sunt animalele sălbatice și rozătoarele. Căpușele sunt transportate la distanță de către păsări. Pot transmite *Borrelia* de la o generație la alta și prin ouă, fără contaminare directă de la animale. Se presupune că ocazional *Borrelia* pot fi transmise și prin înțepături de țânțari și purici. S-a constatat că *Borrelia* pot fi transmise transplacentar de la mama bolnavă la făt, cu o evoluție problematică a sarcinii. De asemenea, este pusă în discuție transmiterea infecției pe cale alimentară, accentul făcându-se pe laptele de capră și alte lactate neprelucrate termic. Sunt predispuși la boală pădurarii, vânătorii, excursanții în păduri, locuitorii din zonele de pădure și lacuri. În R.Moldova afecțiunea este înregistrată mai frecvent la pacienții cu habitat în Codri, albia râurilor Nistru și Prut.

Căpușele *Ixodes* au două perioade de activitate maximală: aprilie-mai prin larve simple și nimfe și în august-octombrie prin căpușe adulte.

Clinic: perioada de incubatie constituie 3-32 zile (maximal 180 zile); periodizarea maladiei este urmărită în stadii – primar, secundar și terțiar.

Stadiul I (eritemul cronic migrator)

simptomele prodromale, neglijate adesea de pacienți, sunt: astenie, somnolență, cefalee, febră, limfadenopatie, etc. La locul înțepăturii (frecvent vizibil) apare un eritem proeminent, care treptat se extinde excentric cu aspect inelar. În partea centrală pielea parțial se restabilește, iar la periferie se păstrează un chenar activ eritematos de 0,5-1,5 cm. Diametrul erupției este variabil de la 10-15 cm până la 50-60 cm. Localizarea preferată este toracele și membrele inferioare. Evolutiv erupția primară poate să se fragmenteze, dând naștere la leziuni independente de dimensiuni mai mici. În jumătate din cazuri leziunea primară este asociată cu leziuni inelare de dimensiuni mai mici localizate la distanță. Mai rar, erupția primară este o bandă eritematoasă sau figurată (forma Zorn).

În 15-20% din cazuri la pacienți apare un eritem facial de culoare roz-violacee sau un infiltrat pseudotumoral (pseudolimfom) de 1,5-3cm, cu sediul pe pavilionul urechii, mamelon, scrot, etc., de regulă, fără senzații subiective. În 10% din cazuri la pacienți poate apărea o conjunctivită bilaterală, erupții urticariene diseminate etc. care dispar foarte repede după câteva săptămâni, pe când eritemul facial și pseudolimfomul pot persista luni și ani de zile.

Durata stadiului primar este de 6-8 săptămâni, după ce erupțiile primare dispar fără sechele. Când *Borrelia* pătrunde direct în sânge, leziunile primare lipsesc (2-10%) și afecțiunea debutează începând cu stadiul secundar. La majoritatea pacienților se instalează o imunitate specifică stabilă și maladia nu mai avansează. De asemenea, evoluția afecțiunii poate fi stopată și în rezultatul administrării antibioticelor. La pacienții cu imunodeficiență primară sau secundară, după o perioadă de latență (de la 8-10 săptămâni până la 5-6 luni) afecțiunea avansează în stadiul II.

Stadiul II

Debutează prin simptome generale: febră, cefalee, artralгии, mialgii, fatigabilitate, adenopatii periferice, rigiditatea musculaturii cefei, fotofobie, etc. De regulă, această simptomatologică este pasageră și simptomele se succed. Gravitatea simptomelor generale este dependentă de vârsta pacientului, starea sistemului imun și coincide cu o septicemie provocată de *Borrelia*, similară sifilisului secundar. În cadrul stadiului secundar la pacienți se constată o polisimptomatică, care include manifestările cutanate, neurologice, articulare și cardiace.

Manifestările cutanate: frecvent sunt prezentate de o erupție eritematoasă cu aspect inelar, diseminată, cu localizare maximală pe pielea trunchiului și membrele superioare; treptat leziunile avansează excentric, formând placarde de diferite dimensiuni cu o atrofie superficială pe un fond eritematos și cu o descumare moderată la suprafață; în majoritatea cazurilor erupția realizează un tablou clinic de parapsoriasis în placarde sau de eczemă seboreică; de regulă, erupțiile sunt însoțite de prurit de o intensitate variabilă; concomitent, la pacienți pot fi prezente sechele de eritem migrator sub formă de o pată pigmentată, pseudolinfom, eritem facial de tip rozacee, episoade de conjunctivită, poliadenopatie periferică.

Manifestările neurologice: sunt constatate în 20-80% din cazuri, prezentând semnele caracteristice pentru meningoencefalite: cefalee, rigiditatea musculaturii cefei, nervozitate, insomnie, coree, ataxie cerebeloasă, afectarea nervilor periferici și cranieni (III, V, VI, VII), meningită limfocitară.

Manifestările articulare: sunt constatate la 60% din pacienți, după 8-10 săptămâni de la contaminare, mai frecvente la tineri; de regulă, artralgiile sunt poliarticulare și se asociază cu mialgii și simptome neurologice; sunt afectate mai des articulațiile genunchiului, umărului, cotului, gleznei; în majoritatea cazurilor manifestările articulare fiind pasagere, dispar cu

tratament sau spontan după 3-4 săptămâni, având la unii pacienți o evoluție cronică.

Manifestări cardiace: se constată la 10-20% din pacienți după 4-10 săptămâni de la contaminare și se prezintă mai frecvent de miocardite acute, asemănătoare cu cardita reumatismală, fiind pasagere, dispar spontan după 3-4 săptămâni.

Stadiul III

Se instalează la 40-45% din pacienți, care având manifestările clinice caracteristice pentru stadiul II, nu au primit tratament sau tratamentul a fost incomplet. Apare după o perioadă de latență de la 1 până la 10 ani. În perioada de latență *B.burgdorferi* persistă în țesuturile SNC, articulații, piele, sistemul cardio-vascular într-un număr redus cu o patogenitate și imunogenitate scăzută. De regulă, afecțiunea avansează la persoane cu imunodeficiență primară sau secundară. Stadiul terțiar include următoarele semne clinice: manifestările cutanate, neurologice, articulare.

Manifestările cutanate:

- Acrodermatita cronică atrofiantă Pick-Herxheimer întâlnită în 65-70% cazuri la femei de vârstă medie. Faza eritematoasă (inițială), frecvent este precedată de simptome prodromale (febră, astenie, mialgii, etc.), se caracterizează prin pete eritematoase pe părțile de extensie ale membrilor, însoțite de un prurit discret. Leziunile pot fi atât simetrice, cât și asimetrice. Treptat, acestea cresc în dimensiuni avansând spre trunchi. După 2-3 săptămâni culoarea leziunilor devine cianotică, suprafața lor fiind acoperită de scuame fine. Faza infiltrativă apare după câteva săptămâni (3-4), când pielea în focare devine păstoasă. În faza de stagnare (după câteva luni) culoarea pielii devine violacee (poate fi hiperpigmentată sau vitiliginosă), subțire, laxă, neaderentă de planurile profunde, formând pliuri, care-și revin greu la starea inițială, cauzând pierderi de elasticitate. Pielea, fiind subțire și transparentă, face rețeaua venoasă vizibilă (semn important pentru diagnosticul corect). În faza tardivă în teritoriile afectate apar zone de refacere parțială a pielii, asociate de zone îngroșate în formă de benzi sau noduli sclerodermiformi. În cazurile mai grave poate fi afectată pielea trunchiului și abdomenului cu apariția ulcerățiilor, rebele la tratament.

- Limfocitomul cutanat benign se păstrează din stadiile precedente sub formă de infiltrate nodulare sau sub forma de placarde de 2-3 cm, bine delimitate, lipsite de senzații subiective.

- Sclerodermia superficială – specificitatea leziunilor de sclerodermie cutanată (morfee) este confirmată prin depistarea în biopsiatele prelevate din teritoriile afectate a *B.burgdorferi*; se caracterizează printr-un tablou clinic al sclerodermiei în plăci sau al atrofodermiei Passini-Pierini (în prezent se presupune că *Borrelia* este implicată în etiopatogenia patologiei date).

Manifestările articulare: se caracterizează prin poliartrită cronică inflamatorie, asemănătoare cu artrita Reiter sau cu poliartrita cronică evolutivă; afecțiunea are o evoluție indefinită cu sechele importante; radiografia determină îngroșarea sinovialei și necroza cartilajelor.

Manifestări neurologice: sunt prezentate de tulburări de memorie, halucinații, pareze de nervi cranieni, meningite limfocitare însoțite de cefalee și fotofobie, etc; în lichidul cefalorahidian pot fi depistate *B.burgdorferi*; reacțiile serologice specifice de asemenea sunt pozitive.

Diagnosticul

Este bazat pe tabloul clinic specific și anamneza bine colectată (debutul maladiei, înțepăturile de căpușă, eritemul migrator, etc.).

Paraclinic: punerea în evidență a agentului patogen (*Borrelia burgdorferi*) prin impregnare cu săruri de argint al secțiunilor bioptice sau la microscopie în câmp întunecat; diagnosticul serologic ELISA cu determinarea anticorpilor de clasa IgM și IgG; testul Western-Blot (imuno-blot); teste de hemaglutinare pasivă și imunofluorescență indirectă; PCR (reacția de polimerizare în lanț).

Tratamentul: penicilină solubilă, 8 mln UI pe zi, i/m, 14-28 zile, sau cicliline (doxiciclină), 0,2/zi, p.o., 14-28 zile, sau macrolide (claritromicină) 0,5-1,0/zi, p.o., 14-28 zile, sau Ceftriaxon 2 gr/zi, i/m sau i/v, 14-28 zile.

La debutul tratamentului este posibilă reacția de acutizare Jarisch-Herxheimer, care apare după 10-12 ore de la prima administrare a antibioticului și se manifestă prin febră, cefalee, accentuarea manifestărilor cutanate, fatigabilitate, etc. Tratamentul sistemic se completează cu antiinflamatoare nesteroidiene, angioprotectoare, analgezice, etc., precum și cu tratament topic și fizioterapeutic.

6. EPIZOONOZE: SCABIA, PEDICULOZELE

(asis. univ. N. Fiodorova, conf. univ. M. Bețiu)

Scabia

Definiție: scabia este o dermatoză parazitată contagioasă, produsă de căpușa *Sarcoptes scabiei*.

Etiologie: *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* este un artropod din clasa Arahnidelor, subclasa *Acari*, familia *Sarcoptidae*; are un corp ovoid, alb-cremos, aplatizat dorso-ventral; femela adultă are 0,35 mm lungime și 0,25 mm lățime, patru perechi de picioare scurte, anterior un rostru cu dinți și pe partea dorsală mai mulți spini; masculul este mai mic (aproximativ jumătate din lungimea femelei).

În stadiul reproductiv femela face în stratul cornos un tunel, în care are loc copularea și în timp de 1-2 luni depune ouă (40-50) și fecale; la capătul distal al tunelului se formează *vezicula perlată*. După 3-4 zile, din ouă ies larve cu 6 picioare. Acestea părăsesc tunelul prin tăierea acoperișului și se transformă în protonimfe, teleonimfe, nimfe și apoi în acarienii adulți (stadii de metamorfozare), care se află în papule, vezicule și pe tegument.

Epidemiologie

Scabia apare la orice vârstă și la ambele sexe. Perioada de incubație constituie 1-3 săptămâni. Sursa de infecție este omul bolnav. Maladia se transmite prin contact direct, habitual sau sexual, sau prin intermediul obiectelor de toaletă – contact indirect. Parazitul nu poate supraviețui departe de gazdă mai mult de 24-36 ore.

Favorizează răspândirea infecției următorii factori: diagnosticul tardiv, tratamentul incorect, ignorarea normelor de dezinfecție vestimentară, focarele de răspândire și contagiozitate (creșe, școli, grădinițe), libertinajul sexual, turismul, promiscuitatea.

Clinic: boala poate prezenta atât leziuni specifice cât și nespecifice.

Leziuni specifice: șanțul acarian se prezintă sub formă unei leziuni lineare (filiforme), scurtă, de câțiva mm, mărginită la un capăt de o eroziune scuamoasă, discretă (locul de intrare a parazitului) și la celălalt – de veziculă perlată. Vezicula perlată este o proeminență translucidă, cu lichid clar sau purulent, care marchează capătul șanțului acarian.

Leziuni nespecifice: pot fi întâlnite leziuni de tip prurigo, leziuni de grataj (excoriații), plăci urticariene, veziculo-bule, macule eritematoase, pseudolimfoame.

Locurile de elecție sunt spațiile interdigitale, zonele articulațiilor pumnilor, coatelor (semnul Hardi) și genunchilor, regiunea axilară, ombilicală și fesieră. La femei se întâlnesc în regiunile perimamelonare, iar la bărbați – pe teaca penisului și scrot. La copii leziunile pot avea dispoziții particulare: palme, plante, fața, scalp.

Manifestările subiective sunt exprimate de un prurit intens caracteristic, exacerbând nocturn. Se datorează reacției de hipersensibilizare la paraziți. Exacerbările nocturne sunt produse de iritația directă provocată de paraziții în mișcare.

Forme particulare clinice ale scabiei:

- forma incognito, nediagnosticată la timp și tratată cu corticoizi topici;
- forma frustă la persoane cu igienă suficientă, leziunile cutanate fiind discrete, dar cu prurit intens;
- forma nodulară cu leziuni de culoare roșie-brună, persistente, pruriginoase, acoperite de cruste hematice, localizate pe fese, flancuri, organe genitale externe, coapse;
- forma norvegiană – o formă rară care apare la persoanele cu deficit imunitar și se caracterizează prin leziuni scuamo-crustoase, groase, bogate în paraziți, localizate predominant pe scalp, palme, picioare și asociate de prurit moderat sau absent, adenopatie generalizată;
- forma papuloasă la copii.

Diagnostic pozitiv: prezența de leziuni specifice, localizarea leziunilor pe zonele de elecție, pruritul cu exacerbare nocturnă, epidemiologie sugestivă.

Diagnostic de laborator: examenul parazitologic (microscopia directă a materialului recoltat) pune în evidență prezența paraziților, ouăle sau excrementele acestora și confirmă diagnosticul scabiei; un examen parazitologic negativ nu poate exclude diagnosticul.

Complicații: impetiginizare – suprainfecția bacteriană a leziunilor; eczematizarea leziunilor (mai ales la copii); mai rar – lichenificarea; evoluția spre forma nodulară sau norvegiană; acarofobia.

Tratament: are scop de a distruge acarienii de la nivel cutanat; alegerea tratamentului antiscabios se face în funcție de următoarele criterii – vârsta, forma clinică, extinderea leziunilor, prezența/absența complicațiilor.

Dintre substanțele antiscabioase mai frecvent folosite sunt: lindanul 1% la adulți; unguentul cu sulf precipitat 10-33% pentru adulți și 5-15% pentru copii; benzoatul de benzil 20% pentru adulți și 10% pentru copii (poate produce reacții iritative); permetrină 5% (eficient în aplicații unice); crota-miton 10% – pentru tratamentul scabiei la copii; malation 0.5% (contraindicat la copii și gravide).

Se administrează și metoda Demianovici cu soluția nr.1 – tiosulfat de sodiu 60% (copii sub 10 ani – 20-30%), apoi după 5-10 minute se aplică soluția nr.2 – acid clorhidric concentrat 6% (copii sub 10 ani – 3%), se repetă timp de 5-7 zile.

Se face frecționarea topicelor pe toată suprafața corpului cu excepția porțiunii cefalice (de la gât în jos). Pentru cazurile familiale se recomandă tratamentul simultan al tuturor membrilor. Infecțiile bacteriene secundare răspund la tratament cu antibiotice administrate atât general, cât și topic.

Complicații pe parcursul și după tratament: dermatita de contact (irita-tivă), eritrodermizarea, pseudolimfoamele.

Profilaxia scabiei: se propune respectarea igienei personale; se indică tratamentul profilactic pentru toate contactele identificate; sterilizarea lenjeriei și vestimentației se face prin spălare și fierbere sau prelucrare termică cu fierul de călcat fără aburi; controlul clinic repetat se efectuează peste 10 zile, precum și la o lună.

Pediculozele

Definiție: pediculozele sunt dermatoze parazitare produse de paraziți hematofagi (insecte), numiți păduchi; paraziții își exercită acțiunea nocivă asupra pielii în cursul nutriției sale prin înțepare și sucțiune.

Etiologie: omul este parazitat de două specii, deosebite morfologic:

- *Pediculus humanus* care are două subspecii: *P. h. capitis* (păduchele capului, se localizează pe scalp) și *P. h. corporis*, care se fixează pe haine și coboară pe piele, pentru a se hrăni (păduchele corpului și hainelor).
- *Phthirus pubis* (păduchele lat) se localizează predominant în zona genitală.

Pediculoza scalpului

Etiologie: este produsă de *Pediculus humanus capitis*; femela are dimensiuni de 3-4 mm, trăiește 40 zile și depune 10-12 ouă/zi; ouăle

maronii sunt fixate de tija firelor de păr cu ajutorul unui material secretat de glandele salivare ale femelei și se numesc lindini; după ce păduchele părăsește oul prin opercul, acesta devine albicios.

Epidemiologie: afecțiunea este mai frecventă la copii decât la adulți, producând epidemii în colectivitate; contaminarea se face prin contact direct sau prin obiecte de toaletă și vestimentație.

Clinic pediculoza scalpului se caracterizează prin prurit intens care este un semn clinic major al bolii. Leziunile primare sunt papulo-veziculele de hipersensibilizare la saliva parazitului, leziunile hemoragice punctiforme, ulterior excoriațiile și crustele hemactice. Datorită gratajului prelungit apar leziuni impetiginoase cu aglutinarea firelor de păr. În formele vechi de boală și când leziunile sunt intens parazitare, se instalează adenopatia retro-mastodiană sau latero-cervicală. Pe firele de păr sunt prezenți lindini, situați la câteva mm de emergență, intens aderenți. Pentru *Pediculus capitis* zona de elecție de localizare este regiunea occipitală, iar ulterior leziunile se extind pe toată suprafața scalpului.

Diagnostic diferențial: dermatita seboreică, neurodermita, eczema pielii capului.

Tratament: igiena locală (spălarea cu apă și săpun și aplicarea unei soluții de acid acetic 15-20%); aplicarea substanțelor cu acțiune antiparazitărilor – lindan 1% (șampon, pudră sau loțiune); piretrine (insecticide naturale) sau permetrină 1% (piretroid sintetic), aplicație unică; crotamiton; malation 0,5-1%; topice cu antibiotice (pentru formele intens impetiginizate); tratamentul se poate repeta după 8-10 zile.

Profilaxie: respectarea igienei personale; se indică un tratament profilactic pentru toate persoanele de contact; sterilizarea lenjeriei și vestimentației se face prin spălare și fierbere.

Pediculoza corpului

Etiologie: pediculoza corpului este produsă de *Pediculus humanus corporis*; paraziții se fixează pe haine și coboară pe piele pentru a se hrăni și sunt foarte mobili; nu rezistă la temperatură înaltă, fiind distruși la spălarea și călcarea hainelor.

Epidemiologie: afecțiunea apare la persoanele cu igienă deficitară; infectarea se face prin contact direct sau prin obiecte de toaletă și vestimentație.

Clinic: se caracterizează prin leziuni papulo-veziculoase, care apar la locul înțepăturii, însoțite de un prurit intens; concomitent este prezentă o pigmențare brună a tegumentului, datorită toxinelor din saliva paraziților.

Pot fi întâlnite și alte leziuni: papule urticariene, leziuni de tip hemoragic, cruste hematice, hiperpigmentări, excoriații, lichenificări, etc., mai ales la indivizii infectați un timp îndelungat – „piele de vagabond”.

Diagnostic diferențial: scabia, urticaria acută, prurigo-ul actinic, dermatita atopică, pruritul senil, pruritul din limfoame, etc.

Tratament: prelucrarea sanitară a veșmintelor (spălare, fierbere, călcare) poate fi suficientă pentru tratament; pentru siguranță se poate administra lindan 2-3% în talc, pudraje locale timp de 2-3 zile; crotamiton loțiune 10%; malation loțiune 0,5%; piperonil butoxid 3% în vehicul inert.

Profilaxie: dezinfectia lenjeriei, prin pudraj cu insecticide; respectarea igienei personale; se indică un tratament profilactic pentru toate persoanele de contact.

Ftiriaza pubiană

Etiologie: ftiriaza pubiană este produsă de *Phthirus pubis* sau păduchele lat, având localizare predominant în zona genitală; este un păduche turtit dorso-ventral, are dimensiuni de 1,5 mm lungime și posedă 3 perechi de picioare; perechile de picioare 2 și 3 sunt prevăzute cu clești puternici folosiți pentru deplasare pe firele de păr; ouăle se depun la rădăcina firelor de păr, apărând peste 7-8 zile nimfe, iar la două săptămâni nimfele devin insecte adulte.

Epidemiologie: contaminarea se face prin contact direct casnic, prin contact direct sexual sau prin contact indirect (lenjerie și obiecte de anturaj).

Clinic: la locul înțepăturii apar pete mici, de culoare albastră, numite macule „cerulee” sau „umbrite”; pot fi întâlnite alte leziuni posibile – papulo-vezicule, cruste hematice, eczematizări, lichenificări; erupția se asociază de prurit intens și permanent; pe firele de păr se pot identifica ouăle parazitului sub forma unor granulații gri-gălbui; zona de elecție a leziunilor este regiunea genitală, dar paraziții pot coloniza și alte zone (axile, sprâncene, gene, bărbie, părul de pe trunchi și membre).

Diagnostic diferențial: pruritul genital de alte etiologii, dermatitele de contact, epidermofitia inghinală.

Tratament: raderea firelor de păr; pulverizații cu lindan 1%; precipitat galben de mercur 2% (pentru zona sprâncenară și gene); benzil-benzoat de 10-20%; aplicații oculare cu fluoresceină 20% (instilații pe marginea liberă a pleoapelor); tratamentul se poate repeta după 7-10 zile.

Profilaxie: vor fi tratați toți partenerii sexuali; se face dezinfectia lenjeriei prin pudraj cu insecticide; respectarea igienei personale.

7. INFECȚII MICOTICE CUTANEO-MUCOASE

(conf. univ. M. Bețiu)

Generalități

Definiție: micozele cutaneo-mucoase sunt afecțiuni superficiale sau profunde provocate de fungi (lat. ciuperci).

Etiologie

Fungii sunt organisme eucariote, se dezvoltă în mediul aerob, umed și pH neutru. Toți agenții fungici au o proprietate comună – se hrănesc prin absorbție cu keratină și se reproduc prin spori. Fungii pot fi unicelulari (levuri) sau pluricelulari (dermatofiti), aceștia provocând micozele superficiale (cutaneo-mucoase) respective – levuroze și dermatofitii.

Talusul (capul fungic) este alcătuit din două structuri: un aparat vegetativ și un aparat de reproducere. Aparatul vegetativ este reprezentat de hife, filamente tubulare care extrag din mediul exterior substanțele necesare dezvoltării talului și aparatului reproducător. Aparatul de reproducere se formează din aparatul vegetativ, iar reproducerea se face fie asexuat (prin spori ce provin direct din tal) sau sexuat (prin dezvoltarea stadiilor sexuate și fecundării). Totalitate hifelor vegetative și de reproducere se numește miceliu.

Practic, din punct de vedere medical, se disting următoarele tipuri de fungi cu implicații în patologia muco-cutanată:

1. Dermatofiti (*Microsporum* – *M.ferrugineum*, *M.audouini*, *M.canis*, *M.nanum*, *M.gypseum*; *Trichophyton* – *T.violaceum*, *T.tonsurans*, *T.verrucosum*, *T.gypseum*, *T.schoenleinii*, *T.mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T.rubrum*; *Epidermophyton* – *E.floccosum*);
2. Levuri (*Candida* – *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, etc.; *Cryptococcus neoformans*);
3. Fungi-dimorfi (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, etc.);
4. Mucegaiuri sau micromicete (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Absidia*, *Mucor*, *Phycomyces*, etc.)

Clasificarea micozelor cutanate (adaptată)

1. Dermatofitii (denumirea comună – *Tinea*): microsporia, tricofitia, favusul, epidermofitia, rubromicoza.

2. Keratomicoze (pitiriazis versicolor).
3. Candidomicoze ale mucoaselor, cutanate și sistemice.
4. Micoze subcutanate și profunde (aspergiloza, eumicetomul, sporotricoză, etc.).
5. Pseudomicoze (actinomicoza, actinomicetomul, eritrasma, etc.)

Diagnosticul de laborator în micozele cutanate

Agentul micotic poate fi identificat în materialul patologic recoltat (scuame, păr, unghii, secreție). Recoltarea materialului se face cu instrumentar special, în cantitate suficientă, din leziuni recente, din zonele active ale leziunii și înaintea aplicării tratamentului. Recoltarea scuamelor de la nivelul pielii glabre se efectuează prin raclarea metodică, cu marginea unei lame de sticlă sau cu chiureta. În pilomicoze recoltarea firelor de păr se realizează cu o pensă epilatoare, alegând firele de păr rupte și din diferite locuri ale leziunii. În formele supurate prelevarea se face din zonele periferice ale leziunii. Pentru onicomicoze recoltarea materialului se face cu o lanțetă din partea distală, din depozitul subunghial.

Metodele de identificare a fungilor:

- Examenul microscopic direct se realizează extemporaneu și este suficient în majoritatea cazurilor pentru diagnosticul de micoză. Examenul se face între lamă și lamelă pe preparate necolorate. Pentru vizualizarea filamentelor miceliene sau a sporilor în materialele patologice keratinizate recoltate acestea sunt hidrolizate în hidroxidul de potasiu 20-40% pentru a obține imagini clare (câteva picături). La examenul microscopic direct al scuamelor se vizualizează filamente miceliene de forme și lungimi diverse, iar în firele de păr – hife și artrospori. Modalitatea de parazitare poate fi *endotrix* (situația sporilor în interiorul firului de păr), *ectotrix* (în exteriorul firului de păr) sau mixtă (*endo-ectotrix*) în funcție de agentul etiologic.

- Examenul micologic al culturilor este utilizat pentru precizarea speciei agentului micotic izolat din materialul patologic prin însămânțări pe mediu de cultură *Sabouraud*. Acest mediu este compus din geloză 2 g, peptonă 1 g, glucoză brută 4 g, apă distilată 100 g. Temperatura optimă de creștere a dermatofiților este 20-30°C. Majoritatea dermatofiților vor da creșterea unei culturi în 5-14 zile.

- Antibiograma fungică (antifungigrama) este folosită pentru determinarea sensibilității unei specii de agent micotic față de un produs antifungic (poliene – natamicina, nistatina, levorina și amfotericina B; imidazoli – clotrimazol, ketoconazol, miconazol, bifonazol, etc.; triazoli – fluconazol, itraconazol; alte preparate, ca griseofulvina, etc).

- Examenul cu lampa Wood este o metodă de diagnostic rapidă și are specificitate ridicată pentru microsporie, pitiriazis versicolor, favus și eritasmă. Se folosește lumina ultravioletă, trecută printr-un filtru de silicat de bariu. Dermatofiții prezenți pe firele de păr sau scuame induc fenomenul fluorescenței, care este vizibilă în cameră obscură. Acest fenomen se datorează unei substanțe eliberate prin hidroliza keratinei numită pteridină. Testul de fluorescență pune diagnosticul de micoză, apreciază extinderea leziunilor și în funcție de culoarea fluorescenței, orientează asupra speciei de dermatofit implicată. Examenul cu lampa Wood trebuie completat cu alte metode de diagnostic.

Dermatofitiile (*Tinea*)

Definiție: dermatofitiile sunt afecțiuni produse de dermatofiti, fungi pluricelulari, patogenitate cărora este crescută pentru om și animale; parazitează predominant în stratul cornos; în funcție de habitatul lor uzual se clasifică în dermatofiti antropofili, zoofili (zoo-antropofili, de fapt) și geofili.

Dermatofiti cuprind 3 genuri de paraziți micotici: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. Toate dermatofitiile poartă termenul generic de *Tinea*, la care se adaugă termenul latin al localizării: *Tinea corporis*, *Tinea capitis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea manum*, *Tinea unguium*.

Epidemiologie

Morbiditatea microsporiilor produse de fungii antropofili (*M.ferrugineum*, *M.audouini*) este redusă în R. Moldova, sursa de infectare în aceste cazuri fiind strict umană (de regulă, copilul bolnav). Microsporia zooantropofilă prevalează necondiționat, *M.canis* având o incidență de identificare la 95-100% din cazuri. Sursa de infectare o constituie, de regulă, pisicile, câinii, precum și bolnavii respectivi.

Pentru tricofitia antropofilă provocată de *T.violaceum* și/sau *T.tonsurans* singurul rezervor de paraziți este omul. Pe lângă sursa umană, pentru tricofitia zooantropofilă sunt citați: în cazul tricofitiei provocate de *T.verrucosum* – bovinele și pentru cea cauzată de *T.gypseum* – șoarecii și alte rozătoare.

Începând cu anii 70 ai secolului XX, favusul în R. Moldova practic nu se înregistrează, sursa de infectare a maladiei fiind umană (*T.schoenleinii*).

Pentru epidermofitii și rubromicoză (micoze palmo-plantare, onicomicoze) sursa comună este în exclusivitate omul bolnav (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. rubrum*, *E. floccosum*).

Contaminare se face prin contact direct sau indirect de la o persoană bolnavă (*M. ferrugineum*, *M. audouini*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*), de la diferite animale (*M. canis*, *M. nanum*, *T. verrucosum*, *T. gypseum*) sau direct din sol (*M. gypseum*).

Clasificarea dermatofitiilor: dermatofitiile pielii glabre (*Tinea corporis*, *Tinea faciei*), dermatofitiile regiunii inghinale (*Tinea cruris*), dermatofitiile palmo-plantare (*Tinea pedis et manum*), pilomicozele dermatofitice (*Tinea capitis*, *Tinea barbae*) și onicomicozele dermatofitice (*Tinea unguium*).

Tinea corporis (herpes circinat)

Definiție: este o dermatofitie a pielii glabre, adică convențional lipsită de peri definitivi, de pe trunchi și membre, dar este posibilă și afectarea firelor de păr din aceste zone.

Etiopatogenie: poate fi provocată de *T. rubrum*, *M. canis*, *T. violaceum*, *T. gypseum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *E. floccosum*, etc; dezvoltarea micozei la nivelul stratului cornos este condiționată de interacțiunea dintre artroconidii și corneocite, spațiul dintre ele fiind ocupat de un material fibrilar-flocular.

Clinic

Se caracterizează sub formă de așa zisul herpes circinat – atât localizat, cât și diseminat. Se observă plăci eritemato-scuamoase, ovale sau rotunde, bine delimitate, cu marginile reliefate (circinate), active, cu tendință la extensie. Periferic, se evidențiază un halou inflamator (marginea activă de creștere), unde pot fi evidențiate mici vezicule, papule, cruste.

Dermatofitii antropofili prezintă, de obicei, manifestări ce se reduc la placarde eritemato-scuamoase mai active la periferie (aspect inelar). Leziunile produse de dermatofitii zoofili se caracterizează prin reacții inflamatorii mai severe: plăcile lezionale sunt reliefate, dureroase, infiltrate, se acoperă de papulo-pustule și cruste. Severitatea reactivă este proporțională cu gradul afectării părului de la nivelul pielii glabre.

Pot fi întâlnite forme mai întinse, rezultând din confluarea unor plăci mai mici, cu contur policiclic, leziuni uscate fără chenar periferic, etc.

Diagnostic de laborator: examenul microscopic direct al scuamelor pune în evidență filamentele miceliene de lungimi diverse, iar cultura pe mediul Sabouraud identifică specia implicată în producerea maladiei.

Diagnostic diferențial: dermatita seboreică, eczema numulară, lichen simplex, pitiriazis versicolor, pitiriazis rozat Gibert, psoriazis de aspect circinat, eritem centrifug, candidoză, etc.

Tratament: local – alcool iodat, soluția Castellani, soluție clotrimazol; creme, unguente cu miconazol, bifonazol, tolnaftat, ketoconazol, naftifină; în formele diseminate sau rebele la tratamentul local, sau în cazul formelor multifocale (3 sau mai multe focare) se administrează tratament sistemic cu antimicotice de tipul fluconazol, itraconazol sau terbinafină.

Tinea cruris

Definiție: *Tinea cruris* (epidermofitiă inghinală sau eczema marginală Hebra) este infecția dermatofitică a regiunii inghinale.

Etiopatogenie: este provocată de dermatofiți antropofili – *Epidermophyton floccosum*, mai rar – *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, etc; factorii predispozanți – condiții de căldură și umiditate ridicată; dezvoltarea leziunilor este favorizată de o predispoziție individuală, dar și de factori locali (transpirația locală abundentă, obezitate, etc).

Epidemiologie: maladia este răspândită mai des la adulți (bărbați, mai rar la femei) ; la copii se întâlnește excepțional; contagiozitatea maladiiei este moderată; contaminarea se face prin contact direct și indirect, de obicei, prin frecventarea băilor publice, a bazinelor de înot, a ștrandurilor, etc.

Clinic

Aspectul clinic se caracterizează prin prezența unei plăci eritematoase, cu conturi policiclice, cu marginea supranivelată, activă la extindere progresivă periferică, acoperită de mici vezicule și scuame ce ocupă pliurile inghinale. Poate depăși plica inghinală în partea superioară, iar cea internă se întinde spre fese, organele genitale externe, regiunea lombo-sacrală, abdomen, etc. Limita placardului este policiclică elevată, marcată uneori de papule și pustule, de unde denumirea de eczema marginală. Pruritul intens însoțește constant leziunile, impune gratajul și favorizează apariție fisurilor. Epidermofitiă inghino-crurală se poate însoți de manifestări cu aceeași etiologie la nivelul altor mari pliuri (axilare, submamare etc.), focarele putând semăna cu cele de herpes circinat. Asemenea manifestări sunt adesea cauzate de *Trichophyton rubrum*.

Evoluție: evoluția maladiiei este cronică, cu tendință la extindere și recidive mai accentuate în anotimpul cald.

Diagnostic: se precizează prin examenul micologic al scuamelor (filamente miceliene lungi) și culturi pe mediul Sabouraud.

Diagnostic diferențial: intertrigo bacterian (streptococic), intertrigo candidozic, dermatita de contact, eczemele, psoriazisul inversat, eritrasma, etc.

Tratament: în tratamentul sistemic se utilizează antimicotice de tipul itraconazol sau griseofulvină; local se administrează liquori Castellani, sol. albastru de metilen 1-2% (în formele exsudative), mixturi cu nistatină, precum și loțiuni, creme, unguente cu acțiune antimicotică – miconazol, clotrimazol, izoconazol; bifonazol; ketoconazol, naftifină.

Tinea pedis, Tinea manum, Tinea unguium

Etiologie: Micozele palmo-plantare și onicomicozele sunt produse de trei specii de dermatofiti: *Trichophyton rubrum* (în prezent un agent majoritar), *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* și *Epidermophyton floccosum*, ultimul fiind mult mai rar depistat.

Tinea pedis

Epidemiologie: este o maladie răspândită pe toate continentele, îndeosebi la bărbați; este excepțională la copii; factorii ce favorizează vehicularea agenților fungici – folosirea în comun a băilor publice, bazinelor de înot, sălilor de sport, etc; extinderea numărului de persoane care trăiesc o parte din viață în colectivitate (școli, cămine, internate) sau frecventează locuri de cazare în comun (hoteluri, moteluri, campinguri); migrațiunea umană (temporară sau permanentă); afecțiunile imunodeficitare și dismetabolice (diabet, obezitate, etc.).

Transmiterea se face direct de la bolnav la omul sănătos, dar mai des indirect – prin folosirea de șosete, încălțăminte, prosoape de la cei infectați.

Patogenie: diferiți factori din mediul ambiant pot influența procesul de germinație fungică, cum ar fi umiditatea crescută favorizând penetrația suprafețelor interdigitale colonizate; în apariția bolii un rol important îl au factorii ca răspândirea largă a încălțăminte confectionate din materiale sintetice și cauciuc, utilizarea ciorapilor și a lenjeriei din fibre sintetice, folosirea detergenților în locul săpunurilor – acestea mențin hiperhidroza și macerația, ceea ce împiedică evaporarea transpirației.

Clinic

Sunt descrise trei formele clinice de *Tinea pedis*:

- forma intertriginoasă – caracterizată prin afectarea spațiilor interdigitale plantare I și IV (*Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* și *Epidermophyton floccosum*) sau a tuturor spațiilor interdigitale (*Trichophyton rubrum*); epidermul afectat se prezintă albicios, macerat, cu suprafețe eritematoase, erozive, umede și fisuri dureroase; zona periferică macerată se acoperă de vezicule dishidroze; în sezoanele calde leziunile se pot extinde în regiunea plantară și fața dorsală a piciorului; leziunile sunt pruriginoase și uneori dureroase.

- forma dishidrozică – prezintă leziuni eritemato-veziculoase, dispuse în plăci și placarde, cu o evoluție excentrică și margini policiclice; uneori leziunile sunt discrete prezentate de descumări și fisuri, iar alteori pot lua aspectul inflamator violent cu edem important, apariția de leziuni buloase și dureroase, mergând până la incapacitatea funcțională; leziunile se localizează, de obicei, simetric, interesând ambele picioare cu sediul la nivelul spațiilor interdigitale, marginile plantare antero-laterale și în scobitura plantară; localizarea de predilecție este bolta plantară; agravarea maladiei survine în anotimpul cald; se complică cu o infecție bacteriană, eczematiizare și alergide la distanță (michide).

- forma uscată, scuamoasă (hiperkeratozică) – cu evoluție predominant cronică și rebelă la tratament, se caracterizează prin placarde discret eritematoase, hiperkeratozice și fisuri dureroase; se localizează în punctele de sprijin ale tălpii (la nivelul călcâiului, pe marginile laterale, capul metatarsienelor, etc), fiind însoțită de o descumare mărunță, furfuracee (făinoasă).

Diagnostic: este susținut de examenul clinic, microscopic și culturi pe mediul Sabouraud.

Diagnostic diferențial: *Tinea pedis* intertriginoasă trebuie să fie diferențiată cu intertrigo-ul candidozic, intertrigo-ul bacterian, eritrasma veziculo-buloasă; *Tinea pedis* dishidrozică – cu eczema dishidrozică microbiană, dermatita de contact; *Tinea pedis* uscată – cu psoriazisul palmo-plantar, keratodermiile plantare, eczema hiperkeratozică (cronică), calozitățile.

Tratament: local pentru formele hiperkeratozice – aplicare de substanțe keratolitice (acid salicilic 2-10% și uree 10-20%), în combinație cu substanțe antifungice; în alte forme de *Tinea pedis* tratamentul local se administrează conform stadiilor evolutive a maladiei; în stadiul acut cu exsudație sunt indicate comprese umede cu substanțe dezinfectante, spray-uri, apoi liquori Castellani, albastru de metilen 1-2%, antifungice (loțiuni, creme, unguente) de tipul tolnaftat, clotrimazol, isoconazol, naftifină, ciclopiro-

xolamină, amorolfină; tratamentul general se face cu itraconazol (400 mg/zi, 7 zile), fluconazol (50-100 mg/zi, 2-4 săptămâni); terbinafină (250 mg/zi, 2-6 săptămâni), etc.; în formele exsudative se administrează antihistaminice și hiposensibilizante în cure scurte; în formele hiperkeratozice se adaugă vitamina A.

Profilaxia: dezinfectia ciorapilor, încălțămintei, obiectelor de toaletă; corectarea factorilor favorizanți (hiperhidroză, dezechilibre endocrinologice, maladii asociate).

Tinea manum

Etiopatogenie: atât manifestările clinice pe fața dorsală a mâinilor, cât și localizările palmare sunt corelate des cu leziunile plantare, agenții patogeni fiind *Trichophyton rubrum* (cel mai frecvent), *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* și *Epidermophyton floccosum* (mult mai rar); factorii favorizanți sunt macerarea tegumentelor, circulația periferică deficitară, etc.

Clinic: forma uscată – placarde de exfoliere semicirculare; forma exsudativ-veziculoasă – plăci mici, veziculoase, circumscrise; forma hiperkeratozică a palmelor și degetelor – leziunile cel mai des sunt unilaterale; pe parcurs leziunile se extind și pe fața dorsală a mâinii.

Diagnostic diferențial: eczema keratozică palmară (cronică), psoriazisul palmo-plantar, dermatita de contact, keratodermia palmo-plantară, infecțiile bacteriene cronice.

Diagnostic pozitiv: examenul micologic (microscopic direct și cultural) confirmă diagnosticul clinic.

Tratament: local se administrează antimicotice în asociere cu keratolitice pentru forma hiperkeratozică.

Tinea unguium (onicomicoze dermatofitice)

Etiologie: *Trichophyton rubrum* (cel mai frecvent), *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton floccosum*.

Epidemiologie: uneori onicomicoza este primitivă și poate servi ca punct de plecare pentru o localizare pe pielea glabră sau pe regiunile păroase; de cele mai multe ori este secundară unei infecții micotice; leziunile se produc prin contact direct (gratajul un focar micotic – *Tinea manum*, *Tinea pedis*, *Tinea corporis*), prin infectarea directă din sol sau prin contact indirect prin intermediul unor obiecte de toaletă (ciorapi, încălțămintă, instrumente de manichiură și pedichiură, etc).

Patogenie: afectarea lamei unghiale se produce de la capătul distal sau de la repliurile unghiale laterale; factorii favorizanți sunt circulația periferică deficitară, traumatismele unghiilor (manichiura, pedichiura), vârsta înaintată.

Clinic

Dermatofiții produc frecvent onicomicoze la unghiile de la picioare. Ca de obicei, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* afectează degetele I și V, iar *Trichophyton rubrum* – toate unghiile. Maladia debutează la extremitatea distală sau de la marginea laterală a unghiei, leziunea prezentând o mică pată triunghiulară de culoare alb-gălbuie, mată, lipsită de luciu, care se întinde progresiv. Lama unghială devine groasă, friabilă, sfărâmițoasă, cu depozite hiperkeratozice subunghiale care ridică unghia de pe patul unghial (forma hipertrofică). Cu timpul unghia se distruge, rămânând rămășițe ale ei (forma atrofică, onicolitică). Uneori, nu se observă decât niște modificări minore – unghia este gălbuie sau gri și este ușor friabilă (forma normotrofică).

Topografic se descriu forme clinice de onicomicoza subunghială distală, onicomicoza albă superficială (caracterizată prin mici pete albe pe suprafața unghiei), onicomicoza proximală (rară).

Diagnostic pozitiv: este confirmat prin examenul microscopic direct al unui fragment unghial, în care sunt vizibile filamente miceliene lungi și cultura pe mediu Sabouraud.

Diagnostic diferențial: modificările unghiale din alte afecțiuni ca psoriazis, lichen plan, onixisul candidozic, eczemă, etc.

Tratament: general – itraconazol în puls-terapie (400 mg/zi, 7 zile/lună, 2-3-4 cure); fluconazol 150 mg/săptămână, 6-8 luni; terbinafină 250 mg/zi, 2-4 luni; tratamentul local se asociază tratamentului general pentru a mări eficiența acestuia – lacuri de unghii cu amorolfină sau ciclopiroxolamină; pansamente ocluzive (emplastre) cu uree 50% sau alte keratolitice, realizând o avulsie chimică a unghiei.

Tinea capitis (pilomicozele dermatofitice)

Definiție: pilomicozele sunt dermatofitiile ce interesează ariile cutanate predominant piloase, afectând primar firele de păr.

Clasificare: pilomicoze tondante (microsporia, tricofiția uscată) și pilomicoze inflamatorii (tricofiția inflamatorie supurativă, favusul).

Microsporia

Etiologie: agentul patogen cel mai des implicat este *Microsporum canis*, dar pot fi izolate specii ca *M. ferrugineum*, *M. audouini*, *M. nanum*, *M. gypseum*, etc.

Epidemiologie: rezervorul de paraziți îl constituie copilul bolnav sau animalele de casă (câini, pisici); este cea mai contagioasă micoză, cu izbucniri epidemice cu precădere în colectivitățile închise (gradinițe, școli, internate).

Contaminarea se face direct sau indirect prin diferite obiecte: cușme, chipiuri, pălării, pieptene, perii și, mai ales, instrumente de frizerie. Majoritatea bolnavilor se infectează prin contactul direct cu animalul bolnav. Infecția se transmite și de la un copil la altul.

Patogenie: *microsporum* parazitează inițial stratul cornos al epidermului și de aici foliculul pilos, penetrând firul de păr și traversând cuticula; în interiorul firului de păr sunt numeroase filamente miceliene septate, fapt ce explică fragilitatea lor; la exterior, firele de păr sunt învelite de un manșon de artrospori mici dispuși în mozaic; datorită keratofagiei firul se rupe la 5-8 mm de emergență.

Clinic

Tinea capitis provocată de *M.canis* (microsporia zooantropofilă) se prezintă prin 1-2 focare mari, bine delimitate, eritemato-scuamoase, cu o hiperkeratoză pronunțată. Perii sunt lipsiți de luciu, ruți uniform, la 5-8 mm de la emergență (aspect tondant). Suprafața plăcilor este acoperită de scuame furfuracee. Afectarea scalpului în microsporia antropofilă se caracterizează prin focare multiple de dimensiuni mici, cu contur discret, dispuse frecvent la periferia părții piloase a capului. Perii, de asemenea, sunt ruți, dar parțial și neuniform, la 5-8 mm de la emergență.

Diagnostic pozitiv: examenul cu lampa Wood arată o fluorescență verzuie a firelor de păr parazitare; examenul microscopic direct al firelor de păr pune în evidență spori mici dispuși în mozaic, așezați ca un manșon în jurul firului de păr (*ectotrix*) sau filamentele miceliene scurte în scuame; cultura pe medii Sabouraud identifică speciile de *microsporum* implicate.

Diagnostic diferențial: tricoftizia uscată, favusul, psoriazisul pielii scalpului, pelada etc.

Tricoftiziile

Clasificare: superficială, cronică și supurativă (infiltrativ-purulentă sau kerion).

Se afectează pielea scalpului (*Tinea capitis*), pielea glabră (*Tinea corporis*) și, mai rar, în formele cronice, lama unghială (*Tinea unguium*). Adesea la bolnavi se constată afectarea concomitentă atât a pielii scalpului, cât și a pielii glabre. Tricofitiile pot fi antropofile, provocate de *Trichophyton violaceum* și *Trichophyton tonsurans* și zooantropofile, agenții patogeni fiind *Trichophyton gypseum* și *Trichophyton verrucosum*.

Tricofitia superficială (uscată)

Etiologie: tricofitia superficială și cea cronică sunt provocate de *Trichophyton violaceum* și *Trichophyton tonsurans* (fungi antropofili).

Epidemiologie: contaminarea se face direct sau indirect prin diferite obiecte – pieptene, pălării, căciuli, bonete, lenjerie de pat, jucării, perii și mai ales prin instrumente de frizerie; tricofitia uscată este o boală a copilăriei cu frecvență maximă între 7-10 ani; singurul rezervor de paraziți este aproape în exclusivitate omul, formele uscate de la animal fiind foarte rare (*Trichophyton quinckeanum*); în ultimii decenii în R.Moldova tricofitia superficială și cea cronică se înregistrează mult mai rar.

Clinic

Spre deosebire de microsporie, în tricofitia superficială a scalpului, aspectul tondant apare mai puțin net, plăcile sunt mai mici (0,5-2 cm), sunt mai numeroase, de formă neregulată, pe alocuri confluate. Placardele sunt acoperite de scuame furfuracee, relativ aderente. Plăcile nu prezintă fenomene pronunțate de inflamație (eritem discret), având margini neregulate. Perii parazițați sunt ruși la 1-3 mm de emergență și răsuciți, având uneori aspectul unor litere înglobate în grosimea scuamelor. Alteori, perii sunt atât de fragili, încât se rup la orificiul extern al foliculului pilos, având aparențe de puncte negre (aspect comedonal). Senzațiile subiective lipsesc.

Diagnostic pozitiv: se bazează pe tabloul clinic și datele de laborator; parazitarea perilor cu *Trichophyton violaceum* și *Trichophyton tonsurans* este strict *endotrix*, ceea ce denotă o îndelungată adaptarea la om; lanțurile de artrospori ajung să umple aproape complet firul de păr, comparat cu un sac plin cu nuci; parazitarea intensă a firului de păr ne explică fragilitatea sa extremă; depistarea filamentelor miceliene septate scurte în scuame și sporilor în firele de păr de tip *endotrix* confirmă diagnostic tricofitiei superficiale (uscate); pentru aprecierea speciei se fac însămânțări pe mediul Sabouraud.

Diagnostic diferențial: microsporia și favusul (forma pitiriaziformă), eczema seboreică a scalpului, psoriazisul scalpului, pseudopelada.

Evoluție: netratată, tricofitia uscată evoluează cronic și se vindecă în majoritatea cazurilor la pubertate (la bărbați); la femei (circa 80%) poate persista un timp îndelungat, trecând în tricofitie cronică; la bărbații adulți este posibilă apariția tricofitiei superficiale în regiunea mustașilor, maladia având un tablou clinic identic.

Tricofitia cronică a adultului

Clinic:

Tricofitia cronică a scalpului (*Tinea capitis*) se localizează mai des pe ceafă și tâmpile și se manifestă prin puncte negre și plăcuțe atrofo-cicatriciale. Punctele negre prezintă peri parazitați, rupți de la nivelul tegumentului. Ei pot fi izolați între perii sănătoși sau sunt grupați în mici plăci rotunde, ușor infiltrate, eritemato-scuamoase, care pot masca peri parazitați. Se observă adesea plăcuțe atrofo-cicatriciale albicioase, la nivelul cărora foliculii piloși sunt distruși (stadiul mai avansat al bolii). Uneori boala se manifestă numai prin prezența „punctelor negre”, depistarea cărora, mai ales la femeile cu păr des, prezintă dificultăți esențiale.

Tricofitia cronică a pielii glabre (*Tinea corporis*) se caracterizează prin distribuția leziunilor simetric pe fețele laterale și dorsale ale picioarelor, pe gambe, pe fese, pe palme și pe antebrățe, mai rar pe față și trunchi. Plăcile au un aspect de pete roșietice-violacee ce confluează în placarde mari, cu imagini neregulate, fără tendința de vindecare spontană în zona centrală. Suprafața plăcilor este acoperită de scuame asemănătoare cu cele din eczema cronică. Semnele subiective practic lipsesc.

Tricofitia unghiilor (*Tinea unguium*) se caracterizează prin afectarea lamei unghiale (mai ales ale mâinilor) de la marginea liberă, mai rar de la partea proximală, și se răspândește în câteva săptămâni pe toată suprafața lamei, care devine neregulată, rugoasă, friabilă și are o culoare cenușie. Se constată o hiperkeratoză subunghială. De obicei, sunt afectate câteva lame unghiale. Se observă tricofitia unghiilor la 1/3 din pacienții ce suferă de tricofitie cronică.

Evoluție: tricofitia cronică a adultului are o evoluție trenantă; adesea la acești bolnavi s-a invocat existența unor perturbări funcționale endocrine, hipovitaminoze, modificări ale sistemului nervos central, etc; tricofitia cronică poate să rămână neidentificată, pacienții prezentând un mare pericol epidemiologic pentru copii (la ei se instalează tricofitia superficială); în ultimii decenii în R.Moldova tricofitia cronică se depistează excepțional.

Tricofitia supurată, inflamatorie (Kerion Celsi, sicozis parazitar)

Etiologie: speciile de dermatofiti ce produc pilomicozele supurative sunt specii zoofile *endo-ectotrix* care se dezvoltă mai mult în exteriorul tijei firului de păr, decât în interiorul ei.

Părul rămâne robust, putând fi intact pe o lungime de câțiva mm deasupra orificiului folicular. Pe prim plan în R.Moldova în ultimii ani ca incidență apare *Trichophyton gypseum* (prezintă artrospori mici – *ectotrix microides*). Depistarea *Trichophyton verrucosum* este mai rară (prezintă artrospori mari – *ectotrix megasporon*). Mult mai rar alte specii de dermatofiti pot determina pilomicozele inflamatorii (*M. canis*, etc.).

Epidemiologie: în mod obișnuit, în tricofitia supurată contaminarea se face de la animal la om (transmitere directă); în infecțiile cu *Trichophyton verrucosum*, sursa de infecție este invariabil de natură bovină (vițeii, mai rar vacile, caii.); originile infecției cu *Trichophyton gypseum* sunt în majoritatea cazurilor dificil de stabilit, dar se consideră că rezervorul acestor infecții sunt șoareci, șobolani, șoarecii de câmp și cobaii.

Transmiterea infecției este posibilă îndeosebi în mediul familial, totuși este rară transmiterea indirectă prin obiecte folosite în comun (prosoape, obiecte de bărbierit, etc.). Se întâlnește maladia la pacienții din mediul rural, la copii, mai des la băieți și la bărbații, ce se ocupă cu creșterea vitelor sau vin în contact cu animalele purtătoare de leziuni dermatofitice.

Clinic:

Tricofitia supurată a scalpului (*Tinea capitis*) evoluează în 3 stadii: eritematos, infiltrativ și de abces folicular (pseudotumoral). În stadiul avansat se prezintă cu un placard pseudotumoral și dureros, rotund-ovalar, de obicei unic, fluctuent la palpate, la presiune eliminându-se puroi și firele de păr din fiecare folicul pilos implicat (simptomul fagurilor de miere Celsi). La copii leziunile de pilomicoză supurativă sunt localizate în pielea capului (*Tinea capitis*), în timp ce la bărbații adulți – în zona bărbiei și a mustății (*Tinea barbae* sau sicozis parazitar). La nivelul bărbii și mustății leziunile pot avea același caracter cu cele de la nivelul scalpului la copii (Kerion Celsi) sau pot fi diseminate și izolate. În procesul supurativ perii se pot desprinde și cădea, putând fi ca atare ușor și fără durere scoși cu pensă. Maladia este deseori însoțită de simptome generale (indispoziție, febră, cefalee, limfadenopatie). În cazuri netratate la timp vindecarea leziunilor se realizează cu alopecie cicatriceală definitivă. În unele cazuri manifestările clinice pentru *Tinea capitis* sunt superficiale, caracterizate prin placar-

dele eritemato-scuamoase, cu o infiltrație pronunțată, cu un halou periferic inflamator (forma infiltrativă).

Tricofitia zooantropofilă a pielii glabre (*Tinea corporis*) se prezintă printr-o placă eritematoasă, bine delimitată, rotundă, infiltrată, acoperită de scuame furfuracee sau lamelare, iar pe suprafața plăcii se observă pustule foliculare, cruste purulente. Evoluând excentric, placa atinge dimensiuni mari, iar peste câteva săptămâni regresează spontan, lăsând o hiperpigmentație sau o cicatrice atrofică. Pot fi observate plăci multiple și asocierea manifestărilor clinice de *Tinea capitis* și *Tinea corporis*. Atât în *Tinea capitis* supurată, cât și în *Tinea corporis* provocată de dermatofitii *Trichophyton gypseum* și/sau *Trichophyton verrucosum* fenomenele inflamației pot varia de la o formă profundă până la cea superficială.

Diagnostic pozitiv: examenul direct al firelor de păr arată o parazitare de tip *endo-ectotrix* (*Trichophyton gypseum* – artrospori *ectotrix microides*, iar *Trichophyton verrucosum* – artrospori *ectotrix megasporon*); pentru aprecierea speciei se fac însămânțări pe mediul Sabouraud.

Diagnostic diferențial: se face cu furunculul, carbunculul, chistul sebaceu, carcinomul, sicozisul stafilococic, foliculita bacteriană a bărbii.

Tratamentul microsporiei și tricofitiilor: tratament general – cu griseofulvină 15-25 mg/kg corp/zi timp de 4-8 săptămâni; itraconazolul 200 mg/zi, 3 săptămâni; tratament local – îndepărtarea mecanică a firelor de păr o dată în 10 zile (ras pe cap) și aplicații zilnice cu soluții antifungice (alcool iodat 1-3%), unguente/creme sulf-salicilic 5%, clotrimazol, miconazol, izoconazol, bifonazol, ketoconazol, naftifină, etc.

Tratamentul tricofitiei supurate mai include epilarea (smulgerea) firelor de păr la nivelul plăcii inflamatorii și 0,5 cm în jur ca zonă de siguranță, iar suprafața neafectată se rade; comprese locale cu soluții dezinfectante, aplicații unguente keratoplastice (ihtiol, gudron) până la eliminarea colecției purulente profunde; aplicarea de antimicotice sub formă de soluții, creme, unguente.

Controlul microbiologic: se face peste 10-14 zile după inițierea tratamentului și se efectuează fiecare 10 zile; trei rezultate negative ale investigațiilor microscopice pentru dermatofitii ne informează despre vindecarea microbiologică.

Profilaxia: tratarea corectă a bolnavilor, sterilizarea obiectelor de toaletă, tratarea animalelor bolnave.

Favusul

Este o pilomicoză cu evoluție cronică. Incidența favusului a scăzut masiv în ultimii 40-50 ani, în prezent se înregistrează excepțional în R.Moldova.

Etiologie: agentul patogen este un dermatofit antropofil – *Trichophyton schoenleinii*.

Epidemiologie: boala este mai puțin contagioasă comparativ cu alte dermatofitii; favorizează contaminarea de favus igiena deficitară, subalimentația, starea imunodeficientă; s-au raportat cazuri familiale; transmiterea bolii se face de la om la om, uneori pe cale mediată, prin obiecte infectate; transmiterea se face obișnuit în copilărie, excepțional la vârsta adultă.

Clasificare: favusul cu godeuri, favusul pitiriaziform (scuamos) și favusul impetigoid (crustos).

Clinic

Favusul cu godeuri se caracterizează prin leziuni inflamatorii cu evoluție centrifugă. Elementul caracteristic este prezentat de godeul favic – depresiune cupuliformă dezvoltată în grosimea stratului cornos alcătuită din colonii de dermatofiti și detritusuri de culoare galbenă (ca sulful). Leziunile au miros neplăcut comparat cu cel de urină de șoarece. Firele de păr sunt fragile, pot păstra lungimea normală, dar sunt lipsite de luciu (mat cenușiu) și sunt comparabile cu perii de porc. Focarele favice pot cuprinde toată pielea scalpului cu excepția periferiei regiunii păroase.

Favusul pitiriaziform (scuamos) este caracterizat prin placarde scuamoase la nivelul scalpului, ce acoperă un tegument eritematos. Firele de păr sunt lipsite de luciu și fragile. Favusul impetigoid (crustos) se manifestă prin placarde de cruste galbene, brune, aderente, uscate, care simulează un impetigo.

Evoluție: favusul nu are tendință de remisiune spontană la pubertate și evoluția celor trei forme clinice este spre alopecie cicatricială definitivă.

Diagnostic pozitiv: examenul microscopic direct al firelor de păr arată o parazitare endotrix particulară, cu tuburi miceliene de mărimi diferite, segmentate inegal, formând artrospori de formă dreptunghiulară așezați ca oasele tarsului „tarse favice”, precum și bule de aer în tija firului de păr; cultura pe mediul Sabouraud este utilă pentru diagnosticul speciei micologice.

Diagnostic diferențial: alopecia areata, alopecia traumatică, impetigo, lupus eritematos discoidal, lichen plan.

Tratament: general – griseofulvina 15-25 mg/corp/zi pentru copii – 4-8 săptămâni; itraconazol 100-200 mg/zi, timp de 3 săptămâni; tratament

local – îndepărtarea mecanică a firelor de păr parazitare (ras pe cap) și aplicații cu cremă sau soluții antifungice.

Candidozele cutaneo-mucoase

Definiție: candidozele sunt afecțiuni determinate de levuri din genul *Candida*.

Etiologie: *Candida albicans* este cea mai frecventă, mai rar sunt citate și alte specii – *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C. glabrata*, etc; levurile sunt fungi unicelulari care se înmulțesc prin înmugurire, formând blastospori; ele formează în anumite condiții, prin alungirea mugurilor, pseudohife de formă cilindrică; prezența lor în abundență constituie un pseudomiceliu; la examenul direct pe lamă sau pe frotiuri celulele vegetative de *C.albicans* apar sub formă de blastospori.

Patogenie: în condiții normale candidele sunt comensale, *C.albicans* fiind un saprofit endogen al tubului digestiv și vaginului, dar nu face parte din flora rezidentă normală a pielii.

Infecția cu *Candida albicans* începe prin aderența levurii comensale la celulele mucoasei sau la keratinocit, ceea ce este favorizată de proteazele acide, ureaze, sulfataze, keratinaze, collagenaze și elastaze. După aderență se produce înmulțirea și hifele pot să penetreze țesutul.

Deci, trecerea din comensal în agent patogen este, de obicei, însoțită de creșterea densității levurii și de apariția de pseudomiceliu. Gradul de implicare al *C.albicans* în determinarea modificărilor patologice este indicat de abundența înmuguririlor și a pseudohifelor în țesutul infectat. Un indice privind patogenitatea reprezintă dezvoltarea abundență a *Candidaei* – mai mult de 1000 UFC/ml pe mediul de cultură Sabouraud.

Trecerea de la stadiul comensal la cel parazitar are loc sub influența unor factori favorizanți atât generali, cât și locali. Din factori generali fac parte: stările de imunodepresie (HIV/SIDA, leucemia, limfoamele), consumul de antibiotice, corticosteroizii, citostaticele, contraceptivele orale, sarcina, menopauza, vârstele extreme, bolile endocrine (diabetul zaharat, obezitatea, sindromul Cushing, boala Addison), hipovitaminezele A, C și B, hepatitele, gastritele hipo- sau anacide, colitele, stările postoperatorii, etc. Din factori locali pot servi: scăderea fluxului salivar, modificarea pH-ului (spre neutru), injurii tisulare, umiditatea crescută, macerarea tegumentelor, traumatismele.

Clasificarea candidozelor cutaneo-mucoase

- Candidomicozele mucoaselor.
- Candidomicozele cutanate.
- Candidomicozele cronice (granulomatoase)

Candidomicozele mucoasei bucale

Candidoza pseudomembranoasă acută (muguet, stomatita candidozică): se caracterizează prin plăci eritematoase, edem, eroziuni și depozit cremos; la nivelul mucoasei bucale se prezintă sub forma unor grăunte separate, care pot conflua și formează pseudomembrane; se asociază cu semne de usturime și durere; stomatita candidozică la sugari apare sub forma unui eritem difuz al mucoasei orale, care capătă aspect lucios, cu depozite albicioase, asemănătoare picăturilor de lapte bătut, se detașează cu ușurință dând naștere la suprafețe erodate, roșie și lucioase, limba este depapilată.

Candidoza atrofică acută: candidoza atrofică acută se prezintă prin zona de depapilare a mucoasei limbii strălucitoare și apare după antibioticoterapie; se constată un eritem intens la nivelul mucoasei, cu aspect atrofic, arii de edeme și papilomatoză secundară.

Candidoza atrofică cronică (stomatita de proteză): candidoza atrofică cronică (stomatita de proteză) se întâlnește la persoane purtătoare de proteze dentare, la care leziunile sunt localizate pe palat, semnele subiective sunt discrete sau lipsesc.

Candidoza cronică hiperplazică (leucoplazie candidozică): pe mucoasa bucală sunt zone de culoare albă, ușor infiltrate asemănătoare cu leucoplazia tabacică.

Stomatita angulară (perleșul, cheilita angulară): stomatita angulară – afectare a comisurii bucale; se caracterizează prin macerare a semimucoasei la nivelul comisurii uni- sau bilateral; poate fi primară sau secundară unei glosite candidozice și se întâlnește mai frecvent la copii; în fundul pliului apare o leziune erodată, dureroasă, care rezultă prin macerarea epidermului, adesea cu fisurarea picilor, acoperindu-se de un exsudat cremos.

Cheilita candidozică: cheilita prezintă o inflamație a buzei produsă de Candida, mai frecvent la nivelul buzei inferioare; se caracterizează prin eritem, edem, cu descumare, fisuri, cruste, eroziuni roșii și uneori depozite albe cremoase pe mucoasă și semimucoasa buzelor; subiectiv, bolnavul acuză usturimi și arsuri locale.

Diagnostic diferențial: leucoplazia orală, sifilidele pe mucoase din sifilis, leucoplazia produsă de virusul Epstein-Barr, lichenul plan bucal; pentru localizările labiale și comisurale – cu lupus eritematos sistemic, perleșul streptococic, cheilita leucoplazică, sifilidele papulo-erozive, cheilite actinice de contact, etc.

Candidomicozele mucoasei genitale

Vulvovaginita candidozică: caracterizează inițial prin apariția unui eritem și edem al mucoasei genitale, ulterior prin secreție alb-cremoasă, grunjoasă, abundentă sau moderată; se observă depozite albicioase, ușor detașabile, eroziuni; subiectiv, este prezent pruritul, uneori foarte intens; un alt aspect clinic se caracterizează de secreție redusă, mucoasa atrofiată, depozite reduse; leziunile se extind la vulvă, până la pliul interfesier cu eritem, edem, eroziuni și depozite; maladia evoluează cronic.

Diagnostic diferențial: vulvo-vaginitele bacteriene, leucoreea fiziologică, trichomonioza, dermatitele de contact vulvare.

Balanita sau balanopostita candidozică: se manifestă prin eritem, edem, mici papule la nivelul glandului, care pot evolua spre vezicule și pustule cu descuamație pe gland, cu eroziuni în șanțul balanoprepuțial, depozite alb-cremoase, moi; în formele severe mucoasa glandului și prepuțiului este erodată, cu depozite cremoase sau cazeoase, sunt posibile complicații cu fimoză și parafimoză, precum și extinderea spre pliuri (intertrigo inghino-scrotal), unde au un aspect eritemato-scuamos; s-au descris forme acute și cronice.

Diagnostic diferențial: balanita de altă origine (bacteriană), herpesul genital, lichenul plan, eritroplazia.

Candidomicozele cutanate

Intertrigo candidozic: interesează pliurile interdigitale ale mâinilor (mai des spațiul al treilea) și mai rar ale picioarelor, precum și pliurile submamare, axilare, sau inghinale; se manifestă prin plăci eritemato-edematoase, bine delimitate, cu contur neregulat, acoperite de epiderm subțire, roșu, macerat, albicios, umed, ce se descuamează în lambouri, putând prezenta fisuri, depozite albicioase, leziunile se întind periferic, prezentând o erupție papulo-veziculoasă, care se deschide și formează eroziuni sau se usucă și detașează, rămânând un gulerăș de descuamare.

Afecțiunea este cel mai des unilaterală, dar poate extinde la alte spații interdigitale, pe falange, pe podul palmelor, luând o evoluție centrifugă.

Se pot implica și unghiile, apărând cu precădere un perionixis. Erupțiile sunt însoțite de senzație de prurit și/sau arsură. La sugari poate fi afectată zona fesieră și genitală sub formă de leziuni veziculo-pustuloase pe fond eritematos, au marginile policiclice, înconjurate de un guleraș scuamos și leziuni satelite. Se întâlnesc foliculite și perifoliculite. Pot apărea și leziuni generalizate.

Diagnostic diferențial: *Tinea cruris*, leziuni de psoriazis inversat, intertrigo bacterian (streptococic).

Perionixisul candidozic: reprezintă o inflamație a țesuturilor periunghiale; perionixisul în forma uscată (forma infiltrativă) se manifestă prin panarițiu infiltrativ cu repliul unghial tumefiat, eritematos, sensibil spontan și la presiune, detașat de suprafața dorsală a lamei unghiale; cuticula lipsește; forma supurată prezintă un puroi gros în țesuturile periunghiale, care se elimină la presiune.

Diagnostic diferențial: perionixis stafilococic, leziuni de psoriazis periunghial.

Onixisul candidozic: onixul candidozic debutează de la bază sau de la partea laterală și urmează unui perionixis; lama unghială este opacă, friabilă, îngroșată, de culoare galben verzuie sau negricioasă, suferind procesul de onicoliză; rar se poate asista la distrugerea completă a unghiei.

Diagnostic diferențial: onixis stafilococic, onicomicoza dermatofitică (*Tinea unguium*), onicodistrofii din afecțiunile generale.

Candidomicozele cronice

Definiție: apar în general în primii ani de viață, sunt rebele la tratament și interesează mucoasele, tegumentul și unghiile.

Candidoza muco-cutanată cronică difuză (granulom candidozic): este o formă cronică și apare la copii în primele luni de viață sau în a doua copilărie, asociindu-se de imunodepresie marcată și, de regulă, rezultând cu exitus, inițial apare o candidoză bucală la care se adaugă comisurita și cheilita candidozică; cu timpul, leziunile se extind și la nivelul tegumentelor, în special pe scalp, frunte, piramida nazală, retroauricular, iau un aspect papilomatos, acoperindu-se de cruste galben-brune groase; se constată intertrigo, onixisul și perionixisul (mai des la mâini); unghiile sunt îngroșate, sfărâncioase, distrofice; reacțiile alergice sunt prezente prin leziuni hiperkeratozice, leziuni eczematiforme, eritrodermie candidomicozică.

Diagnostic de laborator al candidomicozelor: se face examenul microscopic direct al produselor patologice (secreții sau fragmente unghiale),

punând în evidență blastospori de *Candida*; cultura pe mediul Sabouraud identifică specia și cantitatea coloniilor peste 24-48 ore.

Tratament

Tratamentul topic constă în alcalinizarea mediului prin gargarisme sau spălături (în funcție de localizare) cu o soluție de bicarbonat de sodiu, ceai de mușețel, după care se aplică un colorant (albastru de metilen 1-2%, violet de gențiană 1%), topice cu nistatin sau alte anticandidozice (creme, unguente, pudre, ovule vaginale): econazol, izoconazol, ketoconazol, naticină, bifonazol, naftifina, ciclopiroxolamină, amorolfina, etc.

Tratamentul sistemic este necesar în formele generalizate, cronice și rezistente la tratament local. Se poate utiliza itraconazol 100 mg/zi, 14 zile; fluconazol 50-100 mg, 1-2 săptămâni; în formele deosebit de grave se utilizează amfotericina B sau fluconazol în perfuzii intravenoase. În ultimii ani a părut o generație nouă de azoli (voriconazolul, posaconazolul, ravuconazolul), care demonstrează activitate fungicidă atât asupra *C. albicans*, cât și asupra speciilor de *Aspergillus* și *Fusarium*; Acționează prin inhibarea biosintezei ergosterolului, component structural al membranei fungice. Cu regret, noii azoli interacționează cu numeroase subtipuri de citocrom P450 hepatic și intestinal, ce intervin în metabolizarea altor agenți terapeutici: citostatice, antihistaminice, antibiotice, antiretrovirale, steroizi, anticoncepționale, psihotrope etc.; O altă clasă, echinocandinele (casporfungin, micafungin, anidulafungin), inhibă sinteza celulară de glucani din peretele fungic; posedă activitate fungicidă împotriva mai multor specii de fungi, inclusiv *C. albicans* și acțiune fungistatică asupra speciilor de *Aspergillus*, mai puțin împotriva speciilor de *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Zygomycetes*; interacționează neesențial cu citocromul P450, prin urmare, au mai puține interacțiuni cu alte medicamente.

Keratomicozele

Pitiriasis versicolor

Definiție: este o micoză superficială, banală, neinflamatorie, limitată la stratul cornos.

Etiologie: pitiriazisul versicolor este produs de *Pityrosporum orbiculare* (sin. *Pityrosporum ovale*, *Malassezia furfur*), o levură lipofilă, saprofită, care se întâlnește în mod natural în teritorii cutanate, unde sunt glande sebacee (torace posterior și superior, gât, umeri, partea proximală a brațelor, dar uneori și în axile, abdomen, pielea capului).

Epidemiologie: pitiriazis versicolor este practic lipsit de contagiozitate interumană.

Patogenie: apariția bolii se datorează multiplicării exagerate a florei saprofite în condițiile unui mediu favorabil (umezeală, transpirație abundentă, aplicare în exces de topice liposolubile, hiperhidroză, pH spre neutru) și prezenței unei boli care produce imunosupresie (HIV/SIDA, neoplazii, hipercorticism exo- sau endogen, corticoterapia prelungită, etc).

Clinic: se caracterizează prin macule, localizate în zonele bogate în glande sebacee (regiunea centrală anterioară și posterioară a toracelui), se pot extinde spre talie și rădăcina membrelor, ocazional, pot afecta scalpul, ceafa, fața; maculele sunt de culoare variabilă (forma colorată) de la roză palid, apoi galben-verzui la brun-cafeniu, albe, hipocrome, apărute după expunere la soare (forma acromiantă), de dimensiuni variate, până la placarde mari (creșterea periferică și confluența lor), policiclice.

Suprafața leziunilor este acoperită de scuame fine, furfuracee, evidențiate prin gratajul pielii cu unghia (semnul talașului). Ca formă rară s-a descris și un *pitiriazis eritemato-scuamos circinat* sau *numular*. La badijonare cu tinctura de iod 2-3% plăcile fixează mai intens iodul (semnul Baltzer pozitiv). Manifestările subiective sunt absente.

Diagnostic: este ușor de făcut luând în considerație tabloul clinic, semnul talașului, fluorescența galben-verzuie la lampa Wood; examenul micologic – din scuame sunt evidențiate spori rotunzi și filamentele scurte; ușor se cultivează pe mediul Sabouraud.

Diagnostic diferențial: eritasma, tricoftizia circinată, pitiriazisul simplex, pitiriazisul rozat Gibert, vitiligo, rozeola sifilitică, eczematidele figurate, leucodermia după psoriazis, etc.

Tratament:

- Metoda Demianovici – cu soluția nr.1 de tiosulfat de sodiu 60% (copii – 20-30%) și apoi peste 5-10 min. cu soluția nr.2 de acid clorhidric concentrat 6% (copii – 3%), timp de 10-20 zile.
- Terbinafină (cremă), 2 săptămâni; clotrimazol (spray și soluție 1%), 3 săptămâni; ketoconazol (șampon, gel sau cremă), 2-3 săptămâni; ciclopiroxolamina (cremă sau soluție), 2 săptămâni; naftifină (cremă), 2-4 săptămâni, etc.
- În formele cronice, recidivante, întinse, se poate administra oral itraconazol 200-400mg, 7 zile sau fluconazol 50-100 mg/zi, 7-10 zile.

Prognostic: evoluția e îndelungată, recidivele sunt frecvente, eșecul terapeutic explicându-se prin persistența factorilor de fond și curele incomplete de tratament.

8. INFECȚII CUTANATE VIRALE

(conf. univ. V. Gogu, asist. univ. V. Caproș)

Definiție: virozele cutaneo-mucoase sunt afecțiuni provocate de virusuri, cu expresie majoră pe tegumente, mai rar pe mucoase.

Epidemiologie: în structura morbidității dermatologice dețin locul trei, după dermatomicoze și podermite.

Etiologie: dimensiunile virusurilor cu expresie cutaneo-mucoasă variază între 20-300 nm; particulele mature sunt compuse dintr-un genom viral format din acid nucleic ADN sau ARN și dintr-o capsulă proteică, numită capsidă, împreună formează nucleocapsida, care pot fi înconjurate de un înveliș proteino-lipidic extern, numit supercapsidă (pericapsidă sau *peplos*); sunt paraziți strict intracelulari, lipsiți de aparatul ribozomal propriu, adică sunt lipsiți de metabolismul propriu.

Clasificarea virusurilor cu expresie cutaneo-mucoasă

	Familia	Tipul de virus	Denumire	Manifestări cutaneo-mucoase provocate
Virusi cu ADN	Poxviridae	MCV/VMC, tip I și II	Virusul Molluscum Contagiosum	Moluscul contagios
		VVmajor/VVminor	Virusul Variolei	Variola
		VACV/VV	Virusul Vaccinei	Nodulii mulgătorilor
		Orf virus	Virusul Orf	Ectima contagiosum
	Herpesviridae	HHV-1 /HSV-1	Virusul Herpes Simplex, tip 1	Herpes simplex oral și/sau genital Pustuloza varioliformă acută Kaposi-Juliusberg
		HHV-2 /HSV-2	Virusul Herpes Simplex, tip 2	Herpes simplex genital și/sau oral
		HHV-3/VZV	Virusul Varicelo-Zosterian	Varicela/ Herpes zoster
		HHV-4/EBV	Virusul Epstein-Barr	Mononucleoză infecțioasă
		HHV-5/CMV	Citomegalovirus	Peteșiile și rash-ul purpuric
		HHV-6	Virusul Rozeolic	Rozeola infantilă (<i>exanthema subitum</i>)
		HHV-7	Virusul Herpetic asociat cu Pitiriazis Rozat	Pitiriazis rozat Gibert
		HHV-8 /KSHV	Virusul Herpetic asociat cu Sarcomul Kaposi	Sarcomul Kaposi

Virusi cu ADN	Papillomaviridae	HPV, tipurile 1-120	Virusul Papiloma Uman tipul -1, 2, 4 (mai des); tipul – 26, 27, 29, 41, 57, 60, 63, 65 (mai rar)	Veruci vulgare Veruci palmo-plantare
			Virusul Papiloma Uman tipul – 3, 10 (mai des); tipul – 28, 29 (mai rar)	Veruci plane juvenile
			Virusul Papiloma Uman tipul – 6, 11 (mai des); tipul – 40, 42–44, 54, 61, 70, 72, 81 (mai rar)	Condiiloame acuminat (vegetații veneriene) Papiloame (veruci filiforme).
			Virusul Papiloma Uman tipul – 6, 11 (mai des); tipul – 73, 82 (mai rar)	Condilomatoza gigantă perianală (boala Buschke-Löwenstein).
			Virusul Papiloma Uman tipul –3, 5, 8 (mai des); tipul – 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–38, 46, 47, 49, 50 (mai rar)	Epidermodisplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz
			Virusul Papiloma Uman tipul –16; 18; 31; 33, 45 (oncogene)	Asociere cu displazii sau carcinoame de col uterin
Virusi cu ARN	Togaviridae	Rubivirus	Virusul Rubeolic	Rubeola
	Paramyxoviridae	Morbillivirus	Virusul Rujeolic	Rujeola
	Picornaviridae	Enterovirus	Virusurile Coxsackie, tipul A	Boala mână-picior-gură Herpangina
	Retroviridae	HIV	Virusul Imunodeficienței Umane	Sindromul retroviral acut, expresii cutanate SIDA

Infecții cutaneo-mucoase herpetice

Generalități

Herpesvirusurile sunt formate dintr-un virion sferic, 150-200 nm diametru, constituit din: centru dens, de forma unui mosor (bobină), de natură proteică, pe care este înfășurat acidul nucleic; genomul viral – ADN dublu-catenar, constituit din 80-100 gene; capsida de simetrie icosaedrică, formată din 162 capsomere; tegument – structură proteică fibrilară, situată între capsidă și supercapsidă; peplos (supercapsida), dublu strat lipidic, pe suprafața căreia proemină spiculi scurți, constituiți din 5-8 glicoproteine,

responsabile de adeziune și fuziune; enzime (ADN-polimeraza ADN-dependentă, timidin-kinaza, ribonucleotid-reductaza, serin-proteaza). Se cunosc 8 tipuri de herpesvirusuri, care fiind dermo-, limfo- și neurotrope, determină infecții latente și recurente la om.

Herpes simplex

Definiție: este o viroză cutaneo-mucoasă provocată de *Herpes Simplex Virus* (HSV), caracterizată prin persistența și latența infecției, cu multiple reactivări, iar clinic prin manifestări variate, de la forme localizate până la herpesul generalizat.

Etiopatogenie: Herpes simplex virus (HSV) face parte din familia Herpesviridae, subfamilia α . Virionul are dimensiuni între 110-130 nm., este format dintr-o capsidă compusă din 162 de capsomeri, care conține un genom format din ADN cu aproximativ 80 de gene. Acest virus are două tipuri antigenice (HSV-1 și HSV-2), care având un grad mare de asemănare, se deosebesc prin unele criterii structurale și epidemiologice.

- HSV tipul I, afectează preponderent zona facial-bucală; se transmite prin contact direct ori salivă, fiind utilizate aceleași obiecte pentru băut și mâncat.
- HSV tipul II, afectează electiv zona genitală; se transmite, de obicei, prin contact sexual, mai rar în timpul nașterii cu afectarea nou-născutului.

Este de menționat, că replicarea virală nu este însoțită întotdeauna de leziuni, astfel contaminarea fiind posibilă și de la persoane infectate care nu au manifestări clinice. După contaminare survine o perioadă de incubație, care durează 3-21 zile, în medie 6 zile. Apoi, în majoritatea cazurilor primoinfecția derulează asimptomatic, mai rar având semne clinice manifeste cu o evoluție de 2-3 săptămâni. După primoinfecție virusul prin nervii senzitivi se cantonează în ganglionii senzitivi regionali, unde rămâne în stare latentă. Anticorpii circulanți care apar după primoinfecție nu oferă protecție pentru prevenirea recidelor, iar virusul cantonat în citoplasma neuronilor este inaccesibil pentru preparatele antivirale. În anumite condiții (în caz de febra, indigestie, traume psihice, stres, menopauza, etc.) virusul se activează, se replică activ și migrează de-a lungul axonilor nervoși în țesutul cutaneo-mucos respectiv locului de primoinfecție, unde printr-un efect citopatogen induce apariția recurențelor clinice.

Clinic: Debutul este acut, cu apariția veziculelor grupate în buchet pe fond eritematos, însoțite de senzații de arsură în zona afectată. Vezicu-

lele se rup în scurt timp cu formarea eroziunilor policiclice, care frecvent sunt acoperite de cruste seroase. În mod normal, epitelizarea se produce în 7-14 zile, iar în cazul de primoinfecție durată este mai îndelungată. Localizarea predilectă a leziunilor este pe buze (herpes labialis), mucoasa cavității bucale (herpes bucalis), obraji (herpes facialis), aripile nasului (herpes nasalis), corneea (herpes cornealis), organe genitale (herpes genitalis).

Forme clinice

- Primoinfecția herpetică – se caracterizează prin evoluție mai îndelungată, manifestări cutaneo-mucoase mai extinse, limfadenopatie regională, semne clinice generale frecvente și uneori chiar generalizarea procesului cu un pronostic nefavorabil.

- Herpes oro-labial – mai frecvent este realizat de HSV tipul I. Contaminarea se produce cel mai des la copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 6-8 ani. Gingivo-stomatita acută este forma clasică de primoinfecție herpetică bucală. Debută brusc cu semne generale de febră, vomă, sialoree, disfagie ș.a. Erupțiile sunt localizate pe mucoasa bucală, mai rar pe faringe și amigdale. Inițial apar vezicule, care ulterior se transformă în eroziuni mici cu contur policiclic, acoperite de un strat albicios. Adesea procesul cutanat este însoțit de adenopatii cervicale, submaxilare și submandibulare. Evoluția este benignă, durerile dispar după o săptămână, iar leziunile regresează în 2-3 săptămâni.

- Herpes genital – este produs de HSV tipul II în marea majoritatea cazurilor. La femei infecția se localizează, cel mai frecvent, pe colul uterin sau evoluează sub formă de vulvo-vaginită cu erupții dureroase veziculo-edematoase, care ulterior formează eroziuni policiclice. Uneori se notează exulcerarea leziunilor cu o extindere pe tegumentul regiunii pubiene, inghinale, coapse, fese, perianal. Poate fi prezentă adenopatia inghinală și disuria. Regresiunea se produce spontan în 2-3 săptămâni. La bărbați evoluția clinică este mai blândă decât la femei. Apar vezicule pe gland, prepuț și teaca penisului, mai rar la nivelul scrotului, care evoluează rapid spre eroziuni policiclice, mai rar spre ulcerații confluențe, înconjurate de un halou inflamator. Regresiunea se produce în 2-3 săptămâni. Afectarea rectală și anală pot fi sediul manifestărilor primoinfecției la ambele sexe. Sunt prezente dureri ano-rectale, uneori tenesme cu scurgeri sângerânde, parestezii sacrale, disfuncții sexuale în urma afectării plexului sacral.

- Keratoconjunctivită – localizare unilaterală cu evoluție acută. Este asociată de limfadenopatie preauriculară. Se manifestă printr-o conjunc-

tivită purulentă cu edem palpebral și buchete de vezicule periorbitale pe fond eritematos. Uneori poate duce la ulcerații sau opacități corneene.

- Herpes cutanat cu localizare mai rară – panariciu herpetic, herpes zosteriform, sicoză herpetică, etc.

- Formele grave de primoinfecție herpetică – herpesul la imunodeprimați, herpesul neo-natal, eczema herpetică Kaposi-Juliusberg. Manifestările sunt severe, generalizate, complicate cu meningoencefalite herpetice, septicemii, leziuni viscerale etc.

- Herpesul recurent: are o evoluție mai blândă decât primoinfecția, deseori poate fi chiar subclinică. De obicei, reapare un număr limitat de vezicule pe un fond eritematos în zonele de primoinfectare, care regresează în 5-7 zile. Complicațiile sunt rare, cu excepția cazurilor la persoane imunocompromise. Frecvența recurențelor depinde de gradul de severitate a primoinfecției.

Diagnostic diferențial

- Herpesul oro-labial: herpangină, stomatita aftoasă, sindromul Stevens–Johnson, candidoza bucală, stomatite post-medicamentoase, etc.
- Herpesul genital: șancrul dur (sifilis dobândit), afte genitale, traume, etc.

Diagnostic de laborator

- Izolarea virusului (culturi celulare). Prelevarea urmărește colectarea maximului de celule infectate care sunt însămânțate pe culturi de celule. Efectul citopatogen se evidențiază în medie după 2-3 zile prin formarea a unor plăci albicioase pe membrana corio-alantoida al embrionului de găină. La fel pentru identificare se folosesc reacția de imunofluorescență directă cu anticorpi monoclonali și reacția de virus neutralizare.
- Citodiagnosticul Tzanck (frotiu amprentă cu colorarea după May-Grunwald-Giemsă) este un examen simplu care permite vizualizarea efectului citopatogen al virusului asupra celulelor epiteliale. Astfel, se produce degenerescența balonată al keratinocitelor, care devin mai mari, balonate și multinucleate.
- PCR (reacția de polimerizare în lanț) permite evidențierea ADN-ului viral.
- Microscopie electronică
- Teste serologice ELISA (IgM și IgG), mai utile în primoinfecție.

Tratament general

- Aciclovir 200 mg, câte 1 tabletă de 5 ori pe zi, 7-10 zile în primoinfecție, 5 zile în recurențe.
- Famciclovir 250 mg, câte 1 tabletă de 3 ori, timp de 5 zile în primoinfecție și câte ½ tabletă de 2 ori pe zi, timp de 5 zile în recurențe.
- Valaciclovir 500 mg, câte 1 tabletă de 2 ori pe zi, 10 zile în primoinfecție, 5 zile în recurențe.
- Foscarnet – soluție pentru infuzii de 2,4%, în flacoane a câte 250 și 500 ml; se indică în forme grave, rezistente la aciclovir, valaciclovir, etc.
- γ – globuline specifice (imunoglobuline antiherpetice).
- Imunoterapie nespecifică: levamisol (decaris) 0,15 de 2 ori pe săptămână, isoprinosina 500 mg 2 tab de 3 ori/zi, 21 de zile, etc.
- Vaccinuri antiherpetice sau antipoliomielitice.

Tratament topic: topice cu aciclovir, penciclovir sau foscarnet (nu este esențial); coloranți aniliniici; antiseptice.

Herpes zoster

Definiție: Zona zoster (Herpes zoster) reprezintă o reactivare a infecției virale latente provocate de Varicella Zoster Virus (VZV), caracterizată prin leziuni veziculoase, grupate în buchete, dispuse dermatomal de-a lungul nervilor senzitivi afectați, însoțite de dureri și senzație de arsură.

Etiopatogenie

Varicella Zoster Virus (VZV) face parte din familia Herpesviridae, subfamilia α . Virionul are dimensiuni între 150-200 nm și este format dintr-o capsidă din 162 de capsomeri. Genomul virusului este practic identic cu virusului herpes simplex (HSV).

VZV produce două forme clinice: primoinfecția – varicela și infecția recurentă – herpes zoster. După primoinfecție, de regulă la copii, virusul trece în stare latentă și se cantonează în ganglionii senzitivi cranieni sau rădăcina posterioară a nervilor rahidieni. Aflându-se în stare de latență o perioadă îndelungată, virusul se poate reactiva sub acțiunea sub unor factori favorizanți (suprarăcire, imunosupresie de origine diversă, stresul, procesele neoplazice, vârsta înaintată, etc). Virusul reactivat migrează pe traiectul nervilor cu afectarea unei zone anumite (dermatom) a tegumentului, uneori și mucoasei.

Clinic

Evoluția clinică a herpesului zoster poate fi divizată în trei etape:

- un sindrom prodromal algic, caracterizat prin senzație de arsură, durere, prurit, anestezie în zona afectată, având aceeași distribuție ca și erupția care urmează, mai des pe torace sau spate și, mai rar, pe abdomen, cap, față, gât, mână sau picior; apar uneori semnele generale – frisoane, febră, dureri abdominale, diaree, etc.;

- etapa acută caracterizată prin apariția erupției cutanate cu distribuire dermatomală și unilaterală, localizată predilect pe zonele intercostale, cervico-brahiale, ramuri ale trigeminului, etc; leziunile sunt prezentate de plăci eritematoase cu vezicule grupate,acompaniate de durere, senzație de arsură locală, iradiere de-a lungul nervilor afectați; conținutul veziculelor inițial transparent în câteva zile poate deveni tulbur (pustule); peste 4-5 zile apar cruste galben-brune, uneori cu depresiune centrală; ulterior procesul regresează prin pigmentație, mai rar atrofie; astfel, etapa activă durează în medie 2-3 săptămâni;

- etapa de nevralgie postherpetică este cea mai comună complicație a herpesului zoster; se instalează la 30 zile de la debut și continuă luni sau chiar ani; se caracterizează prin senzația de arsură, sensibilitate extrema la atingere, care face dificilă alimentarea, somnul și activitatea zilnică a pacientului și poate duce la depresie.

Forme clinice atipice: forma „*zoster sine herpate*” (zoster fără leziuni), buloasă, hemoragică, ulcero-necrotică, gangrenoasă, bilaterală, generalizată, etc.

Complicații: zoster otic cu hipoacuzie și vertij (sindromul Ramsay-Hunt), zoster oftalmic cu complicații oculare (keratite, keratoconjunctivite, iridociclite, etc), neurologice (pareze, paralizii, meningoencefalite, etc), nevralgie postherpetică, piodermie secundară, cicatrici hipertrofice și cheloide.

Diagnostic diferențial: herpesul simplex zosteriform, erizipelul, eczema acută cu dispoziție liniară, varicela.

Diagnostic de laborator: asemănător cu herpes simplex, dar cu o semnificație practică mai puțin importantă.

Tratament sistemic

Antivirale:

- Aciclovir 200 mg, câte 4 tablete de 5 ori/zi, 7-10 zile.
- Valaciclovir 500 mg, câte 2 tablete de 3 ori/zi, 7 zile.

- Famciclovir 250 mg, câte 2 tablete de 3 ori/zi, 7 zile
- Brivudina 125 mg, câte 1 pastilă/zi, 7 zile.

Antiinflamatoare și analgezice în doze terapeutice corespunzătoare: aspirină, paracetamol, analgetice (inclusiv opioide), anticonvulsive (gabapentină, carbamazepina), antidepressive triciclice (amitriptilina), etc. Glucocorticoizi (prednisolon 30-40 mg/zi, cure scurte) în combinație strictă cu preparate antivirale – se indică în forme severe pentru prevenirea durerilor postzosteriene la persoane imunocompetente. Vitamine – B₁, B₆, B₁₂ – în dureri prelungite, la vârstnici, de rând cu repausul la pat.

Tratament topic (are un efect modest): coloranți anilinici (albastru de metilen 2%, verde de briliant, lichid Castellani, etc.); antiseptice locale, anestezice topice, unguent cu aciclovir.

Infecții cutaneo-mucoase produse de papilomavirusuri

Generalități

Papilomavirusurile umane (HPV) reprezintă un grup de ADN viruși, care au dimensiunile 45-55 nm și sunt lipsite de supercapsidă. Actualmente, HPV fac parte din familia Papillomaviridae. Sunt cunoscute aproximativ 200 de tipuri de HPV, ce afectează celulele epiteliale din piele, mucoase, esofag, laringe, trahee și conjunctivă. În majoritatea cazurilor sunt implicate Papilomavirusurile umane neoncogene, care provoacă leziuni benigne. Doar unele tipuri (16, 18, 31, 33, 45 ș.a.) de HPV pot provoca cancer al colului uterin sau cancer oro-faringian.

Veruci vulgare

Definiție: verucile vulgare reprezintă formațiuni benigne proliferative epiteliale provocate de HPV.

Etiopatogenie: în apariția verucilor vulgare, de obicei, sunt implicate tipurile 1, 2, și 4 ai Papilomavirusurilor umane neoncogene; contaminarea se realizează prin contact direct trans-cutanat de la omul bolnav sau indirect prin intermediul diferitor obiecte de uz comun; deseori, se produce autoinocularea virusului la microtraumatisme; perioada de incubație poate dura câteva săptămâni sau luni, fiind influențată de imunitatea celulară.

Clinic

Apar papule neinflamatorii, bine conturate, cu mărimea 2-3 mm până la 1 cm, de formă rotundă sau ovalară, cu suprafața rugoasă, de culoarea pielii

sau gri-cenușie. De obicei, sunt localizate pe dosul mâinilor și degetelor, mai rar în alte regiuni, cum ar fi expunerea periungțială sau subungțială. Evoluția leziunilor este lentă și subiectiv asimptomatică, cu excepția verucilor periungțiale și subungțiale, care se asociază de durere. Mai mult decât în jumătate din cazuri verucile vulgare regresează spontan.

Diagnostic diferențial: alte forme de veruci, tuberculoza verucoasă, lichenul plan verucos.

Diagnostic de laborator: examenul histopatologic evidențiază o hiperkeratoză, acantoză cu prezența în stratul spinos de koilocite (celulele epiteliale mari cu nucleu rotund hiperchromic și vacuolizare perinucleară pronunțată), iar în derm – papilomatoză și infiltrat inflamator discret.

Tratament

- Topic (de bază): diferite metode de înlăturare (electrocoagulare, vaporizare cu laser Nd:YAG sau CO₂, crioterapie cu azot lichid, chimiodistrucție cu acid tricloroacetic, podofilină, podofilotoxină, ferezol).
- Sistemic (complementar): pentru a preveni recidivele – imunomodulatoare (isoprinozina).

Veruci plane (juvenile)

Definiție: verucile plane reprezintă formațiuni benigne proliferative epiteliale provocate de HPV, care apar preponderent la copii, mai rar la adolescenți și femei.

Etiopatogenie: în apariția verucilor plane, de obicei, sunt implicate tipurile 3 și 10 ai Papilomavirusurilor umane neoncogene; modul de transmitere este similar celui din verucile vulgare.

Clinic: apar papule epidermice turtite, ferme la palpare, de formă rotundă, de 1-5 mm, culoare roz-gălbuie-cenușie, fără descumare, cu suprafața netedă și lucioasă; uneori sunt însoțite de prurit; frecvent se localizează pe față, dosul mâinilor, regiunea cefalică; pot fi localizate linear de-a lungul excoriațiilor (pseudo-Koebner); în majoritatea cazurilor verucile plane regresează spontan în câteva săptămâni sau luni.

Diagnostic diferențial: verucile vulgare, lichenul plan, miliumul, comedonele închise.

Diagnostic de laborator: examen histopatologic – hiperkeratoză, acantoză fără papilomatoză și prezența mai evidențiată a koilocitelor.

Tratament topic: crioterapie, imiquimod 5% cremă, 5-fluorouracil cremă.

Veruci plantare

Definiție: verucile plantare reprezintă formațiuni benigne proliferative epiteliale endofite provocate de HPV, care se localizează pe plante și mai rar pe palme.

Etiopatogenie: verucile palmo-plantare sunt de obicei provocate de tipurile 1 și 2 ai Papilomavirusurilor umane neoncogene; modul de transmitere este ca și în celelalte tipuri de veruci; din factorii favorizanți de menționat hiperhidroza palmo-plantară, frecventarea piscinelor, băilor comune, sălilor de sport.

Clinic: apar papule keratozice plate, de culoarea pielii, cu dimensiuni până la 1 cm, înconjurate de un inel cornos și depresiune centrală; mai des sunt solitare, dar atunci când sunt multiple pot forma plăci în mozaic; se localizează pe punctele de presiune maximă ale plantelor și mai rar pe palme; la presiune sunt dureroase, fapt ce poate prezenta dificultăți și incomodități considerabile la mers.

Diagnostic diferențial: calozitățile, papulele sifilitice palmo-planare.

Diagnostic de laborator: examen histopatologic – hiperkeratoză accentuată cu parakeratoză, prezența koilocitelor și papilomatoză marcată.

Tratament topic: crioterapie, enucleare chirurgicală sau cu laser Nd:YAG sau CO₂, roentgen terapie.

Papiloame (veruci filiforme, acrocordon)

Definiție: papiloamele reprezintă formațiuni exofite, pediculate, de culoarea pielii, benigne, provocate de HPV.

Etiopatogenie: verucile filiforme sunt, de obicei, provocate de tipurile 6 și 11 ai Papilomavirusurilor umane; modul de transmitere este prin hetero- sau autoinoculare.

Clinic: formațiuni exofite, pediculate, de culoarea pielii, localizate mai ales în regiunea cefalică, periaxilară, periorificială și regiunea bărbii; poate avea un aspect de buchet de proeminențe dendritice; sângerează ușor la contact cu pieptenele sau la bărbierit; în caz de apariție pe mucoasa cavității bucale se prezintă sub formă de papule mici, rotunde, netede, albicioase cu suprafața papilomatoasă; verucile filiforme sunt lipsite de senzații subiective.

Diagnostic diferențial: lichenul plan bucal, leucoplazia.

Diagnostic de laborator: examen histopatologic – acantoză, prezența koilocitelor, papilomatoză.

Tratament topic: crioterapie, excizie chirurgicală, electrocauterizare.

Condiloame acuminat (*vegetații veneriene*)

Definiție: condiloamele acuminat reprezintă leziuni exofite, pediculate, roz-roșietice, provocate de HPV, cu localizare predilectă în regiunea ano-genitală.

Etiopatogenie: mai des sunt provocate de tipurile 6 și 11 ai Papiloma-virusurilor umane; pot fi induse și de tipurile oncogene ai HPV (16, 18, 31, 33, 45); modul de transmitere este preponderent pe cale sexuală; macerarea epiteliului genital în procese inflamatorii banale ori infecții sexual transmisibile (trichomonioza, ureaplasmoza, chlamidioza) prezintă un risc sporit de contaminare.

Clinic: formațiuni papuloase vegetante cu localizare ano-genitală; la bărbați se localizează predilect pe fața internă a prepuțului, fren, șanțul balano-prepuțial, mai rar pe gland și meatul uretral; la femei mai frecvent sunt localizate pe labiile mari și mici, clitoris, vestibul, mai rar leziunile sunt prezente în vagin, perineu și regiunea perianală; afectarea colului uterin este soldată cu un risc crescut de malignizare.

Condiloamele acuminat au consistență moale, bază pendulată, pot fi de diferite mărimi, uneori căpătând dimensiuni gigante (condilomatoza Buschke-Lowenstein). Leziunile au culoare roz-roșie, suprafața rugoasă și frecvent macerată, adesea însoțită de un secret urât mirositor. Chiar și după tratament, recurențele sunt destul de frecvente.

Diagnostic diferențial: condiloamele late în sifilis.

Diagnostic de laborator: examen histopatologic – evidențiază efectul citopatogen al virusului asupra celulelor epiteliale; testul Papanicolau – folosit cu scopul identificării modificărilor celulare anormale de la nivelul cervixului și pentru *screening*-ul cancerului de col uterin.

Tratament: chiuretaj în leziuni mici, vaporizare cu laser CO₂, electrocauterizare, crioterapie cu azot lichid – cu expunere medie uneori repetată; aplicații cu podofilina 10-20% (de spălat peste 1-4 ore), podofilotoxina 0,5%, acid tricloroacetic 80-90%, imiquimod cremă 5%, excizie chirurgicală a leziunilor mari.

Infecții cutaneo-mucoase produse de poxvirusuri

Molluscum contagiosum

Definiție: este o infecție cutanată, ocazional a mucoaselor, provocată de Molluscum Contagiosum Virus (MCV) cu prezența papulelor perlate emisferice ombilicate.

Etiopatogenie: MCV face parte din familia Poxviridae; virionul are dimensiunea de aproximativ 200 nm, are o structură complexă, constituită din dintr-o capsidă, care conține un genom ADN dublucatenar cu aproximativ 163 de gene, dintre care 103 sunt identice cu virusul variolei; acest virus este specific uman, are 4 tipuri antigenice (MCV-1 până la MCV-4), cele mai importante fiind MCV-1 și MCV-2; MCV-1 este tipul cel mai des întâlnit la copii (heteroinoculare sau autoinoculare), pe când MCV-2 se izolează, de obicei, la adulți, mai ales, prin contact sexual.

Clinic: După contaminare, durează o perioadă de incubație (2-6 săptămâni). Inițial, apar papule mici de 1-3mm, de culoarea pielii sau roz-pal, cu un luciu perlat, care rapid se măresc în dimensiuni până la 5-7 mm, devenind emisferice și ombilicate. La exprimarea papulelor se evidențiază un conținut albicios, grăuncios, format din celule epidermice afectate (corpui de molusc). Leziunile sunt lipsite de senzații subiective, pot fi prezente pe orice zonă cutanată, dar mai frecvent sunt localizate pe față, gât, genitalii, perianal și mult mai rar pe mucoasa bucală și conjunctivă. De obicei, papulele sunt aranjate solitar, uneori confluează formând conglomerate de 2-3 cm în diametru (molusc gigant), sau pot fi pendulate. În general, leziunile dispar în mod spontan după o perioadă de câteva luni, fiind posibile recurențele. Persoanele HIV-infectate sunt mult mai vulnerabile pentru a face un proces extins și rebel la tratament.

Diagnostic diferențial: verucile vulgare, condiloamele acuminat, criptococoză și histoplasmoza cutanată.

Diagnostic de laborator: examen histopatologic – evidențiază prezența suprabazală a celulelor epiteliale ovoide degenerate cu incluziuni citoplasmatică (corpusculi Henderson–Patterson) și nucleu mic, deplasat spre periferie.

Tratament: crioterapie cu azot fluid; chiuretare (chiureta Volkmann); electrocauterizare; exprimarea conținutului și prelucrarea cu antiseptice iodată, alcool iodată 1-5% sau fenol 5-10%; sol. hidroxid de potasiu 5%.

Manifestările cutanate în boala COVID-19

Generalități

COVID-19 este o infecție respiratorie acută cu grad sporit de mortalitate, care a fost descoperită în anul 2019 în China, provincia Wuhan.

Etiologie

Agentul patogen este virusul SARS–CoV- 2, care face parte din familia numeroasă de Coronavirushi (CoV). Este un virus ARN, β coronavirus, cu

diametru de 60–140 nm. Celulele țintă principale pentru SARS-CoV-2 sunt cele ale epitelului alveolar, în citoplasma cărora se reproduce virusul.

Epidemiologie

Modul de transmitere este preponderent aerogen, direct, fiind posibile și alte căi de contaminare, inclusiv cea indirectă. Perioada de incubație poate fi extinsă până la 14 zile, cu o durată medie de 4-7 zile.

Aspecte clinice

Boala are un debut acut cu prezența următoarelor semne sau simptome: febră, tuse, slăbiciune / oboseală generală, dureri de cap, mialgii, dureri în gât, coriză, dispnee, anorexie / greață / vărsături, diaree, stare mentală alterată.

Complicația principală în COVID-19 este sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) asociat cu o rată a decesului cuprinsă între 35 și 50%. ARDS se caracterizează prin afectare alveolară difuză la nivelul plămânilor, indusă viral și de starea inflamatorie sistemică mediată de un șir de citokine (IL-1 β , IL-6, IL-18, INF- γ etc) numită furtună de citokine. În consecință apare edemul pulmonar cu insuficiență respiratorie acută, generat de hipoxemia refractară. Starea imunosupresivă a pacientului contribuie la dezvoltarea infecțiilor oportuniste bacteriene și micotice atât la nivelul tractului respirator, cât și în tractul gastrointestinal, urinar, sistemul nervos central, piele, spațiile articulare și alte zone ale corpului.

Atingerile cutanate reprezintă modificări variate, care pe de o parte sunt generate de infecțiile oportuniste, pe de altă parte de reacțiile imuno-alergice și vasculare. Astfel manifestările cutanate în COVID-19 pot fi împărțite în cinci paterne de bază:

1. Acrodermatita eritemato – edematoasă cu unele vezicule sau pustule *pseudo-chilblain* /pseudo-degerături/ (19% din cazuri).
2. Erupecțiile veziculare (9%)
3. Leziunile urticariene (19%),
4. Erupecțiile maculopapulare (47%)
5. Livedo sau necroza (6%).

Acrodermatita eritemato – edematoasă cu unele vezicule sau pustule pseudo-chilblain (pseudo-degerături): aceste leziuni sunt asemănătoare cu degerături și au zone purpurice, afectând mâinile și picioarele. Degetele și picioarele sunt mai des afectate decât degetele de la mâini. De obicei sunt asimetrice. Sunt prezentate de erupții edematoase și eritematoase asemănătoare cu degerături și se întâlnesc în cazuri mai ușoare de COVID-19,

în special la pacienții tineri. De regulă erupțiile sunt asimptomatice, însă pot fi asociate cu dureri ușoare (22%) sau prurit (11%). Leziunile nu lasă sechele și dispar în 2 săptămâni fără tratament.

Erupțiile veziculare: mai des apar pe trunchi și reprezintă mici vezicule monomorfe (spre deosebire de veziculele polimorfe în varicelă, care sunt în diferite faze evolutive) De asemenea, pot afecta membrele, au conținut hemoragic și devin mai mari sau difuze. Se observă de regulă la pacienții cu vârstă mijlocie. Erupțiile veziculare apar timpuriu în cursul bolii (cu 15% înaintea altor simptome). Diagnosticul diferențial se face cu Varicela și AGEP (Acute generalised exantem pustulosis/ Pustuloză acută generalizată exantematică).

Leziunile urticariene: pot preceda simptomele tipice pentru COVID-19 ca tuse și hipertermie. Pacienții prezintă astfel de leziuni în faza incipientă a infecției. De regulă sunt asociate cu hipertermie. În mod obișnuit sunt localizate pe trunchi sau pot fi diseminate. Mai rar pot apărea pe palme. Nu afectează mucoasele spre deosebire de multe alte infecții virale.

Erupțiile maculopapulare: în unele cazuri s-a observat distribuție perifoliculară a leziunilor cu grad diferit de descuamare. În alte cazuri au fost descrise ca fiind similare cu pitiriazis rozat. Purpura este de asemenea prezentă uneori, punctiform sau pe zone mai mari. La fel pot prezenta papule infiltrate la extremități, în mare parte pe partea dorsală a mâinilor, care au aspect pseudo-vesicular sau mimează fie eritema elevatum diutinum, fie un eritem polimorf.

Livedo sau necroza: apare din cauza lipsei alimentării cu sânge. Pe piele inițial apar pete roșii și violete care au aspect de dantelă care apoi își pierd capacitatea de a regenera. De obicei apare în forme mai grave la pacienții mai vârstnici (10% mortalitate).

Pe lângă paternelle de bază au fost descrise și alte manifestări cutanate în COVID-19, cum ar fi:

- enanțemul sau leziunile flexurale purpurice.
- un număr crescut de cazuri de herpes zoster la pacienții cu COVID-19.
- agravarea unei boli de piele preexistente, cum ar fi: dermatita atopică, psoriazisul, rozaceea, lichenul plan, alopecia etc.

9. INFECȚII MICOBACTERIENE CU IMPLICARE CUTANATĂ: TUBERCULOZA CUTANATĂ; LEPROZA

(conf. univ. V. Gogu, asist. univ. T. Caisîm)

Tuberculoza cutanată

Definiție: tuberculozele cutanate reprezintă un grup de manifestări morbide ale pielii și a mucoaselor, având aspecte clinice polimorfe și variate, produse prin infecția dată de unele specii din *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Istoric

Deși, tuberculoza pulmonară este o constituentă importantă a istoriei omenirii, fiind semnalată din vremurile străvechi, primul caz de tuberculoză cutanată a fost raportat în 1826 de *René Laennec*, care la numit „*prosector's wart*”. Mai târziu, *Rokitansky* și *Virchow* au descris în detalii aspectele histopatologice ale tuberculozei cutanate, iar descoperirea agentului patogen de *Robert Koch* în 1882 și publicarea a unui șir de articole, descriind diferite manifestări cutanate ale tuberculozei, a permis recunoașterea acestor leziuni ca parte componentă incontestabilă a maladiei infecțioase date de *M.tuberculosis*.

Epidemiologie

Conform datelor OMS aproximativ o treime din populația globului este infectată de tuberculoză, 90% din cazuri având forma latentă sau asimptomatică, dar în cele 10% cazuri rămase se dezvoltă tuberculoza propriuzisă. În apariția și evoluția maladiei un rol important îl are numărul și virulența germenilor inoculați, reactivitatea și imunitatea macroorganismului, condițiile socio-economice (de trai, de muncă), factorii climatici, vârsta, rația alimentară, etc.

Actualmente, anual sunt înregistrate 8-9 mln de cazuri noi de tuberculoză, iar mortalitatea anuală atinge 2-3 mln. Incidența tuberculozei variază în diferite țări de la 10 până la 700 bolnavi la 100 000 populație, cu prevalența majoră în țările în curs de dezvoltare, unde condițiile sociale și economice lasă mult de dorit. Astfel, se poate de menționat incidența maximă în țările din Africa (Congo, Sierra Leone, Etiopia, etc.) și Asia (Cambodia, Filipine, etc). Morbiditatea cu tuberculoză în Republica Moldova din ultimii ani variază între 110-130 cazuri la 100 000 de populație, fiind

aproape de datele epidemiologice din România, care după incidența tuberculozei se plasează pe primul loc în comunitatea europeană.

Saltul morbidității în ultimii ani este favorizat de mai mulți factori: urbanizarea, migrarea populației, creșterea numărului boschetarilor, malnutriția al anumitor pături sociale sau chiar foametea în unele țări, creșterea rezistenței pentru bacilul Koch la medicamente, micșorarea sau reducerea programelor de combatere a tuberculozei în ultimele două decenii, scăderea vigilenței personalului medical față de pericolul de răspândire a infecției bacilare, creșterea numărului de bolnavi cu HIV/SIDA, etc. La fel, este de luat în calcul un șir de patologii concomitente emergente, care favorizează scăderea rezistenței față de *M. tuberculosis*: diabetul, leucemia, limfoamele, etc. Susceptibilitatea genetică crescută, care este asociată de HLA-BW15, precum și utilizarea pe larg a remediilor imunosupresive (glucocorticosteroizii, citostaticele, preparatele imunobiologice, etc.) au importanță în dezvoltarea sau reactivarea infecției bacilare.

Odată cu creșterea incidenței formelor pulmonare de tuberculoză a crescut și numărul cazurilor extrapulmonare. Având în vedere că persoanele imunocompromise sunt supuse unui risc sporit pentru tuberculoză extrapulmonară, rolul istoric al dermatologului în diagnosticarea formelor cutanate de tuberculoză revine din nou pe poziții. Cu toate acestea este de consemnat, că rata atingerilor cutanate în tuberculoză este destul de mică, abia atinge 5% din toate formele extrapulmonare de tuberculoză și constituie doar 0,1% din toate formele de tuberculoză. Analizând raportul între diferite forme de tuberculoză cutanată, se constată că cel mai frecvent se întâlnesc lupusul vulgar și scrofuloderma, celelalte forme înregistrându-se cu mult mai rar.

O importanță mare în morbiditatea cu tuberculoză cutanată și predominarea unor forme asupra altora o are vârsta și sexul pacienților. Astfel, cel mai frecvent tuberculoza cutanată este înregistrată la copii sub 10 ani, cu prevalența în această grupă vârstnică a scrofulodermei, pe când lupusul vulgar se întâlnește mai des la maturi, anume la sexul feminin.

Etiologie

Tuberculoza cutanată este produsă preponderent de *M.tuberculosis*, mai rar – *M.bovis* și doar în anumite condiții – de microorganismele atenuate *M.bovis BCG (bacillus of Calmette and Guerin)*, toate fiind incluse în *Mycobacterium tuberculosis complex*.

M.tuberculosis reprezintă un bacil de 1-4 microni în lungime și 0,2-0,6

microni în grosime, cu capetele puțin îngroșate și rotunjite. Este o bacterie gram-pozitivă, obligatoriu aerobă, imobilă, nu formează capsule și spori. Are o rată de multiplicare cu mult mai mică, comparativ cu alte bacterii (aproximativ 16-20 ore) și necesită anumite condiții pentru multiplicare *in-vitro*, fiind cultivată pe mediile speciale *Lowenstein-Jensen* și *Middlebrook*. Este un microorganism acido-alcoolo-rezistent cu perele celular bogat în mureină, ce face colorația s-a destul de dificilă. Metodele care permit vizualizarea bacilului *Koch* la microscop sunt: colorația *Ziehl-Neelsen*, colorația cu rodamină-auramină și microscopia fluorescentă.

La infectare nu produce endo- sau exotoxine, fapt ce realizează semne clinice atenuate, dar grație structurii sale antigenice complexe, induce o reactivitate a macroorganismului destul de variată, care îmbracă diverse aspecte clinice.

Bacilul *Koch* este rezistent la acțiunea majorității antibioticelor, acest lucru fiind în mare parte explicat prin faptul că infecția este intracelulară. De asemenea, este rezistent la factorii din mediul extern. În exteriorul organismului își păstrează vitalitatea multe zile, mai ales la umezeală și adăpost de lumină, supraviețuind până la 5 luni. Este mai puțin rezistent la lumina solară și uscăciune (10-20 zile), iar sub acțiunea razelor ultraviolete este distrus în 30 de ore. În ser fiziologic de 60°C supraviețuiește 10 min, iar la fierbere se distruge în 5 minute. Substanțele dezinfectante ce conțin clor sau fenol distrug bacilul în 5-6 ore.

Patogenie

Primoinfecția tegumentului cu bacilul Koch se întâlnește foarte rar, deoarece pielea și mucoasele prezintă un mediu nefavorabil pentru inocularea și dezvoltarea agentului patogen la persoane imunocompetente. Majoritatea formelor de tuberculoză cutanată reprezintă procese secundare la focarele bacilare extracutanate (cel mai des pulmonare), de unde infecția pătrunde prin diferite căi în piele. Astfel, există trei căi de contaminare:

- infectare exogenă, mai frecvent urmată de o traumă; se manifestă la persoanele îndemne (neimunizate) prin șancrul tuberculos (primoinfecția tegumentară) și la persoanele imunizate prin tuberculoza verucoasă;
- infectare endogenă, apărând în urma diseminării agentului patogen pe cale limfogenă sau hematogenă din focarele localizate la nivelul organelor interne (tuberculoza miliară acută, lupus vulgar, scrofuloderma, etc.);

- infectare prin autoinoculare, agentul patogen fiind autoinoculat în piele cu spută sau fecalii din focarele active extracutanate deschise (ulcerul tuberculos orificial) și prin continuitate, în cazul când infecția pătrunde în piele din țesuturile adiacente, cum sunt oasele sau ganglionii limfatici afectați (scrofuloderma).

Clasificare

Nici una din clasificările existente ale tuberculozelor cutanate nu este pe deplin perfectă. Conform clasificării, bazate pe modul de pătrundere al agentului patogen în piele, tuberculozele cutanate sunt divizate în tuberculoze tipice (progresive) și tuberculoze atipice (tuberculide).

Tuberculozele tipice sunt caracterizate prin prezența obligatorie a bacilului Koch în leziunile de tip tuberculos cu necroză cazeoasă. Această prezență este confirmată prin teste bacterioscopice, bacteriologice sau biologice pozitive.

Tuberculidele sunt prezentate de erupții tuberculoide fără necroză cazeoasă și cu absența bacilului Koch, demonstrată prin tehnicile de laborator nominalizate mai sus. De menționat, că intradermoreacția (IDR) la tuberculină în tuberculide este intens pozitivă, condiții care au sugerat, că aceste leziuni sunt nu altceva decât un răspuns imuno-alergic cutanat la prezența infecției bacilare în alte organe.

Recent a fost propusă clasificarea tuberculozelor cutanate în dependență de încărcătura bacilară în leziuni, care le divide în forme multibacilare și paucibacilare.

Din formele multibacilare fac parte: șancrul tuberculos, scrofuloderma, ulcerul tuberculos orificial, tuberculoza miliară acută.

Din formele paucibacilare fac parte atât formele de lupus vulgar și tuberculoză verucoasă, în care depistarea agentului este dificilă, cât și tuberculidele cu bacili absenți (lichenul scrofulos, tuberculoza papulo-necrotică, eritemul indurat Bazin).

Formele clinice

Șancrul tuberculos

Șancrul tuberculos (complexul primar tuberculos cutanat) este o formă de tuberculoză cutanată progresivă primară, multibacilară, care apare după inocularea *M.tuberculosis* în pielea indivizilor îndemni (neimunizați) de infecție bacilară. Este considerată ca o formă rară de tuberculoză cutanată, fiind subestimată în unele țări.

Epidemiologie

Afecțiunea se întâlnește mai frecvent la copiii sub 5 ani, când agentul patogen pătrunde în locul leziunilor minore cutanate sau cutaneo-mucoase prin sărut de la adulții bolnavi de tuberculoză, în urma ritualului de circumcizie, fixării cerceilor, altor intervenții chirurgicale, respirației artificiale gură-la-gură, etc. În cazuri mai rare se întâlnește și la adulți, după aplicarea tatuajului sau pirsingului, folosirii seringilor nesterile, etc.

Clinic

Șancrul tuberculos apare peste 2-4 săptămâni după inocularea agentului bacilar în piele cu localizarea predilectă pe față, mâini și membrele inferioare. Debutează ca o pustulă sau papulă de culoare roșie-maronie, care mai întâi se erodează și apoi capătă aspectul unei ulcerări. Aceasta din urmă fiind nedureroasă, este de formă ovală sau rotundă, cu diametrul de 0,5-1cm, cu baza granulară sau hemoragică, cu marginile neregulate și decolate, înconjurată de piele intactă sau de culoare albăstruie. Treptat, ulcerarea se acoperă cu o crustă brună, aderentă. Peste 3-4 săptămâni după instalarea ulcerării, apare adenopatia satelit, care are caracter inflamator, cu posibilitatea abcedării și deschiderii la suprafața pielii, putând fi însoțită și de febră.

Examenul histopatologic

Inițial este prezintă o inflamație nespecifică însoțită de un infiltrat inflamator neutrofilic, necroză și ulcerare, care mai târziu se manifestă prin dominarea monocitelor și limfocitelor. După 3-6 săptămâni se constituie un infiltrat tuberculoid format din celule epitelioid, inclusiv și celule Pirogov-Langhans, cu vaste zone de necroză, care treptat este substituit cu proliferare fibroblastică și sechele. Cantitatea micobacteriilor în focar scade până la dispariție completă odată cu prevalarea celulelor epitelioid.

Diagnostic diferențial: șancrul sifilitic, tularemia, actinomicoza, etc.

Complicații și prognostic: reacția cutanată la locul inoculării împreună cu afectarea ganglionilor limfatici regionali de obicei, regresează spontan în 3-12 luni; leziunile cutanate sunt înlocuite de cicatrici, iar ganglionii limfatici afectați se calcifică; IDR la tuberculină devine pozitivă, în medie după 6 săptămâni; mai rar, șancrul tuberculos poate evolua în lupusul vulgar sau leziuni asemănătoare cu scrofuloderma; ocazional, infecția poate disemina hematogen cu apariția tuberculozei miliare acute.

Scrofuloderma

Definiție: scrofuloderma este o formă de tuberculoză cutanată progresivă, multibacilară care se produce pe urma contaminării pielii cu bacili tuberculoși, pe cale limfatică sau prin continuitate, din focare latente pre-existente în țesuturile învecinate pielii (ganglioni limfatici, articulații, țesut osos, glande lăcrimare, etc.).

Epidemiologie: debutează, de obicei, în vârsta de copilărie, fiind una din cele mai frecvente forme de tuberculoză cutanată întâlnită la copii și adolescenți.

Clinic

Leziunile în scrofulodermă pot fi atât solitare, cât și multiple, cu localizarea de predilecție în regiunea cervico-maxilară și latero-cervicală, mai rar fiind atinse zonele retro-auriculare, axilare, pre-sternale, inghinale. Debutează, în general, lent, cu excepția cazurilor în care hipersensibilitatea crescută la tuberculină produce o evoluție acută, însoțită de febră și reacție periganglionară.

Leziunea primară este o nodozitate cu sediul hipodermal. După câteva săptămâni de la debut leziunea capătă o culoare roșu-violacee, crește în volum, devine proeminentă, imobilă, aderentă la țesuturile înconjurătoare. Inflamația care se produce în leziune este similară unui „*abces rece*”, astfel nodozitatea devine fluctuantă cu ramolirea zonei centrale. Mai târziu survine perforarea nodozității cu formarea unei ulcerații adânci, cu marginile neregulate și decolate, fundul murdar, însoțit de granației moi.

Evoluție: evoluția ulcerațiilor spre vindecare este lentă și îndelungată cu apariția unor cicatrici neregulate, retractate, vicioase, însoțite de aderențe fibroase.

Examen histopatologic: în centrul focarului se evidențiază un infiltrat inflamator nespecific, bogat în granulocite polimorfonucleare neutrofile cu prezența unor ulcere și abcese superficiale cu component histiocitar; în dermul profund și la periferia focarului se observă granuloame tuberculoase tipice cu o marcată necroză cazeoasă în centru și infiltrat pronunțat în jur; *M.tuberculosis* este, de obicei, prezent în număr mare în leziuni, și respectiv izolat ușor din exsudatul supurativ.

Diagnostic diferențial: goma sifilitică, carcinomul spinocelular, actinomicoza, hidradenita supurativă, eritemul îndurat Hutchinson, șancrul sifilitic, șancrul moale, fibromul, lipomul, etc.

Prognostic: în cazul unei imunocompetențe suficiente poate avea o evoluție autolimitată, mai frecvent însă, scrofuloderma are o evoluție lentă în pusee, pe parcursul a mai multor luni și ani de zile.

Ulcerul tuberculos orificial

Definiție: tuberculoza orificială (ulcerul tuberculos) este o formă de tuberculoză cutanată progresivă, multibacilară la nivelul joncțiunii muco-cutanate, care se întâlnește la pacienții cu tuberculoză internă avansată și reactivitate scăzută sau anergie la bacilul Koch.

Epidemiologie: contaminarea pielii și a mucoaselor se realizează în urma autoinoculării *M.tuberculosis* din organele interne cu sputa, urina, masele fecale în locurile traumatizate ale pielii și a mucoaselor, care servesc drept portal pentru pătrunderea infecției; în tuberculoza pulmonară cea mai frecventă zonă de afectare este cavitatea bucală cu localizarea preferențială pe vârful și marginile laterale ale limbii, pe buze și gingii; în tuberculoza intestinală cel mai des este atinsă regiunea perianală, iar în tuberculoza genito-urinară – vulva, glandul și meatul urinar.

Clinic: leziunile inițial se prezintă sub forma unor noduli de culoare roșie-violacee, care treptat se transformă în ulcere mici, foarte dureroase, cu margini moi și festonate; fundul ulcerelor este acoperit cu un depozit sero-purulent de culoare gălbuie, la îndepărtarea căruia se observă granulații miliare, de culoare roșie-gălbuie, denumite granulațiile lui *Trelat*; morfologic, aceste granulații reprezintă niște abcese miliare rezultate din tuberculi cazeificați, pe seama cărora și se produce avansarea ulcerelor cutaneo-mucoase în profunzime și spre periferie; ganglionii limfatici regionali sunt măriți, de consistență dur-elastică, indolori.

Examen histopatologic: se pune prin evidența modificărilor variabile de inflamație nespecifică, cu prezența bacilului Koch.

Diagnostic diferențial: șancrul sifilitic, epiteliomul spinocelular sau bazocelular, piodermita cronică ulceroasă, lupus tuberculos ulceros, etc.

Complicații și prognostic: ulcerările au evoluție lentă, rebelă la tratament, fără tendință spre cicatrizare spontană.

Tuberculoza cutanată miliară acută

Definiție: tuberculoza cutanată miliară acută reprezintă o formă rară de tuberculoză cutanată multibacilară, care evoluează concomitent cu tuberculoza miliară generalizată și este produsă prin diseminarea hematogenă a bacilului Koch din focare extracutanate, mai des cele pulmonare.

Epidemiologie: de obicei, afectează copiii sau persoanele cu imunitatea scăzută semnificativ.

Clinic: erupția se localizează electiv pe față, trunchi, părțile distale ale membrelor; leziunile sunt prezentate de papule mici, acuminat, de consistență dură, culoare roșie, mult asemănătoare cu leziunile din tuberculoza papulo-necrotică, dar cu un component hemoragic mai pronunțat; în centrul leziunilor pot apărea vezicule sau pustule, acoperite de cruste; ulterior apare necroză cu eliminarea unor mase cazeoase de culoare gălbuie și formarea ulceratiilor de dimensiuni mici, care tind spre cicatrizare.

Examen histopatologic: se notează prezența în papule a unui infiltrat bogat în neutrofile și celule limfoide, centrat de necroză cazeoasă și semne hemoragice; în tubercule sunt prezente celule epitelioides cu evidențierea celulelor gigante Pirogov- Langhans.

Diagnostic diferențial: tuberculoza papulo-necrotică, tuberculide lichenoides, sifilide pustuloase acneiforme și varioliforme.

Complicații și prognostic: în majoritatea cazurilor starea generală a bolnavilor este gravă, însoțită de febră, astenie; prognosticul este rezervat; în cazul evoluției benigne apar leziuni tuberculoase similare lupusului vulgar.

Lupusul vulgar

Definiție: lupusul vulgar (lupus Willan) este o formă de tuberculoză cutanată progresivă, paucibacilară, care se întâlnește la persoane cu hipersensibilitate moderată sau înaltă la tuberculină; de obicei, apare în rezultatul diseminării hematogene sau limfatice a agentului patogen în piele din diferite organe interne afectate, mai rar prin continuitate din țesuturile afectate, învecinate pielii; se poate dezvolta secundar din focare pre-existente de tuberculoză verucoasă, scrofulodermă; cazuri rare au fost descrise și după vaccinul BCG.

Epidemiologie: este una din cele mai frecvente forme de tuberculoză cutanată, care afectează preponderent sexul feminin și debutează, de obicei, în vârsta de copilărie.

Clinic: mai frecvent, leziunile în lupus vulgar sunt solitare, și apar pe pielea intactă; în unele cazuri leziunile pot apărea în locul aplicării tatuajelor, în zona post-vaccinală cu BCG, sau pe sechelele rămase după alte forme de tuberculoză cutanată (ex. scrofulodermă); localizarea predilectă a leziunilor este fața (nas, obraji, urechi) și gâtul, mai rar pe membrele superioare, inferioare și trunchi.

Leziunea primară specifică acestei afecțiuni este tuberculul lupic sau lupomul, care este de mărimea unei gămălii de ac sau bob de linte, cu sediul în derm, de culoare roz-gălbuie, consistență moale, nedureros, cu suprafața netedă și lucioasă. În urma confluierii lupomilor și extinderii periferice, focarul capătă aspectul unei plăci. Placă lupică este de formă rotundă sau ovală, cu marginile neregulate și suprafața puțin denivelată.

La diascopie, lupomii devin mai evidenți (prin înlăturarea congestiei perilezionale), și capătă un aspect caracteristic de noduli translucizi, moi, cu diametru de 3-4 mm, de culoare galbenă, asemănătoare cu marmelada de mere (semnul „*jeleului de mere*”). La presiune cu o sondă neascuțită pe lupom, instrumentul se afundă ușor în derm din cauza lizei fibrelor elastice și de collagen, astfel fiind pozitiv semnul Pospelov (de „*prăbușire*” a sondei). La continuarea presiunii poate apărea o hemoragie.

Evoluție: evoluția ulterioară al plăcii lupice este diferită; în unele cazuri lipomii exulcerează cu formarea cicatricelor destul de deformante, care pot produce chiar și mutilări; în alte cazuri, lupomii regresează pe cale „uscată”, fiind înlocuiți de focare de piele atrofiată; în locul cicatricei vechi pot apărea lupomi de recidivă, așa zisă „cicatrice imperfectă”; în dependență de statutul imun și reactivitatea gazdei, pe de o parte, și de virulența și patogenitatea bacilului, pe de altă parte, lupusul tuberculos îmbracă mai multe forme clinice.

Formele clinice al lupusului vulgar

- lupusul tuberculos plan, unde leziunile sunt prezentate de tuberculi aplatizați, cu suprafața netedă sau acoperită de scuame fine; focarele se extind serpiginos cu tendință la vindecare spontană din zona centrală;
- lupusul tuberculos hipertrofic este caracterizat prin prezența unor tuberculi mai mari, boselați, cu suprafața netedă sau hiperkeratotică; la confluarea lupomilor apar formațiuni pseudotumorale, de consistență moale, care au tendință la ulcerare. Se cunosc două forme clinice:
 - lupusul tumidus cu localizare la nivelul piramidei nazale, care are tendință la exulcerare rapidă și transformare ulterioară în lupus ulcerat;
 - lupusul mixomatos (pseudotumoral) cu afectarea preponderentă a lobului urechii, unde focarul are aspectul unui infiltrat cu suprafața mamelonată, care de obicei nu ulcerează.

- lupusul tuberculos vegetant se caracterizează prin infiltrație pronunțată, cu suprafața proeminentă și vegetantă, care rapid conduce la apariția ulcerărilor; este localizat periorifical cu atingerea mucoaselor; în urma distrugerii cartilajelor nazale sau auriculare apar deformații inestetice;
- lupusul tuberculos ulcerat este, de obicei, secundar formelor celorlalte, și se caracterizează prin predominarea leziunilor ulceroase, focarelor de necroză acoperite cu cruste, sechelelor și mutilațiilor importante; în dependență de aspectul leziunilor sunt descrise mai multe forme clinice de lupus tuberculos: ulcero-crustos, ulcero-vegetant, ulcero-serpiginos, terebrant, etc.
- lupusul papulo-nodular (postexantematic) se caracterizează prin apariția unui număr mare de lupomi izolați pe trunchi, deseori pe fundalul unui episod temporar de imunodeficiență (ex. după rujeolă).

Afectarea mucoaselor

În $\frac{3}{4}$ din cazuri lupusul vulgar este asociat cu afectarea mucoaselor. Pot fi afectate mucoasa nazală, mucoasa bucală, faringele, laringele sau conjunctiva ochiului. Atingerea mucoaselor este soldată cu anumite consecințe atât de ordin estetic, cât și cel funcțional. De exemplu: leziunile nazale pot debuta sub formă de noduli fragili cu sângerare frecventă și exulcerație rapidă, care conduc la mutilația piramidei nazale; în cazul afectării laringelui poate apărea stenoza, disfonia, etc.

Examen histopatologic

Este variabil, și se prezintă ca granulom tuberculoid sau ca o infiltrație tuberculoidă. Granulomul tuberculoid este format din îngrămădiri de celule epitelioides cu diferit grad de necroză cazeoasă, înconjurate de mononucleare. Printre celulele epitelioides se evidențiază celulele gigante Pirogov-Langhans. Infiltrația tuberculoidă este prezentată de un infiltrat difuz la nivelul dermului, format din celule mononucleare, printre care se observă granuloame epitelioides de diferite dimensiuni. Uneori, infiltratul avansează în straturile profunde ale dermului și chiar în hipoderm. În cazurile date se notează absența fibrelor elastice și de colagen, distrugerea anexelor cutanate și necroza granuloamelor epitelioides. În unele cazuri, mai ales la exulcerare, în derm prevalează un infiltrat inflamator nespecific și un număr redus de granuloame. Modificările în epiderm sunt secundare procesului dermal și se prezintă sub formă de acantoză, hiperkeratoză, mai rar parakeratoză.

Diagnostic diferențial: lupusul eritematos discoid, rozaceea, sifilisul terțiar (sifilide tuberculoase), actinomicoza, lepra tuberculoidă, psoriazisul, alte forme de tuberculoză cutanată, etc.

Complicații și prognostic: fără tratament evoluția lupusului vulgar este cronică și îndelungată (ani de zile); în unele cazuri leziunile sunt destul de modeste, în altele au evoluție progresivă cu extinderi semnificative; complicația cea mai gravă este malignizarea leziunilor cu transformare în carcinom spinocelular, denumită lupus-carcinom.

Tuberculoza verucoasă (vegetantă)

Definiție: tuberculoza verucoasă (veruca anatomică) este considerată ca un model de infecție bacilară a pielii, fiind prima formă de tuberculoză cutanată descrisă și raportată.

Patogenie: este o formă paucibacilară de tuberculoză cutanată și apare în urma inoculării cu *M.tuberculosis* la pacienții cu imunitate pre-existentă; în 80-95% cazuri IDR la tuberculină este pozitivă; actualmente, mai des este observată la medici veterinari, măcelari, tăbăcari (inoculare de la animale), mai rar la medici, asistente medicale, anatomiști (inoculare de la bolnavi sau cadavre).

Clinic

Leziunile cutanate sunt localizate mai frecvent pe partea dorsală a mâinilor și degetelor; mult mai rar pe laba piciorului, glezne și alte zone. Procesul patologic cutanat începe cu o papulă mică sau papulo-pustulă care se transformă într-un nodul de consistență fermă, culoare roșu-cianotică, cu suprafața rugoasă, înconjurat de un inel inflamator. Extinderea treptată a leziunii conduce la conturarea unui placard hiperkeratozic bine delimitat cu aspect verucoid. În unele cazuri se observă „înmuierea” zonei centrale cu prezența fluctuației și eliminarea, la presiune, al maselor supurative și keratozice. Vindecarea începe de la centru, cu aplatizarea concrescenților verucoide și substituirea lor cu cicatrici atrofice de culoare maronie. La unii pacienți, concomitent cu regresivitatea centrală a procesului se observă extinderea periferică serpiginoasă, care, de obicei, capătă forme destul de bizare. Astfel, un focar de tuberculoză vegetantă, bine instalat, are trei zone: periferică cu un halou roșu-vioaceu, mediană cu formațiuni verucoide și cea centrală prezentată de atrofie.

Examen histopatologic: în zona centrală epidermală este prezentă hiperkeratoza, acantoza și papilomatoza, în dermul superficial este un infiltrat

inflamator format din polimorfonucleare și limfocite; în dermul mediu sunt prezente granuloame tuberculoide cu necroză moderată.

Diagnostic diferențial: verucile vulgare, lichenul plan verucos, piodermita vegetantă, iodidele și bromidele vegetante, carcinomul spinocelular dezvoltat pe o keratoză actinică, lupusul tuberculos vegetant.

Prognostic: boala este considerată ca una din formele cel mai benigne ale tuberculozei cutanate, fără alterarea stării generale, cu evoluție lentă și relativ ușor curabilă; peste câțiva ani procesul poate regresa spontan.

Lichen scrofulosorum

Definiție: lichenul scrofulosorum (tuberculidele lichenoide) este o variantă de tuberculide, cu evoluție benignă, actualmente întâlnită rar; în mod normal, reacția la tuberculină este pozitivă, cu excepția pacienților infectați de HIV.

Epidemiologie: necâtând la faptul, că poate apărea în orice vârstă, mai des se întâlnește la copii și adolescenți.

Patogenie: mai frecvent, puseul eruptiv se produce după o boală infecțioasă acută precum rujeola, gripa sau scarlatina, la pacienți cu tuberculoză ganglionară, osteo-articulară, pulmonară inactivă și excepțional activă; au fost raportate cazuri apărute după vaccinarea cu BCG, iar la persoane cu reactivitate înaltă – chiar și după reacția Mantoux.

Clinic: leziunile cutanate sunt multiple, grupate, cu localizarea simetrică pe torace, abdomen, regiunea sacrală; leziunile sunt prezentate de papule perifoliculare, miliare, de culoare roză-gălbuie sau roșie-brună, centrate de o mică pustulă, scuamă sau crustă; senzațiile subiective, de regulă, lipsesc; la regresivune lasă depigmentație neînsemnată, mai rar cicatrici punctiforme.

Examen histopatologic: în dermul superficial, perifolicular se evidențiază granuloame tuberculoide, fără cazeificare, în care predomină celulele epitelioides și limfocite cu prezența ocazională a celulelor gigante Pirogov-Langhans.

Diagnostic diferențial: eczematidele foliculare, forma acuminată de lichen plan, keratoza foliculară, etc.

Prognostic: leziunile persistă câteva luni, după care regresează spontan, recidivele fiind posibile.

Tuberculidele papulo-necrotice

Definiție: tuberculidele papulo-necrotice reprezintă o reacție imuno-aler-

gică cutanată la produși micobacterieni, care sunt prezenți în circulația sanguină ca rezultat al diseminării din focare bacilare pre-existente.

Patogenie: depistarea ocazională a agentului patogen în leziuni, a făcut ca unii autori să considere această formă ca o variantă de tuberculoză tipică paucibacilară; deoarece doar tehnicile mai sofisticate pun în evidență atribuția bacilului Koch în declanșarea erupțiilor – rămâne a fi o variantă de tuberculidă; în favoarea originii bacilare a leziunilor respective vine și eficacitatea rapidă a tratamentului antituberculos, au fost descrise cazuri apărute după vaccinarea cu BCG; testele la tuberculină sunt pozitive în mod normal, ce demonstrează o reactivitate bună a gazdei la infecția bacilară.

Epidemiologie: mai des se întâlnește la copii și adolescenți cu dereglări circulatorii periferice (acrocianoză, extremități reci).

Clinic

Leziunile cutanate sunt prezentate de papule multiple simetrice, de culoare roșie-brună, dimensiuni mici, formă conică, consistență fermă. Ulterior, în centrul nodulilor se produce supurație și necroză, care dă naștere unor cruste galben-cenușii, aderente, care acoperă ulcerările crateriforme. Regresiunea leziunilor survine în 4-12 săptămâni, cu lăsarea unor cicatrici varioliforme (ușor deprimare în centru și hiperpigmentate la periferie). Procesul evoluează în puseuri, fiind prezente leziuni în diferite stadii de dezvoltare, care dau un aspect polimorf. În dependență de localizarea erupțiilor sunt deosebite câteva forme clinice:

- *acnitis* – forma pustuloasă cu localizare electivă pe față, care apare preponderent în vârsta de adolescență, fiind asemănătoare cu acnee vulgară;
- *foliclis* – forma mai profundă cu prezența leziunilor foliculare localizate pe părțile de extensie ale membrele superioare, inferioare și fese;
- *acne cachecticorum* – o formă avansată, care apare la persoane cu imunodeficiență și respectiv IDR la tuberculină negativă.

Examen histopatologic: evidențiază în centrul leziunilor, o zonă de necroză epidermo-dermală, care este înconjurată de un infiltrat cu inflamație nespecifică, dar și cu prezența granuloamelor tuberculoide însoțite de necroză cazeoasă; se notează tumefierea endoteliului vascular, chiar până la obliterarea trombozantă a lumenului.

Diagnostic diferențial: acneea vulgară, vasculitele alergice leucitoclastice, sifilidele pustuloase acneiforme și varioliforme, prurigo-ul nodular, etc.

Prognostic: procesul evoluează în pusee cu recăderi sezoniere, mai ales toamna și primăvara; în unele cazuri regresivitatea leziunilor este rapidă, în altele – leziunile ulceroase pot persista luni de zile.

Eritemul indurat Bazin

Definiție: eritemul indurat Bazin este considerat ca o varietate a eritemului nodos de origine bacilară.

Patogenie

Deși în focarele cutanate foarte rar se depistează agentul patogen, identificarea ADN-ului de *M.tuberculosis* prin tehnicile PCR în majoritatea cazurilor, a permis catalogarea eritemului indurat Bazin ca o formă de tuberculoză cutanată atipică (tuberculidă). Prezența focarelor extracutanate bacilare active sau în antecedente, intradermoreacția la tuberculină intens pozitivă, eficacitatea tratamentului antibacilar la pacienții cu eritem indurat, la fel vine în sprijinul faptului că leziunile date sunt în corelație directă cu infecția dată de *M.tuberculosis*. Din factorii favorizanți în apariția afecțiunii fac parte frigul, ortostatismul prelungit și tulburările circulatorii.

Epidemiologie: mai frecvent se întâlnește la sexul feminin (80-90%), în perioada de adolescență sau de menopauză.

Clinic: leziunile cutanate apar predilect pe partea laterală și posterioară a gambelor, mai rar pot afecta și alte zone (membrele superioare, trunchiul, fesele, coapsele); apar nodozități hipodermice puțin dureroase, indurate, plate, fără limite bine conturate cu diametrul 1-5 cm, de culoare galben-cianotică sau violacee.

Evoluție: de obicei, evoluția este lentă (4-6 săptămâni) și se finalizează cu formarea unei atrofii cicatriceale, puțin deprimată; în cazuri mai rare, leziunile exulcereză și formează ulcere adânci cu marginile decolate și neregulate, care treptat se restituie cu cicatrici hiperpigmentate (eritem ulceros Hutchinson).

Examen histopatologic: evidențiază paniculita lobulară, cu necroză și atrofie a adipocitelor, precum și prezența unui infiltrat granulomatos cu atingeri vasculare și focare de necroză cazeoasă.

Diagnostic diferențial: eritemul nodos, goma sifilitică, etc.

Pronostic: fără tratament procesul poate evolua luni-ani.

Diagnosticul tuberculozei cutanate: confirmarea diagnosticului de tuberculoză cutanată prevede două seturi de criterii – majore și minore.

Criteriile majore sau de certitudine:

- examenul bacterioscopic, care evidențiază prezența bacilului Koch în focarele cutanate; există mai multe metode de colorație, cea mai utilizată fiind metoda după Ziehl-Nielsen, unde se vizualizează bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR) aranjați în lanț;
- examenul bacteriologic care permite cultivarea agentului patogen pe medii de cultură speciale (Löwenstein-Jensen, Agar-Middlebrook); astfel, pe mediul Löwenstein-Jensen după cultivare de 2-4 săptămâni la temperatura de 37°C apar colonii rugoase, uscate și neregulate având un aspect de „miez de pâine”;
- proba biologică cu inocularea materialului patologic în coapsa unui cobai; în cazul prezenței agentului patogen în materialul examinat, apare o leziune similară șancrului de inoculare, adenopatie satelită, generalizare și exitus în interval de 1,5-8 luni (infecție tip „*Villemin*”); la fel se poate vizualiza fenomenul Koch, când după provocarea primoinfecției bacilare la un cobai, peste 4-5 săptămâni se face o nouă inoculare subcutanată în cealaltă coapsă, cu apariția peste 2 zile a unei reacții hiperergice cu formarea a unui nodul urmat de necroză cu eliminarea întregului conținut cazeos și cicatrizare;
- PCR (reacția de polimerizare în lanț) pentru detectarea rapidă a complexului *Mycobacterium tuberculosis* ADN în diverse produse patologice cutanate;
- QFT-G (QuantiFERON®-TB Gold test) – test bazat pe cuantificarea INF- γ eliberat de limfocitele sensibilizate la două proteine specifice strict pentru tulpina patogenă de *M.tuberculosis* (ESAT-6 și CFP-10) și absente în alte tulpine de micobacterii (*b.Calmette-Guerrin*, *T.bovis*, etc).

Criteriile minore sau relative:

- examenul histopatologic–mai semnificativ în formele multibacilare cu identificarea granulomului tuberculos;
- examenul radiologic pentru depistarea unor focare extracutanate de tuberculoză;
- tratamentul de probă.
- testele la tuberculină (proba Pirquet – prin scarificare; proba Mantoux – intracutanată; proba Moro – epicutanată; proba Koch – subcutanată); singurul test acceptat în scop diagnostic și epidemiologic dintre cele menționate este IDR Mantoux; testul este cantitativ

și constă în injectarea intradermică a unei cantități standard de tuberculină, care produce la locul injecției, în cazul în care organismul este infectat cu *M.tuberculosis*, o reacție inflamatorie, martor al hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică.

Tratamentul tuberculozei cutanate este bazat pe aceleași principii ca și în celelalte forme de tuberculoză. De obicei se folosește polichimioterapia în combinații și scheme variate, care se stabilește în funcție de sensibilitatea bacilului Koch, forma clinică a tuberculozei cutanate, vârsta pacienților, toleranța la medicamente, etc.

În *tratamentul general* sunt utilizate:

- Isoniazida (H) are cea mai puternică penetrație la nivelul pielii, se indică 10 mg/kg.corp/zi, 8-12 luni, precum și ftivazida, tubazida, etc.
- Rifampicina (R), 10 mg/kg.corp/zi; se poate administra în cură continuă (zilnic) sau intermitentă (2 ori pe săptămână) – câte 900 mg/zi sau 1000 mg/zi săptămânal.
- Piraminazida (P), 1,5-2,0 grame în zi, în caz de toleranță bună până la 2,5 g/zi.
- Streptomycină (S), în doza de 1 mg/zi, are efecte favorabile asemănătoare cu izoniazida, dar dozele mai mari au efecte ototoxice.
- Etambutolul (E), 15-20 mg/kg.corp/zi, asociindu-se cu alte preparate antibacilare; durata curei la fel ca la izoniazidă.

În formele inflamatorii și sclero-infiltrative se folosește corticoterapia generală în doze medii și scurte, antiinflamatoare nesteroidiene; la fel se indică tratamentul imunostimulator și vitaminoterapia.

Tratamentul topic: are o importanță mai mică, fiind totuși aplicat în unele forme de tuberculoză verucoasă sau lupus vulgar – dermatol 10%, saluzidă solubilă 5%, drenarea focarelor supurative, etc.; o importanță mare are dietă hiposalină, bogată în proteine și vitamine, tratamentul balneo-saatorial, mai ales helioterapia.

Profilaxia tuberculozei cutanate: profilaxia formelor cutanate de tuberculoză prevede aceleași măsuri ca și în alte forme extracutanate, și anume:

- profilaxia socială – ameliorarea condițiilor mediului extern; majorarea bunăstării materiale a populației; fortificarea sănătății populației; ameliorarea condițiilor de alimentare și de trai; practicarea exercițiilor fizice și sportului de către populație; realizarea măsurilor de combatere a alcoolismului, narcomaniei, tabagismului și altor vicii;

- profilaxia sanitară – prevenirea infectării cu *M.tuberculosis* a persoanelor sănătoase; depistarea precoce a bolnavilor, izolarea pacienților cu forme contagioase; spitalizarea și tratarea atât a tuberculozei cutanate, cât și efectuarea investigațiilor complementare, care pot permite descoperirea unor eventuale focare viscerale; supravegherea reconvalescențelor; realizarea măsurilor sanitare antiepidemice și curative în focarele de infecție bacilară;
- profilaxia specifică – vaccinarea și revaccinarea prin tulpină atenuată BCG și chimioprofilaxia.

Lepra

Definiție: lepra este o maladie cronică, infecțioasă cauzată de *Mycobacterium leprae*, care afectează pielea, nervii periferici și alte organe, prin implicarea sistemului reticulo-endotelial și formarea granuloamelor infecțioase.

Istoric

Primele surse istorice care descriu semnele clinice ale leprei pot fi datate cu anii 600 î.Hr. în India și cu 200 î.Hr. în China și Japonia, deoarece manifestările descrise în Vechiul Testament, sunt mai mult evocatoare pentru alte dermatoze ca psoriazisul, vitiligo-ul, lupusul eritematos, tuberculoza cutanată și mai puțin pentru lepră. În clasificarea dată de Hippocrates și școala sa (ca.460-370 î.Hr.) erupțiile uscate și descumative au fost unificate într-un grup comun de dermatoze, care a inclus atât psoriazisul, cât și lepra. Mai târziu, în scrierile și tratatele lui Plutarh, Galen, Celsus, dar mai ales în „Canonul de medicină” a lui Avicenna (980-1037) au fost descrise amănunțit manifestările evolutive și clinice ale leprei. Oricum pe parcursul secolelor, lepra a fost confundată cu multe alte patologii, fiind numită de unii *autori „the great imitator”*, datorită manifestărilor sale clinice variate. Chiar în 1809, Robert Willan a mai folosit termenul de „lepră”, când a dat o descriere mai precisă a psoriazisului și l-a divizat în două forme separate: *leprosa graecorum* și *psora leprosa*. Și numai în 1847 norvegienii Deniesen și Boech au redat descrierea contemporană a leprei și au separat-o de alte maladii asemănătoare. Punctul decisiv în discuții a fost pus, când un alt norvegian G.H. Armauer Hansen în 1873 a anunțat despre depistarea unui agent în țesuturile bolnavilor, iar A.Neisser în 1880 după colorația reușită a materialului patologic a declarat despre identificarea agentului cauzal al leprei.

Epidemiologie

După datele OMS, la începutul anilor 80, pe glob erau înregistrate aproximativ 14 milioane cazuri de lepră. Având în vedere eficacitatea tratamentului combinat, s-a decis scoaterea de la evidență a pacienților tratați timp de 6-24 luni (în dependență de formă). Astfel, pe parcursul anilor 90, numărul bolnavilor a scăzut considerabil, de la 12-14 până la 1,8 milioane. Începutul secolului XXI s-a soldat în continuare cu o dinamică pozitivă de reducere a numărului de cazuri noi înregistrate de lepră. De exemplu, dacă în 2002 au fost înregistrate 764 mii de cazuri, atunci în 2007 cifra a atins doar 225 mii, iar în 2009 chiar 213 mii de cazuri. În pofida acestor date îmbucurătoare, incidența leprei în unele țări în curs de dezvoltare din Asia, America de Sud și Africa de Est, rămâne a fi destul de mare, căpătând chiar aspectul unei probleme naționale. De exemplu, numai în India, Birma și Nepal, luate împreună au fost înregistrate 70% din toate cazurile de pe glob. Oricum, OMS actualmente a nominalizat peste 90 de țări cu zone endemice de lepră, printre care, în ciuda unor circumstanțe, sunt și state cu nivel de dezvoltare social și economic înalt. În Republica Moldova nu sunt înregistrate cazuri de lepră, pe când în țările vecine există astfel de bolnavi. De exemplu, în România în leprozeria de la Tichilești mai sunt internați aproximativ 20 de bolnavi cu sechele de lepra. În Ucraina, la fel mai funcționează o leprozerie cu 22 de bolnavi, care apropo este situată la hotarul cu Republica Moldova, lângă localitățile Limanskoe și Cuciurgani. În Rusia, pe parcursul anului 2007 au fost înregistrați 700 bolnavi de lepră.

În majoritatea cazurilor, sursa de infecție este omul bolnav. La fel, nu se exclude contaminarea de la unele animale sălbatice (primate mici sau armadillo), care în condiții naturale pot fi purtători de această infecție. Ca regulă, contaminarea se face prin contact direct și mult mai rar, prin cel indirect. Agentul patogen se concentrează timpuriu pe mucoasa nazală a bolnavilor în cantități mari, mai ales în forme multibacilare de lepră, de unde este eliminat și răspândit aerogen. La fel baciliile sunt prezente în saliva, secrețiile plăcilor deschise, laptele, sperma, secreția vaginală, sângele și urina bolnavilor. Portalul de pătrundere a infecției la receptori este mucoasa nazală, alte mucoase și epidermul dezintegrat. Probabilitatea infectării crește în raport cu durata contactului și forma de lepră la sursa de infectare. Pe prim plan se înregistrează modul de transmitere familial, unde riscul de transmitere a bolii este de 8 ori mai mare. Mai receptivi sunt copiii și persoanele cu deficiență imună, astfel fiind înregistrate două picuri de incidență maximă în grupele vârstnice de 10-15 și 30 -60 ani. La maturi

se notează prevalența dublă a bărbaților, pe când la copii raportul între sexe este aproximativ același. Perioada de incubație este, în medie, 4-10 ani, fiind înregistrată atât o perioadă mai scurtă (6 luni), cât și o perioadă mai îndelungată (20-30 ani).

Etiopatogenie

Bacilul Hansen sau *M.leprae*, la fel ca agentul patogen al tuberculozei, face parte din familia *Mycobacteriaceae*, genul *Mycobacteria*. Are lungimea de 1-7 mcm, diametrul 0,2-0,5 mcm și forma de bastonașe cu marginile alungite. Este un bacil acido-alcoolo-rezistent, care se colorează în roșu intens după metoda Ziehl-Nielsen. Sub acțiunea medicației antileproase el își pierde acido-alcoolo-rezistența și devine cromofob, constituind cauza recidivelor bolii, în absența unui tratament suficient de prelungit. Are o structură antigenică complexă, cu un genom de 3.27 megabaze, care codifică 1600 de gene, dintre care 1439 sunt comune cu *M.tuberculosis*, fapt ce produce o reactivitate încrucișată între aceste două micobacterii. Este un agent gram-pozitiv, imobil cu un ciclu de replicare foarte lent (12 zile), care nu crește pe medii de cultură. Rezistența la mediul ambiant este puțin studiată, însă se știe că poate supraviețui până la 9 zile în secretul nazal și 10-12 ani în leproamele păstrate în glicerină de 40% la temperatura de cameră.

Bacilul Hansen este un parazit strict intracelular și se multiplică doar în citoplasma celulei gazde, cu respectarea nucleului. Bacteriile sunt înconjurate de o capsulă densă, lipidă, nu produc exotoxine și induc o reacție inflamatoare slabă. După pătrunderea în organism, se produce o diseminare al agentului patogen prin sistemul limfatic și sanguin, fără modificări clinice sau morfologice la locul de primo-inoculare. Celulele țintă sunt macrofagii, sistemul reticulo-endotelial și celulele *Schwann* din nervii periferici. În fazele tardive de dezvoltare a procesului patologic, agentul infecțios afectează, un spectru mult mai vast de țesuturi și organe. *Mycobacterium leprae* se dezvoltă mai bine la temperatura de 35°C, fapt ce conduce la afectarea preponderentă a țesuturilor și organelor mai reci (nasul, pavilionul urechii, testiculele, părțile distale ale membrelor, nervii periferici în apropierea pielii).

În cazul imunocompetenței bune al gazdei, agentul microbial sau se distruge, sau produce o evoluție latentă al infecției, sau, în cel mai rău caz, forme tuberculoide de lepră. Dacă imunocompetența gazdei este redusă, atunci se dezvoltă forme lepromatoase de lepră, iar în caz de imunitate

nestabilă se dezvoltă lepra nediferențiată, care în pofida diferitor circumstanțe poate evolua spre una din formele polare. Reactivitatea sau rezistența la agentul leprei depinde atât de factorii de mediu, cât și de predispunerea genetică. Se consideră că locusul genei responsabile de dezvoltarea bolii se află pe cromozomul 6, fiind în corelație directă cu unele gene ale sistemului major de histocompatibilitate. Astfel, dezvoltarea formelor tuberculoide este mai frecventă la indivizii cu genele HLA-DR2 și HLA-DR3, iar asocierea cu gena HLA-DQ1 se întâlnește mai des la bolnavii cu forme lepromatoase.

În dependență de gradul răspunsului imun, în special celui mediat celular (estimat prin testul la lepromină), depinde atât evoluția, cât și prognosticul leprei. În cazul formelor multibacilare de lepră se realizează un răspuns imun mediat preponderent de limfocitele Th2, care generează un profil citokinic antiinflamator (IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13). Aceste citokine inhibă activitatea macrofagelor, responsabile de eliminarea agentului patogen din organism, și ridică concentrația serică de imunoglobuline, care, cu regret, nu au valoare semnificativă în distrugerea bacilului Hansen. În cazul formelor paucibacilare de lepra, unde se depistează un număr mic de bacterii în focare, răspunsul imun în mare măsură este generat de limfocitele Th1 CD4⁺. Acest răspuns limfocitar este generat prin intermediul citokinelor proinflamatoare IL-2, IFN- γ și TNF- β , cu expresia unei proteine antimicrobiene numită granulozina, și stimularea activității macrofagelor. Pe lângă faptul că, macrofagii sunt stimulați de limfocitele Th1, ele mai au un ciclu de stimulare autocrin, prin eliberarea citokinelor IL-1, TNF- α și IL-12.

Actualmente se discută și despre unele defecte în imunitatea înăscută care, în formele multibacilare de lepră, blochează expresia receptorilor TLRs (*Toll-like-receptors*), în special TLR1 și TLR2, și respectiv, reduce la minim prezența în focare a celulelor prezentatoare de antigen CD1b⁺, limfocitelor Th1 și macrofagelor.

Clasificare

Conform clasificării date de leprologii englezi D.S.Ridley și W.Jopling (1962), lepra se împarte în două forme polare stabile: tuberculoidă (TT) și lepromatoasă (LL), și una dimorfă (borderline), care este instabilă. Lepra borderline, se împarte la rândul său în lepra borderline-borderline (BB), borderline tuberculoidă (BT) și borderline lepromatoasă (BL). Astfel, lepra borderline-borderline (BB) este o formă de frontieră între cele polare,

iar formele BT și BL sunt intermediare între lepra BB și formele polare de lepră.

În clasificatorul ICD-10 dat de OMS, pe lângă formele de lepră nominalizate anterior, mai este adăugată și forma indeterminată (I). În dependență de încărcătura bacilară și numărul leziunilor, lepra se mai împarte în forme multibacilare (LL, BL și BB) și forme paucibacilare (BT și TT).

Lepra lepromatoasă (LL)

Clinic: lepra lepromatoasă (LL) este cea mai gravă și mai contagioasă formă de lepră; datorită imunității celulare scăzute, proba la lepromină (reacția Mitsuda) este negativă și în toate leziunile se depistează o cantitate mare de agenți patogeni; potrivit unor studii, 1cm³ de țesut afectat de lepră lepromatoasă conține aproximativ un bilion de bacili.

Leziunile cutanate

Apar inițial sub formă de macule eritematoase și hipopigmentate de dimensiuni mici și fără limite bine conturate. Leziunile sunt aranjate simetric cu localizare electivă pe față, urechi, frunte și părțile extensoare ale membrelor. Treptat erupția devine mai infiltrată, de o culoare galben-maronie, aspect uleios și un luciu caracteristic, grație hiperfuncției glandelor sebacee. La fel, se notează hipofuncția progresivă a glandelor sudoripare și căderea părului la nivelul arcadelor supraorbitale și alte zone faciale cu respectarea scalpului. Ulterior pe zonele infiltrate apar elemente sub formă de tubercule și nodozități indolore, de consistență dur-elastică cu diametrul de la 1-2 mm până la 2-3 cm – numite leproame.

Astfel, se realizează un aspect caracteristic de “*facies leonin*”, cu fruntea îngroșată mult, cu pliuri profunde, cu zona sprâncenelor proeminentă și fără păr, cu nasul și buzele monstroase sau cu urechile lățite. Treptat leproamele se rămolesc și formează ulcerații cu fundul murdar și marginile neregulate, care au tendință lentă spre cicatrizare.

Leziunile mucoaselor se manifestă prin: coriză, rinită atrofică, ulcerații și perforații nazale, infundarea nasului, infiltrate cu ulcerații și distrugerii la nivelul mucoasei bucale, faringelui, laringelui și tractului digestiv superior.

Leziunile oculare, care sunt destul de frecvente și pot duce la orbire, se prezintă sub formă de cheratite, iridociclite, episclerite, conjunctivite, blefarite, etc.

Atingerile nervoase se manifestă prin tulburări de sensibilitate dure-roasă și termică; hipertrofia nervului cubital și altor nervi periferici;

nevralgii intense, dar mai ales tulburări trofice sub formă de ulcerații, mal perforant, mutilații.

Manifestările viscerale sunt prezentate de slăbire progresivă, febră, adenopatii, orho-epididimită, splenomegalie, hepatomegalie, leziuni endocrine, renale, pulmonare, digestive, etc. Sistemul osos la fel este grav afectat și se manifestă prin osteoporoză difuză, osteoartrite, osteoliză, etc.

Lepra tuberculoidă (TT)

Lepra tuberculoidă (TT) este cea mai benignă formă de lepră, care este însoțită de un răspuns imun mediat celular suficient și reacția Mitsuda intens pozitivă. Evidențierea bacililor în leziuni este dificilă, fapt ce dovedește că este o formă puțin contagioasă. Din manifestările clinice predomină atingerile nervilor periferici și ai pielii, viscerale fiind implicate mult mai tardiv și mai rar.

Leziunile cutanate, care sunt, de regulă, unice și dispuse asimetric, se prezintă sub formă de macule și plăci cu marginile ușor ridicate și bine conturate, de culoare discret eritematoasă sau hipopigmentată. Ele au o tendință la extensie excentrică centrifugă, căpătând aspect inelar sau figurat, cu o zonă centrală de vindecare prin atrofie sau hipopigmentare, înconjurată de un chenar eritematos activ. În focare se observă căderea firelor de păr, este dereglată funcția glandelor sudoripare și sebacee.

Atingerile nervilor periferici apar destul de precoce și pot chiar preceda leziunile cutanate. Se manifestă prin scăderea sensibilității dolore, termice și tactile, atât în focarele cutanate, cât și în zonele cutanate învecinate (cu excepția sensibilității tactile). Nervii periferici, în apropierea leziunilor cutanate, sunt îngroșați, bine palpabili și dureroși. Ulterior, afectarea nervilor duce la atrofie musculară, contracturi ale mâinilor și picioarelor, ulcere neurotrofice plantare și mutilații falangiene. Afectarea nervului facial poate duce la lagoftalm, cheratită și ulcerarea corneei cu orbire.

Lepra borderline (BB)

Lepra borderline (BB) este o formă instabilă, care în dependență de mai multe circumstanțe (terenul imun al gazdei, aplicarea unui tratament anterior, etc.) poate evolua atât spre LL, cât și spre TT. Erupțiile cutanate sunt polimorfe, variabile la număr, fapt ce depinde de evoluția ulterioară spre tipul de formă polară de lepră. Leziunile sunt prezentate de macule și plăci inelare cu marginile slab conturate și cu centrul deprimat. Atingerile nervoase, ca și leziunile cutanate, sunt variabile în dependență de evoluție, dar mai des se notează o diminuare moderată al sensibilității.

Examenul paraclinic și confirmarea diagnosticului

- Examenul bacterioscopic al materialului luat de pe mucoasa nazală prin raclaj, din erupțiile cutanate prin incizie, sau din ganglionii limfatici, cu colorația după Ziehl-Nielsen, care permite vizualizarea bacilului Hansen; în dependență de cantitatea bacililor evidențiați se stabilește indexul bacteriologic (IB), care poate varia între 0 (nici-un bacil/100 câmpuri) și 6 (peste 1000 bacili/câmp).
- Examenul histopatologic:
 - LL – este relevant, cu evidențierea unui infiltrat dermic, localizat predominant în jurul vaselor și nervilor, constituit din histiocite spumoase, ce conțin în citoplasmă bacili Hansen (celule Virchow).
 - TT – se denotă granuloame tuberculoide dispuse în ciorchine în jurul structurilor neurovasculare, compuse din celule epitelioides și uneori celule gigante *Pirogov-Langhans*, înconjurate de limfocite.
- PCR (reacția de amplificare genică în lanț), permite identificarea urmelor de AND microbial; este de o importanță mai mare în formele paucibacilare de lepră, atunci când depistarea agentului patogen prin examenul microscopic prezintă dificultăți.
- Teste serologice pentru identificarea anticorpilor antileproși, unde ca antigen servesc glicolipidul I fenolic (PGL-1) și analogii săi semi-sintetici; sunt mai relevante pentru formele multibacilare de lepră, deoarece, nivelul anticorpilor plasmatici crește direct proporțional cu cantitatea de bacili, care au invadat organismul uman; sensibilitatea acestor teste este de peste 95%.
- Proba biologică – prevede inocularea materialului examinat la mamiferele tatu, temperatura corpului al cărora de 30-35°C este optimală pentru dezvoltarea bacilului Hansen în ficat, splină și ganglionii limfatici.
- Testul la lepromină (nu are importanță diagnostică), este un test destinat să aprecieze rezistența antileproasă a organismului, să diferențieze formele clinice de lepră și are o valoare prognostică pentru tratament; se efectuează prin injectarea intradermală a 0,1 ml. de lepromină; în cazul testului pozitiv, peste 48 ore apare un eritem sau o papulă (reacția Fernandes), iar peste 2-4 săptămâni apare un tubercul cu necroză (reacția Mitsuda); testul pozitiv evidențiază o reactivitate antileproasă bună cu probabilitatea minimă de contami-

oare și o evoluție mai benignă de lepră în caz de îmbolnăvire; testul negativ prevede o vulnerabilitate maximală pentru contaminare și un prognostic evolutiv nefavorabil al bolii.

- Probe funcționale (farmacodinamice), care permit identificarea atingerilor la nivelul sistemului nervos periferic:
 - proba cu histamină, pentru evaluarea funcției sistemului nervos periferic; pe zona cutanată afectată și pe o porțiune de piele intactă (martor) se aplică câte o picătură de soluție de histamină 1:1000 cu scarificare ulterioară; în mod normal, timp de 2-5 minute se instalează toate fazele reacției Lewis, secundare unui reflex de axon (eritem de câteva centimetri, centrat de o urtică sau papulă); în cazul erupției leproase, unde este afectată și inervația periferică, reacția Lewis este scăzută sau chiar absentă;
 - proba cu pilocarpină, pentru evaluarea funcției glandelor sudoripare; pe zona cutanată afectată și pe o porțiune de piele intactă (martor) se aplică tinctură de iod 5%, se lasă să se usuce, apoi se injectează intradermal 0,2 ml de soluție de pilocarpină 1:1000 cu aplicarea ulterioară de pudră de amidon; în mod normal amidonul se colorează în albastru grație transpirației produse de pilocarpină; în focarele cutanate leproase amidonul se schimbă la culoare în mozaic, sau nu se decolorează.

Tratamentul

Din 1993, pentru optimizarea tratamentului antileproso, OMS recomandă scheme de polichimioterapie, care includ preparate de prima linie (rifampicina, dapsona și clofazimina). În caz de intoleranță sau contraindicații, unele preparate de prima linie pot fi înlocuite cu ofloxacină, minociclină, monociclină, claritromicină, etionamidă și protionamidă. Durata tratamentului și schemele variază în dependență de forma de lepră și vârsta bolnavilor. Astfel, terapia maturilor cu forme multibacilare de lepră prevede un tratament de 24 luni cu rifampicină în doză de 600 mg/zi o dată pe lună; dapsonă administrată zilnic în doză de 100 mg/zi; clofazimina în doză zilnică de 50 mg/zi și lunară de 300 mg/zi. În formele paucibacilare de lepră se indică o cură de 6 luni cu rifampicină în doză de 600 mg/zi o dată pe lună și dapsonă, administrată zilnic în doză de 100 mg/zi. Monitorizarea post-terapeutică în formele multibacilare de lepră este de 5 ani, în cele paucibacilare de 2 ani.

În timpul tratamentului antilepros, pot apărea reacții de acutizare, numite reacții leproase. Astfel, în timpul tratamentului bolnavilor cu lepra borderline (BB) poate apărea reacția leproasă de tip I, caracterizată prin accentuarea manifestărilor inflamatorii în zonele afectate cu edem și nevrită acută. În aceste cazuri se recurge la suspendarea terapiei specifice, imobilizarea bolnavilor și indicarea corticoterapiei sistemice adecvate (prednisolon 40-80 mg/zi). Reacția leproasă de tip II (*eritema nodosum leprosum*), se întâlnește în timpul tratamentului antilepros la bolnavii cu lepra lepromatoasă (LL). Această reacție se manifestă prin apariția unor nodozități dureroase, de culoare roșie, localizate electiv pe membre. În formele mai avansate pot apărea frisoane, limfadenită, artralгии și nevrite. Opțiunile curative prevăd suspendarea terapiei specifice și imobilizarea bolnavilor. Se indică talidomidă 400 mg/zi pe noapte, prednisolon 1-1.5 mg/kg/zi, acid acetilsalicilic 2-3 g/zi, antimalarice de sinteză 300-400 mg/zi, citostatice, etc.

Sub egida OMS, care a lansat o campanie de eradicare a leprei de pe glob, concernul farmaceutic Novartis și fundația Nippon oferă toate preparatele gratuit.

Profilaxia

Măsurile de profilaxie a leprei includ:

- ridicarea bunăstării materiale a populației și ameliorarea condițiilor de alimentare și de trai;
- examenul profilactic periodic al populației din zonele endemice;
- depistarea precoce a bolnavilor, izolarea pacienților cu forme contagioase și tratamentul complet;
- monitorizarea persoanelor care au fost în contact îndelungat cu bolnavii de lepră și tratamentul preventiv în caz de necesitate;
- vaccinarea și revaccinarea prin tulpina atenuată BCG.

10. DERMATOZE ALERGICE: ECZEMELE; DERMATITA ATOPICĂ; URTICARIA; PRURIGO-UL

(conf. univ. M. Bețiu)

Eczelele și dermatita atopică

Definiție: eczema este un sindrom tegumentar polietiolologic cu un polimorfism lezional și o histologie caracteristică de veziculație spongiotică.

Epidemiologie: eczema este o maladie alergică foarte frecventă, atinând o pondere de 20-30% din bolile dermatologice spitalizate și 1/3 din totalul consultațiilor în policlinică, fiind semnalată la pacienți de orice vârstă.

Patogenie: abordarea contemporană a patogeniei eczemei ne deschide câteva direcții principale de implicare a sistemului imun, neuro-vegetativ, endocrin, membranelor celulare, mediatorilor, citokinelor, etc; referitor la dereglările neuro-vegetative în patogenia eczemei, care până nu demult se considerau primordiale, sunt actualmente dovedite secundare.

În prezent, în prim plan se plasează concepția patogenică imuno-alergică. Eczema, în fond, este produsă prin reacții alergice mediate celular (eczema de contact alergică), dar și prin mecanism mixt celular-umoral, în special cu implicarea reacțiilor de tip I (eczema atopică/numulară, de rând cu astmul bronșic, rinită și conjunctivita alergică)

Eczema poate să apară și prin acțiunea directă, iritantă a unor substanțe care vin în contact cu tegumentul și reușesc să realizeze compromiterea integrității sau numai a funcției de barieră a epidermului (eczema-dermatită de contact iritativă). În acest caz sensibilizarea la alergene nu este necesară. În același timp, persoanele cu atopie sunt predispușe să facă dermatite de contact iritative.

Riscul alergic crește odată cu antecedentele familiale semnificative (în special a celor atopice). Expunerea la alergene, inclusiv în context profesional, facilitează procesul eczematos. Alergenele cu risc de sensibilizare sporit sunt: pneumoalergenii (praful de casă, polenurile, pulberile de plante, pulberile industriale, mucegaiurile, produsele biologice de origine animală); trofoalergenele (laptele de vacă, oul, carnea de orice proveniență, peștele, moluștele, crustaceele, gliadina din grâu și secară, proteinele din soia, cartoful, fructele roșii, ciocolata, condimentele, conservanții,

coloranții); bioalergenele (microbiene, micotice, parazitare); alergenele medicamentoase (aspirina, penicilina, sulfamidele, medicamentele anti-tuberculoase, nitrofurantul, barbituricele, anticonvulsivantele, anesteziicele locale, fenolftealeina, chinina și chinidina, preparatele de iod și brom, insulina, serurile și vaccinurile, tranchilizantele, etc.); alergenele de contact (cromații, nichelul, cobaltul, cauciucul și masele plastice, coloranții, medicamentele, detergenții, vegetale, etc.)

Comună pentru eczeme se constată derularea stresului oxidativ la nivelul fosfolipidelor membranare cu labilizarea membranelor celulare, inclusiv a celor lizozomale, deversarea enzimelor lizozomale în focare și în circuitul sanguin, constituind fondul sporit proinflamator la nivel cutanat.

Clinic, pentru orice tip de eczemă se pot constata stadiile evolutive distincte:

- eritematos – plăci/placarde eritematoase pruriginoase și cu edem discret (în acest stadiu este propriu termenul de *dermatită*);
- de veziculație – fondul eritematos se acoperă de vezicule cu conținut seros (în acest stadiu este propriu termenul de *eczemă*);
- de zemuire – veziculele se rup, formându-se suprafețe erozive și puțurile Devergie (aspect exsudativ);
- de crustificare – uscarea exsudatului în cruste seroase, care acoperă suprafețele erozive (în acest stadiu este posibilă impetiginizarea eczemei, adică asocierea infecției bacteriene secundare);
- de descuamare – căderea crustelor și inițierea unei descuamări variabile (aspect psoriaziform)
- de lichenificare – în cazul aplicării de către pacient a unui grataj continuu se dezvoltă plăci/placarde infiltrate cu accentuarea cadrilajului cutanat (aspect hiperkeratozic).

Clasificare clinico-evolutivă și histopatologia asociată

• *Eczema acută* – clinic se caracterizează prin accentuarea fazelor exsudative de eritem, edem, veziculație și zemuire marcată la nivelul eroziunilor, escaladare ulterioară rapidă prin stadiile de crustificare și descuamare, remitere în câteva zile; histopatologic – în epiderm predomină edemul intercelular, se constată veziculație pronunțată în stratul malpighian (spongioză), precum și creșterea activității mitotice epidermice (acantoză).

• *Eczema subacută* – clinic se caracterizează prin eritem moderat, edem discret și persistența scuamo-crustelor, astfel eczema se reține evolutiv în stadiile de crustificare/descuamare pe durata a câteva săptămâni; histo-

patologic – în epiderm se constată diminuarea spongiozei și veziculației, accentuarea acantozei, instalarea parakeratozei neuniforme, dar și formarea unui infiltrat limfo-histiocitar în jurul vaselor dilatate din dermul papilar.

• *Eczema cronică* – clinic se observă dominarea expresiei terminale uscate a eczemei cu îngroșarea pielii, descuamarea persistentă, accentuarea cadrilajului și modificări pigmentare, eczema rămânând timp de luni-ani în stadiile de descuamare/lichenificare; histopatologic – în epiderm se constată o acantoză dominantă, hiperkeratoză exprimată, spongioză și veziculație minimală, asociind un infiltrat masiv, dens, mixt, pseudo granulomatos atât în dermul superficial, cât și în cel mediu.

Clasificare în funcție de etiologie (Degos)

• Eczeme exogene – eczemă (dermatită) de contact iritativă (ortoergică), eczema (dermatita) de contact alergică, eczema (dermatita) alergică de contact pe cale sistemică.

• Eczeme endogene (constituționale) – eczema (dermatita) atopică.

• Eczeme mixte (exo-/endogene) – eczema numulară; eczema dishidrotică; eczema microbiană; eczema de stază; eczema seboreică; eczema asteatotică (fisurată); eczema asociată malabsorbției intestinale; diseminarea secundară a unei eczeme (eczematide).

Eczema (dermatita) de contact iritativa

Îi revine circa 80% din toate dermatitele de contact, fiind cauzată de diverși factori termici, fizici, mecanici, chimici, biologici, etc. Dermatita de contact iritativă poate fi cauzată de orice substanță în concentrație crescută care poate leza integritatea pielii, împreună cu anumiți factori favorizanti – concentrația substanței; durata de expunere; forma de vehicul; regiunea de expunere (pliurile, pleoapele), sensibilitatea pielii; căldura și umiditatea crescută sau invers; caracteristicile rasiale, predispunerea genetică și alte condiții patologice (dermatita atopica, ihtioza, etc).

Exemple de substanțe iritante: sapunurile alcaline puternice; solvenții industriali, pesticidele, fertilizatorii artificiali; producții petroliferi, adezivii; vopselele; detergentii; conservantii; cimentul; dezinfectanții; uleiurile; sampoanele, etc. Multe din substanțele iritative au și un înalt potențial sensibilizant (alergizant). Mecanismul este unul nespecific, iritativ, prin injurie directă a pielii, nu necesită sensibilizare prealabilă, dar poate fi condiționat de un efect cumulativ care presupune o perioadă de latență clinică. Dacă concentrația și potențialul iritativ sunt suficiente, reacția

apare imediat de la începerea expunerii (în câteva minute sau ore). Iritanții foarte potenți, precum acidul fluorhidric, oxidul de etilena, cimentul umed, pot da din start necroze cutanate severe și arsuri chimice cu ulcerări. Iritanții puternici produc dermatite acute cu formare de papule și vezicule, iar iritanții mai slabi produc numai dermatite subacute sau cronice cu leziuni eritemato-scuamoase și/sau hiperkeratozice. Leziunile sunt localizate numai la locul de contact, iar testul epicutan cu alergenele de contact este negativ.

Eczema (dermatita) de contact alergică

Definiție: este manifestarea cutanată a unei hipersensibilizări de tip tardiv, de tip IV după Gell și Coombs, mediate celular, realizate de limfocitele sensibilizate la un alergen de contact cutanat.

Patogenie

Agentul sensibilizant este un alergen de contact (nichel, cobalt, crom, parafenilendiamină, etc.) , de obicei haptentă (substanță cu masă moleculară mică și insuficientă antigenică), care formează complexe antigenice cu proteinele complexului major de histocompatibilitate de tip II (HLA-DR) de pe suprafața celulelor Langerhans din epiderm. După fagocitare, procesare în lizozomi și reexpunere de suprafață pe HLA-DR, antigenul se prezintă limfocitelor T de către celulele Langerhans migrate din piele în ganglionul limfatic regional, în consecință apar clone limfocitare cu memorie Ag-specifice, adică au format receptorul T-celular specific (TCR) pentru antigenul provocator, constituind faza de sensibilizare primară cu o durată de 7-21 zile. La un contact repetat cu alergenul de contact, limfocitele sensibilizate, care au receptor T-celular specific față de alergenul în cauză, ajung prin circulația limfatică și sanguină din nou în piele și determină instalarea leziunilor de eczemă și eventual diseminarea lor – faza de relevanță clinică. În cazul unei sensibilizări prealabile sau când limfocitele T de memorie antigenică sunt deja prezente în piele, faza latentă (de la contactul cutanat până la apariția manifestărilor clinice) se reduce la 2-3 zile.

În apariția eczemei pot fi implicați factori din mediul extern (alergene externe), factori cu origine în interiorul organismului sau prin asociere de cauze endogene și exogene; sunt cazuri care rămân fără cauză precizată. Alergenele pot fi factori chimici – substanțe chimice, substanțe folosite în industria alimentară, medicamente, produse cosmetice, veninuri de animale și insecte, latex, etc; precum și factori biologici – bacterii, virusuri,

paraziți, toxine microbiene, insecte, polen, fructe (căpșuni, zmeură, kiwi, ananas, etc.), praf, funghi, păr și scuame de animale, seruri, vaccinuri, etc.

În cazul eczemei (dermatitei) de contact pe cale sistemică, după o sensibilizare percutanată, manifestările clinice apar la pătrunderea alergenului pe cale paracutanată, adică sistemică – alimentară, injectabilă, aerogenă.

Clinic

Eczema de contact alergică se manifestă ca o eczemă ce depășește aria cutanată a contactului sensibilizant, comparativ de dermatita de contact iritativă. Poate fi acută, subacută și cronică (vezi mai sus).

Eczema (dermatita) atopică

Generalități

În concepția modernă dermatita atopică reprezintă ansamblul manifestărilor cutanate, care apare la indivizii cu o predispoziție genetică de dezvoltare a afecțiunii alergice – eczemă, astm bronșic, rinită alergică, conjunctivită alergică, etc. Această predispoziție a fost denumită de Coca și Cook *atopie*. Dermatita atopică este cea mai recentă manifestare din totalul maladiilor atopice și adesea reprezintă primul pas în așa-numitul “marș atopic”, fiind complementată ulterior cu astm și rinită/conjunctivită alergică în anumite cazuri. Atopia este dinamizată de hiperproducerea IgE (forma extrinsec) sau nivelul acestora este normal, dar sensibilitatea receptorilor pentru IgE este crescută, de rând cu deficitul profilagrinei/filagrinei epidermice și compromiterea funcției de barieră pentru alergene (forma intrinsec).

Dermatita atopică se instalează în timpul fragedei copilării (la 1-8 luni), având tendința spre evoluție îndelungată, dar în anumite cazuri are debut și la maturitate. Ca, de obicei, maladia se manifestă până la vârsta 4-5 ani. Maladia, având o evoluție cronică-recidivantă, are perioade de remisiuni complete, în special, în adolescență, dar poate să reapară la adulți; raportul M/F este de 1:1.4.

Etiopatogenie

În apariția dermatitei atopice sunt implicați:

- factori genetici – predispoziția familială pentru manifestări alergice mediate de IgE) cu o eventuală transmitere autosomal dominantă; asocierile HLA constatate în atopie – HLA B9 în dermatita atopică, HLA B12 în polinoza atopică, HLA B2, B7 și B40 în astmul bronșic atopic; mutații în genele ce codifică IL-4, receptorul pentru IL-4, filagrina, etc.

- factori imunologici – dezechilibrul limfocitelor T (Th1/Th2), rezultând episoadele de hiperproducere a IgE; anomalii funcționale ale limfocitelor cu diminuarea activității citotoxice a celulelor NK, creșterea sintezei de interleukine de către limfocitele T helper (CD4), prezența receptorilor pentru IgE pe suprafața celulelor Langerhans (efect de opsonizare cu IgE), etc.;

- factorul epidermic – perturbările în sinteza profilagrinei/filagrinei și a keratohialinei la nivelul barierei cutanate; pierderea transepidermică crescută de apă, precum și permeabilitatea crescută pentru apă; sensibilitatea crescută la alergene și iritanți primari (chimici); tulburări ale receptorilor celulari de blocaj alergic;

- tulburări non-imunologice – blocarea beta-adrenergică, tulburările în secreția și calitatea mediatorilor; dereglările în metabolismul eucosanoidelor; distonia neurovegetativă, etc.

- factorii de mediu care intervin în dermatita atopică sunt numeroși – colonizarea cu stafilococi, *Pityrosporum*; sensibilitate crescută la substanțe iritante (agenți fizici și chimici), alergene de contact (metale, diferite medicamente, prafuri), alergene alimentare, pneumoalergene (acarieni, praf de cameră, fum de țigară, polenuri, păr de animale); exacerbări la stres psihoemoțional, schimbări climaterice (anotimp), stimuli susceptibili de a provoca hipersecreția sudorală, etc.

Dermatita atopică este o eczemă endogenă, constituțională, fiind cauzată primar de expansiunea limfocitelor T CD4 de tip 2 (Th2). În rezultat, profilul citokinic al Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, etc.) determină activarea limfocitelor B, transformarea acestora în plasmocite secretând cantități mari de IgE, astfel încât interacțiunea între anticorp (IgE) și antigen are loc pe suprafața celulelor care au receptori de mare afinitate pentru IgE, adică pe mastocite și bazofile. Mediatorii eliberați la degranularea acestora (histamina, bradikina, serotonina) realizează două efecte majore – vasodilatarea periferică (urticarie, conjunctivită și rinită alergică), precum și bronhoconstricție (astm bronșic) – expresii clinice ale reacțiilor de tip I (imediate) după Gell și Coombs. În același timp, la atopici receptorii pentru IgE sunt în mod anormal și pe celulele Langerhans, contribuind la „opsonizarea” acestora și la derularea interacțiunii cu antigenii de contact. Astfel, sunt facilitate și reacțiile de tip IV (întârziate) după Gell și Coombs, care clinic se manifestă cu leziuni exsudative (veziculație) sau infiltrative (lichenificare) de eczemă (dermatită) atopică. Factorul cheie care încheie cercurile vicioase de autoîntreținere și potențare reciprocă a reacțiilor de

tip I și IV la atopici este pruritul și gratajul cronic aplicat de pacient, menținând activarea continuă a keratinocitului și a Th2.

Clasificare

După morfologia și distribuția leziunilor variază în funcție de vârstă:

- Dermatita atopică infantilă – până la 2 ani.
- Dermatita atopică a copilăriei – de la 2 la 13 ani.
- Dermatita atopică a adolescentului și adultului – de la 14 ani.

Clinic: tabloul clinic în dermatita atopică variază în funcție de vârsta pacientului, ceea ce a condus la delimitarea a două mari expresii clinice polare – dermatita atopică la sugar și copilul mic sub 2 ani și dermatita atopică la copil după 2 ani, adolescent și adult.

Standardizarea diagnosticului clinic (J.M. Hanifin, G.Rajka, 1980)

Criteriile majore se bazează pe următoarele constatări clinice: prurit cronic; eczeme faciale și extensorii cu caracter acut/subacut la sugari și copii sub 2 ani sau eczeme lichenificate flexorii cu caracter subacut/cronic la copii peste 2 ani, adolescenți și adulți; evoluție cronică și/sau recidivantă; istoric personal sau familial de atopie (astm bronșic, rinită/conjunctivită alergică, dermatită atopică).

Criteriile minore completează tabloul clinic: xeroză cutanată; tegumente palide (paloare facială); keratoză pilară; pliu suplimentar la pleoapă inferioară (semnul Dennie-Morgan); cheilită fisurată (șanțurile pseudo-Parrot); păr uscat și mat; pitiriazis alb al feței; dermatografism alb; pigmentare peri-orbitală; cherato-conjunctivită și cherato-conus (miopie); cataractă subcapsulară anterioară (semnul Andogski); predispunere la dishidroză; predispunere la piodermii secundare; hiperlinearitate palmară; dermatita cronică a mâinilor și picioarelor; crize de hipersudorație; fisuri periauriculare; interlinie păroasă a frunții jos situată; creșterea titrului de IgE și eozinofilia în ser.

Pentru atingerea pragului diagnostic și stabilirea standardizată a diagnosticului de dermatită atopică este necesar un quantum minim de de 3 criterii majore (pruritul este obligator) și 3 criterii minore.

Formele clinice

Dermatita atopică la sugar (eczema infantilă): debutează în general între 2 și 6 luni prin apariția unor leziuni eczematoase acute cu stadiile clasice de eritem, zemuire și crustificare, descuamație și epitelizare, localizare pe obraji, menton, frunte și uneori pe membre, fiind respectată, în

general, zona centrofacială; leziunile interesează în aceeași măsură și fețele de extensie ale membrilor, mâinile, degetele, plicile subpalpebrale (semnul Dennie-Morgan), pliurile infra-/retro-auriculare.

Către vârsta de 2 ani apare xeroza, după care erupția devine subacută/cronică, și se prezintă sub forma de placarde, foarte pruriginoase cu localizare frecventă pe fețele de flexie ale membrilor (pliurile mari ale coatelor și genunchilor); pruritul intens este însoțit de leziuni de grataj și se accentuează noaptea.

Evoluția dermatitei atopice a sugarului are o oarecare stereotipie în sensul alternării remisiilor cu puseele evolutive declanșate de infecții ORL, dentare, schimbarea regimului alimentar. La vârsta de 2-4 ani, o jumătate din cazuri se vindecă, fără să fie vorba de o remisiune totală, întrucât la acești subiecți se mai pot constata ulterior uscăciunea pielii și leziuni lichenificate.

Complicațiile dermatitei atopice la sugari și copii mici sunt determinate de suprainfecții, datorate pielii fragile brăzdată de excoriații, urme ale gratajului, dar și receptivității crescute la infecții a copilului atopic.

Dermatita atopică la copil după 3 ani, adolescent și adult: se manifestă prin eczemă subacută/cronică a pliurilor de flexie (ulnare, poplitee, axilare), a regiunilor latero-cervicale, a fețelor dorsale ale mâinilor și picioarelor.

În vârstele respective se pot constata o serie de forme particulare de dermatită atopică: dermatita atopică a scalpului – leziuni inflamatorii minime acoperite de scuame pitiriaziforme și cruste hemoragice mici, secundare gratajului; dermatita atopică a pavilionului urechii – asemănător impetigoului retroauricular cu tegumente eritematoase, leziuni de grataj și fisuri; dermatita atopică a buzelor – buzele sunt eritematoase, fisurate și se descuamează (*cheilita sicca*), modificări care se extind și la tegumentele periorale, aspect de eczemă a „buzelor linse”; pulpita fisurată – afectarea degetelor, inclusiv și pe partea dorsală, interesarea repliului unghial determină onicodistrofie; dermatita plantară juvenilă – o formă particulară de dermatită atopică întâlnită la copii, exacerbările se produc, de obicei, iarna, trebuie diferențiată de *tinea pedis*; eczema mamelonară – aspect tipic de eczemă areolară întâlnită la adolescente și femei tinere, inclusiv în lactație; eczema-prurigo Besnier – dermatita atopică cu leziuni de prurigo (papulo-vezicule pruriginoase), situate mai ales pe zonele de extensie ale membrilor; neurodermita circumscrisă sau difuză – placarde lichenificate care asociază prurit intens și dermatografism alb.

Complicațiile infecțioase la adolescenți și la adult sunt cele mai frecvente și mai redutabile. Factorii infecțioși implicați sunt: agenți bacterieni – stafilococul auriu poate produce impetiginizare; agenții micotici, provocând, în mod special, intertrigo candidozic; agenții virali, mai frecvent fiind semnalată infecția herpetică în forme diseminate și severe – eczema herpetică. Alte complicații ar fi eritrodermizarea, tulburările de dezvoltare psihică, sensibilizarea la medicamente, subdezvoltarea staturo-ponderală.

Eczemele de origine mixtă

Eczema numulară sau discoidă se caracterizează prin plăci rotunde ca o monedă, net delimitate, corelată cu o colonizare bacteriană, de obicei, în focarele cronice de infecție, traumatisme locale, fizice sau chimice, expunere la medicamente. În faza acută apar vezicule grupate pe o bază eritematoasă, care ulterior iau aspectul unor plăci uscate, descuamative cu extensie periferică. Se localizează mai frecvent pe membre și pe trunchi.

Eczema dishidrozică este o eczemă a palmelor și plantelor ce se manifestă clinic printr-o veziculație pruriginoasă. Este datorată tulburărilor secreției sudorale de la nivelul palmelor și plantelor, iritanților primari, ingestiei de nichel, cobalt, crom, neomicină, etc., dar poate fi și o consecință a sensibilizării la un focar micotic (la plante) sau bacterian (pielonefrită), precum și pe fond de stres.

Eczema microbiană se formează prin prezența unor bacterii sau produsilor de metabolism ai acestora de la nivelul unor leziuni cutanate de piodermită, arsuri sau plăgi infectate, ulcere cronice ale gambelor. Se manifestă prin placarde eritemato-edematoase, acoperite de vezicule, eroziuni post-veziculoase, intens exsudative sau cu scuamo-cruste, pruriginoase și se localizează inițial în proximitatea focarului infecțios.

Eczema de stază este un caz particular de eczemă microbiană, evoluează pe fundalul unui teren cu insuficiență venoasă cronică, realizându-se prin sensibilizare bacteriană sau la topicele aplicate, precum și din contactul cu secrețiile ulcerului venos de gambă;

Eczemă seboreică este o dermatită de etiologie complexă la apariția căreia concură *Pityrosporum ovale*, seboreea, afecțiunile neurologice și interne, infecția HIV, stresul. Este posibilă la ambele sexe, mai frecventă la sexul masculin, fiind manifestată între 18-40 ani, dar și în primele luni și ani de viață, precum și la vârstnici. La copii se observă plăci eritematoase cu scuame groase, gălbui, grăsoase pe scalp, pliuri axilare, inghinale, anogenitale, frunte, obraji, gât. La adulți sunt interesate scalpul, fața, regiunea presternală și interscapulară, pliurile mari.

Eczemă fisurată comportă, de obicei, aspectul unei eczeme cronice xerotice, cauzate de uscăciunea tegumentelor, scăderea filmului lipidic, spălaturile frecvente, factorii climatici, afecțiunile sistemice (diabetul, boli hepatice și renale, tumori maligne viscerale);

Eczemă asociată cu malabsorbția intestinală este alura maladiilor cronice ale tractului digestiv și a malabsorbției intestinale;

Diseminare secundară a unei eczeme (eczematide) se manifestă cu leziuni diseminate (eritemato-scuamoase, papulo-scuamoase, papulo-veziculoase), frecvent în lipsa focarului eczematos inițial, care se exacerbează la introducerea alergenelor în organism pe cale sistemică (orală, injectabilă, etc.), la pacienții sensibilizați în prealabil printr-un contact cutanat sau prin auto-sensibilizare și hiperiritabilitate tegumentară.

Diagnosticul paraclinic în dermatozele alergice este unul complex care cuprinde teste *in vitro* și *in vivo*:

In vitro:

- teste de autentificare a imunității umorale – teste de hemaglutinare pasivă; determinarea imunoglobulinelor cu metoda precipitării în gel după Mancini (IgG, IgM, IgA); teste de determinare a IgE cu radioizotopi (RAST – radioalergosorbent test) sau cu metode imuno-enzimatice (ELISA); teste de fixare a complementului seric; teste de apreciere a degranulării bazofilului; determinarea complexelor imune circulante, etc;
- teste de autentificare a imunității celulare – testul de transformare blastică a limfocitelor; testul de inhibare a migrării macrofagelor; teste de imunocitoaderență (testul rozetelor), etc.
- teste de prezumpție – determinarea eozinofiliei, histaminemiei, histaminuriei, histaminopexiei serice;

In vivo:

- teste epicutane (patch test) – diagnosticul afecțiunilor produse prin mecanism de hipersensibilitate tip IV; teste prin scarificare (*scratch test*) sau înțepătură (*prick test*) – diagnosticul afecțiunilor produse prin mecanism de hipersensibilitate tip I; intradermoreacții – reacții de hipersensibilitate tardivă mediată celular (reacția *Mantoux*).

Alte investigații: examenul micologic direct sau culturi pe medii speciale; explorarea fotobiologică; examenul bacteriologic; examenul coprologic; examenul parazitologic; fibroscopia; citodiagnosticul Tzanck; radiografia, ultrasonografia, etc.

În dermatita atopică se poate constata o serie de anomalii imunologice:

- reacții cutanate de tip I;
- creșterea IgE serice;
- corelarea creșterii IgE serice cu scăderea IgA;
- eozinofilia;
- creșterea deversării spontane a histaminei din bazofile;
- micșorarea numărului și activității funcționale a limfocitelor CD8 supresoare/citotoxice;
- expresia sporită a receptorilor CD23 pe celulele mononucleare;
- activarea cronică a macrofagelor cu secreția crescută a GM-CSF, PGE2 și IL-1;
- expansiunea limfocitelor Th2 secretoare de IL-4 și IL-5;
- micșorarea limfocitelor Th1 secretoare de interferon-gama;
- majorare receptorilor serici pentru IL-2;
- creștere a cantității proteinei cationice eozinofilice (indice atopic important);
- creșterea cantității trombospondinei în trombocite;
- creșterea nivelului E-selectinei solubile și altor molecule de adeziune celulară vasculară și intercelulară (VCAM-1, ICAM-1, etc.).

Tratamentul eczemelor: este individualizat în funcție de etiologie, stadiul evolutiv (acut, subacut, cronic), localizare.

Îndepărtarea factorilor trigger: eliminarea alergenilor de contact, asanarea focarelor de infecție cutanate sau profunde, etc; odihna, sedația, măsurile igienico-dietetice cu regim lacto-vegetarian declorurat, etc.

Tratament general

- antihistaminice (cloropiramina, quifenadina, clemastina, prometazina, etc.) și antiserotoninice (ciproheptadina) – administrate pentru calmarea pruritului; la atopici sunt de preferat antihistaminicele de generația II (loratadina, cetirizina, ebastina, astemizol, precum și cele modernizate – desloratadina, levocetirizina, fexofenadina), având și efectul de membrano-stabilizare a bazofilelor și mastocitelor, de rând cu cromoglicatul sodic, nedocromilul sodic și ketotifenul;
- hiposensibilizarea nespecifică – se poate face cu soluție de clorură de calciu (contraindicat la cei cu dermografism alb), tiosulfat de sodiu, sulfat de magneziu;
- antibiotice, antimicotice și antivirale – sunt administrate în cazuri de suprainfecție;

- corticosteroizii sistemici se administrează, în special, în cazuri grave (de ex. eczema acută a feței) – hidrocortizon, prednisolonă, triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă în doze medii;
- diuretice (furosemid, hipotiazida, etc.) – în cazul eczemei acute însoțite de un edem pronunțat;
- sorbenți (cărbune activat, enterodez, polifepan, polisorb, enterogel, lignină) – pentru înlăturarea trofoalergenelor și dezintoxicare;
- imunosupresoare (ciclosporină, azatioprină, micofenolat mofetil) – în cazul eczemei cronice, rebele la tratament;
- antiinflamatoare nesteroidiene (diclofenac, indometacina, etc.) – pentru inhibarea sintezei prostaglandinelor și nucleotidelor ciclice pro-inflamatoare; la atopici de preferat inhibitoarele selective de ciclooxygenaza II – meloxicam, celecoxib, etc,
- metilxantine (teofilina, eufilina, papaverina) – stabilizarea membranelor prin inhibarea fosfodiesterazei și majorarea conținutului intracelular de AMPc;
- antioxidanți, vitamina E (tocoferol acetat) și C (acid ascorbic), precum și a membranostabilizatoare lizozomale, cloroquina și hidroxiclороchina – pentru stabilizarea stresului oxidativ în eczema subacută/cronică.
- fizioterapie – electroforeza nazală cu antihistaminice, magneto-diafluxul (în cazul eczemei acute); PUVA-terapia, RUV (după depășirea fazei acute).

Tratamentul local: reducerea reacției inflamatorii, calmarea pruritului, reparația epidermului (depinde de stadiu, tip și sediu), este axat pe trei algoritmi topice.

Stadiul de zemuire (eczema acută): loțiuni apoase antiseptice sub formă de comprese umede (tanină, furacilină, etacridină, acid boric) sau spray-uri cu dermatocorticoizi cu efect antiinflamator, dezinfectant și de calmare a pruritului; scopul principal este uscarea leziunilor exsudative și crustificarea.

Stadiul de crustificare (eczemă subacută): soluții apoase de coloranți anilnici (albastru de metilen, violet de gențiană, eozină) cu efecte sicative, antipruriginoase și de prevenire a infecțiilor secundare; paste moi (oxid de zinc) și creme cu dermatocorticoizi de potență mică sau medie (butirat de hidrocortizon, aceponat de metilprednisolonă, furoat de mometazonă, propionat de fluticazonă, etc.); scopul principal este înlăturarea crustelor, profilaxia impetiginizării și facilitarea epitelizării.

Stadiul de descuamare și lichenificare (eczema cronică): pomezi cu dermatocorticoizi de potență mare, la necesitate sub pansamente ocluzive (propionat de clobetasol, dipropionat sau valerat de betametazonă, etc.); keratoplastice, reductoare și keratolitice (naftalan, ichtiol, gudron, sulf-salicilic).

În calitate de alternativă la dermatocorticoizi se folosesc inhibitorii de calcineurină – unguent tacrolimus și cremă pimecrolimus. În caz de suprainfecție bacteriană se mai aplică antibiotice topice – acidul fuzidic, mupirocinul, eritromicina, neomicina, gentamicina, baneocina; în caz de candidoză asociată – topice cu natamicină, nistatină, miconazol, clotrimazol, etc.

În tratamentul topic al dermatitei atopice și eczemei cronice (uscate) sunt indispensabile emolientele, produse ce conțin uree, alfa hidroxi acizi, glicerină, untul de shea, etc, acestea asigurând hidratarea cutanată și refacerea filmului hidro-lipidic deficient.

Actualmente, a fost introdus tratamentul biologic cu Dupilumab, reprezentând anticorpi monoclonali anti-IL-4 și anti-IL-13, care este indicat în formele moderate și severe de dermatită atopică la pacienții cu vârsta mai mare de 12 ani.

Urticaria

Definiție: urticariile constituie un grup de manifestări alergice sau non-alergice, brusc instalate, caracterizate printr-o erupție cutanată monomorfă, eritemato-edematoasă, migratorie, tranzitorie și, de obicei, pruriginoasă.

Clasificare: din punct de vedere evolutiv urticariile pot fi *acute* (durată până la 6 săptămâni) și *cronice* (mai multe luni/ani).

Se consideră că o treime din urticarii, mai ales cu evoluție cronică, survin în condiții de efort fizic, stres, depresie și anxietate, iar 50% din urticariile cronice rămân fără cauză precizată (urticarii idiopatice).

Etiopatogenie

După mecanismul de apariție se clasifică în urticarie alergică (15-25%) și nonalergică (75-85%). Urticaria alergică este mediată de reacții imune – tip I (anafilactic, mediat de IgE) și tip III (realizată de complexe imune circulante și activarea complementului seric). Cea nonalergică se produce prin mecanismul nonimun de activare și degradare a mastocitelor și bazofililor și este mediată direct de neuropeptide, medicamente, alimente.

Factorii declanșatori ai urticariilor alergice sunt: alimentele și aditivele alimentare (ouă, căpșune, cacao, nuci, lapte și produse lactate, mezeluri, pește, coloranți, conservanții, etc); medicamentele (peniciline, cefalosporine, tetraciline, sulfamide, salicilați, antiinflamatorii nesteroidiene, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, etc.); aeroalergenele (pneumo-) – polenuri, mucegaiuri, praf de casă, fum de țigară, etc.; înțepăturile de insecte (albine, viespi, etc.); implanturile (materiale de osteosinteză, proteze dentare metalice, amalgamuri dentare); infecțiile virale (hepatita B, mononucleoza infecțioasă); infecțiile bacteriene (dentare, sinusale, urinare, colecistite, cu *Helicobacter pylori*); infecțiile fungice – candidoze; infestațiile cu protozoare (lamblia) și helminți (ankilostoma, strongyloides, echinococoză); dezordinile imune din colagenoze (lupus eritematos, dermatomiozita); tiroidita autoimună; neoplaziile (limfoame, neoplasme viscerale); disfuncțiile hormonale cu sensibilizări la progesteron, etc.

Urticariile non-alergice pot fi declanșate de: medicamente – aspirina, antiinflamatorii nesteroidiene, substanțe de contrast, soluții macromoleculare (dextran), anestezice, medicamente eliberatoare de histamină, precum, morfina, codeina, antibiotice ca polimixine, ciprofloxacina, rifampicina, vit.B16, etc.; alimente – vinul roșu (eliberator de histamină), brânză, pește, tomate, avocado (bogate în substanțe vasoactive), albuș de ou, căpșuni, pești scrumbie (conțin substanțe eliberatoare de histamină); aditivi alimentari (tartrazina); infecții (nespecifice, virale, bacteriene).

Clinic

Urticaria se caracterizează prin leziuni monomorfe (urtica sau papula urticariană), cu margini bine delimitate, edematoase, de culoare diversă (roșie, roz pal, liliachie sau albă), migratorii, tranzitorii, intens pruriginoase, cu dimensiuni variabile (pitici sau gigante), iar ca formă – rotund-ovalare, figurate, inelare.

La palpare urticelile au o consistență elastică; uneori placa urticariană are o evoluție excentrică, cu marginile mai proeminente și mai roșii, iar centrul mai palid și mai plat; în câteva ore elementele eruptive se resorb fără urme, dar altele apar, astfel, erupția se poate menține săptămâni, luni sau ani. La unii bolnavi erupția evoluează în pusee succesive, după o perioadă de liniște apărând un nou puseu.

Cel mai des urticelile apar pe trunchi, dar pot fi localizate în zonele cu țesut lax (pleoape, buze, regiunea genitală), prezentând un edem masiv.

Localizarea pe mucoase este rară, dar poate determina tulburări importante; astfel, cea laringiană duce la apariția disfoniei și stărilor de asfixie. Localizările palmo-plantare și în pielea capului sunt intens pruriginoase, leziunile fiind discrete, mai ferme.

Starea generală a pacientului în mare majoritatea cazurilor nu este modificată, dar în formele generalizate și grave se însoțesc de tulburări digestive (vărsături, diaree, dureri abdominale), artralгии, mialгии, febră, cefalee.

Formele severe a urticariei au ca expresie clinică anafilaxia, condiție de risc letal mediată de IgE, care poate asocia sau nu o erupție urticariană cutanată – angioedem Quincke, hipotensiune, tulburări de ritm cardiac, bronhospasm.

Histopatologie: placa urticariană se formează prin apariția bruscă a unui edem dermic, care progresează apoi spre epiderm, rezultat al vasodilatației și creșterii permeabilității capilare și venulelor superficiale; la exoseroză se adaugă o exocitoză leucocitară discretă, constituită din limfocite și polinucleare, cu procent ridicat de eozinofile, ce contribuie la auto-limitarea leziunilor.

Forme clinice particulare ale urticariei:

– Urticaria vasculitică – se manifestă prin leziuni edematoase persistente ce se resorb cu discromii sau echimoze, se însoțesc de artralгии migratorii, dureri abdominale, grețuri, vărsături; de obicei, leziunea urticariană persistă mai mult de 24 ore.

– Urticaria fizică – îmbracă diverse aspecte clinice și apare sub acțiunea unor stimuli: mecanici (frecțiune, ștergere, zgâriere a pielii), ce determină vasodilatație capilară și edem cu halou eritematos – dermatografism roșu sau urticaria facticială; presiune, după ce apar leziuni edematoase însoțite de prurit sau senzații dureroase; vibrații; căldură (sauna uscată sau umedă, alcool, mâncăruri fierbinți), în care este stimulată sudorația, datorită creșterii temperaturii centrale a corpului, când apar papule eritematoase patogenice legate de acetilcolină – urticaria colinergică; frig – expunerea la vânt, ploaie rece sau după alimente sau băuturi reci; apă – prin apariția leziunilor similare urticariei colinergice ce constituie urticaria aquagenică; lumină și raze ultraviolete – urticaria actinică.

– Urticaria adrenergică – după un stres emoțional.

– Urticaria de contact – survine prin mecanism imunologic sau non imunologic la contactul pielii cu substanțe iritante de origine vegetală (urzică), secretate de meduze, omizi, insecte sau substanțe chimice, mănuși de cauciuc, etc.

Diagnosticul: se bazează pe aspectul și trăsăturile evolutive ale leziunilor; diagnosticul etiologic necesită o anamneză detaliată – debutul maladiei, durata leziunilor, semnele sistemice asociate, depistarea factorilor declanșatori; factorii posibili pot fi căldura, frigul, presiunea, fricțiunea, radiațiile solare, infecțiile, ingestia de alimente sau medicamente, antecedentele familiare de atopie sau angioedem, etc.

Diagnostic diferențial: eritem polimorf (forma eritemato-edematoasă), dermatita herpetiformă la debut, eriteme figurate (eritem inelar centrifug), etc.

Paraclinic

- titrul seric al IgE totale și specifice (testul RAST) – la pacienții cu forme clinice severe;
- testul de scarificare sau înțepătură – cu alergenul suspicionat;
- teste de provocare – pentru identificarea alimentelor și aditivi alimentari incriminați, se efectuează în perioadele de remisiune ale urticariei cronice alimentare;
- imunoelectroforeza, dozarea complementului seric, aprecierea complexelor imune circulante, etc.

Tratamentul etiologic al urticariei vizează evitarea sau înlăturarea factorilor provocatori identificați (alimente, medicamente, etc.); dieta este importantă.

Tratamentul patogenic constă în administrarea de:

- antihistaminice H1 – hidroxizina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, precum și, cele de ultimă generație, cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, etc.;
- inhibitori ai degranulării mastocitare – cromoglicatul și nedocromilul de sodiu, ketotifenul;
- glucocorticoizi în doze medii și cure scurte – hidroclortizon, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametazona, betametazona;
- epinefrină – adrenalină, mai cu seamă în caz de edem al laringelui și hipotonie;
- betablocaantele (propranolol) și ketotifenul – se administrează în cazuri de urticarie colinergică, care se însoțește și de alte forme de urticarii fizice.

Angioedemul (edemul Quincke): este o formă severă de urticarie alergică, cu risc posibil letal, manifestată printr-un edem important dermic și al

țesutului celular subcutanat și submucos; edemul Quincke poate fi însoțit de erupția urticariană.

Etiopatogenie: angioedemul (edemul Quincke) dobândit este o maladie plurietiologică ca și urticaria; cel ereditar se datorează deficitului inhibitorului de C1-esterază și debutează precoce în copilărie.

Alte forme etiopatogenice sunt:

- angioedemul indus de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
- angioedemul prin deficit dobândit de inhibitor natural al primei componente a complementului, care poate fi asociat unui limfom sau unui lupus eritematos sistemic;
- sindromul angioedem-urticarie-eozinofilie care se manifestă prin episoade recurente de angioedem, urticarie, febră, eozinofilie și leucocitoză precum și infiltrat dermic cu eozinofile.

Clinic

Angioedemul interesează predilect buzele, pleoapele, pavilioanele urechilor, extremitățile membrelor și regiunea genitală. Se constată clinic o tumefiere difuză roz palidă sau albă, elastică, cu senzație de presiune și înțepături care se instalează brusc. Constituie o urgență medicală și impune tratament prompt, mai ales când interesează mucoasa orală, limba, faringele, laringele, determinând disfonie, dispnee sau senzații de asfixie și anxietate marcată. Se remite obișnuit în decurs de ore sau 2-3 zile.

Tratamentul formelor grave de angioedem (forma laringiană): oxigenoterapie, epinefrină (adrenalină) 0,1-1,5ml sol. 1/1000, i/v sau s/c sau inhalator, prednisolon (dexametazon) i/v în bolus apoi în perfuzie, anti-histaminic i/m sau i/v; în caz de edem glotic se poate administra adrenalina sublingual. Dacă medicamentele nu sunt disponibile – traheotomie „a minima” utilizând un ac gros (de perfuzie) introdus prin membrana crico-tiroidiană, urmată de traheostomie.

Prurigourile

Definiție: prurigo este un sindrom caracterizat prin leziuni inițiale papulo-veziculoase pruriginoase, cu timpul căpătând un aspect nodular.

Etiologie: etiologia prurigourilor este foarte variată – hipersensibilitate la întepatura de artropode, fotodermatoze, dermatita atopică, reacții post-medicamentoase, boli metabolice, neoplazii, etc.

Clasificare

- prurigo acut – prurigo acut al copilului și prurigo acut al adultului;
- prurigo cronic – prurigo Besnier cu debut în copilărie (atopic); prurigo cronic al adultului; prurigo nodular Hyde.

Prurigo acut al copilului

Prurigo acut al copilului (prurigo *strofulus*, prurigo *simplex acuta infantum*) afectează în special copiii cu vârste cuprinse între 2-8 ani, predominant în perioada de vară și toamna.

Patogenie: sunt implicate reacțiile alergice la înțepături de insecte, alergia alimentară, reacțiile postmedicamentoase, apariția dentiției, stresul.

Clinic: maladia debutează acut prezentând leziuni eritemato-edematoase centrate de o veziculă, intens pruriginoase și localizate pe membre și trunchi; se întâlnesc frecvent excoriații produse prin grataj și, uneori, bule (*strofulus bulos*); leziunile se pot suprainfecța, apar în pusee și au tendință la remisiune spontană, cu acutizări sezoniere; vindecarea se face cu macule hipo-/hiperpigmentare; boala se stinge în jurul vârstei de 7 ani.

Histopatologie: edem dermic, cu vasodilatație papilară și infiltrat limfocitar perivascular, asociat de spongioză sau vezicule intraepidermice și parakeratoză.

Prurigo acut al adultului

Prurigo acut (*acne urticata, strophulus adultorum*) afectează predominant femeile de vârstă medie, care adesea au tulburări emoționale și sunt supuse stresului. Poate fi o manifestare în cadrul atopiei. Spre deosebire de prurigoul acut al copiilor, înțepăturile de insecte nu au rol patogen. Se asociază cu afecțiuni interne (diabet, leucemii, limfoame, insuficiență renală cronică), sarcină, consum al unor alimente și reacții postmedicamentoase, dar de cele mai multe ori niciuna dintre acestea nu este depistată.

Clinic: leziunile primare sunt papulo-vezicule intens pruriginoase, rapid excoriate; se dispun simetric pe brațe, torace, coapse și față; respectă palmele și plantele; se vindecă cu cicatrici atrofice de câțiva mm, depigmentate central și hiperpigmentate periferic.

Evoluție: este cronică cu exacerbări și remisiuni; rar, prurigo-ul acut poate surveni vara (prurigo estival) cu leziuni papulo-veziculoase pe ariile cutanate fotoexpuse sau iarna (prurigo-ul de iarnă) cu leziuni localizate predilect pe membre; la femeia însărcinată cu diateză atopică, începând din trimestrul al doilea de sarcină se poate instala prurigoul gravidic, care se remite după naștere, pentru a reapare la sarcinile următoare.

Prurigo cronic

Prurigo cronic (urticaria papuloasă cronică) apare frecvent la adulți, predominant la femei în decadele 5-6 de viață. Se asociază cu boli interne similare celor din prurigoul acut (boli hematologice, diabet zaharat, insuficiență renală cronică). Boala are un debut în copilărie și se prezintă în câteva forme clinice – eczemă-prurigo Besnier, prurigoul cronic al adulțului și prurigo nodular Hyde:

– *Prurigo cronic Besnier* debutează în prima copilărie, ca erupție papulo-veziculoasă localizată la nivelul feței, gâtului, pliurilor; corespunde manifestărilor de dermatită atopică juvenilă cu leziuni polimorfe – placarde lichenificate, hiperpigmentate, pe alocuri papulo-veziculoase și eroziv-crustoase; se atenuează postpubertar sau la vârstă adultă.

– *Prurigoul cronic al adulțului* debutează brusc, printr-un prurit violent, urmat de apariția unor papule infiltrate, dense, uscate sau papulo-vezicule, având localizare pe membre; pruritul intens ce însoțește erupția duce ușor la îngroșarea și infiltrarea pielii din zonele afectate, care devine cenușie, dură și rugoasă; este asociat cu numeroase papule infiltrate, cu excoriații produse prin scarpinat, cicatrici, cruste, zone hiperpigmentate sau depigmentate; boala are o evoluție îndelungată (ani), cu frecvente pusee de acutizare în cursul iernii.

– *Prurigo nodular (Hyde)* este o formă de prurigo caracterizată prin prezența de noduli intens pruriginoși, fără tendință spre regresie; afectează ambele sexe și toate grupele de vârstă (predominant decadele 3-6); leziunile sunt noduli globuloși, fermi, reliefați, brun-gri, de 1-3 cm în diametru, cu suprafața keratozică sau erodați și acoperiți de cruste hematice, înconjurați de un inel hiperpigmentar; numărul leziunilor este variabil – de la câteva până la sute; tegumentele interlezionale sunt ușor xerotice; sunt afectate fețele de extensie ale membrilor; se însoțește de prurit cu exacerbări și poate remite spontan lăsând cicatrici.

Cauza principală a maladii nu este cunoscută. S-au raportat asocieri cu atopie și enteropatie cu sensibilizări la gluten. Stresul emoțional poate fi un factor de întreținere.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza examenului clinic în corelație cu datele anamnestice, consultații interdisciplinare pentru factori de teren.

Diagnostic diferențial: urticaria, eczema papulo-veziculoasă, scabia, eritemul polimorf, lichenul plan, dermatita herpetiformă, varicela.

Diagnostic de laborator: este orientat spre identificarea cauzei etiopatogenice și maladiilor de fond; testele diagnostice sunt alese în dependență de datele preliminare obținute din anamneză și din examenul paraclinic (IgE serice, teste cutanate, teste la agenți fizici, dieta de excludere includere, RAST, etc.).

Tratament: se administrează luând în considerație forma clinică, particularitățile individuale și include măsurile de asistență a maladiilor de fond asociate; antihistaminice, sedative, dermatocorticoizi, antiseptice și coloranți; corticoizii au doar un efect morbistatic; pentru leziunile nodulare pot fi folosiți dermatocorticoizi în pansamente ocluzive sau intralezional; în prurigo nodular Hyde se administrează talidomida, PUVA, injectare intralezională de corticoizi, crioterapie, retinoizi, tranchilizante.

11. ERITEMUL POLIMORF, SINDROMUL STEVENS-JOHNSON, SINDROMUL LYELL

(asist. univ. N. Fiodorova, conf. univ. M. Bețiu)

Generalități

Definiție: eritemul polimorf este un sindrom plurietiologic caracterizat printr-o erupție acută și polimorfă, dispusă concentric „în țintă” („iris”), simetrică, eventual cu interesare muco-cutanată.

Epidemiologie: este mai frecvent la adultul tânăr.

Clasificare: tradițional se descriu două forme clinice ale maladiei – eritem polimorf minor (Hebra) și eritem polimorf major (sindromul Stevens-Johnson).

Mai recent, de către Bazex și colab. au fost propuse trei stadii de gravitate ale acestor maladii înrudite:

- stadiul I – eritem polimorf
- stadiul II – sindrom Stevens-Johnson
- stadiul III – sindrom Lyell

Și mai recent, J.Bologna și colab (2008), au propus diferențierea eritemului polimorf în forma minoră (fără afectarea mucoaselor și simptome sistemice) și forma majoră (cu afectarea mucoaselor și semne sistemice), iar divizarea sindromului Stevens-Johnson și sindromului Lyell (necroză epidermală toxică) se face în funcție de aria cutanată afectată:

- < 10% suprafață cutanată afectată – sindrom Stevens-Johnson;
- 10-30% suprafață cutanată afectată – suprapunere (*overlap*) sindrom Stevens-Johnson / sindrom Lyell;
- > 30% suprafață cutanată afectată – sindrom Lyell (necroză epidermală toxică).

Etiopatogenie: eritemul polimorf este o dermatoză cu determinism plurietiologic, în prim plan cauzat de infecții de tip *Herpes simplex virus* și *Mycoplasma pneumoniae*, cu evoluție obișnuit recidivantă, având o predispoziție genetică demonstrată de frecvență mai mare a HLA B15, B35, DR53.

În apariția maladiei se implică reacțiile imune de tip III și IV. Imunofluorescența directă evidențiază depuneri de IgM/IgG, complement și fibrină în jurul vaselor superficiale ale dermului, motiv pentru care unii autori încadrează eritemul polimorf în categoria vasculitelor superficiale. Datele

recente insistă asupra prezenței anticorpilor de tip IgG dirijați împotriva unor componente ale plăcii desmozomale, identificate în serul pacienților în perioada activă a bolii (anticorpi anti-desmoplakină I și II).

Sunt implicate două tipuri de limfocite în reacția imună de tip IV: limfocitele T CD4+ (purători de V β 2 fenotip) și limfocitele CD8+ (activitate de tipul limfocitelor NK). Limfocitele CD4+ sunt importante în patogenia eritemului polimorf, iar limfocitele CD8+ intervin în sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell.

De rând cu infecțiile menționate, mai sunt incriminați și alți factori – hepatita virală B, gripa, citomegalovirusul; unele medicamente – cotrimoxazolul, barbituricele, anticonvulsivantele, contraceptivele, antiinflamatoarele nesteroidiene, etc.); antigenele tumorale (limfoame, carcinoame); sarcina. Eritemul polimorf poate surveni în cursul evoluției unei colagenoze, vasculitelor, dar poate rămâne fără context etiopatogenic precizat.

În patogenia sindromului Stevens-Johnson și sindromului Lyell sunt implicate în primul rând medicamentele, circa 100 din ele au fost documentate în studii: alopurinolul, aminopenicilinele, amitiozona, antiretroviralele, barbituricele, carbamazepina, clormezanona, fenitoinul, lamotrigina, fenilbutazona, piroxicamul, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfasalazina, trimetoprim-sulfametoxazolul, etc. Imposibilitatea de detoxifiere a produșilor intermediari ai acestor medicamente, de rând cu predispoziția genetică (HLA B12) și inițierea unei activități citotoxice în piele și mucoase a limfocitelor T CD8+, conduce la derularea apoptozei keratinocitare extinse prin intermediul activării receptorilor de moarte celulară Fas-FasL (ligand), rezultând necroza cutanată (formarea de bule și decolarea epidermică).

Eritemul polimorf (forma minoră)

Clinic: eritem polimorf (forma minoră) debutează acut, are un caracter sezonier (toamna, primăvara); se caracterizează prin leziuni simetrice cu dispoziție acrală, uneori precedate de febră, cefalee. Afectarea muco-cutanată se prezintă în felul următor:

– forma eritemato-papuloasă – leziuni eritematoase, cu extindere rapidă, care devin edematoase sau urticariene, bine delimitate, ovale sau rotunde, de la câțiva mm până la 1-2 cm, de culoare diversă – roz pal la roșu-violet sau cianotic; centrul leziunii este deprimat, asemănător cu „cocardă”; periferic leziunile au culoarea roșie, iar în centrul – cianotică sau purpurică; se localizează mai des la nivelul extremităților membrelor (regiunea acrală)

și, mai rar, pe față, gât, urechi; de regulă, mucoasa orală nu este interesată; erupția se asociază de un prurit moderat; erupția se remite în 1-2 săptămâni lăsând macule hiperchromice tranzitorii.

– forma veziculo-buloasă („herpes iris”) este asemănătoare cu forma precedentă, dar aspectul de „cocardă” sau „în țintă” este realizat de prezența în centrul leziunilor a unor vezicule sau bule, evoluând spre deschidere, crustificare sau rezorbție; leziunea cutanată tipică de „ herpes iris” este constituită dintr-o zonă centrală veziculoasă sau buloasă, urmată de un halou infiltrativ (papulos), înconjurată la periferie de un inel eritematos; mucoasa este interesată în aproximativ 25-60% cazuri, la acest nivel bulele se deschid rapid formând eroziuni roșii și dureroase; erupția poate fi însoțită de prurit local și, mai rar, de febră, artralgi, mialgii, astenie; evoluția este ciclică, observând înălbirea și dispariția în curs de 8-10 zile.

Histopatologic: în derm – edem papilar, inflamație endotelială, infiltrat limfohistiocitar perivascular, asociat cu o exocitoză marcată; în epiderm – exocitoză și veziculație discretă; în leziunile dermo-epidermice se observă un infiltrat inflamator în bandă, de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice și degenerarea hidropică a celulelor bazale; forma veziculo-buloasă prezintă în derm modificări asemănătoare cu formarea unei bule subepidermice.

Diagnostic diferențial: forma eritemato-papuloasă se diferențiază de sifilidele papuloase, leziunile urticariene, vasculita Gougerot-Ruiter; leziunile veziculo-buloase de eritem polimorf – cu porfria cutanată tardivă, dermatita herpetiformă, pemfigoidul bulos.

Evoluție: cauza principală a recurențelor eritemului polimorf minor este infecția cu virusul herpes simplex; recurențele se observă primăvara sau toamnă.

Sindromul Stevens-Johnson (SJS)

Definiție: este o formă severă cu un risc letal (urgență medicală) al eritemului polimorf major, afectând sub 10% din suprafața cutanată.

Clinic: se caracterizează printr-un tablou clinic dominat de stare generală alterată, febră ridicată (39-40 grade C) și sindrom toxico-infecțios sever (hipotensiune, tahicardie, deshidratare); se însoțește de catar oculo-nazal, tuse uscată, dureri abdominale difuze, astenie, cefalee, artralgi, mialgii și leziuni constante ale mucoaselor.

Distribuția leziunilor este variată și diferă de cea în eritemul polimorf minor prin tendința la generalizare și afectarea marcată a trunchiului. Afec-

tarea mucoasei orale și labiale este prezentă în toate cazurile și se caracterizează prin bule și leziuni sângerânde acoperite de membrane false, gri-albe sau cruste hemoragice, determinând disfagie, dificultate la masticăție și vorbire, sialoree. Bulele se întind pe mucoasa jugală, gingii, limbă sau vălul palatului. Buzele prezintă fisuri și cruste hemactice („melena-like”) caracteristice.

Alte simptome clinice:

- afectarea oculară (90%) – conjunctivită catarală sau purulentă; formarea bulelor are consecințe severe manifestate prin ulcerății corneene, keratită, uveită anterioară și, în unele cazuri, panoftalmie și cecitate;
- afectarea genitală – bule și eroziuni, uneori, suprainfectate (balanită sau vulvovaginită), însoțite de usturimi micționale, fimoză sau retenție de urină;
- afectarea ano-rectală – eroziuni, determinând tenesme, diaree;
- afectarea nazală – eroziuni, cruste hemoragice, rinoree sanguinolentă;
- simptomatologie respiratorie (peste 50% de cazuri) – tuse iritativă, muco-purulentă și sanguinolentă, pneumopatie interstițială sau bronhopneumonie;
- interesarea renală – hematurie sau prin necroză tubulară spre insuficiență renală;
- afectare sistemului nervos central (mai rar) – meningism, hemoragii cerebrale, meningoencefalită.

Evoluție și prognostic: afecțiunea evoluează pe o perioadă de 3-6 săptămâni, la 8-10 zile după tratament intensiv se observă ameliorarea stării generale; evoluția uneori recurentă a sindromului Stevens-Johnson este favorabilă cu excepția complicațiilor pulmonare, renale, SNC, în caz de dezechilibru hidroelectrolitic, etc.

În absența tratamentului adecvat sindromul are un caracter de mare gravitate și conduce la deces în 5-10% cazuri.

Examen histopatologic: bule subepidermice multiple, bazate pe un proces de necroză a stratului malpighian fără acantoliză; cavitatea bulelor conține limfocite, histiocite și puține eozinofile; în derm apare un infiltrat perivascular cu polinucleare, fragmentări nucleare sau carioliză, eozinofilele fiind rare; poate fi evidențiată dezlipirea corpului mucos cu balonizare celulară.

Sindromul Lyell (necroliza epidermică toxică, NET)

Definiție: sindromul Lyell este cea mai severă formă eritem polimorf, afectează peste 30% din suprafața cutanată, având riscul letal de aproximativ 25%-40% cazuri.

Forme etiologice de NET:

- medicamentoasă (sindromul Lyell la adult);
- stafilococică (sindromul Lyell infantil, sindromul SSS);
- prin infecție cu bacil piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*).

Forma stafilococică se observă la copii purtători de focare infecțioase (vezi stafilococii cutanate). O serie de autori consideră că sindromul Lyell stafilococic este foarte apropiat, dacă nu identic, cu eritrodermia Ritter von Rittersheim.

Clinic

Debutul maladiei este brusc caracterizat prin febră, alterarea stării generale, *facies toxic*, inapetență, vărsături și eritem cutanat difuz. Leziunile eritematoase au o tendință la generalizare rapidă, urmate de o decolare epidermică întinsă prin deschiderea unor bule flasce, ce pot interesa toată suprafața cutanată. Pielea bolnavului are un aspect unui „mare ars” și semnul Nikolsky este pozitiv. Zonele afectate sunt extrem de dureroase. Leziunile mucoase sunt severe, dureroase situându-se pe buze, în cavitatea orală, pe faringe, mucoasa genitală, conjunctivă. Starea generală se alterează progresiv.

Evoluție și prognostic: este în general nefavorabilă; în formele severe, în afară dezechilibrelor hidroelectrolitice, în urma decolării întinse însoțite de oligurie, hemoconcentrație, retenție azotată, hipoproteinemie, apar leziuni viscerale – renale (glomerulonefrită, ce poate evolua spre insuficiență renală acută), hepatice, pulmonare, pancreatice, mai pot apărea ulcerății esofagiene, piodermite și septicemii. În absența tratamentului mortalitatea depășește 50% cazuri, dar și cu tratament susținut aceasta rămâne foarte înaltă.

Examen histopatologic: se constată decolarea epidermică la nivelul joncțiunii dermo-epidermice; epidermul este necrozat, în special, la nivelul stratului bazal (forma medicamentoasă); în forma stafilococică decolarea are loc la nivelul stratului granulos, iar dermul nu prezintă modificări importante.

Tratamentul este adaptat gradului severității bolii:

– formele clinice minore și moderate de eritem polimorf eritemato-papuloso și veziculo-bulos pot fi autolimitate, necesitând doar tratament de excludere a cauzei și unul simptomatic – antihistaminice, vitamina C, antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice (pentru prevenirea infecției secundare a leziunilor deschise), eritemul recurent postterapeutic beneficiază de tratament cu aciclovir;

– formele clinice extinse și severe de eritem polimorf veziculo-bulos sunt supuse corticoterapiei în doze moderate pe o durată de maximum 2 săptămâni;

– în sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell se impune instituirea corticoterapiei sistemice în doze mari (inițial în perfuzii, metilprednisolon 4 mg/kg corp/zi timp de 7 zile), antibioterapie profilactică (de spectru larg), precum și reechilibrare hidrică și electrolitică la pacienții cu suprafețe mari erodate (se tratează în terapie intensivă); alimentație parenterală.

Din alte tratamente poate administra anti-TNF- α (influximab), *N*-aceticisteină, pentoxifilină, ciclosporină; pacienții necesită o evidență permanentă; asocierea cu infecție secundară este fatală; pacienții cu leziuni oculare necesită un tratament oftalmologic cât mai precoce.

Tratamentul topic previne suprainfecția printr-o aseptie corectă a ariilor cutanate denudate și a mucoaselor afectate: comprese antiseptice, coloranți, spray-uri cu corticoizi și antibiotice; gargarisme cu soluții antiseptice (clorhexidină, apă oxigenată diluție 1:4), corticoizi în orabază.

12. REACȚIILE CUTANATE POSTMEDICAMENTOASE

(*asist. univ. N. Fiodorova, conf. univ. M. Betiu*)

Epidemiologie: reacțiile cutanate adverse la medicamente sunt relativ frecvente. Numărul acestor cazuri este în continuă creștere. Majoritatea studiilor au demonstrat că cea mai mare parte a reacțiilor postmedicamentoase apar într-un interval până la o săptămână de la expunere la medicament. Fac excepție de la această regulă reacțiile de la penicilinele semi-sintetice (ex: ampicilina), care pot apărea și la mai mult de o săptămână de la administrare. Se știe că peste 50% din efectele adverse la medicamente sunt localizate la nivelul pielii. Eruptiile cutanate sunt constatate la 0,1-1,0% pacienți înrolați în studiile clinice randomizate de testare a medicamentelor sistemice. În cazul aminopenicilinelor și anticonvulsivanțelor ponderea reacțiilor cutanate crește la 5%. Aproximativ 2% din reacțiile cutanate postmedicamentoase sunt considerate „serioase” în conformitate cu definiția OMS: „dacă conduce la deces, necesită spitalizare sau extinderea duratei de spitalizare, rezultă în dizabilitate/incapacitate persistentă sau semnificativă, sau pune în pericol viața”. Exemple de asemenea „reacții serioase” sunt sindromul Lyell și sindromul de hipersensibilitate DRESS (reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice). Se estimează că 1 din fiecare 1000 pacienți spitalizați face o asemenea reacție cutanată severă (Roujeau & Stern, 1994).

Etiopatogenie: în funcție de greutatea moleculară și structura chimică medicamentele se împart în alergene complete și incomplete (haptene); astfel, medicamentele cu greutate moleculară mare ca insulina și alți hormoni, diverse enzime, protamina, seruri imune, vaccinurile, proteine recombinat – acționează ca alergene complete; în același timp, β -lactaminele, barbituricele, medicamentele antitirodine, penicilamina, sărurile diverselor metale, având greutate moleculară sub 4 kDa – acționează ca haptene și pentru a declanșa un răspuns imun este necesar conjugarea lor cu o moleculă *carrier* din organismul gazdă; în cazul altor medicamente haptenele se generează în urma metabolizării lor – sulfonamide, fenitoin, halotan, procainamidă, fenacetin, acetaminofen, etc.

Există anumiți factori derisc pentru dezvoltarea alergiilor medicamentoase ce țin atât de natura medicamentului și modalitatea de expunere, cât și de organismul individului. Astfel, substanțele macromoleculare care sunt antigene complete pot induce sensibilizare la orice individ, în timp ce pentru haptene imunogenitatea e influențată de potențialul acestora de a se

conjuga cu proteinele *carrier*. β -lactaminele, antiinflamatoarele nesteroidiene și sulfonamidele dau 80% dintre reacțiile alergice și pseudoalergice medicamentoase.

Modul de expunere la medicamente este foarte important. Astfel, se consideră că aplicarea epicutană a medicamentelor se asociază cu riscul cel mai mare de sensibilizare. Efectul anumitor adjuvanți poate crește riscul de sensibilizare, cum este cazul benzatin penicilinei cu o incidență a sensibilizării mai mare decât pentru alte preparate de penicilină. Administrarea intravenoasă are riscul cel mai mic de a duce la sensibilizare. Dacă sensibilizarea deja există, manifestările alergice apărute sunt foarte severe (șoc anafilactic). Administrarea orală e mai rar urmată de anafilaxie, însă pot să apară și reacții foarte grave.

Riscul de sensibilizare e mai mic pentru copii decât pentru adulți, dar reacții severe pot fi întâlnite și la copii. Gravitatea reacțiilor la pacienții sensibilizați este mai mare la atopici, în special, astmatici, decât la ne-atopici.

Clasificarea reacțiilor cutanate la medicamente se bazează pe mecanismul patogenetic și anume:

- Reacții imunologice:
 - IgE-dependente, de tip I, anafilactic – șocul anafilactic după antibiotice β -lactamice, angioedemul, urticaria acută la penicilina, etc.;
 - citotoxice, tipul II – purpura alergică;
 - mediate de complexe imune, tipul III – urticarii, boala serului, vascularite alergice, eriteme, eritem nodos, etc.;
 - mediate celular, tip IV – erupțiile exantematice (morbilifome), sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell, sindromul DRESS, eczemele la antibiotice utilizate în tratament local, reacții de tip tuberculinic, etc.
- Reacții neimunologice:
 - activarea neimunologică a unor căi efectoare – eliberarea directă de către droguri a mediatorilor mastocitari, declanșarea căilor de activare a complementului, anomalii ale metabolismului acidului arahidonic;
 - supradozaj – depășirea dozelor maxime stabilite pentru fiecare medicament sau toxicitate cumulativă, acumularea medicamentului ca urmare a perturbării metabolice;
 - efecte secundare directe, cele mai frecvente – grețuri, cefalee

după metilxantine, sedare și efecte anticolinergice după anti-histaminice de generația I, teratogenicitatea unor medicamente (retinoizi aromatici, metotrexat, etc.), carginogenicitatea imunosupresivelor, etc.;

- efecte secundare indirecte – provenite din dezechilibrul ecologic al florei intestinale după administrare de antibiotice cu spectrul larg și corticoterapie prelungită;
- interacțiuni medicamentoase – macrolidele, antifungicele imidazolice cresc concentrația antihistaminicelor, teofilinei; antacidele scad absorbția medicamentelor acide (aspirina, penicilina, barbiturice, etc.), și o cresc pentru cele bazice (alcaloizi, amfetamine, etc); fenobarbitalul prin stimularea enzimelor hepatice favorizează metabolizarea mai rapidă a griseofulvinei, etc.;
- idiosincrazia – este un răspuns anormal față de un medicament.

Clinic: leziunile cutanate postmedicamentoase sunt diverse; există câteva forme clinice, cele mai importante, dintre acestea fiind:

– erupțiile exantematice sau morbiliforme – reprezintă cel mai frecvent tip de erupție postmedicamentoasă; se manifestă printr-un *rash* eritematos sau eritemato-papulos; se observă placarde unice sau generalizate, simetrice, care apar la 7-14 zile după începutul de administrare a medicamentului, resorbția fiind evidențiată în 5-7 zile de la oprirea tratamentului; continuarea acestuia poate determina eritrodermie; medicamentele incriminate sunt antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice (mai ales, ampicilina), sulfamide, barbiturice, fenitoin, captopril, fenotiazine;

– urticaria (40%) și anafilaxia – sunt declanșate prin acțiune directă de degranulare mastocitară (aspirina, sulfamide, opiacee, curarizantele) sau prin mecanism de hipersensibilitate tip I sau III (penicilina, cefalosporinele);

– șocul anafilactic – este cea mai gravă formă a efectelor adverse medicamentoase, fiind deseori letal;

– eczema alergică de contact – prin mecanismul de hipersensibilitate de tip IV la medicamente aplicate topic (antihistaminice, antibiotice, anestezice locale, sulfamide, tetraciclina, neomicină, balsam de Peru, etc);

– eritrodermii medicamentoase – după sulfamide, barbiturice, fenilbutazonă, aspirina, etc.;

– vasculitele (mai des, purpurice) – sunt mediate de complexe imune circulante, antigenul fiind medicamentul incriminat (sulfamide, diuretice, etc);

– eritemul fix postmedicamentos – reprezintă o leziune evidențiată în același loc, la administrarea repetată a medicamentului incriminat (ex:

fenolftaleină, sulfamide, barbiturice, antiinflamatoare nesteroidiene, etc.), manifestându-se printr-o placă rotund-ovalară, roșu-violacee, centrul mai închis la culoare, purpuric sau bulos; este, de obicei, unică cu localizări diverse, se resorbi spontan, lăsând deseori hiperpigmentație;

- erupțiile lichenoide (lichen plan *like*) – produse de antipaludicele de sinteză, beta-blocante, săruri de aur, diuretice;

- leziunile de tip eritem polimorf – declanșează mai frecvent sulfamidele, antiinflamatoarele nesteroidiene, barbituricile, etc;

- sindromul Lyell (necroliza toxică epidermică) și sindromul Stevens-Johnson – se produc prin mecanism de hipersensibilitate sau, mai rar, de toxicitate (vezi eritem polimorf);

- leziunile acneiforme – sunt induse de corticoizi androgeni, săruri de litiu, vit.B12, săruri de iod sau brom;

- alopeciile – pot fi produse de anticoncepționale, citostatice, antitiroidiene, retinoizi, heparină, trombostop;

- hirsutismul (hipertricoza) – se observă pe parcursul administrării glucocorticoizilor, androgenilor, anticoncepționalelor, minoxidilului;

- discromiile pilare și cutanate – decolorarea părului în roșu după tetraciline și în galben după clorochină; tulburările cutanate de pigmentare pot fi cauzate de antimalarice și minociclină (colorație brună), clofazimină (colorație roșu-maronie), mepacrină și beta-caroten (colorație gălbuie); amiodarona determină o hiperpigmentare a feței, iar estrogenii favorizează sau exacerbează cloasma;

- reacțiile buloase – se evidențiază prin folosirea captoprilului, D-penicilaminei, etc. (vezi eritem polimorf);

- fotosensibilizare – apare la fotoexpunere ca o erupție eritemato-edematoasă și veziculo-buloasă după administrarea fenotiazinelor, tetraciclinelor, tiazidelor, griseofulvinei, chinolonelor, sulfamidelor.

Diagnostic: se stabilește în baza examenului clinic și anamnezei detaliate (datele subiective), precum și folosind întregul arsenalul paraclinic de *screening* pentru medicamentul incriminat (IgE specifice, teste cutanate, teste de provocare, etc.)

Tratament:

- suprimarea administrării medicamentului incriminat;

- favorizarea eliminării sale și administrarea unei terapii patogenice sistemice sau locale (antihistaminice, corticosteroizii în formele grave, hiposensibilizante, detoxifiere, etc.); se pot încerca hiposensibilizări specifice.

13. VASCULITELE (ANGIITELE) CUTANATE

(conf. univ. L. Gugulan)

Definiție: sunt dermatoze, în simptomatologia clinică și patomorfologică a cărora veriga de debut și de bază este inflamația nespecifică a vaselor dermului și hipodermului de calibru diferit; actualmente sunt cunoscute circa 50 de forme nozologice, care se grupează în angiite cutanate; majoritatea au un aspect clinic și patomorfologie asemănător.

Clasificare: până în prezent nu există o clasificare unanim admisă; din punct de vedere practic se poate utiliza următoarea clasificare:

Forme clinice	Sinonime	Manifestările de bază
I. Angiitele dermale		
Angiita dermală (vasculita cutanată a vaselor de calibru mic), de tip:		
- polimorfo-dermal urticarian	vasculita urticariană, sindrom Gougerot-Duperrat, arteriolita Ruitter, boala Gougerot-Ruitter, vasculita necrotizantă, vasculita leucocitoclastică	macule hemoragice, papule, bule, ulceratii, necroze, macule inflamatorii, urticii
- hemoragic	purpura Henoch-Schonlein (purpura anafilactoidă), vasculita hemoragică, microbid hemoragic leucocitoclastic Miescher-Storck, capilarotoxicoză hemoragică	peteșii, purpura palpabilă, echimoze, bule hemoragice
- papulo-nodular	alergida nodulară dermală Gougerot, <i>erythema elevatum diutinum</i>	papule inflamatorii, plăci, noduli edematoși
- papulo-necrotic	dermatita necrotică nodulară Tork-Werther	noduli inflamatorii cu necroză centrală, cicatrici „ștanțate”
- pustulo-ulcerat	dermatita ulceroasă, piodermita gangrenoasă	vezicule, pustule, erozii, ulcere, cicatrice
- necrotico-ulceros	<i>purpura fulminans</i>	bule hemoragice, necroză hemoragică, ulcere, cicatrici
Purpura pigmentară cronică, de tip:		
- peteșial-telangiectazic	purpura pigmentară persistentă progresivă Schamberg boala Schamberg purpura telangiectazică Majocchi	peteșii, telangiectazii, macule cu hemosideroză, hiperpigmentații

Forme clinice	Sinonime	Manifestările de bază
- lichenoid	angiidermita pigmentară purpurică lichenoida Gougerot-Blum	peteșii, papule lichenoidale, telangiectazii, macule cu hemosideroză
- eczematoid	purpura eczematoidă Doucas-Kapetenakis	peteșii, eritem, lichenificare, scuame, cruste, macule cu hemosideroză
II. Angiite dermo-hipodermale		
- livedo-angiita	forma cutanată a periarteriitei nodulare, vasculita necrotizantă, livedo cu nodozități, livedo ulceros	livedo reticularis sau racemoza, indurații nodulare, macule hemoragice, necroze, ulcere, cicatrici
III. Angiite hipodermale		
Angiita nodulară, de tip:		
- eritem nodos acut	-	nodozități edematoase roșu-aprins, artralgii, febră
- eritem nodos cronic	vasculita nodulară	nodozități recidivante fără fenomene generale pronunțate
- eritem nodos migrator	Hipodermita nodulară variabilă Vilanova-Pinol, <i>Erythema nodosum migrans</i> Bafverstedt	nodozitate asimetrică plată, se extinde la periferie și se rezolvă din centru
- angiita nodulară ulcerantă	vasculita nodulară, eritem indurat	nodozități dure, ulceroase, cicatrici

Etiopatogenie

Rămâne neclară. S-a stabilit că vasculitele au o patogenie polietiologică, dar monopatogenică. Vasculitele pot fi provocate de factori diverși, realizându-se prin mecanisme imunologice. Cele mai importante dintre acestea sunt depunerile de complexe imune circulante în pereții vasculari cu distrucția lor (reacție de hipersensibilitate tip III).

Printre factori cauzali sunt menționate focarele cronice de infecție, de origine diversă (stafilococică, streptococică, micobacterienă, tuberculoasă, enterococică, levurică/fungică, virală). Un rol considerabil în patogenia vasculitelor îl pot juca intoxicațiile cronice, endocrinopatiile, dereglă-

rile nutriționale diverse, hipotermiile repetate, stresurile fizice și psihice, fotosensibilizarea, hipertensiunea arterială, insuficiența venoasă, etc. Ca factori favorizanți, de asemenea, sunt citate majorarea tensiunii intravasculare, încetinirea fluxului sanguin determinată de ortostatism, provocările hidrostatice, turbulența fluxului sanguin, etc.

Histopatologic

Structura histopatologică a vasculitelor cutanate este caracterizată prin alterarea pereților vasculari – tumefacția celulelor endoteliale, degenerescență fibrinoidă și necroză, infiltrat inflamator perivascular compus din neutrofile, histiocite, limfocite. În formele necrotice/ulceroase – tromboză asociată frecvent cu proliferarea endoteliului până la obliterarea totală a lumenului vascular. În vasculita nodulară – celulele epitelioido și gigante, focare de necroză (aspect granulomatos).

Generalități clinice

Manifestările clinice ale vasculitelor cutanate sunt extrem de diverse. Există un șir de caracteristici care unesc într-un grup aceste dermatoze polimorfe: caracterul inflamator al manifestărilor cutanate; tendința erupțiilor la edemație, hemoragii, necroze; topografia și dimensiunea; polimorfismul erupțiilor; localizarea primară sau majoritară pe membrele inferioare; prezența maladiilor asociate; apariția deseori după o infecție sau ca intoleranță la medicamente; evoluție acută sau cu acutizări periodice.

Vasculite (angiite) dermale (vasculita cutanată a vaselor de calibru mic)

Clinic

De regulă, au o evoluție cronică recidivantă și se caracterizează printr-o simptomatică polimorfă. Erupțiile debutează pe gambe, dar pot apărea și pe alte teritorii, mai rar pe mucoase. Apar urtică, macule hemoragice de diferite dimensiuni, noduli și plăci inflamatoare, nodozități superficiale, erupții papulonecrotice, vezicule, bule, pustule, eroziuni, necroze superficiale, ulceratii, cicatrici. Uneori erupțiile sunt însoțite de febră, astenie, artralгии, cefalee. Erupțiile persistă timp îndelungat (de la câteva săptămâni până la câteva luni), au tendința la recidivare.

Formele clinice

- *Forma polimorfo-dermală urticariană*, de regulă, simulează aspectul urticariei cronice recidivante; se manifestă prin urtică de diferite dimen-

siuni, care apar pe diferite regiuni a tegumentului; spre deosebire de urticarie, urticile în vasculita de tip urticarian se deosebesc prin persistență, păstrându-se 1-3 zile (uneori și mai mult); în loc de prurit pacienții de obicei acuză la arsuri sau senzație de excitare a pielii; erupțiile deseori sunt însoțite de artralгии, dureri abdominale, semne de afectare sistemică; la examinare se pot depista glomerulonefrita, VSH crescut, hipocomplementemie, ridicarea nivelului de lactatdehidrogenază, probe inflamatoare pozitive, devieri în corelațiile imunoglobulinelor; diagnosticul se bazează pe examenul histopatologic ce pune în evidență aspectul vasculitei leucocitoclastice; preparatele antihistaminice, de obicei, nu au efect.

- *Forma hemoragică* este cea mai tipică; se caracterizează prin așa numită purpura palpabilă – macule hemoragice edematoase de dimensiuni diverse, localizate, de obicei, pe gambe, partea dorsală aabei piciorului, ușor reliefate vizual și la palpate, cea ce le deosebește de la alte purpuri; manifestările de debut în forma hemoragică, de obicei, sunt macule inflamatorii edematoase unice, seamănă cu urticile și nu întârzie să se transforme în leziuni hemoragice; ulterior fenomenele inflamatorii se accentuează pe fondul purperei confluențe și echimozelor, se pot forma bule hemoragice, care lasă după sine eroziuni sau ulcere; leziunile, de regulă, sunt însoțite de un edem moderat al membrelor inferioare; maculele hemoragice pot apărea și pe mucoasa cavității bucale și a vestibulului faringian;

- leziunile hemoragice (peteșii și purpuri), apărute acut după o infecție respiratorie sau tonzilită și care sunt asociate de febră, cefalee, artralгии pronunțate, dureri abdominale, atestă tabloul clinic de *purpură Henoch-Schonlein (purpura anafilactoidă)*, care se întâlnește mai frecvent la copii și adolescenți.

- *Forma papulo-nodulară* se întâlnește destul de rar, se caracterizează prin apariția unor papule inflamatorii plate lenticulare sau numulare și nodozități difuze edematoase superficiale roz pale de dimensiuni până la 1-1,5cm, dureroși la palpate; leziunile se localizează pe membre, de obicei pe cele inferioare, rar pe trunchi și nu se manifestă cu fenomene subiective pronunțate; localizarea extenzorie predilectă, în special la coate și genunchi, este evocatoare pentru *erythema elevatum et diutinum*

- *Forma papulo-necrotică* se manifestă prin apariția unor noduli mici inflamatorii, semisferici sau aplatizați, fără descuamare, în centrul cărora nu întârzie să apară o crustă necrotică uscată, de obicei, de culoare neagră; la înlăturarea crustei se pune în evidență mici ulcerații superficiale rotunde, iar după rezolvare rămân cicatrici ștanțate mici; leziunile se localizează, de

regulă, pe suprafețele extensorii ale membrelor și clinic perfect simulează tuberculoza papulo-necrotică, cu care și trebuie diferențiată.

- *Forma pustulo-ulcerată* debutează, de obicei, prin vezicule-pustule mici, acneiforme sau foliculare; ele nu întârzie să se transforme în focare ulceroase cu insistență tendință la evoluare excentrică din contul descompunerii bordurii periferice edematoase de culoarea roșu-vioacee, sunt localizate pe orice regiune a tegumentului, mai frecvent pe gambe, partea inferioară a abdomenului; după rezolvarea ulcerelor rămân cicatrici normotroifice sau hipertroifice, care păstrează timp îndelungat culoarea inflamatoare.

- *Forma ulcero-necrotică* este varianta cea mai gravă a vasculitelor dermale; debutează acut (uneori fulminant) și ulterior capătă o evoluție trenantă (dacă procesul nu se termină cu deces); ca consecință a trombozei acute a vaselor inflamate survine necroza cu o crustă masivă de culoare neagră, precedată de o maculă hemoragică masivă sau bulă; procesul, de regulă, se declanșează pe parcursul a câteva ore, este însoțit de dureri acute și febră; se afectează preponderent membrele interioare și fesele; crusta purulentă necrotică persistă timp îndelungat; ulcerele formate după decolarea crustei au dimensiuni și contururi diverse, sunt acoperite de eliminări purulente, se cicatrizează foarte lent.

Purpura cronică pigmentară este o capilarită dermală cronică, care afectează capilarele papilare; în dependență de particularitățile clinice se împart în câteva forme:

- *Forma peteșial-telangiectazică* se caracterizează prin apariția maculelor hemoragice multiple și mici, fără edem (peteșii), cu transformarea lor în pete de hemosideroză brune-ocre, de dimensiuni și contururi diverse, formând medalioane specifice, zona centrală a cărora conține telangiectazii mărunte (pe un fond puțin atrofiat), iar la periferie – peteșii mici pe un fond de hemosideroză; leziunile se localizează preponderent pe membrele inferioare, nu sunt însoțite de fenomene subiective, se întâlnesc aproape exclusiv la bărbați.
- *Forma lichenoidă* se caracterizează prin apariția de nodului mici diseminați, lichenoiți, strălucitori, de culoarea pielii, care se combină cu peteșii, pete de hemosideroză, uneori cu telangiectazii mici.
- *Forma eczematoidă* se deosebește prin prezența în focare, în afară de peteșii și hemosideroză, a fenomenelor eczematoase (edemație, eritem difuz, papulo-vezicule, cruste), care sunt însoțite de prurit.

Vascularite (angiite) hipodermale

Eritem nodos

Definiția eritemului nodos include diferite variante care se deosebesc prin caracterul nodozităților și evoluția procesului morbid:

- *Eritemul nodos acut* – este forma clasică, chiar dacă nu și cea mai frecventă variantă a maladiei; se manifestă prin apariția rapidă a leziunilor pe gambe (mai rar pe alte regiuni ale membrelor inferioare); apar nodozități de culoare roșie-aprinsă, edematoase, dureroase, cu dimensiuni până 4 cm pe un fond de edem al gambelor și picioarelor; se remarcă febra până la 38-39°C, astenie, cefalee, artralgie; maladia este, de obicei, precedată de răceală, tonzilită; nodozitățile dispar fără sechele pe parcurs de 2-3 săptămâni, schimbându-și succesiv culoarea în cianotică, verzuie, gălbuie; nodozitățile nu ulcereză, boala nu recidivează.

- *Eritem nodos cronic* – forma cea mai comună, se deosebește prin evoluția cronică persistentă, apare, de obicei, la femei de vârsta medie, deseori pe fondul unor maladii sistemice vasculare și alergice, focarelor cronice de infecție și proceselor inflamatorii și tumorale în organele bazinului mic (anexita cronică, miom uterin); acutizările mai frecvent se observă primăvara și toamna, se caracterizează prin apariția a câtorva nodozități dure de culoarea roz-cianotică, dureroase, de mărimea unei alune sau nuci; în debut nodozitățile nu schimbă culoarea tegumentului, nu sunt elevate, și se atestă numai la palpare; apar aproape exclusiv pe gambe (de obicei pe suprafața anterioară și laterală); se mai observă și un edem moderat al gambelor și labelor picioarelor; fenomenele generale nu sunt obligatorii ori slab pronunțate; recidivele persistă câteva luni pe parcursul cărora unele nodozități se pot resorbi, iar în schimbul lor apar altele.

- *Eritem nodos migrator* de regulă are o evoluție subacută, mai rar cronică, și o dinamică specifică a afecțiunii de bază, procesul mai frecvent este asimetric și debutează printr-o nodozitate solitară plată pe suprafața antero-laterală a gambei; nodozitatea are o culoare roz-cianotică, de consistență păstoasă și destul de rapid se mărește în dimensiuni prin proliferare periferică, ca apoi să se transforme într-o placă profundă cu ombilic centrală, centrul pal, înconjurată de o bordură periferică lată, intens colorată; aceste elemente pot fi însoțite de noduli solitari mici, inclusiv și la cealaltă gambă; evoluția de la câteva săptămâni până la câteva luni; sunt posibile și fenomene generale (subfebrilitate, indispoziție, artralgii).

• *Angiita (vasculita) nodulară-ulcerantă* în sens larg se poate considera ca o formă ulcerosă a eritemului nodos cronic; procesul încă de la debut capătă o evoluție torpidă și se manifestă prin nodozități dure, destul de mari, puțin dureroase de culoarea roșie-cianotică, cu tendința la descompunere și formarea unor ulcere cu cicatrizare lentă; pielea de asupra nodozităților recent apărute are o culoare normală, altelei procesul debutează prin apariția unei macule, care cu timpul se transformă într-o indurație nodulară și ulcer; după vindecarea ulcerelor rămân cicatrici plate retrac-tate, pe fondul cărora la acutizări din nou se produc indurații și ulcerări, localizarea tipică – suprafața posterioară a gambelor (pulpa piciorului), dar se pot localiza și pe alte suprafețe; gambe au un caracter păstos; procesul are o evoluție cronică recidivantă, se întâlnește la femei de vârstă medie, rareori la bărbați; aspectul clinic uneori este foarte asemănător cu eritemul indurat Bazin (formă de tuberculoză cutanată), cu care și trebuie efectuat un diagnostic diferențial.

Pe parcursul monitorizării în dinamica a pacientului uneori se poate observa transformarea unei vasculite în alta. Diagnosticul vascularitelor se bazează pe date clinice, anamnestice, care se pot confirma în cazuri suspecte și îndoielnice cu examinare histopatologică. Diagnosticul diferențial se efectuează mai frecvent cu tuberculozele cutanate.

Tratamentul: tratamentul diferitor forme de vasculite se bazează pe un diagnostic cert, stadiul procesului și gradul lui de activitate, patologia asociată și procesul patologic, care poate sta la baza vasculitei cutanate, la fel și pe factorii favorizanți.

Tratamentul sistemic include antiinflamatoare nesteroidiene (diclofenac, nimesulid, etc.), antibiotice (eritromicină, ciprofloxacina, cefalexină), anti-paludice albe de sinteză (clorochină, hidroxiclorochină), sulfone (dapsonă), antiagregante (acid acetilsalicilic) și antitrombotice (heparină), antihis-taminice (clemastină, loratadină), clorură de calciu, vitamina C și rutină, vasodilatatoare periferice (pentoxifilină, acid nicotinic, xantinol nicotinat, prodoctin); în formele mai grave, cu activitate sistemică și diseminare, se asociază glucocorticoizi sistemici (prednisolonă, dexametasonă), citosta-tice și imunodepresive (metotrexat, colhicină, ciclofosfamida, azatioprină, micofenolat de mofetil), iar în cazul eritemului nodos cronic este indicată iodoterapia sistemică cu iodură de potasiu. Tratamentul local ține de unguente cu dermatocorticoizi de potență medie și înaltă, antibiotice topice, coloranți aniliniici, dimexid, venotonice topice, topice enzimatiche proteolitice în caz de necroză, topice cicatrizante, fizioterapie (căldură uscată, laseroterapie, etc.). Deseori, curele de tratament necesită repetare sau pacientul rămâne pe tratament de susținere.

14. PEMFIGUSUL AUTOIMUN

(conf. univ. L. Gugulan)

Definiție: pemfigus autoimun (*pemphigus verus*, pemfigus acantolitic) este o dermatoză buloasă, caracterizată prin declanșarea acantolizei și ca consecință se formează bule intraepidermale.

Este semnificativ că erupțiile evoluează cu progresare continuă, care duce la sfârșit letal peste 1,5-2 ani (în lipsa tratamentului), dar pot fi devieri atât într-o parte, cât și în altă. În prezent tratamentele moderne cu gluco-corticoizi, citostatice au redus substanțial mortalitatea, chiar cu numeroase șanse de vindecare.

Istoric: noțiunea de *pemphigus* îi aparține lui Hipocrate, care denumea astfel toate afecțiunile buloase; la sfârșitul secolului XVIII (1791) Wickham primul a folosit termenul de „*pemphigus*” în sens de *pemphigus vulgaris*; în 1874 Hebra și Kaposi îl descriu ca *pemphigus vulgaris malignus*, izolându-l de celelalte afecțiuni buloase, iar Besnier descrie boala la toate aspectele clinice caracteristice.

Epidemiologie: incidența anuală este de un caz la 200 000 locuitori și constituie 1% din cazurile spitalizate în serviciile de dermatologie; pemfigusul afectează persoanele de vârstă 40-60 ani, predomină la femei, dar nu se exclude afectarea persoanelor de orice vârstă.

Etiopatogenie: majoritatea pacienților au o anumită predispoziție genetică și etnică; grupele populaționale cu haplotipurile pozitive HLA-DR4 și HLA-DQ8 la pacienții evrei, la care se adaugă HLA-DR6 și HLA-DQ5 la cei de alta origine, sunt mai frecvent afectate; mecanismul patogenetic al pemfigusurilor are la bază fenomenul de acantoliză autoimună prin acțiunea autoanticorpilor de tip IgG direcționați împotriva unor proteine intercelulare din epiderm (desmogleine); studii de imunofluorescență indirectă au evidențiat faptul ca formele polare de pemfigus autoimun – pemfigusul vulgar și cel foliaceu – sunt cauzate de prezența autoanticorpilor îndreptați împotriva unor molecule de adeziune calciu-dependente ce intră în structura desmozomilor (joncțiuni intercelulare); aceste antigene sunt proteine transmembranare situate pe suprafața keratinocitelor și sunt reprezentate de desmogleina 1 (DSG1) în pemfigusul foliaceu și desmogleina 3 (DSG3) și/sau DSG1 – în pemfigusul vulgar; autoanticorpii anti-desmogleine, formați în serul persoanelor afectate și prezenți pe suprafața celulelor epiteliale atât la nivelul, cât și în jurul zonelor afectate, determina pierderea aderenței între celule (acantoliză) – principala cauza a formării bulelor în pemfigus.

Depunerea autoanticorpilor determină activarea directă a plasminogenului intercelular realizând o proteoliză plasmin-indusă și producând ruperea legăturilor intercelulare. Celulele din stratul spinos se separă unele de altele, formând fante celulare cu conținut lichid, în care se găsesc celule acantolitice. La imunofluorescența directă se evidențiază o fluorescență specifică cu un aspect reticulat produsă de depunerea în spațiile intercelulare malpighiene a IgG, IgM și fracția C3 a complementului. Imunofluorescența indirectă confirmă prezența autoanticorpi circulanți cu rol patogen din clasa IgG (subclase IgG1 și IgG4). Asocierea tuturor formelor de pemfigus cu alte boli autoimune de asemenea, argumentează patogeniza imunologică a maladiei.

Potrivit acestui concept, acantoliza în pemfigus este primitivă, iar afectarea celulelor – secundară. Imunofluorescența indirectă a lichidului bulelor și serului sanguin a bolnavilor cu pemfigus la fel depistează anticorpi „pemfigoizi”. Cu toate acestea, această teorie nu poate fi primită necondiționat. La 10-25% pacienții cu pemfigus nu se depistează anticorpi „pemfigoizi” nici fixați, nici circulanți.

Pe de altă parte acești anticorpi pot fi depistați în serul sanguin în arsuri masive, în sindromul Lyell, toxidermia provocată de penicilină, în pemfigoidul bulos, lupusul eritematos diseminat, *miastenia gravis* și altele.

Potrivit altei teorii de concurs a patogeniei pemfigusului, la bază se află deficitul regenerator-plastic, care este condiționat de sinteza deficitară a structurilor proteice ale keratinocitelor afectați, cea ce duce la lezarea lor morfofuncțională. Acest proces patologic apare deja în nucleele celulelor stratului bazal. În stratul spinos la procesele patologice progresive din nucleu se adaugă alterarea organitelor citoplasmaticе, în primul rând ale celor esențiale funcționale, compromițând integritatea tonofibrilelor și desmozomilor legați de ele, până la dizolvarea acestora, ce duce la apariția fenomenului de acantoliză. Cauza primordială a acestor afecțiuni constă în reducerea de ARN matriceal dependent de ADN în keratinocite sub influența unor factori neidentificați până în prezent asupra aparatului genetic al celulei. Acest proces patologic este însoțit de devieri ale conținutului antigenic al celulelor din epiderm, cea ce duce la formarea anticorpilor „pemfigoizi”. Astfel, acantoliza și formarea anticorpilor „pemfigoizi” sunt etapele finale ale morfogenezei în pemfigus și nu de debut. Un rol evident în patogenia pemfigusului vulgar au dereglările metabolismului hidrosalin, despre acest fapt mărturisește micșorarea bruscă a eliminării prin urină a clorurii de potasiu.

Deregările autoimune în pemfigus, bineînțeles, au un rol important în aspect aplicativ: depistarea anticorpilor „pemfigoizi”, mai cu seamă a celor fixați, mărturisește despre prezența acestei maladii, iar după titrul anticorpilor circulanți și dinamica acestora se poate prognoza evoluția bolii, aprecia rezultatele tratamentului și a interveni cu corecții pe parcurs.

Clasificare:

- forme profunde cu acantoliză în stratul spinos – pemfigusul vulgar propriu-zis și pemfigusul vegetant;
- forme superficiale cu acantoliză în stratul granulos – pemfigusul foliaceu (exfoliativ) și pemfigusul seboreic (pemfigusul eritematos sau sindromul Senear-Usher);
- alte forme – pemfigusul medicamentos, paraneoplazic, herpetiform, iatrogen, endemic, etc.

Pemfigusul vulgar

Clinic: pemfigus vulgar propriu-zis este cea mai comună și des întâlnită formă.

Afectarea mucoasei: maladia debutează de obicei cu afectarea mucoaselor cavității bucale (60%), la care deseori contribuie gripa, tonsilita, extracțiunile dentare sau protezarea; ea poate rămâne izolată de la câteva zile până la 3-6 luni și mai mult, apoi în proces se implică și tegumentele.

Bulele mici, puține la număr, nu prea multe, uneori chiar solitare, care apar pe mucoasele cavității bucale se pot localiza pe orice sector, cu timpul numărul lor crește. Caracterul bulelor este efemer. Anvelopa lor subțire și flască în condiții de macerație și mișcări permanente la masticatie se sparge rapid, lăsând eroziuni dureroase de culoare roșie-aprinsă sau acoperite de depozite albicioase, marcate la periferie de resturi epiteliale (maceratie). În locul bulelor uneori se formează membrane albicioase, decolarea lor duce la formarea unor suprafețe erozive. La examinare bulele se depistează foarte rar, de obicei, se disting numai suprafețe erozive. Odată cu progresarea procesului eroziunile devin multiple, se măresc în dimensiuni, formează prin contopire focare masive cu margini festonate. Salivarea se intensifică, masticatia și deglutiția devine dureroasă până la imposibilitate. La afectarea laringelui vocea devine răgușită. Pe partea roșie a buzilor eroziunile se acoperă cu cruste seroase, hemoragice sau impetiginose. Câteodată afectarea buzilor de tipul cheilitelor exfoliative evoluează izolat și timp îndelungat până la 2 ani și mai mult. Un miros fetid din cavitatea bucală persecuta pacientul și pe cei din jur. În faza de remisiune eroziunile

de pe mucoase se vindecă fără cicatrice. Uneori boala debutează cu afectarea mucoaselor genitale, iar conjunctivitele apar secundar.

Afectarea cutanată: afectarea pielii progresează lent, inițial apar bule pe pielea toracelui, cu timpul numărul lor crește.

Bulele apar, de obicei, pe pielea nemodificată, dimensiunile bulelor sunt de 1-3 cm, având anelopa tensionată și conținutul seros. Bulele se rup repede, formând cruste gălbui prin coagularea conținutului, apoi ele cad, lăsând pete hiperpigmentate sau la spargerea bulelor se formează eroziuni de culoare roșie, evocatoare, eliminând un exsudat dens. În această fază eroziunile cutanate sunt puțin dureroase și se epitelizează repede. Starea generală rămâne satisfăcătoare. Pe măsură ce unele leziuni regresează, apar altele noi. Procesul se generalizează rapid pe tegumente cu implicarea mucoaselor cavității bucale și chiar a organelor genitale. leziunile devin multiple, diseminate, în lipsa tratamentului pot duce la afectarea fatală a tegumentelor. În rezultatul evoluției excentrice din contul decolării straturilor superficiale ale epidermului, bulele se măresc în dimensiuni, atingând mărimea unui ou de găină și mai mare; pot conflua între ele; anelopa devine flască și se rupe ușor, iar conținutul – opac sau purulent. Bulele mari în ortostatism, sub presiunea exsudatului, iau forma de pară – „*fenomenul de pară*”. Ruperea anvelopei duce la formarea eroziunilor, de culoare roșie-aprinsă sau roz-cianotică, acoperite cu un exsudat seros, membrane albicioase sau maronii sau cu cruste laxe, la detașarea lor forțată provoacă hemoragie, văzând resturi de epiderm decolat la periferie. Este caracteristică creșterea periferică a eroziunilor în dimensiuni și lipsa tendinței de epitelizare.

O particularitate deosebită a pemfigusului vulgar, cât și a altor forme de pemfigus acantolitic, este fenomenul Nikolski, esența căruia este decolarea mecanică (dezlipirea și devierea straturilor superficiale) a epidermului. Este provocat prin frecția cu degetul (presiune prin alunecare) a pielii nemodificate din vecinătatea bulei, în unele cazuri fenomenul este pozitiv și distanțat de bule, adică pe o zonă cutanată aparent sănătoasă. O altă variantă a semnelui Nikolski este întinderea periferică, prin tragere, a resturilor de anvelopă a bulei, ceea ce duce la decolarea straturilor superficiale a epidermului sub aspectul unei benzi, care treptat se îngustează pe pielea aparent sănătoasă. O modificare a acestui fenomen este simptomul Asboe-Hansen – prin vitropresiune pe bulă nespartă se mărește suprafața ei din cauza decolării marginale a epidermului modificat prin acantoliză sub presiunea lichidului din bulă.

Evoluție: prin generalizarea erupției se atestă o afectare a stării generale – astenie, lipsa apetitului, insomnie, febră până la 38-39°C, diaree, edeme, mai cu seamă a membrilor inferioare, se suprapun infecțiile secundare, se declanșează cașexia, din cauza imposibilității de alimentare, care este rezultatul afectării mucoaselor cavității bucale, are loc pierderea semnificativă a proteinilor (plasmoree) și intoxicația. În lipsa tratamentului bolnavii decedează din cauza infecțiilor secundare sau a cașexiei. În faza terminală manifestările cutanate de obicei regresează.

Pemfigusul vegetant

Se consideră ca o varietate a pemfigusului vulgar, deosebindu-se prin predominarea elementelor vegetante, mai ales în pliuri, și o evoluție mai benignă. Bulele în pemfigusul vegetant se formează inițial ca și în pemfigusul vulgar, mai des pe mucoasele cavității bucale, apoi se localizează în jurul orificiilor naturale și în pliurile cutanate (fosele axilare, regiunea inghinală, sub glandele mamare, plicile interdigitale, zona ombilicală, retroauricular). După deschiderea bulelor, care de regulă, sunt mai mărunte decât în pemfigusul vulgar, pe suprafața eroziunilor se formează vegetații succulente de culoare roz-roșietică, consistență moale, de dimensiuni de la 0,2 până la 1 cm înălțime; suprafața lor este acoperită cu un depozit crustos cenușiu, seros sau purulent, degajă un miros fetid.

Ulterior eroziunile vegetante, contopindu-se, formează plăci masive, suprafața lor devine cu timpul uscată, hiperkeratozică, fisurată; la periferia lor și la distanță pot apărea pustule. Pe piele, în afara plicilor și mucoaselor, vegetațiile apar rar, evoluția bulelor pe aceste suprafețe este similară acelor din pemfigusul vulgar, dar în vecinătatea mucoaselor cu tegumente (buzes, nas, organe genitale, regiunea perianală) vegetațiile au o prezență constantă. La regresare vegetațiile se usucă, se aplatizează, eroziunile se epitelizează, lăsând o hiperpigmentare reziduală. Bolnavii acuză la dureri și prurit de o intensitate variată.

Evoluție: este mai prelungită, decât a pemfigusului vulgar, pot să apară remisiuni complete și îndelungate (câteva luni și chiar ani). Fenomenul Nikolski poate fi provocat numai în vecinătatea focarelor; pe pielea aparent sănătoasă, de regulă, fenomenul devine pozitiv în faza terminală, în care pe fundalul agravării, afectările devin similare cu cele din pemfigusul vulgar.

Diagnostic diferențial: piodermita cronică vegetantă Hallopeau, combinată deseori cu colita ulceroasă, este considerată de unii autori ca o variantă a pemfigusului vegetant, ceea ce se confirmă prin examinări imunofluorescente.

Pemfigusul foliaceu (exfoliativ)

Se întâlnește mai rar decât cel vulgar, dar mai des decât cel vegetant. Mucoasele nu sunt afectate. Pentru această formă de pemfigus sunt caracteristice bule de dimensiuni nu prea mari, plate, cu o anvelopă flască, subțire, apar, de obicei, pe un fundal eritematos. Plafonul lor se rupe ușor, chiar la o traumatizare mecanică minimă, sau sub presiunea exsudatului din bulă. Se formează eroziuni de culoare roz-roșie, cu lichid seros, abundent, care se usucă, formând cruste lamelare. Asemenea cruste se pot forma și fără ruperea plafonului bulei, datorită uscării conținutului lor. Crustele lamelare subțiri seamănă cu foi de hârtie, ceea ce a stat la baza denumirii respective. De obicei, crustele nu cad, deoarece sub ele continuă să se elimine exsudat, ceea ce duce la formarea unei cruste noi; ca rezultat se formează cruste masive pluristratificate.

În cazul unei evoluții îndelungate a pemfigusului, pe diferite segmente ale tegumentului, îndeosebi pe față și spate, deseori se observă scuame masive cu spini cornoși pe suprafețele respective, care sunt înglobate în ostiurile foliculare și se desprind cu greu. La rând cu bulele în calitate de elemente primare, pot fi observate papule descuamative și pete de culoare roz-roșietică. Procesul debutează deseori cu afectarea regiunii feței (uneori sub forma unui focar eritematos de tip fluture sau lupic), pe scalp, spate. Uneori maladia rămâne cu aceste localizări timp îndelungat – luni și chiar ani. Dar mai des se atestă o diseminare rapidă a procesului pe tegumente, ajungând în final la o eritrodermie exfoliativă. Pielea afectată este eritematoasă difuz, edematoasă și parțial infiltrată, acoperită cu bule flasce, eroziuni zemuinde, scuame hiperkeratozice, cruste stratificate.

Fenomenul Nikolski este intens pozitiv, inclusiv și pe pielea aparent sănătoasă. Eroziunile deseori pot apărea primitiv și fără a fi precedate de bule. Deseori se atestă alopecii, lamele unghiale cad, uneori se dezvoltă hiperkeratoza palmo-plantară. Pacienții acuză de prurit intens, o sensibilitate majorată la frig. În sângele periferic eozinofilia ajunge până la 40% și mai mult.

Evoluția: poate fi prelungită până la 2-5 ani și mai mult; sunt descrise cazuri, când bolnavii suferiseră de această maladie 15-30 ani; starea generală pe parcursul a mai multor luni, iar uneori și ani, poate rămâne satisfăcătoare, dar apoi treptat se atestă astenie și bolnavii decedază din cauza unor infecții secundare sau a cașexiei; sunt posibile remisiuni, uneori prelungite; sunt cunoscute și cazuri când maladia se finalizează prin vindecare spontană.

Pemfigusul seboreic (pemfigusul eritematos sau sindromul Senear-Uscher)

Debutează, de obicei, prin placarde roz-roșietice cu diametrul de 2-5 cm, cu limite clare, rotunde sau neregulate, cu afectarea feței și a scalpului, cu diseminarea ulterioară antesternal, în regiunea interscapulară, plicile mari și alte segmente cutanate. Mucoasele se afectează rar. Suprafața plăcilor poate fi acoperită de scuame albicioase, uscate, greu detașabile, cu spini cornoși, asemănătoare cu focarele de lupus eritematos. Mai mult ele se localizează pe nas și obraji sub formă de fluture și pe scalp, unde se atestă atrofii și alopecii. Deseori, suprafața placardelor este acoperită de scuame și cruste grăsoase de culoare galben-maroniu, asemănătoare cu manifestările din dermatita seboreică. Uneori pe focare, pe lângă cruste grăsoase, se formează vegetații. Partea centrală a plăcilor deseori e depri-mată, iar periferia e marcată cu un chenar de epiteliu decolat.

Fenomenul Nikolski este pozitiv sau, mai des, slab pozitiv, marginal. Cu timpul, de la 2-3 săptămâni până la 2-3 ani și mai mult, apar bule ca în pemfigusul vulgar și foliaceu. Ele încep să predomine în tabloul clinic, ceea ce duce la transformarea pemfigusului eritematos în forma vulgară sau, mai des, în cea foliacee. Din aceste considerente unii autori afirmă că pemfigusul eritematos se consideră ca un debut specific deosebit al pemfigusului vulgar sau a celui foliaceu.

Evoluție: pemfigusul eritematos are o evoluție lentă, benignă; peste un timp îndelungat poate să se transformă în pemfigus vulgar sau foliaceu; acutizările deseori sunt provocate de insolajie.

Diagnosticul de laborator al pemfigusurilor autoimune

– citologic: citodiagnosticul pune în evidență fenomenul de acantoliză și se folosește ca metodă de testare diagnostică pentru a depista celulele acantolitice (conform metodei Tzanck); celule acantolitice se decelează în froțiuni-amprente – materialul de pe fundul eroziunii se prelevă cu ajutorul unui dop de cauciuc, sterilizat prin fierbere, se vehiculează pe o lamă de sticlă, se usucă, se fixează și se colorează cu hematoxilină-eozină; celulele acantolitice au dimensiuni mai mici, un nucleu mare, de culoare violet sau violet-albastru și ocupă aproape tot spațiul celulei, iar în nucleu se observă două sau mai multe nucleole de culoare mai deschisă; citoplasma este intens bazofilă, în jurul nucleului ea e azurie-deschisă, iar la periferie albastră („cercul de concentrație”); celulele acantolitice pot fi solitare și multiple, formând aglomerări și chiar straturi;

– histopatologic: în pemfigusul vulgar propriu zis și în forma vegetantă cavitațiile sunt localizate în stratul spinos, în formele foliacee și seboreice – în zona stratului granulos, deseori subcornos, bordura dermo-epidermală rămânând clară; la aceste structuri histopatologice în pemfigusul vegetant, se asociază papilomatoza, acantoza, și abcese eozinofile intraepidermale, iar în focarele vechi – hiperkeratoză; în pemfigusul foliaceu – celulele rotatinate și hiperchrome de tipul granulelor din boala Darier, dispuse în stratul granulos; în pemfigusul seboreic – hiperkeratoză foliculară; în toate formele de pemfigus dereglările acantolitice afectează epiteliul foliculilor piloși și a glandelor sudoripare;

– imunofluorescența directă: arată o fluorescență specifică cu aspect reticulat produsă de depunerea IgG, IgM și a fracției C3 a complementului în spațiile intercelulare malpighiene;

– imunofluorescența indirectă: evidențiază prezența autoanticorpilor circulanți cu rol patogen din clasa IgG (subclase IgG1 și IgG4); depistarea anti-desmogleinelor 1 este sugestivă pentru pemfigusul foliaceu și seboreic, iar a anti-desmogleinelor 3 – pentru pemfigusul vulgar și vegetant; titrul acestor anticorpi este în concordanță cu evoluția bolii, se corelează parțial cu activitatea clinică și poate ghida ajustarea dozelor de corticosteroidi sistemici.

Diagnostic diferențial: pemfigoidul bulos Lever, dermatita herpetiformă Dühring, pemfigusul familial Hailey-Hailey, sindromul Lyell, lupusul eritematos, dermatita seboreică, piodermita cronică vegetantă, forma buloasă a maladiei Darier, pustuloza subcornosă Sneddon-Wilkinson, etc.

Tratamentul general este imunosupresor; medicația de bază o reprezintă hormonii glucocorticoizi; până în prezent preparatul de elecție rămâne prednisolonul; doza inițială este de 1-2 mg/kg/corp/zi – doza de atac, de obicei, este suficientă pentru a stopa procesul, dar uneori este nevoie de doze mai mari (până la 200 mg și mai mult); se administrează dimineața după dejun 50% din doza zilică și câte 25% în jurul orei 11.00 și respectiv 14.00 (după prânz); reducerea dozei se face lent după ameliorarea stării generale și lipsei bulelor noi, cu 2,5-5 mg săptămânal, până la o doză de susținere (15-30mg/zi) care se administrează constant pe parcursul întregii vieți.

La pacienți cu stare deosebit de gravă este indicată puls-terapia până la 1000 mg intravenos. Reducerea dozei destul de mare aici se face cu o treime din cea inițială, se menține apoi doza respectivă 2 săptămâni, apoi o dată în 4-5 zile se micșorează lent cu 2,5-5 mg.

În afară de prednisolon se poate de utilizat triamcinolon, metilprednisolon, dexametasonă, betametasonă în doze echivalente pentru prednisolon.

Tratamentul cu corticosteroizi este complementat cu citostatice și alte imunosupresive – metotrexat, azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, micofenolat de mofetil, etc.

Este necesară corecția complicațiilor apărute pe parcursul tratamentului cu corticosteroizi. Ca profilaxie se recomandă dieta, bogată în proteine și vitamine, cu limitarea glucidelor, grăsimilor și sării; administrarea preparatelor ce conțin potasiu până 3g pe zi, protectoare a mucoasei gastrice, precum și administrarea anabolicilor.

Cu scop de eliminare a autoanticorpilor circulanți din organism și ridicarea sensibilității către corticoizi, mai cu seamă la debutul terapiei, se folosesc plasmaforeza, hemosorbția, hemodializa. Rituximab este un anticorp monoclonal umanizat anti-CD20 care antagonizează limfocitele B, precursorii lor (pre-B) și producția de anticorpi. Dapsona poate fi uneori utilă.

Tratamentul topic include coloranți pe apă (albastru de metilenă, violet de gențiană), creme cu steroizi, spray-uri cu anestezice, băi cu permanganat de potasiu.

Prognosticul întotdeauna e serios, potențial fatal, e nevoie de profilaxia recidivelor, tratament rațional, regim corespunzător, evitarea răcelilor, insolățiilor; pacienții cu pemfigus necesită o dispensarizare permanentă la medicul de familie și dermatolog.

15. DERMATITA HERPETIFORMĂ DUHRING-BROCQ

(conf. univ. L. Gugulan)

Definiție: dermatita herpetiformă este o dermatoză cronică caracterizată printr-o erupție polimorfă, pruriginoasă, recidivantă și dureroasă.

Epidemiologie: se întâlnește mai frecvent la bărbați în proporție de 2:1, mai des la 30-40 ani, dar poate debuta la orice vârstă, inclusiv la copii.

Etiologie: este o maladie multisistemică de origine autoimună, ceea ce se confirmă prin faptul că la majoritatea absolută a bolnavilor se atestă o enteropatie sensibilă la gluten; sensibilitatea accentuată la gluten este cauzată de atrofia marcată a vilozităților mucoasei jejunale prin infiltrate limfo-plasmocitare submucoase; astfel dermatita herpetiformă este considerată în prezent o forma extraintestinală a bolii celiace.

Originea autoimună se confirmă prin depistarea depozitelor de IgA prin imunofluorescență directă (anticorpi contra componentelor structurale ale papilelor dermice din vecinătatea membranei bazale) în locul coeziunii dermo-epidermale atât în pielea afectată, cât și în cea neafectată. Depozitele de IgA se distribuie preponderent sub formă de granule pe vârful papilelor dermice și în interiorul lor, și cu mult mai rar sub formă de bandă de-a lungul membranei bazale (testul imunofluorescenței directe la IgA mai cert confirmă diagnosticul decât alte probe paraclinice, inclusiv și cele histopatologice).

Transglutaminaza tisulară (inintestinală) și cutanată este auto-antigenul principal recunoscut de anticorpii depistați în boala celiacă și dermatita herpetiformă; markerii serologici – anticorpii antitransglutaminaza tisulara IgA (testul Celikey), IgG; anticorpii anti-endomisium IgA, IgG; anticorpii anti-gliadin IgG, etc.

Un rol deosebit în patogenia maladiei îl joacă sensibilitatea accentuată la halogeni, insolația, infecțiile virale și predispoziția genetică, boala fiind mai frecventă la persoanele cu haplotip pozitiv HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2 și HLA-DQ8; poate să reprezinte o manifestare paraneoplazică.

Clinic: debutul de obicei insidios, durează săptămâni și luni, dar uneori se limitează la câteva zile și chiar ore; boala capătă un caracter cronic, întrerupt de remisiuni cu durata de la 3 luni la 1 an și mai mult.

Manifestările cutanate pot fi precedate de astenie, febră, înțepături și, deosebit de des, prurit. Se caracterizează printr-un polimorfism veridic, cu o combinație de pete eritematoase, leziuni urticariene, papule, vezicule, apoi bule și pustule. Polimorfismul veridic se completează cu cel fals

(evolutiv). Petele eritematoase sunt, de obicei, de dimensiuni mici, rotunde cu contur clar, suprafața lor poate fi brazdată de excoriații liniare (leziuni de grataj), acoperite de cruste seroase și hemoragice. Petele eritematoase devin efemere, ca rezultat al exsudației plasmei din vasele sanguine dilatate, apoi se transformă în urtică, cu tendință spre creștere periferică, se contopesc în focare mari de culoare roz-cianotică, rotunde, dar mai des festonate sau bizare cu conturi clare. Suprafața lor este preșată de excoriații, cruste seroase și hemoragice, vezicule, dispuse de regulă inelar, cu diametru de 2-3 mm și mai mult, uneori pustule. În urma depozitării infiltratului perivascular maculele eritematoase se transformă în papule suculente roz-roșietice, cu suprafața inițial netedă, care ulterior capătă caracter pruriginos și excoriat; leziunile urticariene și papuloase pot să apară și fără stadiul de pete. Veziculele pot să apară atât pe pielea afectată, cât și pe cea aparent sănătoasă, se caracterizează prin anvelope dure și conținut clar, care cu timpul se tulbură și poate deveni purulent. După coagularea conținutului se formează cruste, iar în rezultatul ruperii veziculelor, sub acțiunea gratajului, se formează eroziuni. Veziculele grupate seamănă cu cele din herpes. Bulele au același caractere și evoluție, ca și veziculele, dar se deosebesc prin dimensiuni mai mari (0,5-2 cm) și acoperite cu anvelope flasce. Pustulele în dermatita herpetiformă se întâlnesc mai rar și puțin se deosebesc de foliculite și flictene; apariția lor poate fi legată de asocierea florei microbiene.

Caracterul polimorf în dermatita herpetiformă se definește prin prezența elementelor în ansamblu. Dar, de obicei, unele din ele prevalează și în legătură cu aceasta se pot defini următoarele variante clinice: veziculoasă, papuloasă (pruriginoasă), urticariană, buloasă. Ultima mai des se întâlnește la copii și la bătrâni. Leziunile, de obicei, sunt simetrice, se localizează pe suprafețele extensorii ale membrilor, la coate, genunchi, în regiunea sacrală, pe scalp și față. Deseori ele sunt grupate herpetiform. Aspectul focarelor variază de la unice, solitare, forme veziculoase și buloase, până la afecțiuni vaste, care se observă în forma urticariană. S-au descris și formele atipice a dermatitei herpetiforme ca eczematiformă, tricofitoidă, strofuloidă, etc. Pe palme se pot manifesta peteșii, purpura, echimoze.

Uneori dermatita herpetiformă poate fi combinată cu pemfigoiudul. Mucoasele se afectează rar, unde pot apărea vezicule care trec ulterior în eroziuni. După rezolvarea leziunilor, de regulă, rămân hipo- sau hiperpigmentații reziduale, rareori cicatrici. Pacienții acuză la prurit intens, arsuri, uneori dureri. Sunt descrise cazuri când bolnavii nu atestă senzații subiec-

tive. Starea generală în perioadă de acutizare poate fi dereglată – febră, pruritul se accentuează, se dereglează somnul, în cazul afectării cavității bucale alimentarea devine o problemă; în cazul progresării leziunilor, mai cu seamă în forma buloasă, când numeroase bule se sparg, starea brusc se înrăutățește.

Paraclinic: trebuie de menționată eozinofilia în sângele periferic și în conținutul bulelor; depistarea markerilor serologici – anticorpii antitransglutaminaza tisulara IgA (testul Celikey), IgG; anticorpii anti-endomisium IgA, IgG; anticorpii anti-gliadin IgG – este sugestivă pentru diagnostic; examenul histopatologic (bule subepidermale cu un conținut seros bogat în eozonofile) și imunofluorescența directă (depozite granulare, mai rar – lineare, de IgA în vârful papilelor dermice); testul epicutan (*patch test*) cu unguentul de iodură de potasiu 50% (testul Jadassohn) relevă hipersensibilitatea de contact la halogene.

Diagnostic diferențial: pemigoidul bulos Lever, pemfigusul familial benign Hailey-Hailey, pemfigusul vulgar, pustuloza subcornoașă Sneddon-Wilkinson, eritemul polimorf, toxidermia buloasă.

Tratament general: în primul rând bolnavul trebuie examinat minuțios pentru depistarea maladiilor asociate ale tractului digestiv (boala celiacă), focarelor cronice de infecție, maladiilor oncologice, mai ales în formele atipice, la persoane de vârsta înaintată; se exclud produsele care conțin gluten și halogene.

Medicația de prima linie o constituie preparatele sulfonice – diamindifenilsulfona (DDS, dapsona, disulfona, diucifon) și sulfpiridină; de obicei, se administrează câte 50-100 mg de 2 ori pe zi, cicluri câte 5-6 zile, pauze de 1-3 zile; în cazul unui răspuns curativ insuficient la sulfone se recomandă prednisolon în doze medii.

Topic: băi cu antiseptice, de evitat halogenii (betadinul), bulele și veziculele se deschid, apoi se badijonează cu soluții apoase de coloranți anilini, spray-uri și creme cu corticoizi.

16. GENODERMATOZE: EPIDERMOLIZELE BULOASE; IHTIOZELE

(asist. univ. N. Fiodorova, asist. univ. I. Emeț)

Epidermolizele buloase

Definiție: epidermolizele buloase (EB) reprezintă un grup de boli ereditare caracterizate printr-o fragilitate deosebită a tegumentelor și mucoaselor, manifestând bule după cel mai mic traumatism sau spontan.

Epidemiologie: după datele *National Epidermolysis Bullosa Registry* din SUA, formele ușoare de epidermolize buloase se înregistrează anual în raport de circa 1:50000 cazuri, iar cele grave – în 1:500000 de nașteri.

Patogenie: epidermolizele buloase rezultă prin defecte genetice ale moleculelor adezive ale pielii; mucoasa și pielea conțin numeroase straturi epiteliale menținute împreună de componente specializate, care se combină pentru a forma complexul de ancorare; acestea cuprind:

Proteinele membranei bazale care formează complexul de ancorare

citoscheletul keratinocitelor bazale	keratina 5 keratina 14
complexul hemidesmozomi-filamente de ancorare, lamina lucida	plectina; bulos pemfigoid antigen 1 (colagenul XVII); bulos pemfigoid antigen 2; integrina, subunitatea α_6 ; integrina, subunitatea β_4 ; tetraspanul CD151; laminina 5
lamina densa	heparanul sulfat, proteoglicanul; laminina 5 (laminina-332); laminina 6 (laminina-311); laminina 10 (laminina-511); nidogenul; tipul IV de collagen.
partea sublamină densa	tipul VII de collagen; tipul IV de collagen; elastina; fibuline; fibrile; TGF-b-proteine; linkine; tipul III de collagen; tipul I de collagen

Clasificarea epidermolizelor buloase congenitale în patru grupe, în funcție de modul de transmitere, severitatea și asocierea cu alte manifestări viscerale:

- epidermolizele buloase simple (epidermolitice), cu clivajul intraepi-dermic (EBS);
- epidermolizele buloase joncționale, cu clivajul în *lamina lucida* (EBJ);
- epidermolizele buloase distrofice (dermolitice), cu clivajul în dermul superficial, sub-*lamina densa*, datorită lipsei de fibrile de ancorare (EBD)
- sindromul Kindler – reprezintă un *overlap* din formele sus-numite asociat cu fostosensibilitate.

Clasificarea EB (după J.Bologna, 2008)

EB simplă (EBS)	EBS Weber-Cockayne (EBS-WC) EBS Koebner (EBS-K) EBS Dowling-Meara (EBS-asociată cu distrofie musculară)	EBS asociată cu tulburări de pigmentare (EBS-TP) Autosomal recesive (EBS-AR) EBS Ognă EBS asociate cu atrezie pilorică
EB joncționale (EBJ)	EB joncționale, tip Herlitz (EBJ-H) EB joncționale, tip non-Herlitz (EBJ-nH)	EBJ localizată (EBJ-Lo) EBJ inversă (EBJ-I)
EB dermolitice distrofice (EBD)	EBD dominantă (EBDD) EB recesivă distrofică Hallopeau-Siemens (EBDR-HS) EB recesivă distrofică non-Hallopeau-Siemens (EBDR-nHS)	EBDD pretibială (EBDD-Pt) EBDD pruriginoasă (EBDD-Pr) EBD tranzitorie a nou-născutului (EBD-TNN) EBD, autosomal-dominantă /autosomal-recesivă la heterozigoți EBD, recisivă inversă (EBDR-I) EBD, recisivă centripetă (EBDR-Ce)

Epidermolizele buloase simple (epidermolitice)

Epidermoliza buloasă simplă Koebner: este o forma generalizată transmisă autosomal dominant; apare, de obicei, în primul an de viață, dar se întâlnesc și cazuri, când afecțiunea apare la adulți; frecvența în populație – 1:50000 de nașteri.

Patogenie: au loc perturbări în sinteza keratinei 5 și 14 cu distrugerea tonofilamentelor; natura anomaliei acestor keratine constă în mutațiile de aminoacizi – arginina 125 în keratina 14 și izoleuctina 161 în keratina 5.

Clinic: se manifestă prin formarea de bule pe tegumente pe locul minimelelor traumatisme cutanate, având mărimea de 3 mm – 2 cm; conținutul bulelor este sero-citrin sau hemoragic; se vindecă fără cicatrici; bulele apar în orice parte a corpului, dar cel mai des la locurile de fricțiune și traumatisme minore, cum ar fi, mâinile și picioarele (coate, genunchi); starea generală, unghiile, dinții, părul – în stare normală.

Evoluție: se acutizează mai des vara, umiditatea și căldura facilitând apariția de bule; evoluția este favorabilă, cu atenuarea leziunilor la adolescenți sau în vârsta adultă; fragilitatea cutanată se menține foarte îndelungat.

Histopatologic: bulele se formează prin epidermoliză intraepidermică cu modificări citolitice degenerative ale keratinocitelor bazale.

Epidermoliza buloasă simplă Weber-Cockayne: este o formă localizată (palmo-plantară) a epidermolizei buloase simple; se transmite autosomal dominant; această formă interesează în exclusivitate mâinile și picioarele și are ca particularitate apariția tardivă a bulelor, de obicei, când copilul începe să meargă sau chiar mai târziu în adolescență.

Clinic: se manifestă prin formarea de bule la nivelul plantelor, dar și a palmelor, de obicei vara, reepitelizarea fiind fără atrofii; alte zone tegumentare nu sunt afectate; se asociază cu hiperhidroză și, mai rar, cu keratoderma palmo-plantară; starea generală nu este afectată; evoluția este favorabilă.

Histopatologic este asemănătoare cu epidermoliza buloasă simplă Koebner.

Epidermoliza buloasă simplă Dowling-Meara: este o variantă a epidermolizei buloase simple, prezentând un aspect clinic particular (herpetiform), uneori asociată cu distrofie musculară și o evoluție mai severă; se transmite autosomal-dominant.

Clinic: se prezintă la naștere sub formă de bule mici, dispuse herpetiform, cu o zonă eritematoasă în jur, cu dispoziție circinată și centrifugă, localizate prevalent pe trunchi, față, mâini, picioare, deseori asociate cu hiperkeratoză palmo-plantară; leziunile din centrul plăcii se vindecă spontan, periferic apărând noi leziuni circinate; alterațiile unghiilor sunt frecvente și e posibilă apariția de leziuni la nivelul cavității bucale; după mici traumatisme apar și leziuni corneene; în această formă clinică se remarcă și grăunți de milium; distrofiile musculare se observă în perioadă adultă.

Evoluție: aparând la naștere are o tendință de a se atenua cu timpul; evoluția poate fi severă prin complicații bacteriene (septecemie); s-au semnalat cazuri letale; ameliorarea spontană e obișnuită după vârsta de 7-10 ani sau spre vârsta adultă.

Histopatologic: se constată perturbări ale filamentelor keratinocitare (agregarea de tonofilamente în keratinocitele bazale), ducând la citoliză keratinocitelor și formarea bulelor; fibrele de ancoră și hemidesmozomi sunt normali.

Epidermolizele buloase jonctionale

Patogenie în patologia formelor jonctionale au loc mutații ale genelor care codifică componente ale complexului de ancorare format din hemidesmozomi și filamentele de ancoră; se implică laminina 5 (proteină non-colagenică localizată în partea profundă a *lamina lucida*, în contact cu *lamina densa*, ce intră în compoziția filamentelor de ancorare cu un rol important în atașarea keratinocitelor de joncțiunea dermo-epidermică), colagenul XVII (BP 180) și integrinele; se transmite autosomal recesiv.

Epidermoliza buloasă jonctională, tip Herlitz (atrophicans gravis): în primele ore după naștere are loc apariția de mari decolări epidermice, cu formarea de bule hemoragice, urmate de eroziuni pe membre, trunchi, perioral, perinazal, periarticular, etc., cu o tendință scăzută la reepitelizare, lăsând atrofi locale; se afectează mucoasa bucală, cea ce face dificilă alimentația; mai rar se afectează esofagul și întregul tub digestiv, tractul respirator și genito-urinar; sunt prezente distrofii și pierderi ale unghiilor, anomalii dentare.

Prognosticul este catastrofal (EBJ-letal); asfixia, suprainfecțiile și septicemiile sunt cauzele comune ale decesului acestor pacienți în primele zile/săptămâni/luni de viață.

Epidermoliza buloasă jonctională (non-Herlitz, mitis): se descriu forme de epidermolize buloase jonctionale benigne care au o evoluție mai blândă; bulele apar la naștere, sunt generalizate, survin de la traumatisme, pe față, trunchi, în pielea capului, dar există o netă tendință a puseelor eruptive de a se diminua în intensitate și frecvență cu vârsta, ajungând uneori la un puseu estival.

Evoluție: în vârstă adultă leziunile pot fi minime, prezentând bule solitare localizate de predilecție la extremități; după vindecarea leziunilor buloase pot rămâne atrofi cutanate, alopecii în regiunea axilară și pubiană, absența sprincenelor; s-au descris hipoplazii dentare, perionichii și distrofii unghiale; este posibilă și afectarea mucoaselor, asocierile de nevi melanocitari papilomatoși.

Epidermolize buloase distrofice (dermolitice): sunt împărțite în formele dominante și recesive.

Formele dominante

Epidermoliza buloasă distrofică, cicatricială, Cockayne-Touraine: este cea mai frecventă forma de epidermoliza buloasă distrofică; apare în prima copilărie, uneori de la naștere, mai des la băieți; se manifestă prin leziuni buloase difuze, generalizate, pline cu un lichid seros sau hemoragic, cu acoperișul mai rezistent, care se rupe mai greu decât în formele simple; bulele apar spontan și/sau la traumatisme minore; mucoasele pot fi imteresate, la nivel bucal, esofagian; bulele se vindecă greu, lăsând cicatrici (pot fi și cheloide); pielea la coate și genunchi devine atrofică ca foița de țigară; în alte zone atrofocicatriciale apar grăunți de milium, chisturi epidermice.

Se constată asocierea cu ihtioza, hiperkeratoza palmo-plantară, onico-distrofiile (îngroșarea unghiilor). Poate fi observată o hipertricoză generalizată, sindactilie, onicoliza și/sau alopecie. Starea generală nu este afectată. În unele cazuri se asociază cu întârzieri în dezvoltarea mintală.

Evoluție: este mai favorabilă comparativ cu formă polidisplastică; fragilitatea cutanată se atenuază în multe cazuri cu vârstă; prognosticul vital este favorabil în timp.

Epidermoliza buloasă distrofică de tip alba papuloidă Pasini: această varietate clinică se caracterizează printr-o erupție buloasă similară formei precedente; survine de la naștere și se agravează până la 12-15 ani, iar după 30 de ani se reduce foarte mult; se asociază de leziuni papuloase de culoare alb-sidefie, ușor proeminente, netede, bine delimitate, elastice sau dure, care pot conflua în placarde, cu contur geografic, cu sediul pe trunchi, antebrațe, pe membrele inferioare; leziunile papuloase nu se mai rezorb datorită unei hiperplazii conjunctive și alterării fibrelor elastice; este vorba de o alterare a fibrelor de ancoră; aparent independente de leziunile buloase, acestea se agravează până la 40 ani, după care se stabilizează, ceea ce permite diferențierea de forma anterior descrisă.

Formele recesive

Epidermoliza buloasă distrofică polidisplastică (Hallopeau-Siemens): este determinată de mutații ale genei COL7A1, care codifică colagenul tip VII ale matrixului metalloproteinasei-1; procesul patologic este situat la nivelul *lamina densă* și se caracterizează prin distrugerea filamentelor de ancorare; este o formă generalizată, cea mai invalidantă și severă (ca și forma joncțională Herlitz).

Clinic: manifestările buloase apar de la naștere, bulele având dimensiuni mari, cu conținutul sero-hemoragic, imediat după aceea intere-

sează întreg tegumentul, cu precădere extremitățile mâinilor, picioarelor, coatelor, genunchilor; eroziunile, practic, nu se vindecă sau se vindecă greu, formând cicatrici și pigmentări; semnul Nikolski este pozitiv; se observă formațiuni multiple, alb-sidefii, ușor proeminente, cu consistență elastică, de tip milium.

Evoluție: este gravă, se caracterizează prin liză spontană a falangelor la mâini și picioare, care devin amputate și nefuncționale (contracturi, mutilații); afectarea mucoasei este obligatorie (cavitatea bucală, esofag, stomac, tractul respirator, organele genitale, etc.); se formează stenoza, perforații la nivelul tractului gastro-intestinal, dereglări funcționale ale laringelui; afectarea esofagului sau cavității bucale duce la disfagie și alimentație dificilă; se observă anomalii dentare, acrocianoză, hiperhidroză palmo-plantară, acrosclerodactilie; dezvoltarea intelectuală este întârziată.

Prognosticul: pacienții ajung adesea la exitus între 20-30 ani, prin cașexie, suprainfecții sau din altă complicație.

Complicații ale epidermolizelor buloase: infecții, sepsis, stricturi ezofagiene în formele grave, afecțiuni periodontale, pierderea funcționalității mâinilor și picioarelor, distrofii musculare, afectări ale ochilor, pierderea vederii, anemie, malnutriție, cancer scuamocelular, deces.

Diagnostic: epidermoliza buloasă este suspectată clinic la apariția leziunilor caracteristice pe piele; sunt necesare investigații ultrastructurale și imunohistochimice pentru a stabili tipul de boală, precum și testele genetice; colectarea probelor cutanate se face prin puncție, ulterior sunt prelucrate respectiv și corespunzător pentru a efectua cartografierea antigenică, testele de imunofluorescență și microscopie electronică.

Diagnosticul prenatal: este vital, o dată ce gena încriminată este descoperită în familie, se face analiza ADN-lui, recoltând materialul din vilozitățile corionului cu ajutorul fetoscopiei după săptămâna a 17-a a sarcinii.

Diagnostic diferențial: impetigourile, dermatitele medicamentoase buloase, porfirie ereditară, acrodermatita enteropatică, eritrodermia ihtioziformă buloasă, sifilisul congenital, pemfigoidul bulos, etc.

Principii de tratament: scopul tratamentului este de a preveni formarea de bule noi și de complicații; la moment nu există un tratament curativ etiologic; tratamentul este doar simptomatic.

General: vitamina A și E; preparate cu fier, calciu; difenina (3,5 mg/corp/zi) sau vitamina E în doze mari (1200-1600 mg/zi, 20-40 zile) – blochează collagenaza; retinoizii aromatici 1mg/kg/zi, 1-2 luni – blochează collagenaza; preparate de zinc.

Topic: pansamente non-adezive pe baza de spuma din poliuretan cu un strat de silicon sau pur siliconice, coloranți anilnici; antibiotice (gentamicina); antiseptice; regenerante topice, etc.

Deoarece terapia genică este o perspectivă obscură la moment, îngrijirea adecvată a pacienților cu aplicarea pansamentelor non-aderente (gen mepitel și mepilex), evitarea traumelor minore ale pielii și temperaturii ridicate, protejarea pielii de traumatisme, încălțăminte și haine moi, scăderea transpirației, îndrumarea către munca potrivită, conlucrarea cu organizațiile de suport gen „DEBRA” – sunt esențiale în conduita acestor pacienți.

Profilaxie: familiile cu risc ar trebui să primească o consiliere genetică necesară ă să beneficieze de diagnosticul prenatal; prin utilizarea unei tehnologii moderne, multe malformații congenitale și anomalii genetice pot fi diagnosticate în prezent înainte de a 20-a săptămână de sarcină; tehnicile utilizate în stabilirea diagnosticului prenatal – examenul radiologic, amniografia, fetoscopia, ecografia, amniocenteza, studiul vilozităților corionice, efectuate la 9-11 săptămâni de gestație.

Ihtiozele

Definiție: ihtiozele sunt dermatoze congenitale încadrate în grupul maladiilor prin tulburări de keratinizare, caracterizate prin dezvoltarea la nivelul pielii a unor scuame uscate.

Clasificarea ihtiozelor, transmiterea, epidemiologia

Formele clinice	Transmiterea	Epidemiologia (raport nașteri)
Ihtioza vulgară	Autosomal-dominantă	1:250-5000
Ihtioza X-lincată	X-lincată recesivă	1:2000-6000
Hiperkeratoza epidermolitică (forma buloasă de eritrodermie ihtioziformă Brocq)	Autosomal-dominantă	1:300000
Eritrodermia ihtioziformă Brocq / Ihtioza lamelară	Autosomal-recesivă	1:100000- 1:300000
Keratomul malign	Autosomal-recesivă	formă foarte rară

Patogenia ihtiozelor
Ihtioze: substratul afectării

Forma clinică	Substratul afectării (cromozomul)
Ihtioza vulgară	filagrina (1q21.3)
Ihtioza X-lincată	steroid-fosfataza (Xp22.31)
Eritrodermia ihtioziformă Brocq / Ihtioza lamelară	transglutaminaza-1, keratina 5 și 14, reducerea lipooxigenazei (14q12, 17p13.1, 5q33.3 / 14q12 2q35, 19p13.12)
Eritrodermia ihtioziformă buloasă (hiperkeratoza epidermolitică)	keratina 1 și 10 (12q13.13, 17q21.2)
Keratom malign	Profilagrina, keratina 6 și 16 (2q35)

Ihtioza vulgară

Definiție: ihtioza vulgară face parte din grupul afecțiunilor dermatologice hiperkeratozice de retenție, filagrina fiind un marker molecular modificat.

Clinic: semnele bolii apar mai frecvent între 1-4 ani; boala se manifestă printr-o hiperkeratoză dispusă simetric pe aproape întreaga suprafața cutanată, mai pronunțată pe zonele de extensie, cu excepția marilor pliuri, palmelor și plantelor; scuamele sunt frecvent de mici dimensiuni, cu contur neregulat, uscate, grupate în plăci mici, aderente central și cu margini mai ridicate, realizând aspect de „solzi de peste”, termen provenit din grecescul *ichthys*; culoarea scuamelor variază de la alb la gri-negru, iar diametrul între 1 mm și 1 cm; în general, scuamele sunt mai abundente pe membrele inferioare și regiunea toraco-dorsală; la nivelul feței scuamele sunt mai reduse din cauza secreției sebacee crescute.

Uneori, pacienții pot prezenta o hipohidroză cu intoleranța la caldură. Unghiile și firele de păr, de obicei, nu sunt afectate. Dezvoltarea mentală și fizică a bolnavului este, în general, normală.

Evoluție: vară și în climatul cald se constată o atenuare a procesului patologic cutanat.

Variantele clinice de ihtioză vulgară

- Xerodermia – o formă clinică ușoară, în care scuamele perifoliculare sunt foarte fine, mici, furfuracee (tărătoase), abia perceptibile, asociate cu o hiperkeratoză foliculară, localizate în mare majoritate pe partea extensorie a membrilor.

- Ihtioza vulgară simplex se caracterizează prin tegumente uscate acoperite de scuame alb-cenușii sau brune-negricioase, aderente în partea centrală și friabile, care se reproduc neconținut; leziunile au un caracter difuz, respectând marile pliuri, palmele și plantele.
- Ihtioza vulgară nitida se caracterizează prin scuame subțiri, cenușii, lucitoare, de dimensiuni mai mari, comparativ de formele precedente; sunt mai evidente la nivelul gambelor, aderente central și au o configurație de tip mosaic.
- Ihtioza vulgară sauriană: scuamele sunt foarte aderente și au grosime de 1-2 cm.
- Ihtioza vulgară nigricans se caracterizează prin colorația brună-neagră a leziunilor.
- Ihtioza vulgară histrix (ihtioza spinoasă Lambert) este o formă clinică în care scuamele sunt acuminat și proeminente.

Ihtioza vulgară se asociază mai frecvent cu keratoza pilară, hiperlinearity palmo-plantară și atopia.

Diagnosticul: datele anamnestice personale, eredo-colaterale, clinice și paraclinice (examenul histologic).

Ihtioza X-linkată

Clinic: ihtioza X-linkată debutează la naștere sau până la 3 luni după naștere (mai frecvent la a 2-6 săptămâni); tabloul clinic este asemănător cu ihtioza vulgară, dar cu extinderea leziunilor mai vastă și o evoluție mai gravă; cele mai afectate arii sunt partea laterală ale trunchiului și abdomenul; scuamele sunt de dimensiuni mari (1-3 cm), poligonale, aderente, de culoarea gri-brună, cu un aspect „murdar”, hiperkeratoza observându-se și în pliuri, față și gât; se constată distribuția lineară a scuamelor pe trunchi, iar pe alte zone scuamele au aspect “mozaic”; se observă o descuamație evidentă la nivelul scalpului, firele de păr fiind rare.

Ihtioza X-linkată nu este asociată de keratoză pilară și keratodermie palmo-plantară; poate fi constatat retardul mental și anomaliile scheletului.

Evoluție: comparativ cu ihtioza vulgară, evoluția maladiei este mai gravă, fără ameliorări evidente în parcursul vieții și cu agravări în timpul rece.

Eritrodermia ihtioziformă uscată Brocq (non-buloasă)

Clinic: eritrodermia ihtioziformă uscată se manifestă de la naștere; se transmite autosomal-recesiv; pielea nou-născutului, de obicei, este acoperită

rită de o peliculă asemănătoare cu colodiu („*collodion baby*”); cu timpul pelicula plesnește, iar tegumentul prezintă un eritem generalizat (eritrodermie) și se acoperă de scuame; eritemul de cele mai multe ori persistă toată viața; scuamele sunt poligonale, groase, de culoare diversă (de la cenușie până la brună), aderente central și ridicate periferic, asemănătoare cu țigla sau mozaic; hiperkeratoza este accentuată, pielea fiind îngroșată, inclusiv și la nivelul pliurilor și feței; la nivelul palmelor și plantelor se observă o keratodermie difuză, producând niște fisuri profunde; se împiedică mobilitatea și deschiderea gurii și ochilor, conducând la ectropion și exlabion; pot fi întâlnite distrofiile unghiale și a firelor de păr, se asociază cu hiperhidroză și hipersecreție sebacee.

Evoluție: maladia are o evoluție capricioasă, cu agravări, mai des în timpul cald, și ameliorări spontane imprevizibile; se constată întârzieri în dezvoltarea somatică și intelectuală; cu timpul, în formele ușoare, hiperkeratoza poate să se mențină numai la nivelul pliurilor mari și pe față.

Ihtioza lamelară

Clinic: se transmite autosomal-recesiv, tabloul clinic este asemănător cu eritrodermia ihtioziformă uscată, doar că hiperkeratoza și eritrodermia sunt mai discrete.

Eritrodermia ihtioziformă buloasă (hiperkeratoza epidermolitică)

Definiție: eritrodermia ihtioziformă buloasă (hiperkeratoza epidermolitică) este o formă particulară, asemănătoare cu cea precedentă, dar se caracterizează, în plus, prin apariția bulelor pe un teren hiperkeratozic pronunțat; se transmite autosomal-dominant.

Clinic: apare la naștere; pe un eritem difuz se instalează erupția buloasă; semnul Nikolski este pozitiv; bulele se rezorb fără urme; cu timpul se formează o hiperkeratoza accentuată până la formarea depozitelor verucoase în plici, pe genunchi și coate; inițial scuamele se dispun în formă de „mozaic”, sunt de culoarea închisă, aderente, iar cu timpul pielea hiperkeratozică are un aspect de tip „velvet”; în fine, pe suprafața tegumentului se observă depozite hiperkeratozice fărâmițate, care se detașează ușor sau se desprind la mișcare; poate fi constatată o keratodermie palmo-plantară; erupția este însoțită de un miros fetid; mucoasa nu este afectată; transpirația nu este defectată.

Evoluție: e capricioasă, până la invalidizare, cu agravări, mai des, în timpul cald; hiperkeratoza se menține constant, bulele apar rar.

Keratomul malign (fetus arlechin, aligator baby)

Definiție: keratomul malign este o formă de *ichthyosis congenita* cu evoluție extrem de gravă, incompatibilă cu viața, decesul constatându-se în primele zile după naștere.

Clinic: boala se dezvoltă în perioada embrională la 4-5 luni de sarcină; la naștere tegumentul este afectat în totalitate, acoperindu-se de depozite hiperkeratozice, scuamele având un aspect verucos, aspect de platoșă (armură de zale); după naștere platoșa plesnește, formând pe tegument scuame mari, lamelare, de culoare brună sau cenușie; plăcile hiperkeratozice au culoare neagră-cenușie, de dimensiuni până la 1cm și sunt separate de fisuri adânci; se observă o keratodermie palmo-plantară difuză; firele de păr sunt rare sau lipsesc; gura este deschisă, evidențiându-se la colțul ei fisuri profunde; ectropionul este aproape întotdeauna prezent (semn diagnostic), suptul fiind imposibil; cavitatea bucală, nasul, urechile sunt îmbibate de scuamo-cruste groase; sunt prezente dispazii ectodermale multiple; imunitatea generală este scăzută, ducând din primele zile la pneumonii, otite, abcese.

Evoluție: decesul poate fi constatat în primele zile după naștere; o parte din cazuri supraviețuiesc și trec în eritrodermie ihtioziformă.

Schimbări histopatologice în ihtioze

Forma clinică	Schimbări histopatologice
Ihtioza vulgară	<ul style="list-style-type: none">hiperkeratoza ortokeratozică cu mici insule parakeratozice și dopuri foliculare; <i>stratul granulos este diminuat sau absent</i>; stratul spinos este subțiat; în stratul bazal melanocitele sunt în plus; glandele sebacee și ecrine sunt atrofiate și reduse la număr; dermul conține un infiltrat limfocitar perivascular.
Ihtioza X-lincată	<ul style="list-style-type: none">lipsa modificărilor evidente; <i>uneori răirea stratului granulos</i>; vacuolizarea stratului bazal și suprabazal; corneocite cu numărul melanosomelor crescut (culoarea scuamelor); hiperkeratoza foliculară; în derm – infiltrație limfocitară discretă.
Eritrodermia ihtioziformă uscată	hiperkeratoză ortokeratozică pronunțată; parakeratoză focală; <i>stratul granulos este normal sau puțin hipertrofiat</i> ; stratul granulos este separat de cel cornos; acantoză; papilomatoză; glandele sebacee sunt hipertrofiate; în derm – infiltrat limfocitar.

Forma clinică	Schimbări histopatologice
Eritrodermia ihtioziformă buloasă	în stratul granulos se evidențiază vacuolizări și granule gigante de keratohialină; hiperkeratoză, uneori acantoză; schimbări distrofice în stratul spinos până la formarea unor conglomerate masive celulare, trecând în stratul cornos; diskeratoză.

Tratamentul ihtiozelor

Tratament topic: preparate de acid lactic, acid glicolic sau acid piruvic utilizate în tratamentul afecțiunii acționează la nivelul porțiunii profunde a stratului cornos, determinând dezlipirea corneocitelor; keratoliticele, ca acidul salicilic, determină dezlipirea keratinocitelor în porțiunea superioară a stratului cornos și se pot utiliza în concentrație de până la 6%; se mai poate utiliza uree 10-20%, propilenglicol, retinoizi topici (stimulează mitozele și *turnover*-ul celular, reduce adezivitatea celulară și inhibă sinteza de keratină); se indică băi curative calde cu sare de mare, amidon, tărață, clorură de potasiu, asociind crema NaCl 10%, RUV.

Tratament general: retinol acetat sau retinol palmitat se utilizează a câte 100000 UI/zi, doza zilnică poate fi majorată până la 200000-400000 UI/zi, tratamentul se face 2-3 luni, în cure repetate de 2-3 ori/anual; concomitent se administrează vitamine B2, B6, PP, C, E; retinoizii aromatici ca acitretinul dau rezultatele bune, dar necesită un tratament prelungit de întreținere, se indică 0,5-1,0 mg/kg/zi, 2-3 luni și mai mult (până la un an) în dependentă de severitatea bolii cu scăderea dozei; pentru normalizarea metabolismului lipidic se indică lipamida, metionina, etc; la nou-născuții cu eritrodermia ihtioziformă poate fi administrată corticoterapia generală – prednisolon 0,75-3,5 mg/kg/zi.

Profilaxie: prin utilizarea unei tehnologii moderne, multe malformații congenitale și anomalii genetice pot fi diagnosticate în prezent înainte de săptămâna 20 de sarcină; tehnicile utilizate în stabilirea diagnosticului prenatal – examenul radiologic, amniografia, fetoscopia, ecografia, amniocenteza, studiul vilozităților corionice (efectuate între 9-11 săptămâni de gestație).

17. PSORIAZISUL

(conf. univ. V. Gogu, asist. univ. T. Caisîm)

Generalități: este o dermatoză cronică recidivantă, genetic determinată, cu transmisie poligenică și penetrație variabilă, care este indusă de numeroși factori declanșatori; se caracterizează prin hiperproliferație și perturbare de diferențiere a keratinocitelor, reacție inflamatorie dermală și modificări imune, care se soldează cu prezența de leziuni cutanate eritemato-papuloase, atingeri articulare și unghiale.

Epidemiologie: psoriazisul este una din cele mai frecvente dermatoze pe glob, cu o prevalență globală medie de 1-2%, cu variabilitate la diferite grupuri populaționale în dependență de condițiile climato-geografice; apariția psoriazisului poate fi în orice vârstă, de la primele zile de viață până la adânci bătrânețe; se creionează două picuri de maximă pentru debutul acestei maladii – primul la 20-30 și al doilea la 50-60 ani.

Repartiția pe sexe la adulți este aproximativ egală, pe când în vârsta de copilărie se notează o predominanță la sexul feminin. Se consideră că 2/3 din pacienți suferă de forme ușoare de psoriazis, și numai la 1/3 boala capătă o evoluție mai gravă sau severă. În 5-30% cazuri pe lângă manifestările cutanate de psoriazis apar și leziuni articulare, care sunt definite ca artrita psoriazică. În mai mult din jumătate din cazuri de psoriazis apar modificări unghiale.

Etiopatogenie: sindromul de fond constituie creșterea numărului de mitoze al keratinocitelor de 9-12 ori față de cel normal, dublarea populației celulelor proliferative în stratul bazal al epidermului și accelerarea *turnover*-ului keratinocitar la 7-8 zile, comparativ cu cel normal de 25-28 zile. Aceste modificări sunt însoțite de un proces inflamator, mediat de citokine produse atât de keratinocitele activate, cât și de limfocitele T, prezente anormal în epiderm. Originea proliferării epidermice nu este, încă, pe deplin elucidată, cert este că aceste perturbări apar pe un teren predispus genetic, fiind induse de o serie de factori exogeni – traumatisme, infecții, stres, factori climatici, fumat, folosirea alcoolului, unele medicamente (sărurile de litiu, β -adrenoblocantele, antimalaricele albe, corticoterapia sistemică), etc.

Există aproximativ 10 locusuri genice lincate de psoriazis, care se află respectiv pe mai mulți cromozomi. În jumătate din cazuri este incriminat locusul PSORS-1 (*psoriasis susceptibility genes*) localizat pe perechea 6 de cromozomi. Astfel, trei gene (HLA-C cu varianta alelică HLA-Cw6,

CDSM cu varianta alelică 5 și CCHCR1 cu varianta alelică WWC) în locusul PSORS-1 au asociere cea mai mare cu dezvoltarea psoriazisului. La fel au fost identificate și alte gene care considerabil sunt modificate în psoriazis și care reglează activitatea și proliferarea celulelor imunocompetente, implicate în patogenia psoriazisului. De exemplu, gena IL12B pe brațul scurt al cromozomului 5q, care codifică IL12 β și gena IL23R pe brațul lung al cromozomului 1p, care codifică receptorul pentru IL23. Ambele aceste gene sunt implicate în cascada de semnale, care până la urmă crește activitatea exprimării genelor responsabile de TNF- α și NF- κ B (*nuclear factor kappa-B*), ambele fiind unele din cele mai importante în procesele de inflamație și autoimunitate.

În prezent sunt abordate două teorii de bază care, într-un fel sau altul, explică patogenia psoriazisului:

- teoria keratinocitară care pledează pentru defectul primar al keratinocitelor cu invazia secundară a limfocitelor T în epiderm, drept răspuns la hiperproliferarea excesivă de keratinocite patologic modificate; în sprijinul acestei teorii vine efectul terapeutic benefic al preparatelor cu mecanism major de acțiune antiproliferativă, și mai puțin imunosupresivă, cum sunt retinozii aromatici, derivații de vitamina D și eterii acidului fumaric;

- teoria imună susține ideea, că psoriazisul este un proces primar imunopatologic sau chiar autoimun, unde creșterea și proliferarea excesivă a keratinocitelor sunt secundare în raport cu rolul primordial al celulelor prezentatoare de antigen (celule Langerhans) și limfocitelor T-helper (Th1 și Th17); astfel limfocitele T activate, migrează în epiderm și conduc la eliberarea unei cantități mari de citokine proinflamatorii cum ar fi TNF- α și INF γ , care la rândul lor, produc inflamația, măresc hemotactismul pentru macrofage și granulocite și, ca urmare, provoacă hiperproliferarea keratinocitară; însă, până în prezent, nu este cunoscut factorul esențial responsabil de activarea și migrarea întraepidermală a limfocitelor T; în favoarea acestei teorii ne vorbește efectul benefic și pe alocuri spectaculos al preparatelor imunosupresive în tratamentul psoriazisului.

Astfel, se poate discuta că psoriazisul este o boală poligenică cauzată de polimorfism atât în genele care sunt legate de răspunsul imun, cât și cele care sunt implicate în biologia keratinocitelor.

Printre modificările biochimice și imune prezente la nivelul leziunilor psoriazice, cu efect hiperproliferativ pe keratinocite, merită să fie menționate următoarele:

- apariția de keratine anormale K6, K16, K17, reducerea keratinelor K1 și K10;
- scăderea raportului AMPc/GMPc prin creșterea celui din urmă;
- scăderea secreției de chalone epidermice;
- dereglări de metabolism al acidului arahidonic prin creșterea activității fosfolipazei A2, care determină creșterea 5-HETE, 12-HETE, LT-B4 și PGE-2;
- modificarea ciclului fosfatidil-inozitol prin creșterea activității fosfolipazei C, care determină activarea calmodulinei și respectiv a calcineurinei;
- creșterea în leziuni a concentrației de poliamine;
- scăderea sintezei de filagrină și apariția precoce a involucrinei;
- nivelul crescut de IL-12 (stimulează clonarea Th1 și eliberarea de citokine proinflamatorii TNF α , INF γ), IL-23 (induce diferențierea Th17 și Th22 cu eliberarea de citokine IL-17, IL-22, INF γ); împreună IL-23 și IL-12 activează sistemul STATs;
- activarea STATs (*signal transducer and activator of transcription factor*), care induce creșterea numărului de gene relevante pentru psoriasis așa ca ICAM-1 și TGF- α și stimulează proliferarea keratinocitelor printr-un ciclu autocrin;
- activarea factorului NF- κ B 1 (*nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1*) – este translocat în nucleul keratinocitului și stimulează expresia genelor responsabile de hiperproliferare; poate fi activat de citokine, radicali liberi de oxigen, UV, stres, antigeni virali și bacterieni;
- creșterea concentrației de citokine ce stimulează (IFN-gama, TNF-alfa, IL-2) și mențin (IL-1, IL-6, IL-8, TGF-alfa) hiperproliferarea keratinocitară;
- creșterea expresiei proteinelor antimicrobiene cum ar fi β -defensină-2 (*hBD2*) și inhibitorul de protează leucocit-secretorie (*secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)*), LL-37 (catelicidina), S100A7 (psoriasina), S100A15 (koebnerisina), care au efect hemotactice și stimulative asupra celulelor dendritice plasmocitare (pDC);
- creșterea nivelului de chemokine (CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CCL27, CXCL9), care sunt mediatori importanți în traficul leucocitelor – mediază infiltratia neutrofilică crescută în psoriazis, atrag T-limfocitele în placa psoriazică;

- nivel crescut de Bcl-x (proteine antiapoptotice) de pe suprafața keratinocitelor, determinând apariția unui fenotip keratinocitar rezistent la apoptoză.

Clasificare: aspectele clinice în psoriazis sunt destul de variate, fapt ce a condus la diferite abordări în clasificare.

Clasificarea psoriazisului după ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems):

- Psoriazis vulgar (L40.0).
- Psoriazis inversat (L40.83-4).
- Psoriazis gutat (L40.4).
- Psoriazis pustulos (exsudativ) (L40.1-3, L40.82).
- Onicodistrofie psoriazică (L40.86).
- Artrita psoriazică (L40.5).
- Eritrodermia psoriazică (L40.85).

Clasificare clinică

- Psoriazis non-pustulos
 - Psoriazis vulgar
 - Eritrodermie psoriazică.
- Psoriazis pustulos
 - Psoriazis pustulos generalizat Zumbusch
 - Psoriazis pustulos palmo-plantar Barber
 - Pustuloza anulară Bloch-Lapierre
 - Acrodermatita persistentă (continuă) cronică Hallopeau
- Forme separate de psoriazis:
 - Psoriazis indus de medicamente
 - Psoriazis inversat
 - Psoriazis gutat
 - *Napkin* psoriazis
 - Sebopsoriazis
 - Psoriazis al unghiilor
 - Artrita psoriazică

Cel mai frecvent întâlnit este psoriazisul vulgar, care are o evoluție blândă. Formele eritrodermice, pustuloase și artropatice sunt considerate drept forme grave de psoriazis.

Psoriazisul vulgar

Este cea mai ușoară și cea mai frecventă formă de psoriazis. Se caracterizează prin papule miliare, lenticulare, numulare sau placarde eritematoase de culoare roză, acoperite de scuame albe-sidefii, stratificate. Leziunile au formă ovală sau rotundă cu margini bine delimitate, lipsite de senzații subiective sau însoțite de prurit moderat.

Ținând cont de aspectul și dimensiunea leziunilor eruptive, psoriazisul vulgar se poate diviza în punctat (leziuni punctiforme), gutat (cu dimensiuni sub 1 cm conform clasificării ICD-10 este considerat o formă aparte), lenticular (cu aspect de bob de linte), numular (cu diametru de 1-3 cm, similar unor monede), în plăci (dimensiuni până la 7 cm) și placarde (dimensiuni mai mari), figurat (plăci sau placarde cu aspect policiclic, inelar, circinat sau girat).

În funcție de aspectul scuamei deosebim psoriazis rupioid, verucos, cu scuame foarte fine, eczematiform.

Topografia leziunilor în psoriazis este universală, astfel poate fi afectată difuz toată suprafața cutanată (evoluție spre eritrodermie psoriazică). De obicei, leziunile sunt simetrice și multiple, cu localizare preferențială pe scalp, pe fețele de extensie ale articulațiilor mari (la coate și genunchi), regiunea sacrală. Uneori leziunile sunt circumscrise cu localizare doar pe scalp, în regiunea sacrală, pe palme și/sau plante, etc.

Prin gratajul metodic Brocq al scuamelor de pe leziuni se evidențiază triada psoriazică patognomonică pentru psoriazisul vulgar, care reflectă unele modificări histopatologice caracteristice atât în epiderm, cât și în derm.

Triada psoriazică include trei semne clinice care apar în succesiune:

- pata de spermanțet (stearină) – apariția unei dungi albe în urma detașării strat cu strat a scuamelor parakeratozice;
- filmul terminal (pelicula terminală) – apariția unei suprafețe umede de culoare roșie în locul detașării scuamei în totalitate, ca urmare a lipsei stratului granulos (agranuloză);
- roua sângerândă (semnul Auspitz) – apariția unei sângerări punctiforme, datorată acantozei și papilomatozei.

Un alt semn sugestiv pentru psoriazis este fenomenul Köbner, care se caracterizează prin apariția leziunilor tipice de psoriazis, mai des liniare, în locul unui traumatism cutanat (mecanic, fizic sau chimic – zgârietură, arsură, etc). Durata medie de realizare a reacției Köbner în psoriazis este de 7-9 zile.

Leziunile cutanate în psoriazis parcurg câteva stadii evolutive:

- stadiul de avansare – apariția leziunilor noi, creșterea periferică și confluarea leziunilor, descuamare excentrică (semnul Pilnov), triada psoriazică pozitivă, fenomenul Köbner pozitiv;
- stadiul de stagnare (staționare) – stoparea leziunilor noi și a extinderii eruptive, scuamele acoperă toată suprafața papulelor, triada psoriazică pozitivă cu dinamică spre negativare, fenomenul Köbner negativ;
- stadiul de regresie – lipsa descuamării, aplatizarea papulelor cu regresie ulterioară spre hipopigmentare tranzitorie fără sechele, triada psoriazică și fenomenul Köbner sunt negative.

În dependența de localizare leziunile pot avea unele particularități clinice:

– *psoriazis al scalpului* – se prezintă sub formă de plăci sau placarde circumscrie, de formă rotundă sau ovală, bine delimitate, acoperite de scuame asbestoide, ușor detașabile, uneori cu aspect de carapace; leziunile au tendința să treacă pe față, zonele retro-auriculare și partea superioară a gâtului; părul rămâne intact;

– *psoriazis inversat* (considerat ca o formă aparte conform clasificatorului ICD-10) – se caracterizează prin afectarea predilectă a pliurilor; de obicei, se localizează interfesier, inghinal, axilar, submamar, postauricular și ombilical; leziunile sunt bine conturate, de culoare roză sau roșie, cu suprafața lucioasă, uneori macerată; placa psoriazică este infiltrată și bine delimitată cu scuame puține; uneori suprafața leziunii devine macerată sau fisurată;

– *psoriazis palmo-plantar* – este exprimat prin plăci infiltrate, bine conturate, acoperite de depozite hiperkeratozice semnificative, similare keratodermiilor palmo-plantare;

– *psoriazisul unghiilor* (onichodistrofia psoriazică) – se prezintă prin diverse modificări unghiale – depresiuni punctiforme (semnul degetului), șanț transversal (linia Beau), striuri longitudinale, colorația gălbuie a lamei unghiale (“pata de ulei”), hiperkeratoză subunghială, onicoliză, etc; afectarea unghială este aproape totdeauna prezentă la cei cu psoriazis artropatic.

– *psoriazis al mucoaselor* – este o formă rar întâlnită în psoriazisul vulgar; astfel, pot apărea leziuni pe glandul penisului sub forma de plăci eritematoase bine delimitate, lipsite de scuame; în cazul afectării mucoasei cavității bucale, leziunile, de obicei, sunt localizate pe obraji, buze și

limbă; apar plăci neregulate, ovale, puțin elevate de culoare roz-opalină, înconjurată de un lizereu mai accentuat; uneori leziunile sunt acoperite de depuneri alb-surii, la înlăturarea cărora apare o suprafață de culoare roșie cu hemoragii punctiforme; în cazuri rare leziunile pe mucoase sunt însoțite de senzația de usturime; în psoriazisul pustulos generalizat Zumbusch atingerile mucoasei cavității bucale sunt frecvente, se afectează preponderent limba, căpătând un aspect de glosită geografică, apar leziuni cu aspect de plăci eritematoase anulare, migratorii, cu margini albicioase, puțin elevate.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – este cel mai utilizat instrument clinic pentru aprecierea severității psoriazisului. PASI combină estimarea severității leziunilor cu suprafața de afectare, generând un singur scor, care variază de la 0 (absența maladei) la 72 (maladie maximal exprimată).

Eritrodermia psoriazică

Este un proces generalizat difuz, care poate să apară *d'emble (de novo)* sau să fie provocat de tratamentele sistemice inadecvate cu antimalarice, săruri de aur, glucocorticoizi. Utilizarea intempestivă și/sau exagerată în stadiul de avansare a tratamentului topic cu substanțe iritante (antralină, gudroane, keratolitice de concentrație mare) la fel este un factor de eritrodermizare psoriazică secundară.

Eritrodermia psoriazică are două forme clinice:

– *uscată* – cu stare generală bună și evoluție favorabilă; se caracterizează printr-un proces cutanat generalizat difuz, dar cu mici insule de piele intactă, prezentat de leziuni ușor infiltrate, nepruriginoase, cu descumare abundentă;

– *umedă și edematoasă* – caracterizată prin alterarea stării generale, febrilitate, astenie și limfadenopatie; procesul cutanat este generalizat difuz, cu lipsa de insule de piele sănătoasă; leziunile sunt infiltrate, edematoase cu descumare în lambouri, uneori exsudative, însoțite de prurit intens; frecvent sunt prezente modificări unghiale severe și alopecie difuză; poate avea o evoluție gravă cu tulburări de termoreglare și hidroelectrolitice.

Psoriazisul pustulos

Acest termen este folosit pentru formele de psoriazis în care pe lângă leziunile cutanate eritemato-papuloase, apar pustule macroscopice cu conținut steril. Substratul histopatologic al pustulelor reprezintă acumulă-

rile de neutrofile în epiderm (pustula spongiformă Kogoj-Lapière). Există mai multe forme de psoriazis pustulos, cele mai definite fiind: psoriazisul pustulos palmo-plantar Barber și psoriazisul pustulos generalizat Zumbusch.

– *psoriazis pustulos palmo-plantar Barber* – este o formă exclusiv palmo-plantară cu evoluție cronică și destul de rebelă la tratament; de obicei, evoluează bilateral și simetric cu localizare electivă pe eminiența tenară și bolta plantară cu respectarea degetelor; leziunile sunt prezentate de plăci eritemato-papulo-pustuloase cu limite clare, acoperite de scuamocruste și sunt însoțite de un prurit constant și sever; deși starea generală a pacienților este bună, dizabilitatea funcțională este semnificativă;

– *psoriazis pustulos generalizat Zumbusch* – reprezintă un proces generalizat, echivalent unei eritrodermii, cu afectarea frecventă a mucoaselor și apariția numeroaselor pustule pe suprafața eritematoasă; pustulele au aspect de „lacuri” cu conținut alb-cremos, la deschiderea cărora apar arii extinse erozive; se asociază frecvent cu artrita psoriazică; se notează alterarea stării generale, exprimată prin febră, diaree, convulsii, tetanie, induse de perturbarea homeostazei, hipocalcemiei, hipoalbumemiei, leucocitozei cu neutrofilie, VSH-ului crescut; în faza acută netratată poate evolua spre exitus, prin decompensări viscerale (cardiacă, hepato-renală) sau prin complicații septice.

Psoriazisul artropatic (artrita psoriazică)

Este o forma de psoriazis cutanat sau unghial asociată cu afectare articulară. În majoritatea cazurilor leziunile cutanate apar cu mult mai înainte de atingerile articulare, și doar în 15% cazuri leziunile cutanate sunt precedate de afectarea articulară.

Manifestările articulare sunt prezentate de artralгии, eritemul pielii la nivelul articulațiilor, tumefierea articulațiilor, dereglarea funcției articulare și redoarea matinală frecventă. Din semnele patognomonice caracteristice artritei psoriazice pot fi consemnate: modificări erozive sinoviale, care preced cu mulți ani apariția manifestărilor inflamatorii periarticulare; distrucție articulară anarhică și hiperproliferație osoasă; absența factorului reumatoid în sânge, verificat prin latex-test sau reacția Vaaler-Rouse.

Psoriazisul artropatic poate realiza diverse aspecte clinice, actualmente fiind definite 5 forme clinice, propuse de Moll și Wright (1973):

– *artrita oligoarticulară asimetrică (70%)* – afectarea asimetrică

a articulațiilor interfalangiene distale și proximale ale mâinilor și picioarelor, articulațiilor metacarpofalangiene, articulațiilor coxofemorale, cubitale (mai rar); de obicei, sunt afectate nu mai mult de 3 articulații; la fel sunt prezente tendosinovite ale mușchilor flexorii.

- *artrita interfalangiană distală (5%)* – afectarea articulațiilor interfalangiene distale, afectarea unghiilor cu paronihie și tumefierea patului unghial.
- *poliartrita simetrică (15%)* – afectarea simetrică a articulațiilor radiocarpene, cubitale, talocrurale, metatarsofalangiene, interfalangiene distale și proximale, sacroiliace cu tendință spre anchilozare cu deformații.
- *artrita mutilantă (5%)* – afectarea articulațiilor interfalangiene prezentată de osteoliză falangiană cu telescoparea caracteristică a degetelor la mâini, mai rar la picioare; anchiloze și contracturi ale degetelor.
- *artrita axială (5%)* – spondilita anchilozantă sau/și sacroileită unilaterală; afectarea concomitentă a altor articulații.

În prezent sunt acceptate criteriile de clasificare ale artritei psoriazice – CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*), stabilite de GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*), care au o specificitate de circa 99% și sensibilitate de mai mult de 90%.

Examen de laborator: testul paraclinic de referință în confirmarea diagnosticului de psoriazis rămâne a fi cel histopatologic, care relevă modificări caracteristice:

– în epiderm – hiperkeratoza proliferativă, parakeratoza (persistența anormală a nucleelor keratinocitelor la acest nivel) accentuată, scăderea sau absența stratului granulos, acantoză; în caz de psoriazis pustulos – sunt prezente așa-numitele „pustule spongiforme Kogoj-Lapière” în diferite stadii de dezvoltare, bogate în neutrofile, cu localizare intraepidermală sub stratul cornos și în stratul superior malpighian, între keratinocitele degenerate și subțiate; mai târziu aceste leziuni sunt înlocuite cu cruste stratificate, cu colecții de neutrofile prinse între straturile de parakeratoză (microabcese Munro-Sabouraud).

– în dermul papilar – papilomatoză (papilele dermice sunt îngustate și mult alungite în înălțime), se observă capilare dilatate cu infiltrat inflamator perivascular.

Diagnostic diferențial:

- psoriazis vulgar – lichen plan, sifilis secundar (sifilide papuloase psoriaziforme), pitiriazis rozat Gibert;
- psoriazis al scalpului – dermatită seboreică;
- psoriazis palmo-plantar – eczema hiperkeratozică (tilotică), *tinea manum et pedis*;
- psoriazis unghial – *tinea unguium*, onichodistrofii în alte dermatoze;
- psoriazis pustulos palmo-plantar Barber – *tinea manum et pedis*, dermatita de contact, eczema dishidroxică; eczema impetiginizată; erupții pustuloase în iodide și bromide;
- psoriazis pustulos generalizat Zumbusch – pemfigus foliaceu;
- psoriazis eritrodermic – ihtioza lamelară, eritrodermia ihtioziformă Brocq, T-limfom cutanat (forma eritrodermică), erupții postmedicamentoase;
- psoriazis artropatic – artrita reumatoidă, boala Reiter, guta, artrite de altă origine.

Tratamentul topic (tratament de prima linie) – se indică în dependență de stadiul bolii:

- glucocorticoizi topici (dermatocorticoizi) de potență moderată și înaltă – metilprednisolon aceponat (cremă, unguent 0,1%); mometazon furoat (cremă, unguent 0,1%); fluticazon propionat (unguent 0,05%); prednisolon acetat (unguent 0,5%);
- decapante și emoliente – acid salicilic unguent 1-3%; uree unguent 5-10%;
- keratoplastice și reductoare (revulsive) – derivați antralinici (antralina, cignolina, ditranol, antranol) în cremă 0,1%-2%-4%; derivați de gudron (gudron de pin, unguent 1-10%; soluții alcoolice 95%; ulei de mesteacăn, loțiuni și creme – 8%; gudron de huiță/coaltar/, unguent 2-5-10%, șamponuri, soluții de baie, săpunuri; ulei de cadum (aplicat limitat pe scalp – 20%); ihtiol, soluție 2-5%, unguent 5-10%; naftalan unguent – 5-20%;
- derivați ai vitaminei D – calcitriol unguent 5%; calcipotriol cremă, unguent 5%, tacalcitol;
- retinoizi topici – tazaroten cremă 0,05% și 0,1%;
- inhibitori ai calcineurinei – pimecrolimus cremă 1%; tacrolimus unguent 0,03% și 0,1%.

Fototerapia recomandată în formele extinse de psoriazis (>10% suprafață cutanată), cu excepția formelor de vară, unde tratamentul respectiv

este contraindicat. Mecanismul acțiunii curative ale razelor UV în psoriazis este exercitat prin inhibiția sintezei de ADN celular, scăderea mitoanelor keratinocitare și efect imunosupresiv asupra celulelor Langerhans:

- PUVA-terapia – preparate fotosensibilizante (5-methoxipso-ralen, 8-methoxipso-ralen) + UVA (lungime de undă 320-400 nm); PUVA-terapia este una din cele mai efective metode de fototerapie, dar care totodată este soldată cu reacții adverse mai majore, în special riscul de apariție a unui cancer cutanat; combinarea PUVA cu unele remedii (de exemplu, retinoizi /Re-PUVA/) este recoman- dată pentru reducerea cumulației ultravioletelor și minimalizarea reacțiilor adverse.
- UVB-terapia:
 - UVB de bandă lată, cu lungime de undă 290-320 nm;
 - UVB de bandă îngustă, cu lungime de undă 309-313 nm; eficaci- tatea UVB de bandă îngustă este mai mare, fiind foarte aproape de eficacitatea PUVA-terapiei, totodată având reacții adverse mai minore;
 - potențierea efectelor curative ale UVB-terapiei poate fi căpătată prin asociere cu retinoizii aromatici (Re-UVB).
- Eximer laser-terapia (308 nm).

Tratamentul general indicat în formele severe de psoriazis:

- preparate de normalizare a dereglărilor de diferențiere keratinocitară
 - retinoizii aromatici (acitretin) – 0,25-0,5 mg/kg/zi, în eritro- dermie și psoriazis vulgar, pe când în psoriazis pustulos poate fi ridicată până la 1 g/kg/zi;
 - retinol acetat (Vitamina A) – 10000-20000 UA/zi, până la 2 luni;
- medicamente antireumatice ce modifică procesul patologic (*disease modifying antirheumatic drugs /DMARDs/*), cu diferit grad de reco- mandare în artrită, în entesita moderată/severă și psoriazisul cutanat, preparate citostatice și imunosupresive:
 - metotrexatul – 15-20 mg /săptămână, în cure repetate;
 - ciclosporina A – 2,5-5 mg/kg/zi, timp 2-3 luni, până la obținerea remisiunii clinice;
 - leflunomida – se începe cu doza de atac de 100 mg/zi, 3 zile, apoi câte 10 -20 mg/zi, timp de 2-6 luni;
 - sulfasalazina – prima săptămână 500 mg/zi, a doua săptămână 500 mg/2 ori pe zi, a treia săptămână 500 mg/3 ori pe zi; doza curativă poate fi ridicată consecutiv până la 3 g/zi, durata trata- mentului este de 6 luni și mai mult.

- preparate imunobiologice:
 - Inhibitori TNF- α
 - Etanercept – subcutan două ori pe săptămână, câte 25; 50 mg, sau câte 50 mg/săpt
 - Infliximab – intravenos 5 mg/kg (0;2;6 săptămână), apoi la fiecare 8 săptămâni
 - Adalimumab – subcutan: 1 doză – 80 mg, apoi peste o săptămână câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni
 - Inhibitori IL-12/IL-23
 - Ustekinumab – subcutan câte 45 mg (0; 4; 12 săptămână), apoi la fiecare 3 luni
 - § Inhibitori IL-17
 - Secukinumab – subcutan câte 300 mg 1,2,3 și 4 săptămână apoi 300 mg la fiecare 4 săptămâni
 - Ixekizumab – subcutan câte 160 mg în săptămâna 0, apoi 80 mg 2, 4, 6, 8, 10, 12 săptămâni, apoi 80 mg fiecare 4 săptămâni
 - Brodalumab – subcutan câte 20 mg, săptămâna 0, 1, 2 apoi 20 mg la fiecare 2 săptămâni.
 - Inhibitori IL-23
 - Guselkumab – subcutan câte 45 mg (0; 4; 12 săptămână), apoi la fiecare 3 luni
 - Tildrakizumab – subcutan câte 100 mg (200 mg pentru persoane cu greutatea mai mare de 90 kg) în săptămânile 0, 4 și fiecare 12 -a.
 - Risankizumab – subcutan câte 150 mg (două injecții a câte 75 mg), săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni.

Alte opțiuni curative utile în psoriazis: detoxicare, metilxantine, anti-histaminice, hiposensibilizante, pirot terapie, băi curative, climatoterapie, antiinflamatoare nesteroidiene, pentoxifilină, vitamine din grupul B, sedative, anxiolitice, etc.

Evoluția și pronosticul: psoriazisul are o evoluție variabilă pe durata întregii vieți, cu perioade de latență și puseuri eruptive succesive; au fost descrise cazuri cu remisiuni îndelungate de 15-20 ani, dar și cu avansare spre dizabilitate.

18. LICHENUL PLAN

(conf. univ. V. Gogu, asist. univ. T. Caisîm)

Definiție: lichenul plan este o afecțiune inflamatorie subacută a pielii și a mucoaselor cu evoluție cronică benignă, în general, spontan rezolutivă în 1-2 ani, caracterizată prin prezența de papule, prurit și imagine histologică tipică.

Epidemiologie: lichenul plan constituie aproximativ 1,5-2% din consultațiile dermatologice, mai frecvent întâlnită la persoanele între 30-60 de ani; se consideră că apare pe un anumit teren constituțional la persoanele cu HLA-A3, A5 și B7, având o pozitivitate haplotipică respectivă de 54% comparativ cu cea la martori de 30%; în unele cazuri are caracter familial; repartiția pe sexe este aproximativ egală cu o prevalență neînsemnată a sexului feminin în cazul atingerilor cutanate versus de afectarea orală, unde prevalența femeilor este incontestabil; nu are predispoziție rasială; mai ai des debutează și recidivează în perioada rece a anului.

Etiopatogenie: cauza bolii rămâne încă necunoscută; au fost propuse mai multe ipoteze (infecțioasă, neurogenă, genetică, metabolică), cel mai insistent fiind promovată teoria imunologică (autoimună).

Declanșarea unei reacții inflamatorii lichenoidale este datorată interacțiunii între keratinocitele bazale și limfocitele pătrunse în epiderm. Secvențele patogenetice care derulează în piele, și care pe alocuri sunt ipotetice, pot fi interpretate în felul următor:

– inițial, se produce modificarea epitopilor pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen care exprimă HLA-DR (celule Langerhans și keratinocite) sub acțiunea factorilor externi, care mai frecvent sunt incriminați în declanșarea lichenului plan; printre acești factori sunt nominalizați virusul hepatitei C, herpesvirusul uman-6, traumele, bacteriile, diverse medicamente, substanțe de contact, cum ar fi unele metale (aur, amalgam, cupru) utilizate în practica stomatologică, etc;

– modificarea epitopilor conduce la crearea unui, așa numit, „antigen specific lichenului plan” (LPSA), natura căruia pe deplin încă nu este determinată; teoretic, acest antigen poate fi o peptida autoreactivă, clasificând astfel lichenul plan ca o boală autoimună; alternativ, acesta poate reprezenta un antigen exogen, cum ar fi o proteină modificată, medicament, alergen de contact, agent infecțios, virus sau o țintă imunogenă neidentificată;

– acest LPSA este prezentat de keratinocitele bazale în complex cu sistemul major de histocompatibilitate (*Major Histocompatibility Complex* – MHC) clasa I și de celulele Langerhans în complex cu MHC clasa II;

– celulele Langerhans migrează în nodulii limfatici, unde activează clonarea limfocitelor T efectoare la antigenul respectiv; ulterior, aceste limfocite traversează endoteliul vascular și trec în derm; acest trafic este realizat prin intermediul expresiei moleculelor de adeziune, cum ar fi ICAM-1 (*Inter Celular Adhesion Molecule-1*) de pe peretele endotelial, care este ligand pentru un receptor din grupa integrinelor LFA (*Lymphocyte Function-associated Antigen-1*) exprimat pe suprafața limfocitelor activate;

– infiltratul celular care se formează în dermul superficial este format preferențial din limfocite T CD8 + și în cantitate mai redusă din limfocite T CD4 +;

– limfocitele T activate migrează spre țesutul afectat și produc eliberarea de RANTES și alte citokine, care măresc expresia mastocitelor CCR1 cu migrarea lor în focarele de inflamație și degranulare ulterioară; apoi se produce liza membranei bazale de chimazele eliberate de mastocitele degranulate și de matrixmetaloproteinaza-9 (MMP-9) activată de limfocitele-T învecinate; rupturile produse în membrana bazală facilitează pasajul limfocitelor în epidermul afectat spre interacțiunea lor cu keratinocitele din stratul bazal;

– limfocitele T activate, și posibil keratinocitele, eliberează un șir de chemokine, care atrag extravazarea limfocitelor în epiderm;

– limfocitele activate din derm, secretă citokine proinflamatorii cum ar fi INF- γ și IL-2 care expresează ICAM-1 și selectina-E de pe keratinocitele din stratul bazal și facilitează adeziunea;

– după aderarea la keratinocitele bazale, care prezintă pe suprafața sa antigenul (Ag) în context cu MHC clasa I, limfocitele-T CD8 + exprimă receptorii la IL-2 și IFN- γ de pe suprafața sa; citokinele IL-2 și IFN- γ , eliberate de limfocitele T CD4+ (Th1), expresează ICAM-1 și selectina-E de pe keratinocite din stratul bazal și astfel facilitează adeziunea; totodată, citokinele IL-2 și IFN- γ sunt detectate de limfocitele citotoxice T CD8+, ca mesaj de confirmare pentru inițierea răspunsului citotoxic, care ulterior duce la apoptoza keratinocitelor bazale;

– mecanismul de apoptoză în urma interacțiunii limfocitelor citotoxice CD8+ cu keratinocitele bazale se realizează prin 2 magistrale de bază:

- în primul rând, limfocitele T citotoxice activate (CTL) exprimă ligandul Fas, care se leagă de receptorul FasL expresat pe keratinocitele epidermale, și respectiv produce apoptoza;
- în al doilea rând, apoptoza poate fi indusă, în urma eliberării enzimice din granulele citotoxice (perforine/granzime); deși Fas/FasL și enzimele perforine/granzime pot independent declanșa programarea morții celulare, procesul care duce la apoptoză este similar în ambele magistrale patogenetice; aceste mecanisme patogenetice servesc pentru eliminarea keratinocitelor anormale Fas-exprimate (keratinocite infectate cu virusuri, sau keratinocite transformate); eșecul eliminării keratinocitelor modificate, menține persistența condițiilor pentru inflamație cronică;

– deoarece keratinocitele nu sunt numai în calitate de celule țintă, dar produc granzime B, perforine și FasL (care sunt folosite pentru protecția epidermului împotriva agresiunii imuno-mediate), ele pot induce moartea T-limfocitelor învecinate Fas-L expresate, realizând, în final, reacții tisulare lichenoide;

– acest mecanism patogenetic contribuie la eliminarea celulelor T autoagresive potențial dăunătoare; balanța relativă între capacitatea de expresie Fas și FasL între celulele T și keratinocite va determina în consecință reacții tisulare lichenoide;

– acele limfocite, care nu au fost distruse, se transformă în celule de memorie CD45RO-pozitive, supraviețuirea cărora are importanță mare în menținerea procesului patologic cutanat.

Clinic: semnele generale lipsesc.

Semnele cutanate: maladia debutează mai frecvent insidios cu afectarea pielii și a mucoaselor (30-70%); procesul patologic cutanat este prezentat de leziuni monomorfe, localizate aproape întotdeauna simetric, cu predilecție pe partea flexorie a membrilor superioare, articulația pumnului, regiunea lombară, partea anterioară a gambelor.

Leziunea elementară este o papulă, foarte caracteristică pentru această boală, cu diametru de 2-3 mm, de culoare roșu-violacee, cu un contur poligonal, cu suprafața plată, netedă și luciu caracteristic, care este mai evident la incidența oblică a luminii. Unele papule sunt omblicate în centru, ce reprezintă un semn patognomonic pentru acest proces. Suprafața papulelor este acoperită de o scuamă fină și subțire. La badijonarea leziunilor cu ulei de vazelină se observă o rețea albicioasă, grație hipergranulozei neuniforme – semnul Wickham. Leziunile totdeauna sunt însoțite de un prurit, de la moderat la intens, uneori chiar insuportabil.

Deseori, leziunile sunt produse prin grataj și au dispunere liniară – fenomenul izomorf Kobner. Elementele papuloase confluează frecvent, formând plăci sau placarde ovalare sau neregulate cu suprafața rugoasă și aspect de “*drum de caldarâm*”.

Aranjamentul papulelor poate fi destul de variat: în formă de inele (lichen inelar); în formă de arabescuri (lichen serpiginos); în formă de salbe (lichen moniliform); în formă de striuri (lichen liniar, lichen zoni-form). Pe lângă aceasta se mai disting un șir de forme clinice ale lichenului plan (LP) în dependență de localizare (LP cutanat, LP al mucoasei bucale, LP genital, LP palmo-plantar, etc.).

Leziunile însă au o mare variabilitate clinică și nu întotdeauna elementele papuloase sunt tipice, realizând mai multe forme atipice:

- LP hipertrofic (verucos) – papulele sunt mai mari, formând deseori plăci de culoare roșie-violacee, cu aspect verucos, grație depozitului hiperkeratotic semnificativ; se localizează predilect pe partea anterioară a gambelor, pe laba piciorului; este foarte pruriginos;
- LP bulos – se manifestă prin apariția leziunilor buloase pe plăcile licheniene sau în jurul celor din urmă;
- LP eroziv sau ulcerat – de obicei rezultă din leziunile buloase; mai des este prezent pe mucoase, dar în unele cazuri se întâlnește și pe piele; la bolnavi uneori sunt prezente și leziuni tipice de LP, ce facilitează stabilirea diagnosticului;
- LP atrofic – regresivitatea leziunilor papuloase nu se limitează doar cu hiperpigmentație reziduală, dar rămân și sechele punctiforme constante sub aspect de atrofii hipopigmentate; deseori se asociază cu leziuni de tip bulos, eroziv sau hipertrofic;
- LP folicular (plan-pilar) – se caracterizează prin prezența concomitentă atât a papulelor poligonale tipice, cât și a unor papule mici, de formă conică, cu localizare perifoliculară; la regresivitate pot produce atrofia foliculului pilos cu alopecie cicatricială.

Leziuni pe mucoase

Mucoasa bucală – de obicei afectarea mucoaselor însoțește leziunile cutanate, mai rar evoluează izolat; mai des este afectată mucoasa cavității bucale unde leziunile se găsesc la 30-70% din cazuri; debutul este insidios, dar uneori poate fi brutal; sunt afectate, în ordine de descreștere, mucoasa jugală, limba, palatul dur, amigdalele, faringele și chiar esofagul.

Leziunile au aspect leucokeratotic și, de obicei, sunt prezentate de papule mici, de culoare alb-opală, aranjate în rețea sau cu aspect dendritic

de „frunză de ferigă”. În unele cazuri pot apărea erupții buloase, erozive și chiar ulceroase. Astfel, sunt separate câteva forme clinice la nivelul mucoaselor:

- forma tipică – caracterizată prin noduli mici (2 mm), cu aranjament bizar de rețea (*network*), frunză de feriga, sau în plăci (în special pe mucoasa obrazilor, limbii), acoperite cu depuneri alb-gri;
- forma hiperkeratozică – plăci cu limite clare și hiperkeratinizare pronunțată, apărute în urma confluenței papulelor;
- forma exsudativ-eritematoasă: apariția papulelor pe un fundal eritematos cu edem, care provoacă senzații neplăcute la folosirea produselor picante și fierbinți;
- forma eroziv-ulceroasă ca o complicație a formei tipice sau exsudativ-eritematoase în urma traumatizării papulelor cu apariția formațiunilor eroziv-ulceroase; în unele cazuri această formă este asociată cu boala hipertonică și diabet zaharat (sindromul Grinspan).
- forma buloasă, se caracterizează prin apariția pe mucoasa obrazilor, pe lângă papule tipice, a leziunilor veziculo-buloase unice sau multiple cu mărirea 2-3 mm la 1,0-1,5 cm în diametru; plafonul se deschide repede (24 ore), lăsând eroziuni care au tendință la epitelizare rapidă;
- forma atipică, cu afectarea mai frecventă a buzei superioare și a gingiilor respective unde apar focare de infiltrație și edem cu depuneri albicioase, ușor sângerânde la excitare mecanică.

De obicei, leziunile nu sunt însoțite de semne subiective, cu excepția celor erodate sau ulcerate.

Mucoasa genitală – este afectată mai rar (25% din cazuri); leziunile la bărbați se localizează electiv pe gland, cu o configurație inelară sau striată; la femei predomină localizarea vulvară, cu aspect clinic identic celui bucal.

Afectarea anexelor – însăși părul nu se afectează, dar în urma apariției papulelor foliculare pe scalp se poate produce alopeție cicatricială de tip pseudopeladă; unghiile se afectează în 10% cazuri și îmbracă variate modificări: subțierea proximală a lamei unghiale, striții longitudinale, hiperkeratoză subunghială, pete eritematoase pe lunulă, koilonichie, *pterygium* unghial, melanonichie, decolarea unghiei sau chiar onicoliză.

Paraclinic

Histopatologic: în epiderm – ortokeratoză, hipergranuloza neuniformă, acantoza discontinuă, cu crestele interpapulare ascuțite (aciculare) cu aspect de „*dinți de ferestrău*”; degenerescenta hidropică a stratului bazal cu

apariția clivajelor dermo-epidermice Max-Joseph; în derm – este prezent un infiltrat dens, omogen, dispus „în bandă”, compus din celule mononucleate (limfocite și histiocite), papilele dermice sunt lărgite, luând aspect de cupolă; infiltratul invadează stratul bazal pe care aproape îl distruge, astfel încât limita dintre derm și epiderm este greu de apreciat.

Imunofluorescența directă – depozite de imunoglobuline M, G, A cu sau fără complement, situate imediat sub membrana bazală.

Imunofluorescența indirectă – prezența în epiderm a autoanticorpilor împotriva unui antigen specific lichenului (LPSA).

Diagnostic diferențial: papule sifilitice, psoriazis gutat.

Tratament general:

- glucocorticoizi – 30-40 mg prednisolon, 5-6 săptămâni;
- retinoizii aromatici: acitretină, isotretinoină 0,5 mg/kg corp/zi 2luni/
- antipaludice albe de sinteză – clorochină 500 mg/zi; hidroxiclorochină 400 mg/zi, 4-6 săpt;
- Inhibitori de calcineurină: ciclosporina – 2,5-5 mg/kg/zi;
- micofenolat mofetil – 1-1,5 g, două ori/zi;
- sulfasalazina – 2,5 g/zi, 6 săptămâni;
- griseofulvina – 750 mg/zi, 6-12 săptămâni;
- tranchilizante și sedative – diazepam, alprozolam, tinctură de valeriană, tinctură de bujor, 10-20 zile;
- antihistaminice – difenhidramină 25-50 mg, 3 ori/zi; loratadina 10mg/zi, până la o lună, etc.

Tratament topic: se aplică creme sau unguente cu glucocorticoizi de potență medie sau înaltă – metilprednisolon aceponat 0,1% ung, betametazon dipropionat, clobetazol propionat 0,05% ung, etc.; keratolitice (în forma verucoasă) – unguent cu acid salicilic 1-2%, cremă cu uree 5-10%; creme calmante – mentol 1-2% , anestezină 2-10%, etc.

Tratamentul radio-fizioterapeutic: tratamentul radio-fizioterapeutic prevede PUVA, UVB-terapie în bandă îngustă; radioterapie radiculo-medulară pe ganglionii simpatici paravertebrali (6 săptămâni); Rx-terapie superficială și criomasaj cu azot lichid în formele verucoase.

Evoluția și pronostic: evoluția este variabilă; unele forme regresează în câteva săptămâni, altele evoluează timp de mai mulți ani; în 60% cazuri boala se vindecă spontan în decurs de un an; unele forme (verucoase sau cu atingere a mucoasei bucale) involuează mult mai greu, în medie 1,5-2 ani, mergând însă și până la 4-8 ani; după vindecare, boala poate recidiva în 1/5 din cazuri; formele eroziv-ulceroase uneori se pot transforma în cancer.

19. PITIRIAZISUL ROZAT GIBERT

(conf. univ. V. Gogu, asist. univ. T. Caisîm)

Definiție: pitiriazisul rozat este o dermatoză benignă, acut-inflamatorie, cu evoluție pasageră, autolimitată în circa 3-8 săptămâni, caracterizată prin leziuni eritemato-scuamoase, ovalare, dispuse electiv pe trunchi și la rădăcina membrelor.

Epidemiologie: pitiriazisul rozat reprezintă 1-2% din consultațiile dermatologice; boala se întâlnește mai frecvent la adulții tineri între 10-35 ani, mai rar la copii sub 10 ani și foarte rar la vârstnici; afectează în mod egal ambele sexe; afecțiunea are caracter sezonier, fiind mai frecventă în perioada rece a anului; deși boala se consideră necontagioasă, în circa 5% cazuri au fost înregistrate microepidemii în familii sau în colectivități, unde modul de transmitere rămâne necunoscut.

Etiologie: cauza bolii rămâne până în prezent discutabilă; au fost emise mai multe ipoteze:

- teoria infecțioasă, cea mai convingătoare, este bazată pe:
 - punerea în evidență la microscopul electronic a unor incluziuni intranucleare de tip picornavirus-like;
 - reușita unor autori în reproducerea experimentală a bolii prin inocularea extractelor de scuame de la bolnavi;
 - semnalarea cazurilor similare de pitiriazis rozat în familie;
 - boala poate fi precedată sau însoțită de simptome generale – febră, cefalee, fatigabilitate, artralгии, semne de faringită;
 - pociusul regresează spontan în 4-8 săptămâni;
 - induce imunitate stabilă pe viață și numai în 2% cazuri pot apărea recurențe;
 - agenții infecțioși mai frecvent incriminați sunt virusurile herpetice (*Herpes Human Virus* – HHV-7 și/sau HHV-6), virusul Echo-6, virusurile parainfluenza (tipurile I, II, III), micoplazmele;
- teoria imuno-alergică este sugerată de apariția leziunilor pitiriazis rozat-like după administrarea unor medicamente (captopril, metronidazol, izotretinoin, penicilamină, barbiturice, ketotifen, clonidină, etc.) și după vaccinare cu BCG.

Clinic:

– *semne generale* – în unele cazuri se remarcă o perioadă prodromală scurtă cu alterarea ușoară a stării generale, cefalee, fatigabilitate, artralגיע, subfebrilitate, semne catarale faringiene, etc.

– *semne cutanate* – inițial, mai frecvent pe trunchi, apare o placă roz-gălbuie de 4-6 cm în diametru, rotund-ovală, cu marginile neregulate și puțin elevate, însoțită de descumare centrală fină cu aspect de foaie de țigară, numită placa mamă sau placa heraldică (Brocq); ulterior, peste câteva zile, apar elemente multiple, de dimensiuni mai mici – focare fiice; aceste leziuni pot fi de două tipuri – pete roșii, acoperite de o scumă fină, cu dimensiuni mici, până la 1 cm; plăci sau medalioane, cu diametrul de 1-3 cm, care seamănă cu placă inițială; elementele au culoare roz sau roz-gălbuie cu palidare centrală, formă ovalară cu axul longitudinal, cu suprafața și marginile neregulate, sunt acoperite în centru de scuame fine, la periferie remarcându-se un gulerăș scuamos mai evident; leziunile pot fi izolate sau confluate pe alocuri, căpătând un aspect circinat; erupția este dispusă în mod simetric, de-a lungul liniilor naturale de tracțiune cutanată (Langher) – la baza gâtului, pe trunchi, toracele anterior și posterior, pe abdomen, la rădăcina membrelor, realizând un aspect caracteristic de “pom de Crăciun”; fața, pielea capului, antebrățele, gambele, mâinile și picioarele, de regulă, sunt respectate (nu se afectează).

– *semne subiective* – leziunile, de obicei, sunt asimptomatice sau însoțite de prurit discret, care după băi calde și la excitare mecanică se poate exacerba.

Formele atipice:

- pitiriazis circinat și marginat Vidal – întâlnit la adult cu leziuni puține și placarde întinse, grație confluenței elementelor, localizat mai frecvent în regiunile axilară și inghinală; evoluția poate dura mai multe luni;
- forma urticariană – în care leziunile eruptive sînt ușor proeminente și reliefate;
- forma veziculoasă – caracterizată prin grupări de vezicule sau papulo-vezicule cu evoluția excentrică, de aspect tricofitoid centrifug, ce se întâlnește, mai ales, pe membre;
- pitiriazis rozat inversat – întâlnit mai des la copii cu dispunere prevalentă pe membre;
- forma pustuloasă;
- forma hemoragică.

Leziuni pe mucoase: afectarea mucoasei bucale se întâlnește în 16-20% cazuri – puncte hemoragice, ulcerații, macule eritematoase, vezicule, bule, plăci eritematoase.

Afectarea anexelor: părul nu se afectează, pe unghii pot apărea mici șanțuri transversale care duc la distrofiile unghiale.

Evoluție: procesul evoluează în puseuri; afecțiunea se vindecă spontan în 4-8 săptămâni fără sechele; recidivele sunt excepționale.

Histopatologic (necesar doar în cazuri excepționale): în epiderm – parakeratoză discretă; spongioză moderată, care uneori duce la formarea de mici vezicule microscopice; degenerescența keratinocitelor adiacente celulelor Langerhans; în derm – edem și vasodilatație al stratului papilar, infiltrat limfocitar și monocitar în jurul vaselor dilatate.

Diagnostic diferențial: rozeola sifilitică, eczematide circinate pitiriaziforme (eczematide de tip pitiriazis rozat Gibert), tinea corporis, psoriazis gutat, unele exanteme virale, erupții postmedicamentoase, parapsoriazis acut în picături, lichen plan acut.

Tratament general:

- se recomandă bolnavilor să aștepte vindecarea spontană;
- hiposensibilizante și antihistaminice în cazul unui prurit intens;
- sedative și tranchilizante la persoanele agitate și neliniștite;
- aciclovir, 800 mg de 5 ori pe zi, timp de 5 zile, în faza incipientă a bolii (admițând etiologia herpetică a maladiei);
- corticoterapie generală în formele severe – reduce pruritul, dar nu scurtează evoluția bolii;
- dapsonă, 100 mg de 2 ori pe zi – în formele veziculoase sau pustuloase;
- UVB-terape – poate duce la dispariția rapidă a pruritului și scurtează evoluția bolii; se începe cu 80% din doza eritematoasă minimă, se crește cu 20% la fiecare ședință.

Topic: se aplică creme cu corticosteroizi de potență medie sau mică (metilprednisolon aceponat, fluticazon propionat, prednisolon, hidrocortizon, etc.); mixturi ihtiolate.

Profilaxie: evitarea excitării mecanice, termice și chimice a leziunilor.

20. LUPUSUL ERITEMATOS CRONIC CUTANAT

(conf. univ. B. Nedelciuc)

Definiție: lupusul eritematos – LE (sinonime: *eritematodes*, boala lupică) – este o maladie de cauză necunoscută, cu mecanism patogenetic autoimun, multisistemică, cu evoluție acută, subacută sau cronică, tabloul clinic polimorf incluzând modificări cutanate, viscerale, hematologice și imune.

Epidemiologie: aproximativ 5 milioane suferinzi pe mapamond, având o prevalența de 15-50/100.000 populație și incidența de 1-10/100.000 populație/an; afectează cu predilecție sexul feminin (60%), în special tinerii (10-40 ani) – populația aptă de studii/muncă; se întâlnește la toate rasele.

Etiologie: maladia este genetic determinată, sunt expuși unui risc crescut de a dezvolta lupusul eritematos indivizii cu HLA-DRw2 și HLA-DRw3 (70% din cazuri, în comparație cu 28% din martori); în familiile cu lupusul eritematos, la persoanele sănătoase s-au pus în evidență anomalii imune specifice acestei boli.

Din factorii declanșatori (*trigger*) sunt citate:

- factorul infecțios – microbial (streptococul) – are unele structuri antigenice comune cu ale anumitor țesuturi, declanșând formarea de auto-anticorpi; virali – datorită identificării în celulele endoteliale a unor particule virale din grupul *Paramixovirus*, etc;
- factorul medicamentos – anticonvulsivante, antiaritmice, β -adrenoblocante, antibiotice, antihipertensive, seruri, vaccinuri, etc. – pot declanșa sau agrava boala, prin acțiunea asupra nucleelor celulare, cărora le imprimă proprietăți antigenice;
- factorul de mediu – expunerea îndelungată la soare declanșează boala și/sau puseele de acutizare în 33-60% din cazuri, observând erupții pe zonele cutanate fotoexpuse; RUV acționează asupra lizozomilor celulari și dezintegrează nucleoproteinele cu transformarea lor în auto-antigeni;
- alți factori incriminați – focare cronice de infecție, traumatisme fizice, modificări hormonale (agravarea premenstruală/menstruală a leziunilor), etc.

Patogenie: cu toate progresele obținute în ultimii ani, patogenia LE rămâne un *puzzle* complex în curs de descifrare; în linii generale, factorii menționați mai sus, prin mecanisme proprii, determină formarea de auto-

Ag, de obicei nucleoproteine alterate, procesul respectiv fiind definit prin ceea ce numim “triada Haserick”:

- corpi lupici – nucleee modificate / dezintegrate expulzate în exteriorul celulei;
- rozete lupice – nucleee modificate / dezintegrate înconjurate de polimorfo-nucleare;
- celule lupice – leucocite cu două nucleee, unul propriu, deplasat la periferie, și altul fagocitat, plasat în centrul celulei (celula Hargraves).

Combi-na-ția circulan-tă “auto-Ag + auto-Ac + complement” formează complexele imune circulante (CIC). De obicei, CIC sunt eliminate din circulație de celulele sistemului fagocitar. Sinteza continuă a auto-Ac față de componentele *self* modificate (auto-Ag), determină formarea CIC care nu pot fi eliminate în ritmul formării → în consecință, acestea se depun pe țesuturi, producând noi leziuni, cu eliberarea de noi auto-Ag → ceea ce determină formarea de noi auto-Ac și, în consecință → formarea unei “porții” noi de CIC. Astfel, procesul autoimun perpetuează și avansează, dezvoltându-se un cerc vicios.

Per ansamblu, distingem 3 grupe mari de auto-anticorpi:

- anticorpi antifosfolipidici sau antimembranari (antimembrana bazală și anticardiolipinici);
- anticorpi anticitoplasmatici (antileucocite, antieritrocite, antitrombocite etc.);
- anticorpi antinucleari (ANA, anti-ADN nativ, antihistone, anti-SSA, antinucleosomi).

Așadar, în LE se formează auto-anticorpi vizavi de cele 3 “etaje” importante ale unei celule – membrana celulei, citoplasma celulei și nucleul celulei. Cu cât titrul de auto-anticorpi antinucleari este mai mare, cu atât este mai mare și gravitatea procesului autoimun – în consecință, cu atât mai imprevizibil și nefavorabil este prognosticul maladiei.

Din alt punct de vedere, în lupusul eritematos se constată o dereglare funcțională a limfocitelor T (LT) și B (LB), și anume:

- creșterea sau tendința spre creștere a LT-totale sau CD3+, a LT-helper sau CD4+ și a LB sau CD19+;
- micșorarea sau tendința spre micșorare a celulelor NK (*natural killer*) sau CD16+/CD56+, a LT-reglatoare sau CD4+/CD25+ și a LT-supresoare/citotoxice sau CD8+; din cauza deficitului de celule supresoare se produce o hiperreactivitate a plasmocitelor, provenite din LB, soldată cu un exces de Ac și CIC.

În altă ordine de idei, s-a stabilit prezența unui defect al barierei timus-sânge din corticala timusului, care permite trecerea în circulație a unor LT incapabile să recunoască *self*-ul de *non-self*. Aceste limfocite formează așa numitele “clone interzise”, responsabile de apariția auto-Ac.

Astfel, LE este un sindrom complex de autoagresiune care implică reacții imune, în mare parte de tipul III (mediate de CIC), dar și de tipul II, de tip citolitic-citotoxic (mediate de IgM, IgA și, în special, de IgG).

Clasificare: nu există o clasificare unanim acceptată a bolii lupice; unii autori împart LE în 2 grupe mari – LE cutanat și LE sistemic; alții abordează problema în funcție de evoluția maladiei – LE fulminans; LE acut; LE subacut; LE cronic; recent a apărut o nouă interpretare a bolii – LE clasic sau obișnuit și LE acompaniat de sindromul antifosfolipidic (SAFL).

Clinic: formele acute și subacute poartă, de obicei, un caracter sistemic; formele cronice poartă, în mod obișnuit, un caracter benign, circumscris (doar la nivel cutanat).

Lupusul eritematos cutanat cu evoluție cronică (LEC) se prezintă cu forme tipice și atipice.

Forme tipice:

- LEC discoidal sau fix (A1);
- LEC superficial sau centrifug Bielt (A2);
- LEC profund Kaposi-Irgang sau paniculita lupică (A3);
- LEC diseminat (A4).

Forma A1 (LEC discoidal) – cea mai frecventă formă de LE prezintă leziuni cutanate pe zonele fotoexpuse, fără afectări sistemice.

Formele A2 și A3 (LEC superficial și profund) sunt mai rar întâlnite – leziuni cutanate pe zonele fotoexpuse, fără afectări sistemice. Dacă în formele superficiale unica manifestare a bolii este leziunea eritematoasă sau eritemato-scuamoasă, atunci în formele profunde se constată noduli dermo-hipodermici, 2-3 cm în diametru, mobili, indolori, localizați predominant pe față, noduli care constituie un indicator de evoluție nefavorabilă a bolii lupice, cu risc major de afectare sistemică (lupus de tranziție), în special cu forme clinice de lupus-artrite și lupus-nefrite. Există și forme mai puțin severe, fără afectări sistemice, dar cu serioase consecințe de ordin inestetic → cicatrici profunde (*lupus mutilans*).

Forma A4 (LEC diseminat) – formă de tranziție, cu leziuni cutanate diseminate atât pe zonele fotoexpuse, cât și pe cele acoperite, precum și tendința la afectări sistemice (LE sistemic).

Forme atipice:

- Forma punctată Vidal (B1).
- Forma edematoasă/tumidus Gougerot (B2).
- Forma hipertrofică/lupus cretaceu Devergie (B3).
- Forma agravată de frig/„*chilblain lupus*” Hutchinson (B4).
- Forma buloasă sau pemfigoidă (B5).
- Forma ulcero-hemoragică (B6).

Formele B1-4 (punctată, edematoasă, hipertrofică și agravată la frig) sunt forme cu evoluție relativ benignă – leziuni cutanate pe zonele foto-expuse, fără afectări sistemice; formele B5 și 6 (buloasă și ulcero-hemoragică) sunt forme de tranziție, cu evoluție imprevizibilă – leziuni cutaneo-mucoase severe, tendință la diseminare și afectări sistemice.

Lupusul eritematos discoidal

Clinic:

a) semnele cardinale:

- eritemul – la început se constată o placă sau mai multe plăci eritematoase, discoidale (congestie persistentă a vaselor din dermul superficial), care cresc excentric și pot conflua, formând teritorii policiclice în formă de “fluture” sau “liliac”;
- scuama/hiperkeratoza foliculară – treptat în centrul eritemului apar scuame aderente, la început fine și transparente, apoi groase, pluristratificate;
- atrofia – ulterior în centrul plăcii eritemato-scuamoase se dezvoltă atrofia; atrofia cicatricială rezultă dintr-o scleroză care înlocuiește infiltratul dermic, ea nu survine, deci, dintr-o ulcerăție, căci LE nu ulcerează niciodată (diferențiere cu lupus carcinom).

b) semnele secundare:

- telangiectaziile;
- dereglările de pigmentație; la început hiperpigmentații (diferențiere cu chloasma de diferite origini), apoi hipopigmentații (diferențiere cu vitiligo, albinism, leucotrichii);
- infiltratul celular, preponderent în stratul papilar al dermului (se decelează la palparea erupției).

c) semnele suplimentare:

- semnul Besnier-Meșcerski – la raclarea, cu o lamă de sticlă, a scuamelor hiperkeratozice de pe suprafața plăcii discoidale, pacientul acuză o durere înțepătoare;

- semnul „tocului dezbinat”/„tocului de damă” sau „limbii de pisică” – pe partea aderentă a scuamelor se evidențiază “spini” sau “dopuri” foliculare;
- semnul coajei de portocală – după înlăturarea completă a scuamelor, orificiile pilo-sebacee rămân dilatate, aspectul pielii în focar amintind o coajă de portocală;
- semnul Haceaturean – prezența unor noduli pe pavilionul urechii.

Diagnostic diferențial: rozaceea, dermatita seboreică, *tinea facies*, sebopsoriazisul (psoriazisul feței și/sau scalpului), pseudopelada de diferite origini, sarcoidoza, erizipelul feței, lupusul tuberculos, etc; în cazul implicării mucoaselor și semimucoaselor (aftele lupice, cheilitele lupice) – lichenul plan, pemfigusul vulgar, eritemul polimorf, inclusiv sindromul Rowell (LE+eritem polimorf), sifilisul (de obicei, cel secundar), etc.

Diagnostic de laborator:

– hemograma – devierile hematice pot să lipsească o perioadă îndelungată de timp (3-6 luni, uneori și mai mult); ulterior însă, pe măsura avansării bolii → tendința spre anemie, leucopenie, trombocitopenie, VSH accelerat, hiper- γ -globulinemie, creșterea CIC, scăderea nivelului complementului total și ale unora din fracțiunile acestuia (C_2 , C_3 , C_4), identificarea auto-Ac menționați anterior, prezența celulelor LE, prezența factorului reumatoid (Waalser-Rose), uneori reacții serologice fals pozitive la sifilis;

– urograma – de asemenea, multă vreme fără devieri majore; cu timpul se constată → albuminurie, cilindruurie, hematurie.

– investigații radiologice, ultrasonografice, electrocardiografice, tomografice, etc; modificări specifice pentru afectarea altor organe și sisteme – lupus cardite, lupus pulmonite, lupus hepatite, lupus nefrite, lupus meningite, lupus vasculite, etc.

Histopatologic: epidermul este subțiat, cu atrofia stratului malpighian, cu degenerescență hidropică a celulelor stratului bazal, cu fenomene de hiperkeratoză și parakeratoză (o explicație la prezența dopurilor cornoase foliculare); dermul este edemațiat, cu infiltrat inflamator perivascular și perianexial, cu vasodilatație și degenerescență fibrinoidă; imunofluorescența directă evidențiază depozite de IgG (mai puțin IgM și IgA) și complement la nivelul joncțiunii dermo-epidermice – fenomen numit „banda lupică”.

Tratament general:

– antimalaricele sau antipaludicele albe de sinteză (efect imunodepresant minor + efect fotoprotector) – se administrează clorochină 250 mg sau hidroxiclrochină 200 mg, câte 1 tab.x2 ori în zi, timp de 3-4 săptămâni, apoi câte 1 tab. în zi, timp de 3-4 luni; după care urmează o pauză, iar la începutul următorului sezon cald (martie, aprilie) se face din nou o cură în scop profilactic;

– antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) – se administrează AINS care inhibă COX-1 (indometacina, naproxenul, ibuprofenul, piroxicamul), COX-2 (meloxicamul, nimesulidul, nabumetona, etodolacul), COX-1 și COX-2 (diclofenacul).

– vitaminoterapie – se administrează acid nicotinic (cu scop vazodilant și hipofotosensibilizant); de asemenea, se recomandă vitaminele A, E, C (cu efect epidermotrop, antioxidant și antiapoptozic), precum și grupul B.

Dacă remediile menționate mai sus se dovedesc ineficiente sau puțin eficiente, se recomandă următoarele grupe de preparate (așa zisa “terapie de rezervă”):

- corticoterapie generală – prednisolon, în doze medii (30-40 mg/zi), timp de câteva săptămâni, cu scăderea treptată a dozei, până la suspendare totală;
- retinoizi aromatici – acitretin sau isotretinoin, câte 0,3-0,5 mg/kg/corp/zi; dau rezultate bune în 75% cazuri, mai ales în formele clinice de LE cu hiperkeratoză pronunțată (LE verucos);
- citostatice și imuodepresante – metotrexat, câte 10-15 mg/săptămână, azatioprină, talidomidă, etc.
- interferon recombinant;
- terapie biologică.

Tratament local: corticosteroizi topici – de primă intenție în toate formele de lupus eritematos, clasa I-III în funcție de răspunsul terapeutic; corticosteroizi administrați intralezional – pentru leziunile rezistente la corticosteroizii topici (sol. triamcinolon acetamid); keratolitice; creme fotoprotectoare (salol, chinină, acid paraaminobenzoic, oxid de zinc).

Măsuri generale pentru bolnavii cu LE: consilierea, evitarea surmenajului, evitarea expunerii la soare și fotoprotecția, reprofilare în câmpul muncii, evitarea contraceptivelor orale și altor medicamente fotosensibilizante, etc.

21. SCLERODERMIA LOCALIZATĂ ȘI STĂRILE SCLERODERMIFORME

(conf. univ. B. Nedelciuc)

Definiție: sclerodermia este o boală de origine complexă, produsă, probabil, prin mecanisme autoimune, cu evoluție progresivă sau lentă, caracterizată printr-o fibroză pronunțată a dermului și atrofie epidermică, asociată sau nu cu atingeri viscerale; o caracteristică importantă a bolii este combinația “modificări imune + alterări vasculare + perturbări în metabolismul colagenului”.

Etiopatogenie

Posibil pe un teren genetic predispozant (în special pentru cazurile pansclerotice) și sub influența unor factori declanșatori (*trigger*) – infecții microbiene (*Borrelia burgdorferi*) și virale; dereglări metabolice și hormonale; agresioni chimice, traumatisme fizice și psihice; factori medicamentoși, profesionali și de mediu, etc. – se produc o serie de modificări intravasculare, extravasculare, celulare și tisulare:

- etapa intravasculară
 - mecanisme imune – dereglarea microcirculației cutanate și/sau viscerale –ischemie locală, obliterare vasculară prin proliferare endotelială sau trombotică, aglomerare plachetară; elementele celulare acumulate secretă mediatori, așa ca IL-1, IL-2, factorul de necroză tumorală (TNF- α), factorul de creștere (TGF- β), factorul derivat de creștere plachetară (PDGF) și factorul de creștere eozinofilică (EGF); un rol important revine și proteazelor citolitice eliberate de LT CD 8+ (citotoxice), care amplifică leziunea endotelială;
 - mecanisme non-imune – endoteliul microvascular nu mai are capacitatea de a sintetiza catalază (adevărat “măturător” de radicali liberi); astfel endoteliul rămâne neprotejat de acțiunea formelor reactive de oxigen (radicali liberi); în consecință survine un stres oxidativ major, manifestat prin creșterea nivelului plasmatic al dialdehidei malonice și creșterea eliminării urinare a F₂-izoprostanului, un produs de peroxidare lipidică a acidului arahidonic;
- etapa extravasculară – alterarea permeabilității vasculare și transferul bidirecțional transparietal conduce la un edem dens intersti-

țial, la depolimerizarea substanței fundamentale, dar mai ales la activarea LT helper, iar apoi și a macrofagelor;

- etapa celulară – prin factorii amintiți mai sus se realizează activarea fibroblaștilor și stimularea necontrolată a neofibrinogenezei fibrelor de colagen, expulzate apoi în exces în mediul interstițial;
- etapa tisulară (finală) – sinteza crescută, anarhică a colagenului determină dezvoltarea unei fibroze tisulare marcate.

Alte mecanisme posibile constau în alterații/devieri de metabolism lipo-proteic, cel al triptofanului, serotoninei, catecolaminelor, etc.

Așadar, modificările imune, atât umorale prin producerea de auto-Ac nespecifici (cu acțiune pe diverse organe interne – mușchi, tiroidă, antinucleari) și specifici (anti-scleroproteină, anti-colagen tip IV din membrana bazală, anti-endoteliu vascular), cât și celulare (creșterea nivelului LT helper în zonele procesului autoimun), acompaniate de alterări vasculare (microangiopatie cu infiltrat inflamator perivascular, alcătuit din limfocite și monocite) se soldează, într-un final, cu perturbări în metabolismul colagenului → limfocitele și monocitele, producând limfokine și monokine, stimulează proliferarea fibroblaștilor, care produc în exces colagen (fibronectină și proteoglicani); deficitul de colagenază amplifică acumularea tisulară de colagen și alte macromolecule din substanța fundamentală intercelulară.

Clinic

Sclerodermia circumscrisă (morfeea)

- localizată:
 - morfeea în plăci – se întâlnește mai frecvent la adulți, debutează cu una sau mai multe plăci eritemato-edematoase, cu diametrul de la 1-2 cm până la 30-40 cm (faza eritemato-edematoasă); treptat centrul plăcii devine scleros (faza indurativă), iar eritemul și edemul persistă la periferie; după mai multe luni se dezvoltă o atrofie centrală și pielea devine albă-sidefie sau galben-ceroasă, lucitoare, aderând la planurile profunde (faza atrofică);
 - morfeea liniară sau “în bandă” sau *en coup de sabre* – se întâlnește mai frecvent la copii, prezintă aceleași caractere clinice ca și sclerodermia în plăc; poate avea cele mai variabile localizări – la nivelul frunții (numită și morfeea “în lovitură de sabie”); pe trunchi (morfeea “zosteriformă”); circular la nivelul membrelor

(morfeea “inelară”); formă liniară severă sau hemiatrofie facială (sindromul Parry-Romberg), etc.

- morfeea “în picături” – se întâlnește mai frecvent la femeile tinere, clinic se manifestă sub formă de leziuni mici, grupate, uneori izolate, rotunde sau lenticulare, de culoare alb-sidefie, strălucitoare, localizate preponderent pe torace, mai des pe părțile laterale.
- generalizată:
 - pansclerotică (profundă);
 - asociată lichenului sclero-atrofic;
 - de tranziție spre scleroderma sistemică.

Diagnostic diferențial: lichen sclero-atrofic, hipodermita gambelor și lombo-fesieră, radiodermită cronică, discromii (vitiligo, nev Becker); epiteliom bazocelular, silicoză, amiloidoză primară, implant de silicon, implant de colagen, etc.

Pentru diferențiere clinică sunt importante și o serie de *stări scleroder-miforme*:

- *edematoase*
 - scleredemul nou-născuților – afecțiune rară, neonatală, caracterizată prin apariția unor placarde infiltrativ-scleroase, localizate cu predilecție la nivelul coapselor și feselor; debutează, de obicei, în primele zile după naștere (forma benignă), fiind observată mai des la copiii imaturi și debili, traumatizați în timpul travaliului; au fost descrise și forme generalizate (maligne), cu evoluție gravă – exitus; există și forme tardive, cu debut la câteva luni după naștere, fiind observate la copii cu infecții severe și stări distrofice; uneori, boala apare la copiii supuși timp îndelungat hipotermiei, tegumentul afectat este galben-ceros, dur, nu permite formarea de pliuri;
 - scleredemul Hardy-Buschke – afecțiune a țesutului conjunctiv, de cauză neprecizată (hipersensibilitate streptococică, afectarea vaselor limfatice cutanate, tulburări ale nervilor periferici, etc.), caracterizată prin infiltrație edematoasă a tegumentului, cu tendință la regresie spontană; există 3 tipuri de scleredem:
 - forma precedată de infecții acute respiratorii, cu evoluție benignă, autolimitată;
 - forma insidioasă, cu evoluție prelungită, fără infecții ale căilor respiratorii;

- forma precedată de diabet; leziunile inițiale (de tip eritemato-edematos sau maculo-papulos) sunt localizate la ceafă, gât și umeri, de unde se extind progresiv pe torace și membrele superioare, cu excepția mâinilor; în faza de stare pielea este ceroasă, infiltrată, dură; formele asociate cu diabet pot avea o evoluție mai gravă, cu atingeri oculare, cardiace, articulare etc.;
- *indurative sau scleroase* – se dezvoltă în cursul evoluției altor afecțiuni, care nu au nimic în comun cu sclerodermia – porfiriea cutanată tardivă, insuficiența venoasă cronică, progeria, fenilcetonuria, sindromul carcinoid, poliartrita cronică, lepra, etc.
- *atrofice*
 - acrodermatită cronică atrofiantă Pick-Herxheimer – boală cauzată de o infecție cu borelii, transmisă prin înțepătura de căpușe (boala Lyme), localizată inițial pe zonele de extensie ale membrelor, dar cu tendință la extindere progresivă și pe trunchi, excepțional pe față, palme și plante; clinic evoluează în câteva stadii – eritematos (plăci eritematoase precedate de febră, astenie, prurit discret în locul înțepăturii); infiltrativ (pielea devine păstoasă, se infiltrază continuu); atrofic (pielea devine subțire, transparentă, rețeaua venoasă fiind vizibilă cu ochiul liber); tardiv, pot apărea ulcere cronice, calcinate subcutanate; au fost descrise și neoplazii viscerale asociate;
 - atrofodermia idiopatică progresivă Pasini-Pierini – boală de cauză necunoscută, caracterizată prin plăci de diferite dimensiuni, de obicei, ovalare sau rotunde, bine delimitate, deprimare, atrofice; la palpare nu se produce hernierea tegumentului (ca în anetodermie), și nici formarea de pliuri nu este posibilă; se localizează preferențial pe trunchi, părțile proximale ale membrelor; evoluția este cronică, indefinită, fără a aduce bolnavului alte prejudicii decât cele de ordin estetic; atrofodermia se va diferenția cu diverse forme primitive, idiopatice de anetodermii, întâlnite în special la femei, care nu sunt precedate de alte afecțiuni vizibile de fond;
 - anetodermia eritematoasă Jadassohn – se manifestă prin leziuni eritematoase, roșii-vioacei, localizate pe trunchi și rădăcina membrelor, mai rar pe gât și față; după câteva săptămâni, centrul leziunii devine maroniu, iar epidermul subțire, lax și depresibil; la periferie se păstrează un inel dur; senzațiile subiective, de obicei, lipsesc;

- anetodermia papuloasă Schweninger-Buzzi – se manifestă prin papule, uneori în număr considerabil (30-200), pe trunchi și membre; diametrul leziunilor variază între 1 și 2 cm; uneori iau un aspect infiltrativ, cu caracter pseudotumoral, altele pseudopustulos; peste câteva săptămâni se instalează atrofia;
- anetodermia urticariană Pellizzari – se manifestă prin leziuni urticariene, dar care rămân fixe, nu se resorb; leziunile au culoarea pielii normale, sunt dispuse simetric și evoluează lent către o atrofie maculară;
- anetodermia buloasă Alexander – se manifestă printr-o leziune inițială sub formă de bulă, cu timpul se instalează atrofia.

Diagnostic de laborator:

- histopatologie – epidermul normal, hiperkeratozic și/sau atrofic; dermul edematos cu hialinizarea collagenului, creșterea numărului și grosimii fibrelor de collagen; modificări ale fibrelor elastice și de reticulină; îngroșarea endoteliului vascular (intim și mediu) → obturarea parțială a vaselor → uneori chiar tromboze și necroze; prezența infiltratelor limfocitare perivasculare; glandele sudoripare și sebacee devin inactive, dispar treptat;
- pletismografie digitală – absența undelor de puls sau trasee semiliniare cu absența undei dicrote;
- capilaroscopie periunghială – scăderea numărului de anse capilare, anse de tip megacapilare, hemoragii și edem;
- teste imune – creșteri variabile ale Ig și CIC, Ac antinucleari (de obicei anti-ADN monocatenar), Ac anticentromer (cu semnificație prognostică favorabilă), Ac antitopoizomerază (indică un prognostic mai grav), Ac anticollagen, Ac antiendoteliu vascular, etc.;
- alte teste – explorări radiologice pentru esofag, colon, plămâni, articulații; ECG și ecografie cardiacă, etc.

Principii de tratament

Tratament general:

- antibiotice – penicilină sau benzatinbenzilpenicilină;
- antipaludice albe de sinteză – clorochină sau hidroxiclorochină;
- vitaminoterapie – tocoferol (E), calcipotriol (D₃), acid nicotinic (PP);
- vasodilatatoare – nifedipină, captopril;

- antiagregante plachetare – dextran-40;
- anticoagulante – varfarină, fenprocumonă;
- antifibroze – D-penicilamină, colchicină;
- AINS – diclofenac, indometacină, mesulid;
- glucocorticoizi – prednisolon (în doze mici sau medii);
- imunosupresive – azatioprină, ciclosporină, interferon γ ;
- angioprotectori – mildronat;
- statine – lovastatină, simvastatină, etc.

Tratament local:

- infiltrații intralezionale cu hidrocortizon, triamcinolonă;
- pomezi cu nitroglicerină, clobetasol, progesteron;
- ionizări cu hialuronidază, tripsină, himotripsină;
- PUVA-terapie, în special UVA1;
- vacuum-terapie, etc.

Dacă remediile menționate se dovedesc ineficiente, se recurge la plasmafereză. Plasmafereza, ca metodă de înlăturare selectivă a auto-anticorpilor și CIC, constă în scoaterea sângelui și separarea plasmei fie prin centrifugare, fie prin filtrare membranară; apoi plasma este aruncată, iar eritrocitele sunt reperfuzate pacientului respectiv; volumul lichidului pacientului este menținut prin administrarea unei soluții de albumină sau a unei plasmă conservate prin congelare.

22. DERMATOMIOZITA

(conf. univ. G. Morcov, asist. univ. V. Tâbârnă)

Definiție: dermatomiozita este o afecțiune sistemică caracterizată prin leziuni musculare de tip miozită, asociate cu leziuni cutanate și viscerale, este o maladie gravă cu prognostic nefavorabil.

Epidemiologie: incidența dermatomiozitei constituie 0,4 la 100.000 populație, fiind mai frecventă la femei.

Etiopatogenie: etiologia acestei maladii rămâne încă neelucidată; patogeniza este de tip autoimun demonstrată prin evidențierea de anticorpi specifici – antimiozină, antimioglobină sau anticorpi antinucleari (Ac anti-PM-1; Ac anti-Jo-1); implicarea imunității mediate celular s-a demonstrat prin prezența infiltratului limfocitar cu limfocitele T la nivelul fibrelor musculare; celulele mononucleare din sângele pacienților au efecte citotoxice asupra culturilor de miocite umane sau animale.

Se presupune că antigenul este un virus demonstrând prezența incluziunilor intracelulare asemănătoare cu virusurile Coxsackie B, paramixovirusurile, picornavirusurile, etc. Este pusă în discuție și ipoteza tumorală, deoarece în 15-50% cazuri afecțiunea este precedată sau însoțită de un cancer al organelor interne.

Dermatomiozita mai frecvent apare pe un teren genetic predispus, semnificativ mai des pacienții fiind purtători de HLA-B8, HLA-DR3 și HLA-Dw52.

Clinic: în faza de debut este alterată starea generală – febră, astenie, inapetența, scădere progresivă în masa corporală, artralgiile etc.; fatigabilitatea se accentuează progresiv, pacientul foarte repede obosește la eforturi fizice până nu ajunge imobilizat la pat; astenia, de regulă, este însoțită de mialgii difuze, simetrice, accentuate la presiune, apărute spontan; în formele cronice la nivelul mușchilor afectați pot apărea depuneri calcare (sindromul Thibierge-Weissenbach) constatate în 25-50% cazuri; manifestările cutanate sunt prezentate de leziuni specifice și nespecifice.

Manifestările cutanate specifice

– eritemul heliotrop cu localizare facială și la nivelul extremităților – la nivelul feței are localizare periorbitală, realizând aspectul numit „în ochelari”; eritemul are culoare liliac și frecvent se asociază cu telangiectazii, fiind mai pronunțat la nivelul pleoapelor; la unii pacienți eritemul are o așezare „în fluture” asemănător lupusului eritematos; la nivelul extre-

mităților eritemul apare pe părțile de extensie ale articulațiilor (semnul Gottron);

– edemul – de regulă, însoțește eritemul însă poate fi și singura manifestare cutanată a bolii; are localizare periorbitală, dar uneori poate să se extindă pe toată față; are consistență elastică, nu lasă godeuri și este variabil de la o zi la alta.

Manifestările cutanate nespecifice: plăci de tip poikilodermic pe trunchi și părțile proximale ale extremităților; telangiectazii periungiale însoțite de hipertrofia cuticulei unghiale care prezintă hemoragii „în așchie”; leziuni nodulare dermo-hipodermice, etc.

Leziunile mucoaselor: sunt constatate în 20% cazuri, fiind prezentate de leziuni eritematoase, leucokeratozice sau de tip atrofic.

Manifestările viscerale: sunt foarte variate – tulburări cardiovasculare în 25-30% cazuri, articulare (25-40%), gastrointestinale, renale și neurotice (în special fiind afectați nervii periferici), etc.

Formele clinice:

- dermatomiozita/polimiozită acută (Wagner-Unverricht)
- dermatomiozita subacută și cronică (Petges-Clejat)
- dermatomiozita/polimiozita paraneoplazică
- dermatomiozita/miozita copilului (majoritatea cazurilor sunt cronice)
- dermatomiozita/polimiozita asociată altei boli de collagen (*overlap* sindrom cu alte afecțiuni difuze ale țesutului conjunctiv), etc.

Investigații paraclinice: dozarea enzimelor de origine musculară (nivelul seric al creatin-kinazei, aldolazei, aspartat-aminotransferazei, lactat-dehidrogenazei), electromiografia mușchilor afectați, biopsia musculară; în serul pacienților se constată prezența autoanticorpilor – anti-Mi-2, anti-Jo-1 (antihistidil transfer-RNA sintetaza), anti-PM-1, Ac antinucleari, etc.

Diagnosticul pozitiv se poate face pe baza criteriilor diagnostice Bohan-Peter (1975):

- astenie musculară progresivă și simetrică;
- creșterea enzimelor musculare;
- modificări electromiografice tipice;
- biopsia musculară – leziuni degenerative ale fibrelor musculare de tip granulos, vascular și hialinic cu dispariția striilor transversale, etc.;
- afectare cutanată specifică.

Evoluție: fără tratament afecțiunea are o evoluție severă, mortalitatea ajungând până la 75% cazuri, durata medie de supraviețuire fiind la bărbați de 2 ani și la femei – 5 ani.

Tratament:

- glucocorticosteroizii sistemici – prednisolon în doză de 1-3 mg/kg corp/zi; când dispare creatina urinară și/sau se reduce nivelul enzimelor musculare, se începe reducerea dozei cu 5-10 mg la 1-2 săptămâni, doza de întreținere este de 10-15 mg/zi pe durata vieții;
- citostaticele se asociază la tratament când se începe scăderea dozei de glucocorticosteroizi – metotrexat la debut 0,4-0,5 mg/kg corp/zi, 2 săptămâni și apoi 30-40 mg/săptămână; azatioprina 1,5-2,5 mg/kg corp/zi până la ameliorare și apoi 100 mg/zi; ciclofosfamida în același dozaj; ciclosporina A, etc
- antimalaricele de sinteză – hidroxiclorochină câte 5-10 mg/kg corp/zi pe o durată de 30 zile;
- retinolul acetat (vit.E) în megaloscheme, precum și plasmofereza; etc.

23. SINDROMUL SJOGREN

(asist. univ. V. Țâbârnă)

Definiție: este o afecțiune autoimună și se caracterizează printr-un tablou clinic foarte complex ce cuprinde triada clinică – keratoconjunctivită uscată, xerostomie și artrită reumatismală; frecvent se asociază cu diferite afecțiuni autoimune – periarteriită nodoasă, lupus eritematos diseminat, sclerodermie, etc.

Epidemiologie: se întâlnește mai frecvent la femei (95%), în special la cele adulte, rar la copii.

Etiopatogenie: etiologia nu este elucidată complet, însă majoritatea autorilor acceptă teoria autoimună, pentru care pledează prezența mai multor tipuri de anticorpi asociați cu bolile autoimune; boala are o predispoziție genetică, pondere crescută (81%) la cei cu antigene HLA-DR-52, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2; anticorpii anti-Ro (SS-A) se întâlnesc în 40% cazuri de sindrom Sjogren, la 26% din cei cu lupus eritematos sistemic și în 4% cazuri de sclerodermie sistemică și dermatomiozită; pacienții pozitivi pentru anti-Ro (SS-A) fac frecvent manifestări extraglandulare – artite, anemie, leucopenie, vascularită, purpură, etc; anticorpii anti-La (SS-B) asociați cu anticorpii t-ARN se găsesc în sindromul Sjogren asociat cu sclerodermia sistemică; unii autori atestă cazuri de sindrom Sjogren asociat cu infecțiile cauzate de virusul hepatitei C, aceste cazuri fiind mai frecvent însoțite de prezența crioglobulinelor serice.

Clinic

Modificări ale mucoaselor: xerostomia (uscăciunea gurii), de obicei, apare ca primul simptom; inițial, saliva devine vâscoasă, după care secreția salivară dispare și se instalează senzația de uscăciune a gurii; limba este netedă, uscată și roșie; treptat apare dificultatea de a înghiți alimente uscate (disfagie); mucoasa bucală și buzele devin uscate și fisurate; glandele parotide sunt mărite în volum la 30% cazuri, uneori apare lipsa percepției gustative.

Xeroftalmia (uscăciunea și atrofia mucoasei conjunctivale) se manifestă prin usturimi, arsură și senzație de „nisip în ochi”, tulburări de vedere, clipire deasă, corneea uscată, glandele lacrimale sunt mărite în volum.

Leziuni cutanate: se întâlnesc în 50% cazuri și îmbracă aspecte diverse – xerodermie (25%) datorită insuficienței secreției sudorale (tegumente iritabile, pe alocuri eczematizări și lichenificări), păr uscat, friabil; leziuni

purpurice diseminate pe membrele inferioare; sindrom acroasfixic de tipul sindromului Raynaud (25%).

Manifestări articulare (sunt asemănătoare cu poliartrita reumatoidă): interesează în special articulațiile mari și coloana vertebrală; rar poate interesa și articulațiile mici ale membrelor cu evoluție centripetă, deformări, subluxații, retracții de tendoane și anchiloze.

Alte manifestări: adenopatii laterocervicale, hepatosplenomegalie (20%), neurite periferice sau trigeminale; afecțiuni autoimune asociate – sclerodermie, dermatomiozită, periarterita nodoasă, lupus eritematos, etc.

Se disting două forme de sindrom Sjogren: tipul I sau forma primară – nu se asociază cu alte boli; tipul II – care se asociază cu diferite afecțiuni autoimune.

Diagnostic de laborator:

- hipergamaglobulinemie (60%);
- hipoglobulinemie (25%);
- factor reumatoid (70%);
- anticorpi antinucleari (50%);
- anticorpi andiglandulari (anti-glandă salivară, lacrimală, etc);
- celule lupice (10%);
- anticorpi antitireoglobulină (35%);
- anemie ușoară cu eozinofilie, leucopenie;
- VSH accelerat;
- teste specifice – testul Schirmer (măsoară pe hârtie secreția lacrimală), testul la roșu Bengal (fixarea colorantului în șanțul conjunctival);
- scintigrafia glandelor parotide și submaxilare;
- histopatologie – absența glandelor sebacee și reducerea glandelor sudoripare, infiltrat limfocitar periglandular.

Prognostic și evoluție: boala are o evoluție cronică, benignă, dar cu apariția unui număr important de complicații; astfel, cazurile rezultate asocierii cu diferite colagenoze pot avea o evoluție nefavorabilă; frecvent se pot întâlni și complicații locale de tipul ulcerelor oculare sau bucale; sub acțiunea tratamentului boala se poate ameliora treptat, sunt descrise cazuri de vindecare spontană.

Tratament sistemic:

- corticosteroizii – dau ameliorări importante, se administrează în doze mici <30 mg/zi, în cure scurte;
- antimalaricele de sinteză (clorochină, hidroxiclorochină);
- sărurile de aur (tauredon);
- citostaticele (ciclofosfamida, azatioprina, etc.);
- vitaminoterapia (A,B,C,PP).

Tratamentul local: instilații conjunctivale cu pilocarpină 1-2% – pentru stimularea secreției lacrimale; antiseptice oculare și orale, picături oftalmice lubrifiante (protecția corneei), etc.

24. ACNEEA VULGARĂ

(conf. univ. B. Nedelciuc)

Definiție: acneea vulgară (AV) este o afecțiune cu determinism genetic și expresie metabólico-hormonală, observată de obicei la adolescenți și adulții tineri, cu implicarea ariilor cutanate bogate în glande sebacee și foliculi piloși, clinic manifestându-se printr-un polimorfism lezional, iar uneori, din cauza aspectului inestetic al leziunilor – printr-un puternic handicap fizic, psihic și social.

Epidemiologie: prevalența afecțiunii în rândul adolescenților este mare – de la 30% până la 90%, raportul băieți/fete fiind 1,6:1,0; adresabilitatea este, totuși, mai mare la fete; latura pozitivă rezidă în faptul, că doar 15-20% din cei afectați au nevoie de tratament medicamentos, în restul cazurilor producându-se o autoinvoluție către 20-22 ani (așa zisa acnee fiziologică sau hiperandrogenism fiziologic).

Etiopatogenie

La început acneea vulgară era tratată unilateral, fiind considerată o formă superficială sau profundă de piodermie; dar nu peste mult timp apărură întrebarea firească – de ce această piodermie se localizează preponderent pe față, partea superioară a trunchiului? Răspunsul a fost prompt – acneea vulgară interesează zonele cutanate androgen-dependente. Următorul pas a fost argumentarea dereglărilor de keratinizare la nivelul complexului pilo-sebaceu, iar în ultimii ani a fost demonstrată semnificația și importanța dereglărilor metabolice și imune în patogenia bolii.

Dezechilibrul endocrin este factorul major în patogenia afecțiunii. Cel mai important hormon proacneic este dihidrotestosteronul (DHT), care rezultă din acțiunea 5- α -reductazei asupra testosteronului. Estrogenii inhibă secreția sebacee și, implicit, dezvoltarea acneei, iar androgenii și progesteronul favorizează instalarea unui status seboreic. La unele femei seboreea și, în consecință, acneea se datorează nu atât unui surplus de androgeni, cât unui deficit de estrogeni. Apropo, eunucii (bărbații castrati) nu prezintă niciodată acnee, ceea ce confirmă o dată în plus importanța androgenilor în dezvoltarea bolii. Paralel cu titrul înalt al androgenilor, studii recente indică posibilitatea creșterii valorilor plasmatică ale prolactinei și hormonului somatotrop (STH). Intervenția factorului hormonal a fost sugerată și de agravarea premenstruală a acneei.

Hiperkeratoza foliculară este al doilea factor major în patogenia bolii. Retenția materialului keratinic în ductul sebaceu este prima modificare

histologică și poartă denumirea de microcomedon; clinic acest stadiu este invizibil. A doua modificare este înaintarea burbionului keratinic în infundibul. Apare prima leziune vizibilă – comedonul închis. Ulterior comedonul închis poate evolua pe două căi: 1) dezvoltarea unui comedon deschis; 2) rupturi intradermice însoțite de leziuni inflamatorii. În mod normal, procesul de keratinizare foliculară este reglat de un acid gras esențial – linoleat, care provine din celulele bazale ale glandelor sebacee. Hiperproducția de sebum induce o deficiență a linoleatului în canalul folicular, peretele căruia devine penetrabil pentru agenții inflamatori. Prin tehnici imunofluorescente s-a confirmat rolul unor tipuri de keratină în geneza AV. Astfel, matricea comedonului este compusă din K₆, K₁₆ și K₁₇. Studii in vitro au demonstrat capacitatea foliculului pilos de a secreta interleukine (IL-1 α) cu rol major în hipercornificarea infundibulară.

Factorul microbial este unul important în lanțul etiopatogenic multifactorial al AV. Convențional, foliculul pilo-sebaceu poate fi împărțit în două zone – aerobă și anaerobă. Zona aerobă, ostiumul folicular, este populată de stafilococi, preponderent *Staph. epidermidis*, iar zona anaerobă, partea profundă a foliculului este colonizată de anaerobii facultativi – *Propionbacterium acnes* (fost *Corynebacterium acnes*) și *Pityrosporum ovale*. În patogenia AV mai intervin *Staph. aureus*, *Staph. haemolyticus*, alte varietăți de stafilococi, de asemenea *Demodex folliculorum*, iar mai recent, despre posibilitatea rolului *Helicobacter pylori* se discută tot mai intens. Este dovedit faptul, că la originea inflamației stau enzimele bacteriene (lipazele, fosfatazele, esterazele), sub acțiunea cărora crește cantitatea de acizi grași liberi (AGL), proveniți din trigliceride, respectiv digliceride și monogliceride. Astfel, lipazele scindează sebumul în AGL proinflamatori în proporție de 60% la un bolnav și 20% la un subiect non-acneic. Prima degradare enzimatică a sebumului are loc în momentul trecerii din ductul sebaceu în infundibul. A doua degradare – în momentul expulzării dopului keratinic în exterior sub acțiunea bacteriilor de la suprafața pielii. Cu cât secreția sebacee este mai abundentă și gradul de keratinizare mai mare, cu atât enzimele bacteriene favorizează o cantitate mai mare de AGL și procesul inflamator este mai persistent.

Dereglările metabolice și imune au fost constatate semnificative în patogenia bolii. Caracterul dismetabolic al AV constă în tendința de majorare cantitativă a colesterolului și trigliceridelor serice în debutul maladiei, ca consecință a hiperactivității complexului pilo-sebaceu. Pe măsura agravării clinice și atrofierii glandelor sebacee, parametrii respectivi sunt

în descreștere, paralel cu diminuarea constantă a coeficientului albumino-globulinic, tendința spre hipo- β -globulinemie și hiper- γ -globulinemie. Cât privește dereglările imune, acestea sunt de ordin general și local. La prima etapă, degradarea enzimatică a sebumului și diminuarea funcției de barieră a peretelui folicular cu penetrarea unor produși proinflamatori, favorizează dezvoltarea unui infiltrat perifolicular și periglandular compus din limfocite, neutrofile, eozinofile. Totodată, stimulul antigenic primar (*P. acnes*) determină o hipersensibilizare de tip întârziat, urmată de creșterea cantității limfocitelor citotoxice și anticorpilor circulanți. Cu cât gradul inflamației este mai mare, cu atât hipersensibilizarea este mai intensă. Studiarea profilului imun confirmă natura alergo-disimunitară a leziunilor acneice în această fază – valori crescute ale IgE și PGE₂. Atunci când patogenitatea bacilului acneic scade, iar agresivitatea florei oportuniste crește (pustulizarea acneei) reacțiile de hipersensibilizare se accentuează. Mai târziu, în urma excitării antigenice îndelungate și invaziei masive de strepto-stafilococi (în special *St. aureus* și/sau *haemoliticus*) se produce o extenuare imunologică, un deficit imun secundar. Existența unor focare cronice de infecție, satelit sau la distanță, amplifică deficitul imun deja instalat. Dovadă servesc modificările serice înregistrate sunt micșorarea fracțiunii C₃ a complementului seric, scăderea numerică a limfocitelor T-helperi, valori crescute de CIC, etc.

Clasificare

Nu există o clasificare unanim acceptată a AV. În funcție de circumstanțe, se descriu mai multe forme clinice. Astfel, toate formele de acnee pot fi împărțite în 2 grupe mari:

- acneele endogene sau primitive (androgen-dependente):
 - în funcție de tipul leziunilor – acnee comedoniană, acnee papuloasă, acnee papulo-pustuloasă, acnee nodulară, acnee nodulo-chistică, acnee conglobată, acnee cicatriceală;
 - în funcție de gravitatea erupțiilor – ușoară, medie, gravă (*acne fulminans*);
 - în funcție de vârstă – acnee neonatală (imediat după naștere), acnee infantilă (după primele săptămâni de viață), acnea copilăriei (după vârsta de 2 ani), acnee polimorfă juvenilă (la adolescenți), acnea adultului.
- acneele exogene sau secundare (non-androgen-dependente):
 - în funcție de factorii fizici – *acne aestivalis* sau de Mallorca,

după PUVA terapie, după radiații ionizante, mecanică (excoriații la tinerele fete, post traumatică la violoniști), elastoidoza cu chisturi și comedoane periorbitale Favre-Racouchot;

- în funcție de factorii chimici – acnee la clor, iod, brom, etc.;
- în funcție de factorii iatrogeni – acnee cosmetică/peribucală; acnee la steroizi, tuberculostatice, antidepresante triciclice, anabolizante, etc.

Clinic

Tradițional, AV debutează la 12-14 ani, odată cu pubertatea genitală masculină sau feminină, iată de ce se mai numește acnee polimorfă juvenilă. Așadar, AV este consecința directă a stării seboreice juvenile, aceasta însă nu exclude posibilitatea ca leziunile acneice să apară concomitent cu seboreea.

Seboreea se împarte în două forme distinctive: seboreea *oleosa* și seboreea *sicca*. Seboreea grasă sau *oleosa* este o secreție abundentă de sebum + evacuarea accelerată a acestuia la suprafața pielii, pe când seboreea uscată sau *sicca* este o secreție abundentă de sebum + evacuarea încetinită / diminuată a acestuia la suprafața pielii. Și acest lucru se datorează hiperkeratinizării infundibulare, care constituie cea mai importantă barieră în evacuarea sebumului la suprafața pielii. Iată de ce seboreea grasă este întotdeauna premergătoare celei uscate.

La unii indivizi seboreea persistă în calitate de unic simptom pe parcursul întregii vieți. La alții, însă, se produce o retenție infundibulară a sebumului, care în combinație cu hiperkeratinizarea zonei respective și asocierea de floră microbiană secundară duc la prefigurarea stadiului următor al sindromului seboreic – acneea vulgară. Altfel spus, în acnee “ecuația” ar fi următoarea: seboreea oleosa și/sau seboreea sicca (asta depinde de gradul de hiperkeratinizare infundibulară) + *P. acnes* + flora coccică = acnee vulgară.

Sub aspect morfologic, se disting următoarele etape:

– leziunea eruptivă primară (preinflamatorie) este comedonul; comedonul este un dop sebaceu (2-4 mm în diametru) îmbibat cu celule cornoase care țâșnește din orificiul folicular sub acțiunea presiunii mecanice laterale; există două varietăți ale acestuia – comedoane închise și deschise; comedoanele închise (“punctele albe”) nu comunică cu mediul ambiant și se mai numesc microchisturi; odată expulzat în exterior, comedonul devine deschis (“puncte negre”), culoarea neagră datorându-se nu atât melaninei, cât reacțiilor de oxidare; numărul comedoanelor variază de la un individ

la altul, cele mai mari aglomerări se constată la nivelul piramidei nazale, frunții, regiunii temporo-zigomatice; concomitent, sau ceva mai târziu (peste 3-6 luni), apar leziuni comedoniene și pe spate (regiunea scapulară și interscapulară) și piept (presternal).

– următoarea etapă este dezvoltarea de leziuni inflamatorii, constituite din papule și pustule – este stadiul cel mai caracteristic din punct de vedere evolutiv; dacă papula reprezintă o inflamație aseptică a ostiului folicular, atunci pustula exprimă o inflamație septică a infundibulului; pustulizarea se datorează florei stafilococice (*Staph. epidermidis*, *Staph. aureus*, *Staph. Haemolyticus*, etc.), care este mai agresivă din punct de vedere patogen decât bacilul acneic (*P. acnes*); spargerea pustulelor, spontană sau provocată, duce la evacuarea unui lichid sero-purulent, urmat de formarea unei cruste galben-verzui, care se vindecă prin cicatrice punctiformă moderată.

– atunci când forța de expulzie a dopului keratinic este insuficientă, se produc rupturi intradermale cu dezvoltarea de noduli, chisturi, abcese subcutane, brăzdate sau nu de numeroase traiecte fistuloase – astfel, se instalează o acnee nodulo-chistică sau conglobată; uneori, leziunile au aspect furunculoid, sunt supurative, congestive, conflând în placarde difuze flegmonoase; puroiul care se elimină la suprafață are frecvent un caracter sero-sanguinolent, iar crustele ce se formează sunt masive, galben-cenușii; se întâlnește mai frecvent la sexul masculin, vindecarea producându-se prin formarea de cicatrici dure, varioliforme sau cheloidiene inestetice (acnee postinflamatorie).

În altă ordine de idei, acnea nodulo-chistică sau conglobată poate fi un simptom, o manifestare a unor stări morbide complexe precum sunt: sindromul PAPA – acnee chistică, piodermie gangrenoasă, artrită sterilă; sindromul SAPHO – acnee severă, sinovită, hiperostoză, osteomielită a sternului, pustuloză palmară; triada foliculară Pillsbury – acnee conglobată + hidrosadenită cronică supurativă axilară și perineofesieră (boala Verneuil) + perifoliculita capitis abcedantă Hoffmann sau acnee cheloidiană nucală; 4) boala Dowling-Degos – acnee nodulo-chistică a feței și toracelui + pigmentația reticulară a pliurilor.

Diagnostic de laborator

Deși diagnosticul clinic al acneei vulgare nu constituie o problemă pentru medicul dermatolog, de un real folos pot fi următoarele explorări:

– hormonale – pot fi constatate următoarele modificări – creșterea titrului androgenilor serici sau plasmatici; creșterea raportului androgeni + proges-

teron *versus* estrogeni; creșterea excreției de 17-ketosteroidi; creșterea excreției de DHEA și androsteronului; scăderea excreției de fenol-steroidi; totodată, trebuie să ținem cont de faptul, că putem avea titruri plasmatic normale de androgeni, manifestările clinice fiind expresia unei receptivități crescute a complexului pilo-sebaceu față de acești hormoni;

– biochimice – modificările respective sunt, în general, utile la pacienții cu forme severe, rebele la tratamentele uzuale sau în cazurile când afecțiunea evoluează pe un fond dismetabolic pronunțat; probele recomandate sunt – testarea metabolismului proteic (fracțiile α_1 , α_2 , β , γ , proteine totale, albumina, globulina); testarea metabolismului lipidic (colesterol, trigliceride, acizi grași liberi, β -lipoproteina, lipaza serică); testarea metabolismului glucidic (glucoza sanguină și urinară);

– imune – luând în considerare faptul, că în fazele precoce ale AV avem o hipersensibilizare specifică primară, iar în fazele tardive se dezvoltă o hiporeactivitate nespecifică secundară, vom recomanda următoarele teste – parametrii imunității celulare (limfocite T totale, limfocite T active, limfocite T-TFR, limfocite T-TFS și limfocite B); parametrii imunității umorale (Ig M, G, A, E);

– alergologice – se practică intradermoreacții (IDR) în scopul evidențierii unei eventuale hipersensibilizări la alergenele microbiene (stafilococi, streptococi, etc.); în ultimii ani s-a constatat că hipersensibilizarea primară la *P. Acnes*; rezultatele sunt inconstante, dar atunci când se evidențiază o hipersensibilizare, aceasta poate servi ca argument pentru o terapie hiposensibilizantă specifică sau nespecifică;

– bacteriologice – deși se cunoaște importanța patogenică primordială a anaerobilor facultativi (propionbacterii, pitirospori), aceștia din urmă nu întotdeauna pot fi puși în evidență din cauza tehnicilor de colectare, dar și unor dificultăți anatomice; mai des, testele bacteriologice evidențiază aerobii clasici (*Staph. aureus* / *haemolyticus* / *epidermidis* / *intermedius*, etc.), precum și căpușa foliculară *Demodex folliculorum* (în 25-30% cazuri);

– alte explorări – teste generale (sânge, urină); investigarea tubului digestiv (pH gastric, examenul coprologic); tricograma (în caz de asociere cu alopecia androgenică); teste psihologice pentru pacienții cu devieri de comportament, cu dificultăți de integrare în micromediu (familie) și macromediu (societate).

Tratament:

- combaterea hipersecreției sebacee – antiandrogenii majori (acetat de ciproteron + etinilestradiol) și minori (cimetidina, ketoconazolul, spironolactona); retinoizii (acidul 13-cis retinoic, adapalena, trifaroten, isotretinoina);
- combaterea hiperkeratozei foliculare – retinoizii (acidul 13-cis retinoic, adapalena, trifaroten, isotretinoina);
- combaterea florei microbiene și reducerea inflamației – benzoil peroxid (de primă linie pentru flora anaerobă); ciclinele (tetraciclina, doxiciclina, minociclina) și macrolidele (claritromicina, azitromicina, clindamicina); sulfamidele (cotrimoxazol) în cazul apariției foliculitei cu germeni gram-negativi;
- antiboreice clasice – soluții cu acid salicilic 2-3%, rezorcină 3-5%, sulf 6-10%;
- antiacneice (creme, loțiuni sau geluri) pe bază de acid azelaic, acetat de zinc, hialuronat de zinc, piritionat de zinc, acid glicerizinic, acid boswelic, acid retinoic/tretinoin;
- vitamine (A, E, gr. B) și microelemente (sulfatul de zinc, gluconatul de zinc);
- antiinflamatoare nesteroidice (ibuprofen, nimesil);
- glucocorticoizi (prednisolon, dexametazon) și/sau sulfone (dapsona) în formele grave, non-responsive la tratamentele enunțate mai sus;
- fizioterapie – RUV, electroforeză sau fonoforeză cu decapante (ihtiol), antibiotice (eritromicină), microelemente (sulf, zinc), magnetolaseroterapie;
- dermatochirurgie – dermabraziuni, excizii chirurgicale, injecții locale cu colagen, camuflaj cosmetic.
- remedii / îngrijiri naturiste – ape termale, drojdie de bere, rădăcină de brusture, etc.

Profilaxie: determinismul genetic cu expresie metabolico-hormonală impune prevenirea sau depistarea manifestărilor seboreice/acneice în primii ani de pubertate.

Profilaxia premorbidă (la subiecții cu statut seboreic sau părinți acneici în anamneză) constă în evitarea expunerii la valori termice prea ridicate sau prea joase; respectarea unui regim alimentar bogat în proteine, vitamine și substanțe minerale; evitarea contactului cu hidrocarburi, halogeni, gudroane etc.

În fazele precoce, măsurile profilactice prevăd instituirea unui tratament cosmetic adecvat (extragerea comedoanelor, deschiderea microchisturilor, criomasajul, vibromasajul, *peeling*-ul); evitarea autoîntreținerii leziunilor prin manevre nesterile; ședințe de helioterapie maritimă (vara) sau expunere la RUV (iarna).

În fazele avansate profilaxia acnee este axată pe eșalonarea în timp a tratamentului medicamentos, cosmetic, fizioterapic și chirurgical; evitarea formelor clinice grave, invalidante; spitalizări repetate pentru pacienții cu forme severe de acnee; supravegherea bolilor asociate.

25. ROZACEEA

(conf. univ. B. Nedelciuc)

Definiție: rozaceea este o dermatoză inflamatorie cronică, caracterizată prin eritem difuz al feței (inițial episodic, apoi permanent), telangiectazii, leziuni papulo-pustuloase, localizate cu predilecție la nivelul nasului, obrazilor, partea centrală a frunții și bărbie.

Epidemiologie: afectează persoanele adulte între 30-50 ani, dar poate să apară și la o vârstă mai precoce; este mai frecventă la persoanele cu pielea mai deschisă la culoare, decât la cei cu tegumentul mai închis; afectează mai frecvent sexul feminin decât cel masculin, dar complicațiile de tip rinofima sunt mai des întâlnite la bărbați; reprezintă aproximativ 1-3% din consultațiile efectuate în clinicile dermatologice; fără tratament boala se agravează, în evoluție observându-se perioade de remisiune ce alternează cu perioade de exacerbare a simptomatologiei, care într-un final pot duce la rinofimă, facies leonin, keratită.

Etiopatogenie

Cauza apariției rozaceei este necunoscută. Principalii factori incriminați în declanșarea ei sunt:

- alimentari și digestivi – bolnavii cu rozacee fac mai ușor *flush* (înroșire) ca răspuns la unii stimuli alimentari, precum alimente condimentate, fierbinți, alcool; totodată, mai multe tulburări digestive (gastritele, duodenitele, colecistitele, etc.) sunt bănuite a avea un rol important în patogenia bolii;
- farmacologici – în producerea eritemului par a fi implicați diferiți mediatori, precum substanța P, histamina, serotonina, bradikinina, prostaglandinele, etc;
- infecțioși – microorganismele de la nivelul pielii nu par a avea un rol major în patogenie, cu excepția acarianului *Demodex folliculorum*, care poate agrava o rozacee deja instalată; de asemenea, există o legătură între rozacee și *Helicobacter pylori*, ce determină infecția tractului digestiv;
- climatici – expunerea la condiții climatice extreme (temperaturi joase sau ridicate, vântul puternic) poate induce un grad de afectare vasculară cu rol în declanșarea rozaceei;
- imunologici – au fost puse în evidență depozite de imunoglobuline și complement la joncțiunea dermo-epidermică ca răspuns imunologic anormal față de alterarea fotoindusă a colagenului tip IV;

- vasculari – topografia rozaceei se suprapune cu ariile de drenaj ale venei faciale și ale afluenților săi, moment ce poate fi explicat printr-o reglare defectuoasă a circulației venoase faciale;
- psihologici – pacienții cu rozacee sunt, de obicei, deprimați, nevrotici; se pare, însă, că aceste manifestări sunt rezultatul și nu cauza rozaceei.

Clinic

Rozacee, gradul I:

- prerozaceea; eritemul tranzitor – *flush*; episoade temporare de congestie facială, favorizate de alcool, băuturi calde, tahifagie sau emoții;
- rozaceea eritemato-telangiectazică; eritemul persistent și telangiectazic – cuperoza facială.

Rozacee, gradul II:

- rozaceea papuloasă, pustuloasă și/sau papulo-pustuloasă – apare după ani de zile; prezintă elemente papulo-pustuloase foliculare, mai puține decât în acneea vulgară; nu apar comedoanele; sunt atinse conjunctivele – bulbară și palpebrală, care devin congestionate și prezintă telangiectazii.

Rozacee, gradul III:

- rozaceea fimatoasă; stadiul de noduli și plăci hiperplazice; rinofima (nas mare, boselat, roșu); mai rar – gnatoforma, blefarofima, otofima; forma hipertrofică de rozacee se constată, de obicei, la bărbați și este îndusă, probabil, nu atât de factorii vasculari și endocrini (ca la femei), cât de tulburări ale țesutului conjunctiv; în ultima vreme, rinofima este atribuită infecției cu *Klebsiella rhinoscleromatis*.

Diagnostic de laborator:

- depistarea artropodului *Demodex folliculorum* în pustulele de la nivelul feței;
- explorări gastrointestinale, inclusiv identificarea infecției cu *Helicobacter pylori*;
- histopatologie – pentru excluderea lupusului eritematos și a sarcoidozei.

Tratament

Cu toate progresele obținute în ultimii ani, tratamentul rozacei rămâne a fi dificil, necesitând multă răbdare și insistență atât din partea medicului, cât și a pacientului. Pentru uz sistemic se pot indica ciclina (doxiciclină, tetraciclină, minociclină) sau macrolide (azitromicină, eritromicină, roxitromicină, claritromicină), derivați de 5-nitroimidazoli (metronidazol). În formele severe putem apela la retinoizi aromatici (isotretinoin). Când privește tratamentul local, se utilizează topicele cu ivermectină, acid azelaic sau metronidazol. În unele cazuri se mai utilizează loțiunile sau mixturile (0,5-2-3-5%) cu sulf, rezorcină, ihtiol, etc. De asemenea, se impune folosirea cremelor fotoprotectoare, și un regim special de îngrijire a tenului, fără produse iritante (alcool, săpunuri ș.a.). Corticosteroizii topici sunt contraindicați.

În altă ordine de idei, pentru combaterea telangiectaziilor se folosește electrocoagularea fină sau proceduri cu IPL (intense pulsed light), iar pentru cazurile de rozacee hiperplazică și hipertrofică (rinofima) – electrocoagulare, dermabraziune sau laser- CO_2 ; de altfel, în aceste forme fimatoase de rozacee, unicul tratament medicamentos eficient este terapia generală cu retinoizi aromatici (isotretinoin sau acitretin).

Profilaxie

- îngrijirea pielii – se vor folosi numai loțiuni și produse cosmetice pentru piele sensibilă, ce nu sunt abrazive și nu închid porii (non-comedonogenice);
- folosirea cremelor fotoprotectoare cu spectru larg – blochează UVA/UVB și razele infraroșii, având factor de protecție solară mai mare de 15;
- îngrijirea ochilor – se vor aplica, de cateva ori pe zi, comprese călduțe, apoi se vor spăla ușor pleoapele cu un produs special pentru ochi; se pot folosi lacrimi artificiale dacă ochii sunt uscați;
- identificarea *trigger*-ilor – este indicată folosirea unui jurnal zilnic în care pacienții să-și noteze toți factorii ce declanșează eritemul facial, astfel fiind mai ușor să-i evite;
- reducerea stresului, dietă echilibrată, exerciții fizice regulate;
- diminuarea consumului de alcool, condimentelor și băuturilor fierbinți;

- exercițiile fizice trebuie efectuate în încăperi răcoroase, pe perioade scurte de timp, cu intensitate mai mică; vara se recomandă ca acestea să fie efectuate dimineața;
- iarna se vor folosi creme hidratante, care împiedică pielea să se usuce; se recomandă folosirea fularului aplicat peste pomeți și nas pentru a proteja pielea de ger și vânt;
- evitarea băilor excesiv de fierbinți și a saunelor; se vor folosi doar produse cosmetice pentru piele sensibilă, cu evitarea celor iritante sau abrazive.

26. VITILIGO-UL

(conf. univ. B. Nedelciuc)

Definiție: vitiligo este o anomalie progresivă a pielii, caracterizată prin depigmentări bine delimitate, solitare sau multiple, de dimensiuni variabile, din cauza pierderii de melanină în celulele stratului bazal al epidermului.

Epidemiologie: poate afecta oamenii de orice rasă sau grup etnic, poate apărea la ambele sexe, atât la copii, cât și la adulți; se estimează că în aproximativ 60-70% cazuri debutul se produce înaintea vârstei de 20 ani; după toate probabilitățile, boala se întâlnește la aproximativ 1% din populație.

Etiopatogenie.

Cauzele bolii nu sunt cunoscute definitiv. Oricum, la ora actuală patru teorii etiopatogenice pot fi luate în considerație:

- teoria ereditară – această se bazează pe frecvența cazurilor familiale în circa 30-50% cazuri; de asemenea, evidențierea unor antigene HLA – HLA-DRB1, HLA-DRB4, HLA-DQB1, dar și a multor alte gene și locusuri implicate;
- teoria autoimună – boala este considerată autoimună datorită asocierii cu alte boli autoimune – tiroidită autoimună, anemie pernicioasă, alopecie areată, lupus eritematos, sclerodermie, etc; în unele cazuri au fost izolați autoanticorpi antimelanocitari, dar datele obținute sunt discutabile;
- teoria neurologică – se presupune că prin terminațiile nervoase ale tegumentului se eliberează niște substanțe care inhibă melanogeneza datorită efectului toxic asupra melanocitelor; această ipoteză este susținută și de repartiția pe dermatoame a zonelor depigmentate în unele cazuri;
- teoria autocitotoxică (oxidativă) – precursorii melanosomilor, secretați de melanocit, sunt toxici pentru acesta și îi inhibă multiplicarea prin creșterea H_2O_2 și scăderea catalazelor.

Recent au fost descrise și anomalii ale celulelor Langerhans și ale limfocitelor T în sângele periferic, fapt ce sugerează posibila implicare a unor defecte ale imunității celulare în patogenia acestei afecțiuni.

Distrugerea progresivă a melanocitelor poate fi determinată de celulele T citotoxice. Ca și confirmare, la pacienții cu melanom metastatic, distrugerea melanocitelor cu ajutorul acestor celule a dus la apariția de macule hipopigmentate similare celor din vitiligo.

Clinic

Maladia debutează lent, mai rar acut. Apar macule mici, hipo- sau depigmentate, alb-sidefii, bine delimitate – configurație neregulată, polilobară, uneori rotund-ovalară. Se pot localiza oriunde, la început pe zonele fotoexpuse (dosul mâinilor, articulația pumnului, antebrate, periorbital, peribucal, gât), apoi și pe cele non-fotoexpuse (trunchi, organele genitale), de obicei pe ambele părți ale corpului în aproximativ același loc. Mărirea lor variază de la 2-3 mm până la câțiva cm în diametru. Nu sunt dureroase sau pruriginoase, poate să apară fenomenul Koebner. La periferia leziunilor se dezvoltă un halou hiperpigmentat. Părul din zonele afectate poate deveni cu timpul amelanotic (alb). Evoluția este cronică, focarele mărindu-se treptat, pe alocuri confluează.

Clasificare

Există două forme clinice distincte – localizate (focală, segmentară) și diseminate (vulgară, acrală, semiuniversală, universală).

O formă particulară reprezintă nevul Sutton sau nevul cu halou. Acesta este un nev pigmentar, brun, rotund ovalar, ușor proeminent, 3-6 mm, solitar sau multiplu, înconjurat de o zonă depigmentată, alb-sidefie, bine delimitată, considerat un vitiligo perinevic. Se deosebește de vitiligo-ul clasic prin absența periferiei hiperpigmentate. Histologic – infiltrat limfocitar dens care invadează agregatele de celule nevice din derm și joncțiunea dermo-epidermică. Evoluția este benignă, iar conduita – expectativă.

Diagnostic de laborator: aspectul topografic și clinic, de obicei, nu prezintă dificultăți; totuși, la ora actuală există metode citoenzimatice (DOPA reacții) care permit evidențierea capacității melanocitelor de a sintetiza melanină; astfel, conform acestor reacții, există trei tipuri de vitiligo – DOPA-negativ (unde nu se întâlnesc melanocite); DOPA-pozitiv, tipul I (în care melanocitele sunt normale ca număr, dar slab pozitive) și DOPA-pozitiv, tipul II (în care melanocitele sunt reduse ca număr, dar cu reacție pozitivă). DOPA este un compus intermediar în lanțul de sinteză a catecolaminelor și melaninelor. După decarboxilare, DOPA se transformă în dopamină; după hidroxilarea DOPA rezultă noradrenalină. În organismul uman se găsește în cantități apreciabile în sistemul nervos extrapiramidal. În melanocite, sub acțiunea tirozinazei, tirozina este transformată în DOPA, apoi în DOPA-chinonă. După copolimerizarea DOPA-chinonei cu cisteina se formează eumelanina și feomelanina. Eumelanina este de aproximativ două mii de ori mai absorbantă ca feomelanina, deci de două mii de ori mai aptă să protejeze pielea de soare și să asigure un bronzaj mai eficient.

Diagnostic diferențial:

- albinismul – sunt afectate irisul, coroida și epiteliul pigmentar al retinei;
- piebaldismul – apare la naștere, se localizează predilect pe cap și trunchi, lipsește bordura hiperpigmentată;
- depigmentările postinflamatorii – în lupusul eritematos cronic discoidal, etc;
- pitiriazisul alb – suprafața este scuamoasă;
- lepra – zonele hipopigmentate sunt anestezice (lipsa sensibilității cutanate).

Tratamentul este îndelungat și, frecvent, nesatisfăcător. Repigmentarea completă și permanentă este rareori posibilă. În formele recente se poate de apelat la un camuflaj cosmetic; manevrele curative sunt:

- PUVA-terapie – administrarea sistemică de psoraleni și expunerea ulterioară la soare sau UVA; terapia durează până la 6 luni și mai mult;
- vitamine și minerale – vit. A, C, E, gr.B, sulful, cuprul, zincul, etc.;
- antibiotice și/sau antivirale – asanarea focarelor de infecție;
- isoprinosine, levamisol/decaris – imunomodulare, dehelmintizare;
- psihoterapie;
- dermatocorticoizi potenți – betametazonă valerat, clobetasol propionat;
- furocumarine (meladinină) și biostimulatori (melagenină – extract din placentă umană); de obicei în combinație cu raze infra-roșii sau ultraviolete;
- derivați de vitamina D (calcipotriol);
- ionoforeză, fonoforeză (cu zinc).

Pentru formele localizate s-a încercat cu succes tratamentul chirurgical cu minigrefe de tip Thiersch. Există și posibilitatea tratamentului local de decolorare a periferiei ariilor depigmentate cu unguente pe bază de hidrocchinonă.

În ultimii ani au apărut produse cu conținut bogat în antioxidanți (superoxiddismutază-SOD și catalază), vitamine (C, E, B₉, B₁₂) și minerale (Se, Cu, Zn) care acționează în sensul scăderii peroxidului de hidrogen (H₂O₂) și creșterii nivelului catalazelor – mecanism dovedit eficient, în urma recentelor descoperiri, conform cărora melanocitele sunt încă prezente în epidermul pacienților cu vitiligo, chiar după 25 ani de boală, și își reiau funcționalitatea *in vivo* și *in vitro* după îndepărtarea H₂O₂.

Sunt raportate și efecte benefice a utilizării tratamentelor naturiste cu aplicări locale a unor extracte din plante.

27. ALOPECIA AREATĂ

(conf. univ. G. Morcov, asist. univ. I. Batfir)

Generalități: alopecia areata sau pelada este o afecțiune circumscrisă întâlnită frecvent în practica dermatologică; maladia a fost descrisă de Celsi și mult timp a fost numită „area Celsi”; se înregistrează mai frecvent la copii (circa 0,1% din populație), incidența fiind la ambele sexe aproximativ egală.

Etiopatogenie

Etiologia maladii este necunoscută. În patogenia maladii sunt implicați mai mulți factori:

- factorii genetici – incidența familială se constată până la 25% cazuri, în 11% cazuri observându-se la gemeni; s-a stabilit o corelație între antigenele HLA și alopecia areata – HLA-DR4, -DR5, -DQ3, etc.;
- modificări imune:
 - modificări imune celulare prezentate de un infiltrat inflamator la nivelul foliculului pilos constituit din limfocite Th1 (CD4) și T citotoxice (CD8) în raport de la 2:1 până la 8:1; raportul CD4/CD8 este mai mare decât în circulația sanguină, inducând o acumulare selectivă perifoliculară a limfocitelor Th1; concomitent s-a constatat prezența unui număr crescut de celule Langerhans în zona perifoliculară, mai ales în stadiul de acutizare a maladii; în circulația sanguină periferică numărul LTh este redus, pe când numărul LTh în piele este în limita normală; acest dezechilibru dintre subpopulațiile de LT în sângele periferic se păstrează timp îndelungat (luni și ani);
 - modificări imune umorale în alopecia areată se caracterizează prin prezența unor depozite granulare de IgM, IgG și complementului C3, situate în jurul foliculului pilos; rolul depozitelor granulare formate din Ig și C nu este clar, deoarece ele sunt prezente nu numai în jurul foliculilor afectați, dar și în jurul foliculilor normale;
 - modificări autoimune – studiile recente pun în evidență autoanticorpii față de celulele tecii epiteliale externe, straturile bazale ale epidermului și glanda sebacee în focarele alopecice;
 - asocierea alopeciei areate cu alte afecțiuni de origine imună sau autoimună – tiroidita Hashimoto, vitiligo, lupusul eritematos de sistem, lupusul eritematos diseminat, artrita reumatoidă, colita ulceroasă, etc;

- factorul infecțios – alopecia areată se asociază cu focarele cronice infecțioase – caria dentară, tonsilita cronică, faringita, otita, etc; sanarea focarelor de infecție cronică conduce la ameliorarea alopeciei areate;

- factorul psiho-somatic este frecvent constatat ca factor declanșator al alopeciei areate – perturbările psiho-neurotice au fost stabilite în 80-85% cazuri; la copii frecvent se stabilește o tensiune intracraniană crescută;

- factorul endocrin – pe prim plan sunt citate afecțiunile tiroidiene (hipotiroidism, tiroidita Hashimoto, hipertiroidism), urmate de anomalii testiculare;

- tulburări ale microcirculației locale – histologic s-au constatat modificări ale capilarelor papilei foliculare, asociate cu alterări ale intimei vasculare în zonele de bifurcare;

- deficitul latent de zinc – rezultatul dereglărilor la nivelul tubului digestiv; s-a constatat că în părul pacienților cu alopecia areată este micșorată cantitatea de Zn și este majorată cantitatea de Cu.

Clinic: în alopecia areată are loc o pierdere accelerată și, apoi, completă a firelor de păr conducând la apariția focarelor alopecice cu diametrul până la 5-7 cm, fără senzații subiective. Rareori se constată un prurit moderat, parestezii, senzații de tensiune, etc.; în 50-80% cazuri plăcile alopecice sunt situate pe scalp, în 7-25% cazuri – la nivelul regiunii occipitale (alopecia ofiazică), în 3-12% – pe bărbie; mai rar sunt afectate sprâncenele, genele, axilele și regiunea pubiană.

Tegumentul în focare are un aspect normal, este ușor deprimat, lipsit de scuame. În faza acută la palpare se poate determina un infiltrat moale. Perii la periferia focarelor se înlătură cu ușurință, fără durere, fenomenul care determină avansarea maladiei. Perii îndepărtați au aspect de „semn de exclamare” – partea distală are grosime normală, dar se reduce spre partea proximală, indicând schimbări patologice ale keratinizării la nivelul foliculului pilos. Concomitent se reduce pigmentarea părului. Mai frecvent afecțiunea se prezintă de o singură placă, mai rar de mai multe.

Pelada ofiazică (occipitală) este mai frecventă la copii. Debutează la nivelul cefei, avansând lateral în mod simetric până în zona retroauriculară, luând un aspect de coroană alopecică. Are o evoluție lentă, cronică, rebelă la tratament. În unele cazuri pelada ofiazică debutează la nivelul frunții sau regiunilor temporale.

În majoritatea cazurilor cu tratament sau spontan alopecia se vindecă. Primele firele de păr sunt subțiri și depigmentate. Cu timpul părul se restabilește complet fiind mult timp depigmentat. În cazurile cu evoluție nefa-

vorabilă pe scalp apar focare noi care cresc excentric, confluează, formând teritorii mari alopecice, evaluând spre alopecie subtotală sau totală (universală), cu dispariția genelor, sprâncenelor, părului din fosele axilare și regiunea pubiană.

Modificări unghiale: în circa 10% din cazuri alopecia areată este însoțită de modificări unghiale – depresiuni punctiforme, striuri transversale, longitudinale, leuconichie în macule, etc. Aceste modificări pot persista și după dispariția alopeciei.

Histopatologic: în faza acută, progresivă, se observă infiltrate limfocitare în jurul foliculului, care invadează epiteliul folicular, papila părului și matricea bulbului anagen, proces care determină alterarea keratinocitelor foliculare; infiltratul este constituit predominant din LT-helper; în faza cronică, persistentă – bulbul pilar este atrofic, infiltratul limfocitar este evident diminuat, numărul foliculilor anageni este redus; membrana bazală perifoliculară este plisată și îngroșată sclerotic; glandele sebacee sunt normale sau mărite în volum.

Evoluție: netratată alopecia areată se remite spontan după 4-10 luni în 30% cazuri, după 1 an – în 50%, iar după 5 ani – în 70-80% cazuri; recidivele sunt constatate în până la 50% cazuri.

Diagnostic diferențial: pseudopelada Brocq, lupusul eritematos, sarcoidoza, sclerodermia circumscrisă, tinea capitis, tricotilomania, sifilisul secundar, alopecia de tracțiune și alopecia neoplazică (metastaze ale cancerului de sân), etc.

Tratament general:

- sanarea focarelor de infecție cronică;
- medicația sedativă, neuroleptică și tranchilizantă pentru corectarea tulburărilor neuropsihice și tensiunii intracraniene (conform consultației neurologului);
- terapia imunosupresivă și imunomodulatoare; în faza activă sunt recomandate doze medii/mari de glucocorticoizi în cure scurte până la obținerea remisiunii;
- vitaminoterapie – gr.B, acidul nicotinic; polivitamine cu microelemente (Novophane, Revalid, Fitoval, Forcapil, Vitrum, etc); sulfat de zinc sau gluconat de zinc;
- PUVA terapie are un efect imunomodulator prin reducerea populației de limfocite Th și celule Langerhans în infiltratului perifolicular; se administrează 8-metoxipsoralen 0,6 mg/kg; tratamentul se

efectuează de 2-3 ori pe săptămână, cu creșterea gradată a dozelor, cu iradierea întregii suprafețe corporale; cura de tratament 20-40 ședințe, efectul pozitiv se observă în 40-70% cazuri;

- isoprinosine – determină regenerarea pilară și reducerea infiltratului perifolicular, precum și reducerea sau chiar dispariția autoanticor-pilor; se administrează 50 mg/kg/zi în 4 prize.

Tratament topic: se efectuează în focarele staționate, când căderea părului s-a stopat; se recomandă vasodilatatoare topice – tinctura capsici; masaj cu azot lichid; aplicații cu cignolină 0,5-1%; aplicații cu glucocorticoizi topici; soluție minoxidil de 2% sau 5%, etc.

28. TUMORILE CUTANATE MALIGNE: CARCINOMUL BAZOCELULAR, CARCINOMUL SPINOCELULAR ȘI MELANOMUL MALIGN

(conf. univ. G. Morcov, asist. univ. E. Gorgos)

Carcinoamele cutanate

Introducere: Tumorile cutanate sunt formațiuni benigne sau maligne având diverse origini celulare și care pot afecta diferite straturi ale pielii. Carcinoamele cutanate sunt reprezentate de un lot de tumori cutanate maligne cu evoluție de regulă lentă, cronică, constituind aproximativ 15-20% din totalul cancerelor umane și o incidență în continuă creștere.

Clasificarea tumorilor cutanate

1. Tumori cutanate benigne:

- Nevii melanocitari (intradermici, epidermici, compuși, joncționali);
- Keratozele seboreice;
- Fibroame cutanate;
- Veruci (papiloame/negi);
- Hemangioame,
- Tumori anexiale cutanate (trichoepiteliom, trichoblastom, etc.);
- Xantoame;
- Cistoame cutanate (chist sebaceu, chist dermoid etc.).

2. Tumori cutanate maligne:

- Carcinomul bazocelular (CBC);
- Carcinomul spinocelular (CSC);
- Melanomul malign;
- Merkelom (carcinom cu celule Merkel);
- Sarcomul Kaposi;
- Tumori anexiale maligne (trichoblastom malign, spiradenocarcinom etc.)
- Dermatofibrosarcoame.

Etiopatogenia cancerelor cutanate este polifactorială:

– predispoziția genetică – în unele cazuri canceretele cutanate au un caracter familial sau apar pe fondul afecțiunilor cutanate ereditare (xeroderma pigmentosum); modul de transmitere este, de regulă, autosomal-do-

minant; în carcinogeneză sunt importante mutațiile genelor care controlează apoptoza celulară, în special gena de supresie tumorală p53; totodată a fost demonstrat rolul major în dezvoltarea cancerelor cutanate în prisma disbalanței funcționale și structurale (mutații) a genelor sistemului de control al proliferării celulare *patched/hedgehog*, etc.;

– radiația solară – morbiditatea cancerului cutanat este mult mai mare în zonele geografice însorite; așadar, în zonele sudice cu radiație solară puternică (sub paralela 32) morbiditatea constituie circa 379 la 100 000 populație, pe când în partea nordică (mai sus de paralela 42) morbiditatea este de 124 la 100000 populație; cancerogenitatea razelor ultraviolete (RUV) solare este amplificată de scăderea concentrației de ozon din păturile superioare ale atmosferei (Australia, Antarctica, Arctica, Europa de Nord); influența radiației solare este confirmată și prin faptul că circa 90% din totalul cancerelor cutanate (predominant bazaliome) sunt localizate pe zonele fotoexpuse;

– rasa și fototipul (culoarea pielii) – cu cât este mai deschisă culoarea pielii la o anumită populație, cu atât mai mare este incidența tumorilor cutanate; persoanele blonde și roșcate fac mai frecvent cancerele cutanate, având capacitatea mai slabă a pielii de a se apăra de razele ultraviolete;

– radiațiile ionizante – de regulă, provoacă radiodermite cronice; radiațiile ionizante pot fi administrate în doze mari cu scop terapeutic sau cu scop de diagnostic radiologic frecvent; radiodermitele cronice se constată la habitanții mediului radiologic ridicat și la medicii radiologi; radiodermitele se cancerizează în 20-25% cazuri într-un interval de 3-25 ani; radiodermitele care apar după expuneri în doze mari la radiațiile ionizante, de regulă, evoluează în epitelioame spinocelulare, pe când radiodermitele apărute după expuneri în doze mici (diagnosticul radiologic frecvent, expunere profesională, etc.) evoluează mai frecvent în epitelioame bazocelulare;

– profesia – anumite profesii care prin natura lor determină expuneri frecvente și repetate la radiația solară favorizează alterări degenerative ale tegumentului fotoexpus, care constituie terenul favorabil pentru dezvoltarea epitelioamelor bazocelulare; cancerogenitatea radiației solare este amplificată de agenții chimici – smoală, produse petroliere, gudroane minerale, precum și de vânt; astfel, mai frecvent carcinoamele cutanate se întâlnesc la grădinari, agricultori, pescari, lucrătorii uzinelor de prelucrare a petrolului, drumari, etc.;

– cicatricile și sechelele – după arsuri și variate traumatisme, ulcerații,

ulcere neuropatice, procese atrofo-cicatriceale, granuloame cronice (lupus tuberculos, lupus eritematos, lichen sclero-atrofic, sifilis terțiar, etc.), mai frecvent pe acest fond apar epitelioame spinocelulare;

– acțiunea infecției virale este dovedită experimental la animale și discutabilă la om (ex: virusurile papilomului uman tip 16 și 18 incriminați în cancerul colului uterin);

– dereglări imune primare și/sau secundare determină supresia imunității celulare și compromise activitatea celulelor *natural killers* (NK și K); terapia îndelungată cu remedii imunosupresive (glucocorticoizi) mărește vădit morbiditatea cu cancere cutanate, etc.

Carcinomul bazocelular (bazaliomul, epiteliomul bazocelular)

Definiție: bazaliomul este definit ca tumoare care provine din celulele germinative primitive (celule stem) ale foliculilor piloși.

Epidemiologie: se plasează pe locul întâi printre cancerele cutanate, constituind 2/3 din totalul lor, raportul dintre bazaliom și spinaliom este de 2,5:1.

Localizare: bazaliomul poate apărea oriunde pe tegumente, excepție făcând mucoasele, palmele și plantele, sediul preferențial este fața și urechile, localizările constituind respective luând circa 90% din totalul epitelioamelor bazocelulare; mai rar sunt situate la nivelul gâtului, trunchiului și pe membre, zone de elecție a epiteliomului bazocelular sunt șanțul nazogenian, unghiul intern al ochiului, marginea liberă a pleoapei inferioare.

Varietățile clinice:

– *carcinomul bazocelular plan cicatricial* – în faza de debut apar una sau mai multe „perle”, care în ansamblu formează un placard cu creștere excentrică foarte lentă; nodulii sunt de o consistență dură de culoare roz-brună sau roșie, pielea care îi acoperă este subțire; placardul este de dimensiune variabilă cu un exterior caracteristic – în centru pielea este atrofiată de culoare alb-mată, iar la periferie are un halou proeminent format din „perle” (noduli); cu timpul centrul placardului primește o culoare mai întunecată și se acoperă cu cruste la detașarea cărora se descoperă o suprafață erodată; în faza de stare afecțiunea se prezintă ca o placă ușor depri-mată, rotundă sau ovală, acoperită de scuamo-cruste aderente; la periferie

placa are o mică proeminență formată din „perle” epitelioatoase iar în centrul ulcerății mici acoperite cu cruste cu aspect hemoragic; ulcerățiile se cicatrizează lent formând cicatrice superficiale; localizarea preferată este pielea tâmpelor și șanțul nazogenian; epiteliomul bazocelular plan cicatricial este constatat în 30-35% cazuri;

– *carcinomul bazocelular ulceros*, denumit și „*ulcus rodens*” – este forma de cancer d’emble (din start) ulcerat; leziunea de debut prezintă o ulcerăție mică, profundă de 3-10 mm, cu localizare preferată în șanțul nazogenian, buza superioară, pielea capului; caracteristic pentru această formă este lipsa perlelor la periferia ulcerăției, periferia este dură, ușor proeminentă, care se extinde lent excentric, ajungând la dimensiuni de 1–2 cm; suprafața ulcerăției este acoperită de cruste groase sero-hemoragice; în unele cazuri evoluția ulcerăției este rapidă cu afectarea planurilor profunde – în așa cazuri epiteliomul bazocelular poartă denumirea de *epiteliom terebrant* cu afectarea fibrelor nervoase, vaselor, cartilajelor și oaselor, cu invadarea unor organe vitale (nas, ochi, gură, urechi, etc.); această formă este rezistentă la mijloace terapeutice obișnuite și poate evolua dramatic cu final letal; epiteliomul bazocelular ulceros se constată în 25-30% cazuri;

– *carcinomul bazocelular nodular (globulos)* – debutează în pielea sănătoasă printr-o masă tumorală emisferică de culoare roz-roșietică sau ușor pigmentată, simulând un nev tuberos, însă care se deosebește prin absența porilor foliculari; erupția crește lent, ajungând la mărimea unei vișine, ușor translucidă; baza tumorii se poate strangula; în unele cazuri suprafața tumorii se ulcerează; de regulă, tumoarea are o consistență dură, cvazicartilaginoasă, însă în unele cazuri în zona profundă apare un conținut lichid; prin înțepare se elimină un lichid vâcos, gălbui, iar printr-o presiune mai puternică iese o masă cenușie (pulpa eritematoasă); această formă se numește *epiteliom bazocelular pseudochistic*; epiteliom bazocelular nodular este constatat în 8-12% cazuri;

– *carcinomul bazocelular vegetant* – constituie o formă care se dezvoltă din epiteliom bazocelular ulceros, dar cel mai frecvent evoluează d’emble pe keratozele senile; se prezintă ca o masă tumorală roșie-cornoasă, proeminentă, de regulă, rotundă, cu suprafața ulcerată bombată, papilomatoasă, care sângerează ușor la traumatisme; la periferie tumoarea are un chenar translucid, care ușurează diagnosticul clinic; această formă este greu de diferențiat de forma nodular-tumorală a epiteliomului spinocelular care, de regulă, are o bază mai infiltrată și de consistență mai dură; epiteliomul bazocelular vegetant este constatat în 20-25% cazuri;

– *carcinomul bazocelular superficial (pagetoid)* – spre deosebire de formele precedente, epiteliomul bazocelular superficial nu are tendință de a afecta țesuturile profunde, are sediul numai în limitele epidermului și dermului; clinic se prezintă printr-un placard unic sau multiplu de dimensiuni foarte variate cu epidermul ușor atrofic și frecvent acoperit de scuame aderente și de mici arii erodate, persistente, culoarea este eritematoasă sau cafenie; frecvent suprafața este presărată cu telangiectazii fine sau cu pete mici pigmentate în cafeniu închis; placa are la periferie un mic chenar proeminent sau perle mici de culoarea brună; leziunile mai frecvent au sediul pe trunchi, abdomen, față; epiteliomul bazocelular pagetoid are câteva trăsături particulare caracteristice – evoluția extrem de lentă, fiind ignorată de pacient, dimensiunile de 5-10 cm sunt atinse după 10-20 ani; leziuni multiple de diferite vârste și respectiv de diferite dimensiuni; asocierea cu leziuni de boala Bowen, mai cu seamă la pacienții cu arsenicism cronic; răspunsul favorabil la diferite metode de tratament fără tendință de recidivă; epiteliomul bazocelular pagetoid este constatat în 1-2% cazuri de epiteliom bazocelular;

– *carcinoamele bazocelulare multiple* – se dezvoltă pe leziuni precanceroase multiple – keratoze solar-senile, xeroderma pigmentosum, etc; clinic se prezintă prin mai multe bazilioame frecvent localizate în aceeași zonă (față, spate) și, mai rar, în mai multe regiuni; constituie aproximativ 10-17% cazuri de bazaliom.

Diagnostic diferențial: epiteliomul spinocelular nodular-ulcerat în cazul formei nodular-globuloase și vegetante; veruca seboreică tumorală; molluscum contagiosum; melanomul malign; boala Paget; boala Bowen, lupusul eritematos discoid; keratoza senil-solară, etc.

Histopatologic: epiteliomurile bazocelulare au ca element comun celula de tip bazal cu citoplasma redusă și palidă, nucleul mare și alungit, bazofil, nu are tonofilamente și nu evoluează spre keratinizare; celulele sunt așezate în palisadă, reproducând arhitectonica stratului bazal, care în cadrul tumorii îmbracă mai multe aspecte, Lever împarte epiteliomul bazocelular, din punct de vedere histologic, în două categorii – nediferențiate (solide) și diferențiate (tipul adenoid); majoritatea bazilioamelor fac parte din tipul solid (nediferențiat).

Citodiagnosticul este cea mai utilizată metodă de diagnostic deoarece această metodă furnizează procentul cel mai mare de coordonare între citodiagnostic și examenul histopatologic; citodiagnosticul este efectuat în caz de epiteliom bazocelular cu suprafața erodată sau ulcerată, de pe care

se pregătesc frotiuri-amprente; imaginea de pe frotiu constată plăci celulare cu elemente monomorfe dispuse „în mozaic”, celula tumorală are un nucleu voluminos, ovoid, bazofil, ocupând aproape tot corpul celulei.

Carcinomul spinocelular (spinaliomul, epiteliomul spinocelular)

Definiție: este o tumoare malignă, de origine epidermică, constituită din celule malpighiene (spinoase), care au o activitate keratinogenică deosebită; epiteliomul spinocelular are o evoluție relativ rapidă, activitate invazivă pronunțată cu un prognostic sever din cauza posibilității de diseminare pe cale limfatică și, mai rar, sanguină; spre deosebire, de epiteliomul bazocelular afectează și semimucoasele și mucoasele.

În majoritatea cazurilor epiteliomul spinocelular debutează în pielea intactă (65-70%), în rest se dezvoltă pe leziuni precanceroase. Printre leziunile precanceroase mai frecvente sunt citate: keratozele senile (nu sunt precancere obligatorii); cheilitele cronice – cheilita actinică exfoliativă, cheilita abrazivă precanceroasă, cheilita glandulară; xeroderma pigmentosum; radiodermitele cronice (10% cazuri); keratozele arsenicale; cornul cutanat; leucoplazia (difuză, în plăci și ulceroasă) cu localizări frecvente la bărbați pe mucoasa bucală, iar la femei – la nivelul organelor genitale; balanita pseudoepiteliomatoasă keratozică; verucile seboreice; keratoacantomul; boala Bowen, eritroplazia Queyrat; leziunile inflamatorii cronice (din lupusul tuberculos, lupusul eritematos discoid, ulcerul cronic de gambă, etc.).

Epidemiologie: constituie aproximativ 30% din totalul cancerelor cutanate; bărbații sunt afectați de două ori mai frecvent decât femeile; în majoritatea cazurilor debutează de la vârsta de 50-60 ani.

Localizare: epiteliomul spinocelular se localizează la extremitatea cefalică în 80% cazuri, la nivelul buzei inferioare – în 32%, pe obraji – în 30%, la nivelul nasului – în 15%, pe tâmples, frunte și zona periorbitală – în 4-5% cazuri.

Varietățile clinice:

– *carcinomul spinocelular ulcero-vegetant* – este reprezentat de o masă tumorală proeminentă, cu suprafața ulcerată, acoperită cu vegetații; marginile tumorii sunt ridicate, îngroșate, dure și infiltrate, centrul frecvent crateriform, unde se văd zone albe, keratozice; la o compresie laterală se

elimină mase cazeoase cu aspect pseudocomedonian, frecvent suprafața tumorii este acoperită cu o secreție alb-gălbuie sau sanguinolentă;

– *carcinomul spinocelular nodular* – se manifestă ca o tumoare de mărimea unui sâmbure de vișină, care se dezvoltă dintr-o placă infiltrată, rotundă, netedă, suprafața căreia se erodează, apoi ulcerează; tumoarea crește în dimensiuni, invadând țesuturile profunde, inclusiv cartilajele și oasele; de regulă, suprafața ulcerată este acoperită cu cruste cornoase aderente;

– *carcinomul spinocelular vegetant gigant (conopidiform)* – mai frecvent se localizează la nivelul extremităților; este prezentat de o masă tumorală voluminoasă, cu suprafața mamelonată și cu o secreție abundentă, urât mirositoare;

– *carcinomul spinocelular keratozic sau verucos* – este o formă foarte bine diferențiată histologic, cu o evoluție lentă și cu o pondere redusă de metastazare; clinic este asemănătoare verucilor și are aspecte diferite: masa tumorală cu aspect conopidiform și suprafața verucoasă, cu localizare genitală sau bucală; masa proeminentă cu suprafața keratozică și cu dezvoltare în profunzime, din care se poate evacua sub presiune un material vâscos, gras, urât mirositor; această formă se localizează plantar și se numește *epithelioma cuniculatum*;

– *carcinomul spinocelular ulceros (endofitic)* – debutează printr-o mică ulcerăție sau fisură, cu baza infiltrată, care se transformă într-o ulcerăție de dimensiuni variabile cu marginile net delimitate, puțin proeminente, dure și cu o evoluție agresivă în profunzime; se întâlnește mai frecvent pe mucoase sau pe plăci de radiodermite.

Carcinomul spinocelular al mucoaselor și semimucoaselor

Epidemiologie: constituie aproximativ 8% din totalul epiteliomelor spinocelulare; epiteliomul spinocelular al cavității bucale se întâlnește în 75-80% cazuri la bărbați; în 30-35% cazuri apare pe limbă și în 25% din cazuri – pe gingii.

Formele clinice:

– *carcinom spinocelular de limbă* – este întâlnit de 10 ori mai frecvent la bărbați decât la femei; se dezvoltă, de obicei, pe leziuni anterioare cronice linguale – glosită, lichen atrofic bucal, leucoplazie; un rol impor-

tant îl joacă traumatismele repetate prin colți restanți ai dinților, infecțiile cu virusurile papilomului uman (serotipurile 16 și 18), fumatul; mai frecvent este afectată marginea limbii; se manifestă sub forma nodulară care ulterior ulcerază provocând durere; dă metastaze pe cale limfatică foarte repede; la nivelul gingiilor tabloul clinic este asemănător;

– *carcinom spinocelular de buză* – reprezintă 35% din totalitatea spinalioamelor, cu localizare exclusivă pe buza inferioară; este de 40 ori mai frecvent la bărbați decât la femei, fenomenul este datorat fumatului (80-90% din bolnavi sunt fumători), expunerii la radiația ultravioletă, igienei defectuoase a dinților, traumatismelor repetate, cheilitei actinice sau glandulare cronice, etc; debutează printr-o keratoză circumscrisă care ulcerază, primind un aspect vegetant;

– *carcinom spinocelular penian* – constituie circa 1% din totalul cancerelor la bărbat cu prognostic rezervat; se localizează mai frecvent pe fața dorsală a glandului și în șanțul balanoprepuțial; factorii favorizanți sunt infecțiile cronice recidivante, fimozele, balanitele cronice la diabetici, eritroplazia Queyrat, boala Bowen, lichenul scleroatrofic, etc; circumcizia este considerată ca o măsură profilactică deoarece posibilitatea de dezvoltare a carcinoamelor peniene la acești bărbați este semnificativ redusă; clinic se manifestă printr-o pată infiltrativă, care evoluează într-o ulcerare cu aspect vegetant și cu o infiltrație dur-lemnoasă la bază; adenopatia apare după 4-8 luni de la debut;

– *epiteliom spinocelular vulvar* – este practic singurul cancer la femei la acest nivel; se dezvoltă pe leziuni precanceroase, cel mai frecvent pe leziuni leucoplazice; de obicei, este de tip ulceros; constituie circa 2% din cancerile cutanate ale femeii.

Evoluția carcinomului spinocelular

Tumoarea este pronunțat invazivă. Sharp și colab. recunosc pe plan evolutiv patru stadii:

- leziuni superficiale, care nu depășesc în diametru 2 cm;
- leziuni de același tip, cu un diametru mai mare de 2 cm;
- leziuni masive, profunde, cu metastaze ganglionare;
- tumoare invazivă, distructivă.

Epiteliomul spinocelular distruge rapid țesuturile moi, cartilajele, vasele, nervii, oasele, având complicații grave. Metastazele se realizează mai frecvent pe cale limfatică, afectând în primul rând ganglionii limfatici regionali, apar după 4-8 luni de la debutul afecțiunii, însă nu sunt obliga-

torii. Mai agresive sunt epitelioamele spinocelulare cu localizare pe limbă, glandul penian, vulvă, buză. Uneori metastazele apar după 2-3 ani de la vindecarea afecțiunii primare, de unde apare necesitatea de un control îndelungat după tratament. Metastazele viscerale sunt foarte rare și constituie numai 0,4%. Epiteliomul spinocelular netratat are o evoluție mortală în 2-3 ani de la debut în 95-97% cazuri. Metastazele apărute după tratament au o evoluție nefavorabilă, 50% din pacienții cu metastaze decedază după 4-5 ani de la apariția lor. Tratamentul actual duce la vindecare în 90-95% cazuri, recidivele sunt constatate în aproximativ 5% cazuri.

Histopatologic: epiteliomul spinocelular este constituit din celule malpighiene poliedrice cu nucleu central, ovoid, palid, nucleolat, cu citoplasmă omogenă, omologic celulelor spinoase din epidermul normal; la periferia lobilor tumorali se pot întâlni celule de tip bazal, în restul tumorii celulele sunt de tip malpighian în diferite stadii de keratinizare, iar în partea centrală celulele cornoase sunt sub formă de globi cornoși – acest tablou este caracteristic pentru epiteliomul spinocelular cu celule diferențiate; în alte forme celulele sunt mai puțin keratinizate, predominând figuri mitotice și atipiile celulare de tip neoplazic; în funcție de numărul de celule diferențiate sau anaplazice sunt stabilite patru tipuri histologice de epiteliom spinocelular: gradul I – are 75% celulele diferențiate; gradul II – 50%, gradul III – 25% și gradul IV – mai puțin de 25% celule diferențiate.

Citodiagnostic: în frotiul-amprentă se constată mici plăci celulare constituite din celule de tip malpighian cu contur poligonal, nucleu central voluminos, hipercromatic; frecvent se întâlnesc celule cornoase anucleate sau cu nuclee mici și picnotice.

Tratamentul epitelioamelor cutanate:

- *excizia chirurgicală* – rămâne cea mai sigură metodă terapeutică; poate fi utilizată și în condiții de ambulator; excizia se efectuează cu o margină de securitate de 2-10 mm suprafață, iar în profunzime – până la hipoderm; în epitelioamele mari, terebrante, este necesară o intervenție chirurgicală repetată cu elemente de chirurgie plastică;
- *radioterapia* – este utilizată în tumorile mari, infiltrative și în tumorile unde nu se pot folosi alte metode de tratament; cele mai utilizate metode sunt –radioterapia de contact, radioterapia superficială, radioterapia cu razele X (Bucky-terapia), radioterapia profundă și semiprofundă, etc.;
- *electrocauterizarea* – este o metodă contemporană de terapie care

dă recidive numai în 1-1,5% cazuri; nu este folosită în tumorile invazive și periorificiale;

- *crioterapia* – este indicată în carcinoamele superficiale nu mai profunde de 5 mm, localizate pe nas, frunte, urechi; durata aplicării este de 1-1,5 minute pentru tumorile mici și 1,5-2 minute și mai mult pentru cele mai masive; după o pauză, până suprafața se recolorează, se face a doua aplicație;
- *chimiochirurgia* – aplicații locale de clorură de zinc 40%, care produce o fixare a tumorii; se excizează stratul tisular fixat și se examinează în microscop; aplicația și excizia se continuă până la dispariția celulelor canceroase.
- *chimioterapie sistemică* – este indicată în formele avansate cu metastaze multiple; sunt administrate bleomicină, metotrexat, ciclofosamidă, etc.
- *imunoterapia* – imunostimulare nespecifică cu BCG, *Corynebacterium parvum*, interferon recombinant.

Melanomul malign (nevocarcinomul, melanoepiteliomul, melanoblastomul)

Definiție: este o afecțiune malignă a sistemului pigmentar, dezvoltându-se din melanocite, din ce cauză poate apărea pretutindeni unde sunt prezente melanocitele –piele, mucoase (bucală, nazală, genitală, esofagiană), ochi, meninge și sistemul nervos central; în 18-50% cazuri se dezvoltă pe leziuni pigmentare, însă mai frecvent apare pe pielea intactă.

Epidemiologie: melanomul malign (MM) constituie 1-2% din totalul tumorilor maligne și 2-7% din totalul cancerelor cutanate.

Etiopatogenie

Factorii declanșatori:

– expunerile la radiația solară, în special la RUV – este recunoscut ca factorul principal; argumente – incidența ridicată a melanomului malign în zonele geografice cu expunere excesivă la radiația solară; efectul nociv al radiației UV este cumulativ, având importanță expunerile excesive repetate la soare, inclusiv și cele din copilărie; fenotipurile cutanate I și II cu pigment melanic redus, care fac ușor combustii solare, sunt afectate mai frecvent; la rasa negroidă incidența melanomului este foarte redusă, cu localizare pe teritorii mai puțin pigmentate (palme, plante, mucoase); în

ultimii ani se constată o creștere a incidenței prin MM, posibil, legată de expuneri îndelungate la radiația solară care devin din ce în ce mai dăunătoare în rezultatul distrugerii stratului de ozon din stratosferă; morbiditatea prin MM se dublează fiecare 10 ani; o diminuare a stratului de ozon cu 1% aduce la o creștere de 2% a morbidității prin MM;

– predispoziția ereditară – factorul genetic este discutabil și este constatat numai în 1-6% cazuri; probabil se moștenește nu predispoziția la MM, dar culoarea pielii și tipul de pigmentar; totuși, în cazurile familiale se constată mutații a genei *CDKN2A* cu un grad de fenotipizare în melanom de 25%, precum și mutații semnificative pro-melanomice în sistemul p53 și BRAF-dependent;

– vârsta – în copilărie, până la pubertate, MM apare în 1-2% cazuri și, de regulă, pe fondul nevilor pigmentari giganți, care depășesc 20 cm în diametru (în 50%); incidența crește după 20 ani, ajungând la maximum la vârsta de 40-60 ani;

– sexul – este mai frecvent la femei, 60% din bolnavi sunt femei;

– factorul hormonal – în perioada de sarcină evoluția MM este mai gravă, rapidă, cu o supraviețuire mai redusă; contraceptivele orale utilizate pe o perioadă care depășește 10 ani pot influența nefavorabil evoluția spre MM;

– traumatismele și iritațiile cronice – sunt factori cei mai importanți ai declanșării transformării maligne a nevilor nevoceulari pigmentari.

Atrage atenția asupra apariției unui melanom malign modificarea culorii pielii, fie prin apariția unei Pete pigmentate, sau prin modificarea unui nev melanocitar deja existent. Un nev este suspect de transformare malignă, când se modifică culoarea care devine neuniformă, cu zone intens hiperpigmentate, când se modifică forma și dimensiunile lui, conturul devine neregulat, dispare cadrulajul normal de pe suprafața nevilui, apar semne inflamatorii perinevice, leziunea devine sensibilă, dureroasă sau pruriginoasă, ușor sângerează la excitare mecanică. Este utilă, în aprecierea clinică a transformării melanomatoase a unui nev, formula ABCD (A – asimetrie, B – margini neregulate, C – modificări de culoare, D – dimensiunea/diametrul în creștere).

Localizare

- membrele inferioare – 27- 40% cazuri;
- membrele superioare – 10% cazuri;
- trunchiul – 19-24% cazuri;
- capul și gâtul – 22-28% cazuri.

Formele clinice:

– *MM extensiv în suprafață* – este cea mai frecventă formă clinică de MM, constituie 54-60% din totalul melanoamelor; apare mai frecvent la nivelul membrelor inferioare și pe spate; în 50-60% cazuri este MM *d’emble*, debutând printr-o pată pigmentară de 2-3 cm în diametru, cu intensitatea culorii diferită de la brun la negru, discret reliefată, cu margini neregulate; pata crește în dimensiuni foarte lent; în unele cazuri suprafața leziunii este keratozică sau ușor mamelonată; în jurul leziunii pielea este intactă sau prezintă elemente inflamatorii discrete, acoperită cu pete pigmentare mici – „fugă de pigment”; suprafața poate fi uniform colorată sau policromă cu zone brune, negre, albastre, roze, albe, cu pigment dispus în rețea sau cuiburi; extinderea este lentă de luni de zile, apariția nodulilor pe suprafața leziunii semnifică o extindere în profunzime, cu afectarea dermului și hipodermului și un prognostic mai problematic; cu timpul suprafața leziunii se ulcerează; mai frecvent apare la persoane în vârstă, după 40 ani – la femei pe membrele inferioare, la bărbați pe trunchi, se poate localiza și pe cap și gât; prognosticul este mai blând.

– *MM nodular* – reprezintă 12-28% din totalul MM, este de tip tumoral clasic, cu o evoluție mai rapidă și mai agresivă; MM nodular este prezentat la debut de o tumoare nodulară, emisferică, cu o suprafață netedă, intens pigmentată; în unele cazuri este pigmentată parțial sau excepțional tumoarea poate fi depigmentată (forma acromică); cu timpul suprafața tumorii devine mamelonată; tumoarea, de asemenea, poate fi prezentată de o erupție, care are aspectul unui placard tumoral intens pigmentat, bine conturat, cu noduli de mărime variabilă la suprafață; în evoluție, suprafața tumorală se ulcerează, sângerând, și se acoperă cu cruste negricioase, de sub care se scurge un lichid brun; în jur pot apărea pete și noduli pigmențați; MM nodular se întâlnește mai frecvent la vârsta de 50-60 ani, este de două ori mai frecvent la bărbați; zonele preferate sunt capul, gâtul, trunchiul.

– *MM dezvoltat pe lentigo malign (melanoza Dubreuilh)* – este constatat în 10-14% cazuri; melanoza precanceroasă apare la vârsta de 40-50 ani, debutând printr-o leziune pigmentară, care se extinde lent în suprafață, formând cu timpul un placard de 2-5cm, cu margini bine delimitate și contur geografic; culoarea este brun-închisă, uneori neuniformă, policromă; suprafața este neregulată, cu regiuni netede, mamelonate și chiar verucoase; localizarea preferată – extremitatea cefalică, mai rar, pe dosul mâinilor, plante; trecerea la malignizare se manifestă prin simptome minore și majore:

- simptomele minore – creșterea rapidă în suprafață și înălțime cu infiltrarea bazei; pigmentarea intensă și apariția modificărilor în culoare; apariția unui halou infiltrat la periferie; suprafața leziunii devine netedă, bombată, lucioasă; prurit sau parestezii locale.
- semnele majore – mamelonarea suprafeței cu zone intens colorate și decolorate; ulcerare spontană fără traumatisme, sângerare la cele mai mici traumatisme; apariția în jur a tumorțelor lentigoide.

– *MM lentiginos al extremităților* – constituie 10-11% din totalul melanoamelor; mai poartă denumirea de *melanom acral*; localizarea preferată – palmele, plantele și falangele distale; debutează printr-o pată hiperpigmentată, care se extinde superficial primind contur neregulat, geografic; cu timpul pata se acoperă cu formațiuni nodulare cu aspect lentiginos care în evoluție ulcerază, sângerând; o variantă particulară la nivelul degetelor o reprezintă *MM subunghial* (panarițitul melanic sau panarițitul Hutchinson) – pata are aspecte diferite de bandă longitudinală brun-închisă sau tumoare brună, care se dezvoltă sub lama unghială; cu timpul apare pigmentația repliului periunghial și distrucția lamei unghiale; la debut afecțiunea poate fi confundată cu un hematom subunghial sau hemoragii lineare subunghiale; prognosticul în majoritatea cazurilor este sever.

– *MM al mucoaselor* – este o formă rar diagnosticată, constituind 2% din totalul melanoamelor; se poate localiza la nivelul tuturor mucoaselor vizibile – bucală, nazală, esofagiană (intestinală), anală, vaginală; mai frecvent este afectată mucoasa bucală cu localizare pe maxilarul superior, palat, gingii; apare pe un nev pre-existent sau pe mucoasa sănătoasă (mai frecvent), are aspect tumoral, hiperpigmentat, cu o evoluție rapidă și cu prognostic nefavorabil.

Evoluție:

- stadiul I – tumoare localizată, primară, fără metastaze ganglionare;
- stadiul II – tumoare cutanată, cu metastaze ganglionare, cu sau fără metastaze cutanate;
- stadiul III – tumoare cutanată și/sau a mucoaselor, cu metastaze la distanță (ficat, plămâni, creier, miocard, rinichi, oase – mai frecvent în vertebre).

Histopatologie

Nu se recomandă biopsia parțială a leziunilor suspecte pentru melanoame – se consideră că favorizează metastazarea tumorii; aspectul celulelor tumorale este divers și, totuși, mai frecvent sunt constatate celule de 3 tipuri:

- celule cuboide, voluminoase, cu citoplasma clară, cu incluzii pulverente, cu nucleu mare mitotic și nucleoli;
- celule fuziforme cu nucleu monstruos, cu nucleoli mari, cu dispunere pseudosarcomatoasă;
- celule mici nevoide, ca și în nevii benigni, însă la care se observă pleomorfism celular cu multiple mitoze.

Concomitent se mai observă celule monstruoase, mononucleare, celule gigante polinucleare, mitoze frecvente, etc.; celule melanomatoase pot fi situate în teci sau cuiburi, invadează epidermul, dermul, țesutul conjunctiv; citodiagnosticul se efectuează numai pe tumorile ulcerate.

Evoluție și prognostic: unele melanoame evoluează ani de zile, altele evoluează foarte agresiv, ducând la deces într-un interval scurt de timp; foarte rar unele melanoame regresează sau se vindecă spontan; la femei și la persoanele tinere prognosticul este mai bun.

Diagnostic diferențial: nevil melanocitar; nevil albastru; angiomul subunghial; carcinomul bazocelular pigmentat, etc.

Principii de tratament: se adaptează la forma clinică a melanomului și stadiului evolutiv:

- stadiul I – excizia chirurgicală a tumorii cu o zonă de securitate maximal posibilă, urmată de excizia ganglionilor limfatici regionali, chiar și în absența adenopatiei clinice;
- stadiul II – excizia chirurgicală, inclusiv și a metastazelor cutanate și a ganglionilor limfatici; în ambele stadii tratamentul chirurgical este asociat cu chimioterapie și imunoterapie.
- stadiul III – tratamentul paliativ; se indică chimioterapie, imunoterapie, însă care puțin influențează prognosticul nefavorabil.

29. SARCOMUL KAPOSÍ

(*conf. univ. G. Morcov, asist. univ. E. Gorgos*)

Definiție: sarcomul Kaposi (angiosarcomatoza Kaposi, angioreticuloza Kaposi) este o afecțiune proliferativă angiofibroblastică, manifestată prin plăci și placarde infiltrative, roșii-brune, noduli și nodozități dermohipo-dermice, frecvent însoțite de edem, cu localizare preferată pe extremități în majoritatea cazurilor, având o dispoziție simetrică; denumirea de angiosarcomatoză a fost dată de Moritz Kaposi în 1872.

Epidemiologie: sarcomul Kaposi (SK) se constată mai rar în Europa (0,02% din totalul tumorilor maligne) și mai frecvent în Africa (3-9%); raportul bărbați/femei este de 10/1.

Clasificare

Este o boală multifocală, cu afectarea prevalentă a tegumentelor, dar poate interesa și organele interne; actualmente sunt descrise următoarele forme clinice:

- forma europeană (clasică sau sporadică);
- forma africană (endemică);
- forma iatrogenă (numită și post-transplant) – apare pe fondul unui tratament masiv cu imunosupresoare;
- forma epidemică (numită și forma sidatică) – constatată la pacienții infectați cu virusul HIV.

Important este faptul că, indiferent de forma clinică, aspectul histologic al leziunilor este identic, indiferent de evoluția clinică sau de circumstanțele de apariție a maladiei. Forma europeană este determinată mai frecvent la pacienți în vârstă de la 40-50 ani și foarte rar la persoane mai tinere. În forma africană incidența maladiei are un diapazon foarte variabil – de la copii mici până la persoane adulte, respectiv, și altele două forme (iatrogenă și sidatică), unde debutul variază în dependență de factorul determinant.

Etiologie

Luând în considerație fondul imun al pacienților cu SK, infecția virală ocupă primul loc în etiologia maladiei, fiind relativ confirmată clinic și epidemiologic prin incidența marcată a afecțiunii la pacienții cu HIV/SIDA. În afară de HIV este pus în discuție și rolul altor virusuri – citomegalovirusul (CMV), virusul hepatitei B, herpesvirusurile (HHV-8 și virusul Epstein-Barr), virusurile papiloamelor umane, etc.

Imunosupresia (primară și/sau secundară) are o importanță deosebită în dezvoltarea și evoluția maladiei. Cea primară este determinată genetic cu afectarea dezvoltării organelor limfoide primare sau secundare, iar imuno-deficiențele secundare sunt determinate de diferiți factori infecțioși (HIV/SIDA, tbc, etc.), iatrogeni (tratament îndelungat cu imunosupresive), etc.

Sarcomul Kaposi european (clasic)

Manifestări cutanate

În majoritatea cazurilor leziunile apar fără simptome prodromale și numai la unii pacienți se constată fatigabilitate, parestezii, dureri și edem al membrilor inferioare, care preced apariția leziunilor specifice. Mai frecvent acestea apar la nivelul membrilor inferioare – laba piciorului și treimea inferioară a gambei (40-50% cazuri), precum și pe membrele superioare (12-15% cazuri), iar regiunea cefalică se afectează mai rar (în 9-13% cazuri); sunt rare și formele circumscrise cu afectarea pavilioanelor urechilor, nasului, brațelor, coapselor, etc., constituind 5-8% cazuri.

Primele leziuni sunt prezentate de macule sau plăci infiltrative de culoare roșie-violacee de 0,3-1 cm în diametru, frecvent fiind simetrice, însă în unele cazuri debutul maladiei este printr-o singură leziune sub formă de placă sau nodul, care numai după luni și ani de zile este urmată de apariția leziunilor multiple. În evoluție, plăcile cresc excentric, confluează formând placarde cu contur neregulat, concomitent se schimbă și culoarea în brun-închisă.

De regulă, la nivelul membrilor leziunile sunt însoțite de edem, care poate preceda, apare concomitent sau urmează instalarea leziunilor. Mai frecvent suprafața plăcilor și placardelor este netedă, strălucitoare, mai rar leziunile sunt acoperite cu scuame. Cele de tip nodular, de asemenea, pot apărea de la debut, în unele cazuri fiind prima manifestare a bolii. Nodulii sunt emisferici, cu o suprafață netedă la debut, de culoare roșie-violacee, care în evoluție devine violaceu-brună. Nodulii pot disemina sau se grupează, formând placarde nodulare. În evoluție, suprafața tegumentului afectat devine intens infiltrativă, cu o suprafață neregulată, asemănătoare cu coaja de portocală, cu orificiile pilosebacee dilatate, papilomatoasă, dură la palpare.

Cu timpul în teritoriile afectate apar leziuni tumorale, emisferice de 2-3 cm în diametru, de consistență păstoasă sau semidură, cu o suprafață netedă, strălucitoare. De regulă, tumorile sunt diseminate, însă, în unele

cazuri confluează, formând formațiuni tumorale masive. Leziunile tumorale cresc în dimensiuni foarte lent și cu timpul ulcerează, provocând pacientului dureri accentuate, chinuitoare. Ulcerarea tumorilor este mai frecventă la nivelul extremităților.

Adenopatia se constată în 12-20% cazuri, la pacienții cu leziuni multiple, în faza tardivă a maladiei, după 8-10 ani de la debut. Ganglionii afectați nu sunt de dimensiuni mari, până la 1cm în diametru, dur-elastici la palpare, indolori.

Biopsia ganglionară constată prezența celulelor fusiforme la acest nivel, deci, are loc o afectare specifică a ganglionilor și nu o reacție secundară.

Localizările extracutanate sunt constatate în 8-12% cazuri. Apar, de regulă, după zeci de ani de evoluție a bolii și sunt caracteristice pentru forma clasică.

Manifestări osoase: de obicei, sunt afectate oasele extremităților sub leziunile cutanate, ducând la tumefierea dureroasă a segmentului respectiv, datorată creșterii volumului osos; radiologic se determină imagini lacunare regulate sau neregulate, asociate cu procese angiomatoase, procese de condensare osoasă și periostită.

Manifestări digestive: leziunile specifice pot fi localizate la nivelul mucoasei bucale, esofagului, stomacului, intestinelor, ficatului, splinei, pancreasului; leziunile, de regulă, rămân asimptomatice și sunt depistate numai când apar simptomele respective – stomatită, gastralgii, tulburări de tranzit (diaree), hemoragii și perforații interne, etc.

Alte manifestări: excepțional leziuni specifice de sarcom Kaposi pot apărea în plămâni, cord și pericard, glande endocrine, etc.

Evoluție: forma europeană durează, în medie, 20-25 ani.

Sarcomul Kaposi epidemic

Se constată la persoanele infectate cu HIV, de vârstă tânără, sexual active, frecvent la homosexuali, indiferent de zona geografică. Ca manifestare unică se întâlnește în 20-25% cazuri de HIV/SIDA, în asociere cu alte afecțiuni se înregistrează în 13%. În așa mod, este constatat la 38-40% din pacienții cu HIV/SIDA. Manifestările clinice apar în perioada tardivă, de SIDA, când numărul de LT CD4+ este mai jos de 200 mm³ sânge. În marea majoritate afecțiunea debutează prin erupții clasice de SK, însă are următoarele particularități:

- în circa 70% cazuri leziunile au sediul pe extremitatea cefalică și pe trunchi; la debut au dimensiuni mici (plăci și noduli), însă se extind

repede în suprafață, în profunzime și la număr, căpătând o durtate de tip lemnos;

- frecvent, de la debut (în circa 20% cazuri) sunt afectate mucoasele și organele interne;
- în circa 35% cazuri leziunile cutaneo-mucoase sunt asociate cu limfadenopatii;
- manifestările cutaneo-mucoase și viscerale sunt însoțite de simptome generale – febră, scădere în masă corporală, inapetență, diaree, etc;
- evoluția manifestărilor clinice de SK la pacienții cu SIDA este foarte agresivă, aducând la sfârșit letal în aproximativ 2 ani de la debut;
- în aproximativ 80-90% cazuri în leziuni este depistat *Herpes Human Virus* (HHV), tip 8;
- probele pentru HIV sunt pozitive, iar depresia imună este avansată;
- remediile de tratament utilizate în SK clasic sunt absolut ineficace.

Histopatologic: în stadiul de debut prezentat de macule și plăci infiltrative se produce o proliferare vasculară, care cuprinde dermul și parțial hipodermul, cu apariția vaselor noi și o proliferare celulară cu formarea celulelor fusiforme; în unele cazuri predomină proliferarea vasculară (aspect angiomatos) sau proliferarea celulară fibroblastică (aspect sarcomatos).

În leziunile de debut tabloul histologic este prezentat de:

- proliferare vasculară bogată, cu formarea de numeroase vase noi cu lumene dilatate (mai cu seamă la nivelul dermului);
- celulele endoteliale care formează aceste vase sunt mari;
- infiltrat inflamator în jurul vaselor formate din limfocite, plasmocite, macrofage;
- aglomerări de celule endoteliale, cu tendința de a forma vase noi;
- hematii extravazate și depozite de hemosiderină în derm.

În leziunile nodulare, la acest aspect histologic, se asociază și o proliferare celulară marcată, cu celule fusiforme, dispuse în benzi sau cordoane, care se intersectează între ele și cu vasele, formând un aspect de împletitură cu fante sanguine, depozite de hemosiderină, cu intensificarea infiltratului de către plasmocite și celulele mononucleare sanguine.

Diagnostic diferențial: melanomul malign nodular cu localizare pe membrele inferioare; lichenul plan; sarcoidoza; pseudosarcomul Kaposi, etc.

Tratamentul în SK epidemic și post-transplant este, de regulă, ineficient, evoluția maladiei fiind determinată de factorul cauzal; totuși, terapia

antiretrovirală adecvată, inițiată chiar și când numărul de LT CD4+ este mai mare de 200 mm³ sânge, obținându-se creșterea respectivă de LT CD4+, permite preluarea controlului asupra evoluției SK.

Tratamentul sistemic:

- citostatice – vincristina, vinblastina, bleomicina, etoposidul, doxorubicina, daunorubicina, paclitaxelul, prospidina, ciclofosfanul, metotrexatul, etc;
- interferonul alfa (recombinant);
- foscarnet și ganciclovir – combate factorul etiologic herpetic HHV-8.
- glucocorticosteroizii – prednisolon sau metilprednisolon, eventual în combinație cu citostatice.

Tratamentul topic: radioterapia superficială a leziunilor tumorale.

30. LIMFOAMELE CUTANATE CU CELULE T

(conf. univ. G. Morcov, asist. univ. I. Emeț)

Definiție: sunt afecțiuni cutanate neoplazice, produse prin proliferarea malignă a celulelor ce aparțin sistemului celular al imunității – limfocite T.

Clasificarea limfoamelor cutanate:

- limfoame cutanate primitive – se produc prin proliferarea inițială a limfocitelor din piele (circa 33%).
- limfoamele cutanate secundare – manifestări cutanate ale unor limfoame sistemice (circa 67%).

Clasificarea limfoamelor cutanate cu celule T (WHO-EORTC, 2008)

- micozsis fungoides:
 - foliculotrop
 - reticuloza pagetoidă
 - pielea laxă granulomatoasă
- limfomul primitiv cutanat CD30+:
 - limfomul primitiv cutanat anaplazic cu celule mari
 - papuloza limfomatoidă
- limfomul-paniculita subcutanată
- limfomul primitiv cutanat CD4+ cu celule mici/medii pleomorfe
- limfoamele cutanate cu evoluție clinică agresivă
 - sindromul Sezary
 - leucemia/limfomul cu celula T a adultului
 - limfomul extranodal cu celule NK/T, tip nazal
 - limfomul primitiv cutanat agresiv epidermotrop citotoxic CD8+
 - limfomul cutanat cu celule T gama/delta
 - limfomul cu celule T periferice, nespecificat.

Micozsis fungoides

Definiție: micozsisul fungoides (MF) reprezintă tipul comun de limfoame cutanate cu celule T, revenindu-i 50% din toate limfoamele cutanate; termenul *mycosis fungoides* trebuie restricționat la forma clasică Alibert-Bazin, caracterizată de o evoluție tipică a plăcilor, placardelor și tumorilor; este o afecțiune neoplazică a sistemului limfocitar determinată de hiperplazia limfocitelor T (predominant LT CD4+ de tip 2 (Lh2) având un grad de malignizare redusă), de diminuarea funcțională a celulelor Langerhans și NK și prezintă o afectare tardivă a organelor interne.

Istoric

Este descris inițial de Alibert în 1812 ca o reticulogranulomatoză cutanată; în 1851 Bazin numește afecțiunea „*mycosis fungoides*”, constatând o reticuloză histiocitară; iar mai recent s-a determinat că maladia se produce prin proliferarea malignă a limfocitelor T.

Epidemiologie: mycosis fungoides se constată mai frecvent la persoanele peste 45-50 ani, raportul bărbați/femei este 2:1.

Clinic:

- forma comună (clasică), de tip Alibert-Bazin – cu trei stadii evolutive (eritematoasă, infiltrativă și tumorală);
- forma eritrodermică, de tip Hallopeau-Besnier;
- forma d’emble, tumorală, de tip Vidal-Brocq.

MF forma comună (clasică), de tip Alibert-Bazin

Debutează prin prurit intens, persistent, rebel la tratament, care se menține luni de zile. Mai târziu apar leziuni cutanate polimorfe, care se deosebesc de la pacient la altul. Mai frecvent pe trunchi se observă plăci și placarde eritematoase, inițial pasagere și, mai târziu, persistente, cu o descumare fină, asemănător parapsoriasisului în plăci sau dermatitei seboreice. În alte cazuri leziunile pot imita un psoriazis, toxidermie, pitiriazis rubra pilar, leziunile fiind prezentate de papule foliculare apărute pe un fond eritematos sau pe piele intactă. Cu timpul se constată o infiltrație și lichenificare, plăcile și placardele devin bine delimitate, de culoare roșu-închis sau brun-violacee; marginea plăcii proemină și are o culoare mai aprinsă, pe când centrul este deprimat și atrofic.

Tumorile apar peste un timp îndelungat pe fondul acestor leziuni sau pe pielea intactă. Localizarea erupției de elecție este partea superioară a trunchiului, fața, umerii și coapsele. Inițial se constată apariția nodulilor de culoare roșie, crescând rapid în dimensiuni până la 3-4 cm în diametru. Tumorile pot fi diseminate, grupate, rotunde, ovalare sau în formă de segment de cerc. Pe parcursul a 2-4 luni tumorile ulcerază. Ulcerele sunt profunde, cu marginile drepte, proeminente, acoperite de cruste masive, de culoare cafeniu-închisă.

Frecvent la pacienți se observă keratodermie palmo-plantară, onicodistrofie, alopecie. Manifestările cutanate în majoritatea cazurilor în stadiul descris se asociază de adenopatie marcată.

Evoluție: resorbția tumorilor atât ulcerate, cât și fără ulcere, se face prin

formarea cicatricilor retractile, hiperchromice; starea generală se alterează profund și se caracterizează prin pierderea masei corporale, astenie, febră, anemie, insuficiență cardiacă, renală, hepatică.

MF forma eritrodermică, de tip Hallopeau-Besnier

Debutul maladiei se caracterizează prin apariția plăcilor și placardelor eritemato-scuamoase, însoțite de un prurit chinuitor, rebel la tratament. Prin creșterea rapidă, mărirea în dimensiuni și confluarea leziunilor, pielea în scurt timp devine eritrodermică. Tegumentul este roșu-violaceu, edemațiat, infiltrativ și acoperit de scuame lamelare. Pliurile devin afectate, se constată keratodermie palmo-plantară și onicodistrofie. Ganglionii limfatici periferici se măresc în volum, reliefează, la palpare sunt dur-elastici, mobili, indolori. Aceasta formă poate avansa rapid spre sindromul Sezary și leucemizare.

Evoluție: la pacienții în stadiul avansat se constată alopecie totală sau parțială, scădere progresivă în greutate, hepatosplenomegalie, febră, astenie, etc.

MF tumoral, d'emble, de tip Vidal-Brocq

Debut – prin noduli și tumori care apar pe pielea sănătoasă, cu evoluție variabilă. Unele leziuni foarte repede ulcerează, altele se resorb, lăsând cicatrici. Pruritul e nesemnificativ. Pe acest fond, în unele cazuri, apar plăci și placarde eritemato-scuamoase, însoțite de prurit intens.

Histopatologic: la debut infiltratul e nespecific; în stadiul de avansare la nivelul epidermului se determină cuiburi de celule mononucleare – microabcesele Pautrier; în stratul papilar al dermului se decelează un infiltrat linear din limfocite, plasmocite, neutrofile, mastocite, histiocite și celule micozice – celule mari, mononucleare, globuloase, cu citoplasmă abundentă și nucleu mare nucleolat, identic celulelor Sezary-Lutzner.

Evoluție:

- stadiul 0 – prurit cutanat intens, rebel la tratament (premicozis);
- stadiul I – pruritul se asociază cu apariție leziunilor eritemato-scuamoase (eventual exprimat printr-o aparență de eczemă cronică, neurodermită, parapsoriasis în placarde, etc);
- stadiul II – plăci și placarde eritemato-scuamoase, infiltrative, confluențe, realizând o eritrodermie exfoliativă;
- stadiul III – apariția nodulilor și tumorilor;

- Stadiul IV – noduli, tumori, ulcerații, adenopatie marcată.
- Stadiul V – leziuni cutanate și viscerale.

Principii de tratament: glucocorticosteroizi în doze medii; citostatice – ciclofosfan, metotrexat, CHOP (ciclofosamidă, doxorubicin, vincristine și prednisolon); PUVA și UVB-terapie – în formele diseminate în plăci/placarde și eritrodermice; interferon-alfa, antihistaminice; dermatocorticoizi.

31. CHEILITELE ȘI AFTELE

(conf. univ. L. Gugulan)

Cheilitele

Definiție: cheilitele sunt un grup de maladii difuze ale buzelor; se disting două categorii de cheilite – cheilite propriu-zise și cheilite simptomatice.

Cheilitele propriu-zise:

- cheilita exfoliativă (exsudativă și uscată);
- cheilita glandulară (primitivă și secundară);
- cheilita actinică și meteorologică.

Cheilite simptomatice:

- cheilita atopică;
- cheilita eczematoasă (eczema buzelor);
- cheilita de contact (simplă și alergică);
- macrocheilita, ca simptom al sindromului Melkersson-Rosenthal.

Cheilita exfoliativă

Definiție: cheilita exfoliativă este o maladie cronică crustoasă cu localizare exclusiv pe partea roșie a buzelor.

Clasificare: se disting două forme clinice a cheilitei exfoliative – exsudativă și uscată, care se pot transforma una în alta.

Epidemiologie: se întâlnește preponderent la femei, mai des la vârsta de 20-40 ani, interesează mai des buza inferioară.

Etiopatogenie: până în prezent nu este definitivată; în patogenia cheilitei exfoliative un rol important îi aparține factorilor psiho-emoționali, care se realizează în patologia somatică a părții roșii a buzelor prin mecanismul inervației vegetative; ambele forme ale cheilitei exfoliative se caracterizează prin diferite variante de dereglări psihoemoționale; în forma exsudativă predomină reacții de anxietate, în cea uscată – depressive; la pacienții cu forma exsudativă se depistează disfuncția vegetativă, pentru care e caracteristică predominarea influențelor simpatico-adrenale, la forma uscată – dereglări semnificative ale sistemului nervos vegetativ, de regulă, nu sunt; electroencefalografia depistează dereglări difuze ale activității bioelectrice cefalice, probabil, legate de iritații în formațiunile profunde din creier; de asemenea, în patogenia cheilitei exfoliative un rol

determinant au dereglările endocrine, deoarece la majoritatea bolnavilor se depistează o formă ușoară de tireotoxicoză; despre predispunerea genetică în apariția cheilitei exfoliative mărturisesc cazurile familiale și combinarea cheilitei exsudative cu o leucoplachie ușoară; au importanță și obiceiurile vicioase de mușcare sau de umezire a buzelor.

Clinic: caracteristic pentru cheilita exfoliativă este localizarea exclusiv pe partea roșie a buzelor, pe ambele sau pe una din ele; zona afectată are un aspect de bandă, de la un colț al gurii până la celălalt, interesând și zona de frontieră a mucoasei bucale (zona Kline); porțiunea roșie a buzelor învecinată pielii, la fel ca și însăși colțurile gurii, rămân neafectate, procesul niciodată nu trece pe piele sau pe mucoasa bucală.

Forma exsudativă: pe zona Kline se formează cruste de culoare galben-cenușie sau galben-maronie, uneori atingând dimensiuni considerabile; crustele acoperă zona afectată, iar uneori, având dimensiuni mari, atârnă sub forma unui șorț, imitând afectarea părții roșii a buzelor în totalitate; banda de lângă piele a porțiunii roșii a buzelor și comisurile rămân neafectate; după înlăturarea crustelor se dezgolește o suprafață netedă de culoare roșie aprinsă, fără eroziuni; mucoasa buzelor în zona Kline deseori este hiperemiată și edematoasă; crustele se refac în permanență și ating dimensiunile maxime la fiecare 3-6 zile; la 1-2 zile după detașarea crustelor, pe partea roșie a buzelor în zona Kline, apare un depozit albicios cleios, uscându-se, formează din nou cruste.

Bolnavii acuză arsuri și dureri la buze, mai ales la contactul între ele, cea ce provoacă dificultăți în alimentație și vorbire, și ei, de obicei, țin în permanență buzele întredeschise.

Forma uscată: pe aria afectată se formează cruste de culoare cenușie sau maro-cenușie, aderente cu partea centrală de buze și puțin decolate la margini; peste 5-7 zile de la apariția crustelor ele se dezlipesc ușor, lăsând o suprafață roșie aprinsă pe partea roșie a buzelor, fără eroziuni; mucoasa în zona Kline este ușor eritematoasă.

Bolnavii prezintă acuze la uscăciune, uneori senzație de arsură; la o parte din bolnavi se observă afectarea numai a părții centrale a buzei, nu și de la un colț al gurii până la celălalt; restul zonelor laterale atât pe buza superioară, cât și pe cea inferioară rămân neafectate;

Evoluție: cheilita exfoliativă debutează subit, iar evoluția este cronică, plictisitoare; cheilita exfoliativă niciodată nu se malignizează.

Histopatologic: se remarcă acantoza, prezența unei cantități mari de celule clare în stratul spinos, para- și hiperkeratoza cu pierderea coeziunii

dintre celulele stratului spinos și a celui granulos în proces de keratinizare; partea subepitelială a dermului e colagenizată, ușor infiltrată, cu limfocite și plasmocite; de menționat, că celulele clare, decelate în stratul spinos, nu sunt consecința proceselor distrofice, dar sunt condiționate de schimbarea succesiunii activității metabolice, cu alte cuvinte posedă o stare funcțională deosebită; aceste celule se află într-o stare de stagnare și acumulare de energie, spre deosebire de restul celulelor, care funcționează intens.

Diagnostic: în diagnostic contribuie localizarea standardă, caracteristică numai pentru această maladie și tabloul clinic tipic.

Diagnostic diferențial: forma exsudativă a cheilitei exfoliative poate fi confundată cu forma exsudativă a cheilitei actinice, cheilita abrazivă precanceroasă (cheilita Manganotti), pemfigusul vulgar, forma erozivă-ulceroasă a lupusului eritematos, etc.; forma uscată a cheilitei exfoliative se diferențiază de cheilita atopică, cheilita meteorologică, cheilita alergică de contact.

Prognostic: este întotdeauna favorabil în sensul, nu conduce la malignizări.

Tratament: se efectuează în dependență de momentul de evoluție; în fazele inițiale – aplicații topice grase cu keratolitice, iar în formele cronice – crioterapia sau electrocoagularea; se va evita fumatul; e necesară corecția unor factori ce țin de igiena orală, tartrul dentar, traumatisme; se vor evita alimentele fierbinți și condimentele iritante.

Cheilita glandulară

Definiție: cheilita glandulară (CG) este o afecțiune inflamatorie a buzelor ce se dezvoltă ca rezultat al hiperplaziei, hiperfuncției și heterotopiei glandelor salivare situate pe partea roșie a buzelor și zona de tranziție prin eversiune a mucoase labiale, buzele devenind extrem de susceptibile la leziuni și infecții.

Epidemiologie: cheilita glandulară primitivă se întâlnește destul de des, aproximativ la 3-6% din populație, la persoane după decada a patra de viață; la bărbați se înregistrează de 2 ori mai frecvent decât la femei.

Clasificare:

- forma primitivă (primară) – apare independent, fără a fi pusă în legătură cu alte afecțiuni;
- forma secundară – apare pe fondul unei patologii preexistente (ex. leucoplazia).

Clasificare clinică:

- CG simplă (Puente-Acevedo);
- CG superficială supurativă (Baelz-Unna);
- CG profundă supurativă (von Volkmann).

Clinic

Cheilita glandulară primitivă: forma simplă prezintă un aspect clinic tipic – în regiunea de trecere a mucoasei și în partea roșie a buzei se observă ostiurile glandelor salivare sub forma unor puncte roșii, din care se elimină picături de salivă; după 20-30 sec de la ștergerea salivei ea apare din nou din ostiurile glandelor salivare, iar saliva acoperă buza ca roua; mai rar, ostiurile dilatate a ducturilor glandelor salivare sunt situate pe papule mici, care se formează din cauza hipertrofiei țesutului glandular; uneori, în jurul ostiurilor glandelor salivare se formează leucoplazie de formă inelară, iar altă dată mucoasa sau partea roșie a buzei devine cornificată pe o suprafață destul de importantă; deoarece buza la bolnavii cu cheilita glandulară periodic este irigată de salivă, care evaporă, partea roșie a buzei devine uscată, se acoperă cu scuame, pe acest fond se pot dezvolta fisuri, eroziuni și diverse paraneoplazii; forma superficială supurativă (denumită și boala Baelz) reprezintă interesarea ducturilor salivare și constă dintr-un edem indolor al buzei, cu ulceratii superficiale și crustificare; cheilita glandulară profundă supurativă (CG von Volkmann, apostematoasă, mixadenita labială) rezumă o infecție profundă a glandei salivare cu formarea de abcese, sinusuri și fistule, având un potențial major de cicatrizare.

Cheilita glandulară secundară: intervine ca consecință a unor maladii cronice, inflamatorii, în care poate fi afectată mucoasa sau partea roșie a buzelor (ex. lupus eritematos); probabil că infiltratul inflamator prezent în aceste maladii, excită țesutul glandular, și provoacă o hiperplazie cu hiperfuncție a glandelor salivare; în aceste împrejurări pe fondul aspectului clinic al maladiei de bază, pe buză se depistează ostiurile glandelor salivare, din care se elimină picături de salivă.

Histopatologic: în profunzimea țesutului conjunctiv se decelează glandele salivare hipertrofiatate, cu un infiltrat minor de inflamație, în mod special – în jurul ducturilor.

Diagnostic: nu prezintă dificultăți.

Prognostic: în fond favorabil, dar pe fondul cheilitei glandulare se poate dezvolta un proces paraneoplazic.

Tratament: se încearcă detectarea factorului care a produs cheilita și

eliminarea lui; se reduce expunerea la soare sau vânt, se renunță la fumat etc.; se efectuează electrocoagularea glandei salivare cu un electrod subțire; de menționat, că dacă se coagulează ductul glandei superficial și nu se distruge glanda, se dezvoltă un chist de retenție; criodistrucția glandelor interesate; în cazuri de implicare multiplă masivă a glandelor salivare se efectuează excizia chirurgicală a zonei afectate (vermilionectomia); local, se aplică steroizi topici sau intralezional, pe cale generală – antihistaminice, antibiotice; în cheilitele glandulare secundare se tratează boala de bază.

Cheilita actinică

Definiție: este o maladie cronică eritemato-scuamoasă sau veziculo-eroziv-crustoasă, condiționată de sensibilitatea majoră a semimucoasei buzelor la lumina solară.

Epidemiologie: se întâlnește mai des la bărbați, de 20-60 ani, mai cu seamă la agricultori, marinari, pescari, etc, care sunt expuși timp îndelungat la acțiunea razelor solare.

Clasificare: exsudativă și uscată.

Clinic: se instalează, de obicei primăvara; în forma uscată – partea roșie a buzei inferioare devine roșie-aprinsă, acoperită de scuame alb-argintii uscate, se afectează toată suprafața părții roșii, în unele cazuri pe partea roșie a buzelor se formează poțiuni cornoase, alteori formațiuni verucoase; în forma exsudativă – aspectul clinic seamănă cu o dermatită alergică de contact, pe fondul unui edem al părții roșii a buzelor apare eritemul de nuanță roșie-aprinsă, alteori pot să apară veziculație, apoi veziculele se sparg rapid, transformându-se în eroziuni, acoperite ulterior de cruste; în ambele forme bolnavii acuză prurit, arsură, rareori dureri în regiunea buzelor.

Evoluție: boala poartă un caracter sezonier cu acutizări primăvara-vara și regresie spontană toamna-iarna; în cazuri de cronicizare, partea roșie a buzei are tendința de a se cornifica, pe suprafața ei pot să apară fisuri, eroziuni și chiar ulceratii, care se închid cu greu, țesutul subiacent devine indurat, mai pot apărea și alte arii cornificate sau verucozități; în asemenea cazuri sunt necesare obligatoriu investigații histologice pentru a exclude malignizarea, astfel, cheilita actinică este un fond pe evoluție a proceselor precanceroase.

Histopatologic: se remarcă o hiperplazie pronunțată a epitelului, cu o parakeratoză moderată; dermul – edematos, în jurul vaselor dilatate

se decelează un infiltrat inflamator difuz, și acumulări de fibre elastice omogenizate.

Diagnostic: se bazează pe tabloul clinic și anamneza specifică tipică.

Diagnostic diferențial: cheilita atopică; cheilita alergică de contact; forma uscată a cheilitei actinice trebuie de diferențiat de forma similară a cheilitei exfoliative; lupusul eritematos, etc.

Prognostic: în majoritatea cazurilor este favorabil, dar în forma uscată cronică pot apărea procese pe fondul cărora se dezvoltă maladii para- și neoplazice.

Tratament: se evită insolarea, se schimbă profesia, dacă ea este legată de insolare; se administrează acidul nicotinic, xantinol nicotinat, vit. B2 și B6, hidroxiclorochină, în cazuri rebele – prednisolon 10 mg pe zi; local dermatocorticoizi în creme/unguente, precum și remedii fotoprotectoare și ecrane (UV-block).

Profilaxie: asigurarea fotoprotecției adecvate.

Sindromul Melkersson-Rosenthal

Definiție: se caracterizează prin 3 simptome – macrocheilită, limbă plicaturată și paralizia nervului facial.

Epidemiologie: se înregistrează ceva mai frecvent la femei, poate debuta la orice vârstă.

Etiopatogenie: se stipulează teoria ereditară și infecțioasă-alergică; ca agenți infecțioși pot fi suspectați virusurile gripei și herpesului, focarele cronice de infecție, etc.; la bolnavi se atestă o reacție de hipersensibilizare celulară (limfocite citotoxice) în raport cu stafilococul; un rol definit în patogenie pot avea dereglările de microcirculație în țesuturile limbii.

Clinic: de regulă, debutează printr-un edem al uneia sau ambelor buze, de obicei, brusc – pe parcursul a câtorva ore apare edemul unei sau ambelor buze, care deformează buza neuniform și o poate distorsiona, capătă aspectul unei trompe deplasate (mutră de tapir); uneori edemul e atât de voluminos, încât buzele se măresc în volum de 3-4 ori.

Edemul buzelor poate fi însoțit de formarea fisurilor. De regulă, edemul implică buza până la nas, sau până la șanțul bărbiei. La un edem pronunțat pot apărea deficiențe în vorbire, mimică și alimentare. Buzele edematizate, de obicei, au o culoare roșie-pal, uneori cu ten cianotic. La palpare se apreciază o consistență fermă dur-elastică, amprente după palpare nu rămân. Astfel de edeme persistă timp îndelungat, având o evoluție variată

de accentuare sau diminuare. La unii bolnavi, edemele se rezolvă complet, dar ulterior recidivează cu frecvență diferită, iar până la urmă, rămân permanent; intensitatea edemului se poate schimba chiar pe parcursul zilei. Uneori edemul se deplasează pe obraji, pe una sau ambele părți, pe gingii, palatul dur, limbă, nas.

Al doilea simptom al maladiei – paralizia nervului facial, apare după fenomene prodromale de diferită durată: senzații patologice în cavitatea bucală, rinopatie vasomotorie unilaterală, devieri în salivare. Uneori fenomenele prodromale evoluează ca o nevralgie unilaterală, cefalee de tip migrenă, după care rapid se instalează paralizia nervului facial. Are loc pierderea tonusului feței din partea afectată, devierea pleoapei și colțului gurii. Mai des are loc paralizia incompletă, cu păstrarea parțială a fragmentelor funcționale vegetative, senzitive și motorii. La majoritatea bolnavilor paraliza nervului facial treptat se rezolvă. Dar există o tendință spre recidive, care apar în termeni diferiți. La o cronicizarea procesului, după multiple recidive, paralizia nervului facial poate căpăta un caracter permanent.

Al treilea simptom se prezintă prin limbă plicaturată – apare edemul, mărirea neregulată în volum și limbă plicaturată cu brazde pronunțate. Deseori pe partea centrală a limbii se depistează o brazdă profundă. Treimea posterioară și rădăcina limbii nu sunt implicate în proces, iar evoluția este cronică recidivantă.

Dar nu întotdeauna sindromul Melkersson-Rosenthal este prezentat prin toate trei simptome, uneori boala evoluează clinic numai prin macrocheilită.

Histopatologic: în derm se decelează o inflamație granulomatoasă, care e combinată cu edemul țesutului; granuloamele pot avea o structură tuberculoidă, sarcoidă, limfo-nodulo-plasmatică; la o parte din bolnavi granulomul lipsește, se remarcă un infiltrat limfohistiocitar nespecific; vasele sanguine din derm, în jurul cărora se situează infiltratul, sunt dilatate, are loc proliferarea endoteliului.

Diagnostic: în prezența tuturor celor 3 simptome diagnosticul sindromului Melkersson Rosenthal nu prezintă dificultăți, acestea apar numai în cazurile când clinic se manifestă doar macrocheilita; în cazurile izolate de macrocheilită este nevoie de diferențiat în primul rând elefantiazisul, care poate apărea în erizipelul cronic și edemul Quinke; macrocheilita poate surveni și ca o complicație a fisurii cronice a buzei, la asocierea infecției secundare, astfel de macrocheilită, de obicei, se rezolvă rapid după un tratament adecvat.

Tratament: chirurgical și conservativ; bolnavul trebuie de examinat minuțios cu scopul de a determina fondul patologic; depistarea focarelor cronice de infecție, mai cu seamă din regiunea maxilo-facială; rezultate bune sunt posibile la un tratament combinat cu glucocorticoizi (20-30 mg prednisolon), antibiotice de spectru larg (tetraciline și macrolide), antimalarice de sinteză (clorochină, hidroxiclorochină); un efect bun oferă electroforeza locală cu heparină sau aplicații heparina + dimexid; cu cât mai precoce este administrat tratamentul, cu atât rezultatul va fi mai bun; seriile de tratament se repetă o dată la 2-3 luni.

Prognostic: în majoritatea cazurilor e favorabil; unii suferă timp de mai mulți ani, chiar și sub diferite tratamente.

Aftele

Definiție: sunt afecțiuni necrotice superficiale sau profunde, care pot apărea pe mucoasa bucală, a faringelui, laringelui, nasului, organelor genitale.

Epidemiologie: cel puțin 20% din populație suferă minimum un episod pe parcursul vieții; mai des sunt afectate femeile, se întâlnește preponderent la vârsta de 10-40 ani; la majoritatea persoanelor aftele apar pentru prima dată la 10-20 ani.

Etiopatogenie: este o maladie multifactorială; pot fi implicate infecțiile virale (herpes simplex, virusul coxsackie, varicelo-zosterian, citomegalovirus, etc.), reacțiile alergice la anumite alimente, stările imunodeficientare, hipovitaminozele și deficiențele de microelemente (fier, acid folic, vit. B6 și B12), stresul emoțional, trauma locală, periajul traumatic, protezele dentare neadaptate, alimentele fierbinți, resturile dentare, fumatul, bolile autoimune, perioada menstruației, etc.; anumite boli sunt asociate cu apariția frecventă de afte bucale – boala Crohn, boala celiacă, boala Behcet, lupusul eritematos sistemic și infecția HIV/SIDA.

Clasificarea ulcerelor aftoase recurente:

- ulcerul recurent aftos minor (80% cazuri);
- ulcerul recurent aftos major;
- ulcerul recurent aftos herpetiform.

Clinic: pacienții atestă un stadiu prodromal de 1-2 zile, cu senzație de arsură la locul de apariție a aftei; aftele pot fi solitare sau multiple; se localizează, de obicei, pe zonele mobile ale cavității bucale, cum ar fi limba, mucoasa buzelor, mucoasa jugală a obrazilor și mucoasa gingivală; debutează printr-un nodul mic de culoare roșie, sensibil, asociat cu semne de

arsură, ulterior formând o veziculă; după ruperea plafonului lasă un ulcer, acoperit cu o membrană galbenă sau albă, înconjurată de un halou roșu; se vindecă timp de 2 săptămâni, de obicei, fără cicatrice; rareori se însoțește de febră, iar mai rar este asociat cu alte maladii.

Evoluție: frecvența recidivelor variază considerabil; unele persoane prezintă unul sau două episoade pe an, iar altele prezintă serii continue de afte.

Ulcere aftoase minore (Mikulicz): apar la persoanele de vârstele 10-40 ani; au conturări rotunde sau ovalare de 1-4 mm în diametru, fundul aftei este inițial galben, apoi devine gri pe măsură ce se epitelizează și se vindecă, sunt înconjurate de un halou eritematos edemațiat; localizarea cea mai frecventă – în cavitatea bucală, buze, mucoasa obrazilor, planșeul bucal, fața ventrală a limbii, mai rar – pe palat sau limba dorsală; de obicei, apar în grupuri 1-6 afte; în evoluție – se vindecă în 7 zile și recidivează peste 1-4 luni, după epitelizare nu lasă cicatrici.

Ulcere aftoase majore (ulcerele Sutton, periađenita mucoasa necrotica recurenta): sunt mai mari ca dimensiuni, până la 1 cm, durează mai mult timp, recidivele sunt mai dese și sunt mai dureroase, rotunde sau ovalare, asociate cu edem marginal; se localizează doar în zonele mucoasei cavității bucale, incluzând zona dorsală a limbii sau palatul, apar în grupuri simultan; se asociază cu VSH crescut; în evoluție, se vindecă greu, în 10-40 zile, fără cicatrici, recidivele fiind frecvente.

Ulcere aftoase herpetiforme: afectează persoane de vârstă înaintată, mai ales femeile; debutul prin vezicule, care se transformă rapid în ulcere punctiforme, multiple, discrete; se localizează pe mucoasa bucală, keratinizată și nekeratinizată; leziunile cresc în diametru, lăsând ulcere rotunde mari, sunt foarte dureroase; în evoluție, se vindecă în 10 zile și mai mult, recidivele sunt frecvente încât ulcerarea este continuă; maladia este însoțită de fenomene clinice ale deshidratării – scădere în greutate, tahicardie, hipotensiune, extremități reci, reumplere capilară întârziată, membrane mucoase uscate, fontanela deprimată, turgorul pielii scăzut.

Diagnostic: teste de laborator, care ar confirma diagnosticul, nu sunt disponibile; pentru un diagnostic diferențial cu alte afecțiuni sunt necesare hemoleucograma, profilul biochimic, status nutrițional; nivelul fierului poate fi scăzut.

Diagnostic diferențial: boala Crohn, herpesul simplex, HIV/SIDA, boala celiacă, sifilisul, lupusul, varicela, zona zoster, boala Behcet, cancerele bucale, dermatita de contact, pemfigusul, faringita, etc.

Tratament: de cele mai multe ori se obține vindecare spontană, dar formele recidivante beneficiază de tratament medicamentos cu efecte bune a topicelor corticosteroide și antibiotice; trebuie de corectat factorii predispozanți; pacientele care relatează apariția aftelor în timpul menstruației pot fi tratate prin supresia ovulației (contracepție cu progesteron); topicele sunt sub formă de geluri, creme, paste, uleiuri, spray-uri, apă de gură; corticoizii topici rămân terapia cea mai importantă – hemisuccinat de hidrocortizon, acetonid de triamcinolon, fosfat de betametazonă (comprimatele se dizolvă în 15 ml de apă, cavitatea bucală se clătește de 4-5 ori pe zi) sau se fac aplicații în orobază; tetraciclinele sistemice și topice pot reduce severitatea ulcerăției; este utilă și apă de gură cu gluconat de clorhexidină; dacă aftele nu răspund la topice, poate fi necesară imunomodularea sistemică – prednisolon, azatioprina, colchicina; se mai recomandă multivitamine, se evită utilizarea de sodium lauril sulfat, folosit în igiena orală (efect iritant); laser-terapia ameliorează durerea, accelerează vindecarea și reduce recidivele.

Aftoza Behcet (marea aftoză Touraine, boala Behcet)

Definiție: este o boală multisistemică, polisimptomatică, cu implicarea mucoaselor, dar și a pielii, articulațiilor, tubului digestiv, ochilor și sistemului nervos; se caracterizează prin apariția de afte, eroziuni și ulcere recidivante ale mucoaselor bucale, anogenitale, oculare, precum și esofagiene, stomacale, intestinale.

Etiologie: se presupune că este provocată de un antigen viral (virusul herpetic, virusul hepatitei B, parvovirus B19) sau bacterian (streptococul incriminat în provocarea reacției citotoxice), la fel, se discută și gena autoimună a maladiei – depistarea depozitelor de imunoglobuline M, G și A în pereții vasculari în asociere cu complementul C3 și C9, precum și a complexelor imune circulante; predispunerea ereditară denotă asocierea semnificativă cu HLA-B51; în esență patogenetică, procesul este o vascularită.

Epidemiologie: boala se întâlnește cu preponderență în țările Orientului Mijlociu, bazinului mediteranean și din Extremul Orient, dar cazurile sporadice sunt raportate pretutindeni.

Criteriile clinice (International Study Group, 1990):

- *Criteriul major* – ulcere aftoase orale recurente, cel puțin 3 recurențe în 12 luni;

– *Criteriile minore:*

- ulcerații genitale recurente;
- afectarea ochiului – uveită anterioară/posterioară sau vasculită retinală;
- leziuni cutanate – de tip eritem nodos, papulo-pustule sau pseudofoliculite, leziuni acneiforme post-adolescente și non-steroidiene;
- testul patergic pozitiv, estimat peste 24-48 ore.

Clinic: boala debutează acut, apoi capătă un caracter paroxistic sacadat; pe mucoasa bucală apar multiple afte rotunde, dureroase, mici, cu bordură roză evocatoare la periferie, care apoi capătă un caracter ulceros inclusiv în regiunea ano-genitală și conjunctivală, deseori este asociată cu o uveită/retinită și poate declanșa atrofierea nervului ocular; leziunile cutanate se caracterizează prin apariția unor elemente acneiforme (fără bule) sau de tip eritem nodos; recidivele sunt însoțite de artralгии, miopatii, febră, cu afectarea sistemului cardiovascular, nervos, renal și gastrointestinal.

Histopatologic: se atestă o vascularită neutrofilică, leucocitoclastică, pereții arteriolelor, capilarelor și venulelor sunt infiltrate cu limfocite, celule plasmatiche; are loc proliferarea endoteliocitelor, se observă depozite de fibrină în pereții vasculari și a țesutului adiacent.

Diagnostic: este unul sintetic, presupune pozitivitatea criteriului major și a trei din cele minore; este confirmat prin examinări instrumentale și de laborator respective.

Tratament: topice cu corticosteroizi, lidocaină, sucralfat; corticosteroizi intralezional; sistemic – colchicina, dapsonă, talidomidă, metotrexat, corticosteroizi, antibiotice, antipaludice de sinteză, imunosupresoare (azatioprina, micofenolat mofetil, ciclofosfamida, tacrolimus), anticoagulante, vaccinarea contra poliomielitei.

32. STĂRILE PRECANCEROASE ȘI NEOPLAZIILE BUZELOR ȘI CAVITĂȚII BUCALE

(conf. univ. L. Gugulan)

Stările precanceroase

La nivelul buzelor și cavității bucale se întâlnesc manifestări a căror evoluție degenerază în procese maligne tumorale, acestea cuprind:

- Displaziile – sunt consecința multiplicării, diferențierii și a maturării precoce a keratinocitelor epitelului cavității bucale; diagnosticul lor exact se poate stabili numai prin tehnici histopatologice; ele se clasifică după evoluție în reversibile, de gravitate medie și adevărate carcinoame intraepiteliale; displaziile sunt de cele mai multe ori consecința evoluției unei leziuni preexistente cu potențial precanceros, cum ar fi lichenul plan bucal sau ulcerul tuberculos; aspectele clinice sunt foarte variate și sunt condiționate de hiperkeratoza superficială și procesul inflamator subiacent, cel mai frecvent fiind întâlnit aspectul de “mozaic”, cu o rețea albicioasă pe un fond rozat, aspect ulceros, vegetativ sau verucos.

- Papilomul și papilomatoza floridă orală – la adulți are o morbiditate destul de înaltă (20-40% din toate tumorile benigne); rata malignizării alcătuiește 7-20% și poate avea loc în termeni de 1-20 ani din momentul apariției primelor manifestări; papilomul este o formațiune rotundă, cu o suprafață tuberoasă, culoarea variază în dependență de vascularizare și gradul de cornificare; cu cât keratoza este mai pronunțată, cu atât tumoarea este mai pronunțată; papilomatoza floridă orală este caracterizată clinic printr-o placă verucoasă, puțin reliefată, bine delimitată, de culoare variabilă de la roz până la gri-cenușiu, de consistență elastică.

- Leucoplazia – constituie 4-20% din structura afecțiunilor precanceroase ale buzei – este reprezentată de macule, de dimensiuni variate, culori ce variază de la albicioasă până la alb mat; poate fi solitară sau multiplă, cu diferite dimensiuni și extindere.

- Keratoacantomul – tumoră cu creștere exofită, cu focar de hiperkeratoză în centrul tumorii, pe bază lată.

- Cornul cutanat – reprezintă o tumoare exofită, dură, de culoare surie-gălbuie până la brună, dură, bine delimitată, de diverse dimensiuni.

- Cheilita abrazivă pre-canceroasă Manganotii – suprafața bordurii roșii este ulcerată, acoperită cu eroziuni asociate cu procese inflamatorii și de hipergranulare.

Histopatologic: epiteliul hiperplazic formează proeminențe papilare exofitice, alternând cu zone epiteliale ce se afundă în corion, în centrul cărora se evidențiază focare de parakeratoză; în straturile profunde ale epidermului există celule în diferite faze mitotice, dar rară atipii; corionul este în general sediul unui infiltrat inflamator; papilomatoza orală de gradul II (sin. carcinomul verucos) este ilustrată histopatologic de anomalia structurală epidermică cu număr mare de celule în diviziune, cu atipii și modificări tinctoriale.

Tumorile cavității bucale

Ca la toate structurile epiteliale și în cazul cavității bucale tumorile pot îmbrăca forme benigne sau maligne.

Tumorile benigne ale cavității bucale

• ***Epulisul*** – este reprezentat de leziuni pseudotumorale inflamatorii, localizate la nivelul gingiilor, având ca punct de plecare o papilă gingivală ce capătă un aspect nodular, uneori pediculat, alteori sesil, care se poate ulcera; există mai multe variante clinice:

- epulisul angiomasos, se confundă în practica stomatologică cu granulomul piogenic;
- epulisul inflamator, are culoare roșie-vie sau violacee și corespunde histologic unui țesut conjunctiv infiltrat cu limfocite și plasmocite; se întâlnește mai ales la femeile gravide;
- epulisul fibros, are culoare roz palidă, consistență dură și se poate chiar osifica printr-un proces metaplazic;
- epulisul cu mieloplaxă (sin. granulomul periferic cu celule gigante), are culoare roz-vântă sau brună, suprafața ulcerată și prezintă tendință accentuată la recidive după orice tratament; tumora are o structură histologică particulară fiind formată din celule fusiforme, celule gigante, capilare dilatate și depozite de hemosiderină.

Toate tipurile de epulis pun problema diagnosticului diferențial cu toate tumorile benigne și maligne ale gingiilor (melanomul acromic, carcinomul nediferențiat, etc.)

• ***Pseudopolipii hiperplazici fibroepiteliali*** – se prezintă ca noduli poli-poși, sesili, ce înconjoară o zonă de mucoasă cu aspect normal sau chiar mai albicioasă, datorită unui proces hiperplazic, de consistență crescută

până la dur, localizați la nivelul submucoasei buzelor, obrazului sau marginilor limbii.

- **Fibromatoza gingivală** – se întâlnește frecvent și se asociază cu hipertricoza sau alte anomalii.

- **Neurofibroamele** – frecvent îmbracă aspectul unei hipertrofii gingivale unilaterale.

- **Hamartoamele fibroase ale limbii sau gingiilor** – sunt foarte rar întâlnite.

- **Tumorile vasculare** – pot fi de diferită localizare și dimensiuni, solitare sau multiple; culoarea variază de la roșie pînă la violetă-albastră; la vitropresiune se constată modificarea culorii tumorii; tumorile sângerează ușor la atingere; uneori, în tumorile masive se poate determina pulsare.

- **Tumora cu celule clare Abrikosoff** – se întâlnește cu oarecare frecvență pe suprafața limbii la adult și foarte rar pe gingia nou-născutului.

- **Boala Letterer-Siwe** – constă din ulceratii ale gingiilor copilului mic, simulează o erupție precoce dentară, este o varietate a histiocitozei X ce afectează copilul mare sau adultul.

- **Tumorile solitare benigne ale glandelor salivare mici (adenoame)** – sunt rar întâlnite.

Tumorile maligne ale cavității bucale

Carcinomul spinocelular – este cea mai frecventă neoplazie malignă a acestui teritoriu (95% din tumori) și interesează mai ales limba, buzele, planșeul bucal, gingiile și, mult mai rar, palatul sau obraji. Boala nefiind dureroasă rămâne mult timp neluată în seamă de pacient, care se adresează medicului, de obicei, prea târziu.

Clinic: aspectul clinic este mai frecvent ulcero-vegetant, ulcerant sau fisurat și, mai rar, “infiltrativ în pânză”, în toate formele leziunea având consistență caracteristică crescută; tumora se extinde rapid în părțile moi și poate invada și osul, dând frecvent metastaze ganglionare și, mult mai rar, la distanță.

Forme clinice:

- Carcinomul “in situ” (intraepitelial), rareori diagnosticat în timp util, este o leziune rozată, ușor reliefată, bine delimitată, de consistență crescută, elastică, uneori cu o margine hiperkeratozică și fără simptomatologie subiectivă.

- Carcinomul verucos (papilomatoza floridă orală de gradul II) evoluează în leziuni papilomatoase, izolate, ce se extind lent prin margini, ca o pată de ulei.
- Carcinomul cuniculat, rareori întâlnit, este rapid invaziv.
- Carcinomul spinocelular slab diferențiat (cu celule fusiforme de aspect polipoid).
- Carcinomul/limfoepiteliomul de tip rinofaringian.

Histopatologic: tabloul este, de regulă, al unui carcinom spinocelular bine diferențiat.

Alte tumori: mai rar, se pot localiza în cavitatea bucală melanoamele (chiar melanomul acromic), limfoamele, sarcoamele, osteosarcoamele sau metastazele altor neoplazii.

33. SIFILISUL

(conf. univ. M. Bețiu)

Definiție: este o infecție contagioasă treponemică, sistemică, de regulă, cu transmitere sexuală majoră, care se manifestă prin afectare cutaneo-mucoasă și poliorganică.

Etiologie: agentul etiologic al sifilisului este *Treponema pallidum*, omul fiind singură gazdă naturală; a fost descoperită în 1905 de F.Schaudin și E.Hoffmann.

Morfologie

Treponema pallidum reprezintă un microorganism spiralat și face parte din ordinul *Spirochetales*, familia *Treponemataceae*, genul *Treponema* și subspecia *pallidum*. Are o lungime variabilă (7-14 μ), lățime de 0,25-1 μ , grosimea de 0,1-0,5 μ , având o dispunerea spiralată (6-14 spire, egale, regulate) și capetele efilate. Forma tipică a *T.pallidum* este cea spiralată, iar cele atipice, de supraviețuire, sunt chist și L-forma.

Prin ultramicroscopie s-au evidențiat următoarele structuri ale *T.pallidum*:

- membrana externă constituită din trei straturi – o foiță externă, un strat mediu și o foiță internă; este alcătuită din lipide și proteine, oferind antigene lipidice și proteice utile în serodiagnosticul de laborator al sifilisului;
- la nivelul membranei interne (citoplasmice) există o glicoproteină – mureina, cu un rol în diviziunea celulară; penicilina are o acțiune de inhibare a enzimei peptid-glican-transpeptidazei ce dirijează resintetizarea mureinei, în rezultat se produce efectul treponemicid, astfel treponemele după diviziune nu se refac;
- corpul celular format din citoplasmă și nucleu;
- aparatul locomotor compus din două fascicule care se înfășoară în spirală de un capăt la altul al spirochetei.

Așadar, structura antigenică a *T.pallidum* include antigeni lipidici și proteici (imunogeni, au valoare serodiagnostică) și antigeni polizaharidici (non-imunogeni).

T.pallidum este un organism facultativ anaerob. În condiții optime, *in vitro*, replicarea se produce prin fisiune, la intervale de 30-33 ore. Are o mobilitate importantă, mișcările fiind uniforme, ondulate, rotative de înșurubare, etc. Este sensibilă la temperaturi mai mari de 38°C. Cultivarea *in vitro* nu este posibilă, aceasta se face numai prin inoculare în testicule de iepure.

Epidemiologie

Sursa de infecție este bolnavul care are leziuni floride (erozive și ulceroase). Sifilisul dobândit se transmite în marea majoritatea cazurilor prin calea sexuală (98% din cazuri). Contaminarea extrasexuală este rară și poate fi directă (sărut, transfuzii cu sânge infectat, etc.) sau indirectă (instrumentar medical contaminat, obiecte de toaletă sau veselă). Sifilisul congenital se transmite transplacentar – de la mamă la făt.

Patogenie evolutivă

Sifilisul are o evoluție cronică, ondulatorie, cu perioade active, alterând cu perioade de latență, care sunt consecința variației în timp a stării de reactivitate imună și care au fost comparate de Fournier cu “o dramă cu acte și antracte”. Primul “act” al acestei “drame” debutează, după o perioadă de incubație de 21 zile de la contactul infectant, cu șancrul sifilitic, urmat după 7 zile de adenopatie satelită; acesta este *sifilisul primar*, în care leziunea (șancrul sifilitic) are un caracter strict localizat, datorită rezistenței naturale și unei reactivități imune locale; în evoluția ulterioară bolii intervin trei factori modulatori – rezistența și imunitatea naturală față de treponeme, imunitatea specifică dobândită și hipersensibilizarea de tip celular și umoral, ce se dezvoltă în cursul bolii.

Perioada de incubație este timpul din momentul inoculării până la apariția șancrului dur. Durata această constituie de obicei 3-4 săptămâni, dar poate varia de la 10 la 90 zile în funcție de numărul, agresivitatea treponemelor și de reactivitatea organismului.

Inocularea treponemei se face prin intermediul unei soluții de continuitate (micro-eroziune) la nivelul pielii sau mucoaselor. *T.pallidum* posedă receptorii pentru proteoglicani, transferină, fibronectină, intra- și extravasculari, care-i mediază aderența la pereții interni sau externi ai vaselor și stimulează mecanismele imunitare ale gazdei.

În continuare, există o etapă în care treponemele se dezvoltă local și vor fi transportate limfatic, eliberând factorii chemotactici pentru neutrofile. Acumularea neutrofilelor va produce o fagocitare și o distrugere parțială a treponemelor, datorită probabil, unei rezistențe naturale la acțiunea enzimelor lizosomale.

O dată aderată, cu ajutorul unor enzime (mucopolizaharidaza și hialuronidaza), se diseminează din sectorul tisular în cel vascular și invers, determinând modificări histologice, care vor duce la constituirea șancrului sifilitic (*sifilisul primar*).

Sifilisul primar debutează prin apariție șancrului dur după o perioadă de incubație și durează circa 6-8 săptămâni. Caracterul strict localizat al șancrului dur la nivelul inoculării se datorează rezistenței naturale și unei reactivități imune locale, ce împiedică formarea leziunilor cutanate sifilitice. Răspunsul la poartă de intrare este nespecific, de tip celular, ducând la formarea șancrului primar cu un infiltrat local cu neutrofile în fază inițială, ulterior cu limfocite și plasmocite. Aici are loc primul contact direct dintre imunocite și treponeme, ajungându-se la eliberare de anticorpi. Producția de IgM o precede pe cea de tip IgG, fiind una selectivă – IgG2 și IgG4 practic lipsesc. Această reactivitate locală determină o imunitate localizată, o nereceptivitate locală la infecție, cu timpul ea devine regională și mai târziu se generalizează.

Șancrul dur se vindecă spontan (în absența tratamentului) în 30-40 zile. La nivelul ganglionilor regionali treponemele sunt înconjurate de limfocitele B și T, determinând un răspuns imun celular și umoral nespecific. Concomitent sunt mobilizate macrofagele prin intermediul unor limfokine, care fagocitează treponemele și sunt responsabile de vindecarea sifilisului. Perioada de persistență a sifilomului și adenopatiei regionale coincide cu pozitivarea tuturor reacțiilor serologice (la 42-45 zile de la contaminare).

Când treponemele depășesc bariera ganglionară se produce o veritabilă septicemie și marchează începutul *perioadei secundare* a sifilisului, caracterizată prin leziuni diseminate și rezolutive (rozeole, papule, pustule, leucomelanodermii, alopecii). Acest stadiu evoluează, în lipsa tratamentului, timp de 2-3 ani cu leziuni de recidivă, alternând cu perioade de vindecare clinică. Variațiile de intensitate ale imunității explică această evoluție ondulatorie.

Cu timpul, stimularea antigenică persistentă duce la realizarea unui grad de imunitate dobândită, care va determina stingerea manifestărilor clinice și instalarea unei *perioadei de latență* – între 3-20 ani.

Atât perioadele de latență, cât și puseele eruptive sunt caracterizate prin reacții serologice intens pozitive. Prezența leziunilor clinice este caracteristică *sifilisului secundar manifest*, iar absența acestora caracterizează *sifilisul secundar latent*.

Etapa finală a bolii reprezintă *sifilisul terțiar* condiționat atât de imunitatea, cât și de hipersensibilitatea specifică celulară; se caracterizează prin leziuni cu aspect morfoclinic particular – tuberculi și gome. Datorită reactivității imune, leziunile terțiare sunt puțin numeroase și circumscrise, dar cu potențial distructiv major. Imunitatea în sifilis terțiar este intensă, dar

nu oferă o protecție totală, având în organism teritorii vulnerabile (“imunitatea în găuri”), explicând afectarea viscerală și a sistemului nervos.

Clasificarea sifilisului

Din punct de vedere clinic-evolutiv sifilisul este clasificat astfel:

- sifilis recent – cu o vechime sub 2 ani și manifestat prin sifilis primar și secundar;
- sifilis latent – perioade fără leziuni cutaneo-mucoase, dar cu serologie pozitivă; se împarte în sifilis latent recent (vechime sub 2 ani), sifilis latent tardiv (vechime peste 2 ani); sifilis latent neprecizat (vechimea nu se cunoaște);
- sifilis tardiv – cu o vechime peste 2 ani, prezentând manifestările clinice de sifilis terțiar, sifilis visceral, neurosifilis.

Sifilisul primar

Apare după o perioadă de incubație (3-4 săptămâni), iar leziunile situate la poarta de intrare se manifestă prin șancrul dur, limfadenopatie regională și, mai rar, limfangită; sifilisul primar durează 6-8 săptămâni.

Șancrul sifilitic (*sifilomul primar, șancrul dur*): este prima manifestare clinică a sifilisului și apare întotdeauna numai la locul de inoculare și este complet asimptomatică; prezintă o eroziune sau, mai rar, exulcerație rotundă, adică se disting două forme tipice ale sifilomului primar – erozivă și ulceroasă.

Șancrul eroziv este indolor, bine delimitat, de culoare roșie arămie sau gălbuie, cu suprafața netedă, acoperită de o serozitate clară, ușor strălucitoare, de dimensiuni diverse (0,5-2 cm), cu marginile ușor ridicate; se vindecă fără urme. Șancrul ulceros se caracterizează prin pierdere de substanță cutanată profundă și se rezorbă formând cicatrice. Poate fi întâlnit șancrul pitic, mai des la femei între pliurile vulvo-vaginale sau între cele perianale, și cel gigant până la 4-6 cm, care poate fi localizat pe pubis, abdomen, scrot, partea internă a coapselor, bărbie, etc. Șancrul dur este mai des unic sau, mai rar, multiplu. Indurația caracteristică pentru șancrul sifilitic este dur-elastică.

Localizarea sifilomului – regiunea genitală (teaca penisului, șanțul balano-prepuțial, labiile), inclusiv, perigenitală (perianal, rectal, anal), mult mai rar în alte zone ale corpului – șancre extragenitale (buze, amigdale, limbă, gingii).

Histopatologia sifilomului primar: epidermul superficial este erodat, ulcerarea pătrunzând în dermul superficial, iar stratul malpighian din jurul ulcerării este îngroșat și edematos; în dermul superficial – infiltrat limfo-plasmocitar perivascular, uneori, cu tendință spre obliterare vasculară.

Șancre atipice – sunt rare:

– *edem indurativ* – se formează când șancrul dur este situat la nivelul sacului prepușal sau scrotului la bărbați sau la nivelul clitorului, labiilor mici și mari la femei; organul afectat se majorează de 2-4 ori, devine dur, indolor și fără semne de inflamație acută; se diferențiază cu fimoza/parafimoza, bartolinita;

– șancrul amigdalian – poate simula o angină catarală, erozivă sau ulcerosă; șancrul eroziv sau ulceros se prezintă unilateral și are un aspect caracteristic sifilomului primar, este dureros; șancrul amigdalian eritematos, de asemenea, fiind unilateral, este indolor și are o infiltrație locală dură, lemnoasă (amigdală de lemn), însoțindu-se de adenopatie submandibulară și submaxilară, de obicei, unilaterală;

– șancrul-panarițiu – se afectează falanga finală, mai des a degetului I sau II, având originea profesională; reprezintă o ulcerare profundă, cu margini neregulate și dureri nevralgice; deseori, ganglionii limfatici cubitali și axilari sunt dureroși la palpare.

Complicațiile sifilomului primar

– *balanita și/sau balanopostita* – suprainfecția șancrului cu germeni banali;

– *fimoza* – infamația prepușului cu strangularea glandului, care rămâne înăuntru, cu imposibilitatea decalotării, cu scurgeri purulente prin orificiul prepușal;

– *parafimoza* – inflamația prepușului și retractarea acestuia pe șanțul balanoprepușal, glandul rămas afară fiind strangulat, constricția puternică producând un edem masiv al glandului, penisul luând aspectul de “limbă de clopot”;

– *fagedenismul* – se caracterizează prin extinderea rapidă a leziunilor cu distrucții tisulare și aspectul de gangrenă, apărând, mai ales, prin asocierea de anaerobi la infecția treponemică.

Diagnosticul diferențial al șancrului dur: herpesul genital, ectima scabioasă, eroziuni și ulcerării banale (balanite, balanopostite), șancrul moale, aftele genitale, epiteliomul genital, etc; șancrul buco-faringian se

diferențiază cu aftele bucale, lupusul, leucoplazia, lichenul plan bucal ulcerat, leziuni bucale din eritemul polimorf, herpesul labial, pemfigusul vulgar, etc.; șancrul anal – cu fisura anală, tromboza hemoroidală, boala Bowen.

Adenopatia sifilitică: este al doilea semn al sifilisului primar și apare la 7-8 zile de la instalarea sifilomului primar, urmând sifilomul “ca umbra pe om”; este regională și, de regulă, unilaterală; ganglionii afectați sunt măriți în volum, până la dimensiunile unei alune sau ale unei nuci, dur-elastici și indolori la palpare, cu suprafața netedă și uniformă, neaderenți între ei și cu tegumentul adiacent; se resorb spontan în decurs de 2-3 luni (uneori și mai mult).

Poliadenita: în sifilisul primar în ultimii ani poliadenita se înregistrează mult mai rar, în circa 40-60% cazuri.

Sifilisul secundar

Perioada secundară a sifilisului durează 2-3 ani și corespunde generalizării infecției, care depășind bariera tisulară și cea ganglionară, produce septicemia spirochetică.

Leziunile clinice sunt generalizate, variate, multiple, simetrice, asimptomatice, superficiale, spontan rezolutive. Eruptia apare în pusee, are o evoluție lungă și în valuri – leziunile se sting spontan, iar după un timp reapar.

Din punct de vedere didactic sifilisul secundar se împarte în *sifilisul secundar recent, latent (recent) și sifilisul secundar recidivant*.

Leziunile cutaneo-mucoase în sifilisul secundar:

- sifilidele eritematoase (rozeola sifilitică);
- sifilidele papuloase (miliare, lenticulare, numulare, hipertrofice, condiloame late);
- sifilidele pustuloase (superficiale și profunde);
- alopecia sifilitică și leucomelanodermia.

Rozeola sifilitică

Rozeola sifilitică este cea mai precoce și mai frecventă manifestare în sifilisul secundar. Eruptia este formată din macule eritematoase, rotund-ovalare, culoare de la roz-pal până la roșu-aprins, cu diametrul de 5-15 mm. Sunt nereliefate, fără descuamație, nepruriginoase, dispărând la vitropresiune. Sediul de elecție al rozeolei este toracele (fețele ante-

ro-laterale), dar erupția poate fi generalizată. Practic nu se localizează pe față, palme, plante. Rozeola poate persista fără tratament 1-2 luni, dispare spontan, fără urme, regresând rapid după tratament.

Examenul histologic: epiderm intact, iar în derm – o vasodilatație a plexurilor subcapilare și a capilarelor papilare; în jurul capilarelor se găsește un infiltrat limfo-plasmocitar moderat.

Forme atipice ale rozeolei: rozeola elevată (urticariană, exsudativă, papuloasă), granulată (foliculară), frustă (leziuni discrete, foarte palide).

Diagnosticul diferențial: eritemele postmedicamentoase, pitiriazisul rozat Gibert, rujeola, rubeola, rozeola tifică, erupția maculară generalizată în timpul seroconversiei indivizilor cu HIV, eczematidele, pitiriazisul versicolor.

Sifilidele eritematoase pe mucoase: apar uneori odată cu rozeola cutanată, alteori însoțesc alte leziuni în sifilisul secundar; se manifestă sub formă unor macule de culoare roșietică, rotunde, net delimitate, indolore, situate la distanță unele de altele (mai rar confluează între ele).

Pe faringe este asemănătoare cu o angină acută eritematoasă, prezentând un eritem difuz, uni- sau bilateral, roșu-cianotic, bine delimitat, indolor, cu decurgere fără semne generale. Localizarea laringiană produce laringită sifilitică manifestată prin voce răgușită și tusă seacă.

Sifilidele papuloase

Papula sifilitică reprezintă o formațiune compactă, dermo-epidermală, reliefată, emisferică, proeminentă, îndurată la palpare și fără semne subiective. După dimensiuni papulele pot fi miliare, lenticulare și numulare. În urma traumatizării papulele pot fi erozive (zemuinde). Sifilidele papuloase se localizează atât pe piele (fața, palme, plante, etc.), cât și pe mucoasa bucală și genitală.

Sifilidele papuloase lenticulare: în ultimele decenii în mare majoritatea cazurilor se observă sifilide papuloase lenticulare și, ca o raritate, papulele numulare și miliare.

Este o erupție de diametru 5-8 mm, de culoare roșie-arămie, ovular-rotundă, ușor proeminentă, cu suprafața netedă, dur-elastică, consistentă la palpare, nepruriginoasă și nedureroasă. Papulele lenticulare se resorb după 2-10 săptămâni, formând un gulerăș descuamativ periferic, “gulerășul lui Bielt”, și lăsând local frecvent macule pigmentare. Numărul lor este variabil în dependență de durata maladiei – de la câteva elemente în fazele tardive ale sifilisului secundar la zeci și mai multe în primă izbucnire a

sifilisului secundar (sifilisul secundar recent). Regiunile în care aceste leziuni sunt observate sunt diverse – trunchi, față, zona palmo-plantară, zona ano-genitală, etc.

Varietăți ale sifilidelor papuloase: palmo-plantare, seboreice pe frunte (“coroana veneriană”), psoriaziforme, erozive, fisurate, crustoase, hipertrofice, condiloame late.

Diagnosticul diferențial papulelor lenticulare: psoriazis lenticula, lichen plan, etc.

Sifilidele papuloase miliare: este o raritate și se întâlnesc la pacienții imunodepresați, denotă evoluția malignă a sifilisului; papula miliară este punctiformă, conică, de consistență dură, culoare roșie, roșie-pal sau roșie-cianotică, papulele sunt grupate, se localizează pe trunchi și extremități, la nivelul foliculilor piloși; resorbția lor duce la formarea cicatricilor atrofice, mai ales la pacienți cu o imunitate diminuată.

Diagnosticul diferențial se face cu lichen scrofulosorum (tuberculidă).

Papule sifilitice numulare: sunt de dimensiuni 1-2 cm și mai mari, de culoare roșie-închisă, ovalar-rotundă, prezente în cantități mici; pot fi întâlnite și sifilidele numulare de tip corimbiform sau cocardă.

Sifilidele papuloase ale mucoaselor în sifilisul secundar: însoțesc sau nu sifilidele cutanate și interesează mucoasa bucală, genitală, anală, faringiană, laringiană; erupția, fiind în majoritatea cazurilor eroziv-ulceroasă și zemuindă, este extrem de contagioasă; de cele mai multe ori interesează mucoasa genitală și bucală; fiind complet nedureroase, sunt deseori ignorate de către bolnavi;

Pot îmbrăca mai multe aspecte clinice:

– angina papuloasă specifică – diagnosticul diferențial se face cu angina banală, tuberculoza ulceroasă, angina Plaut-Vincent;

– papule pe laringe – prezentând voce răgușită și disfonie, diagnosticul diferențial se face cu laringita banală;

– sifilide ragadiforme, fisurate – situate, de regulă, la comisura gurii sau pe limbă, diagnosticul diferențial se face cu candidoza, cheilita angulară bacteriană;

– papule pe limbă – unele cu plăci depapilate, iar altele prezintă depozite aderente, limba luând aspect de “plăci în livadă cosită”, diagnosticul diferențial se face cu o leucoplazie;

– sifilide erozive – cu suprafața acoperită de un depozit pseudomembranos, situate pe limbă, mucoasa jugală, amigdale, sunt leziuni rotunde, ovalare, superficiale, diagnosticul diferențial se face cu candidoza;

– sifilide papulo-hipertrofice, condiloame late, papule vegetante, au mai frecvent două localizări – pe limbă și organele genitale, având dimensiuni diverse, sunt proeminente, rotunde, cu suprafața plată, erodată și zemuindă; condiloamele late sunt confundate frecvent cu vegetațiile veneriene, diagnosticul diferențial se face, de asemenea, cu condiloamele acuminat, varicii hemoroidali, șancrul moale, pemfigusul vegetant, foliculitele.

De asemenea, diagnosticul diferențial al sifilidelor mucoaselor se face cu herpesul, aftelele bucale, pemfigusul vulgar, lichenul plan bucal, leucoplazia.

Sifilidele pustuloase: se clasifică în superficiale și profunde; denotă o evoluție malignă a sifilisului.

Sifilidele pustuloase superficiale:

– *Acne syphilitica (acneiforme)* – se localizează pe față și regiunea posterioară a trunchiului; apar în fazele tardive ale sifilisului secundar și se manifestă sub forma unor proeminente dispuse la nivel folicular; diagnosticul diferențial – acneea vulgară, tuberculoza papulo-necrotică.

– *Varicella syphilitica (varioliforme)* – sifilidele variceliforme fac trecerea între sifilidele foliculare și cele papulo-pustuloase; este caracteristică o crustă centrală asemănătoare cu cea din varicelă, formând o cicatrice la rezorbție; evident că diagnosticul diferențial se face cu varicela.

– *Impetigo syphilitică (impetiginoase)* – formațiuni care peste 3-5 zile puroiază în centrul, formând o pustulă centrală situată pe un fond infiltrativ, lipsită de semne inflamatorii; în timp scurt se formează crusta care devine pluristratificată și poate fi de dimensiuni mari; pustula eliberată de crustă are un aspect vegetant, de culoare roșie, asemănătoare cu zmeură (*syphilis framboesiformis*), localizându-se pe scalp; nu este caracteristică cicatrizarea elementelor; diagnosticul diferențial se face cu impetigo vulgar.

Sifilidele pustuloase profunde: ectima sifilitică și rupia sifilitică; apar în fazele tardive ale sifilisului secundar și sunt întâlnite, mai ales, la persoanele ce prezintă scăderea capacității imune (evoluție malignă a sifilisului); leziunile ulcerative sunt în număr redus (ca în sifilisul terțiar), se localizează cel mai frecvent la nivelul membrelor.

Ecthyma syphiliticum apare după 6 luni și mai târziu de la debutul bolii la pacienții imunodepreșați. Se acoperă de o crustă rotundă, groasă, brună, presată în profunzime și aderentă, care maschează ulcerarea. Sub crustă se observă o ulcerare rotundă, cu marginile tăiate drept. În unele cazuri crusta nu acoperă toată suprafața ulcerării, rămânând un halou periferic

ulcerativ. Resorbția elementelor se face încet cu formarea de cicatrici. Ectimele, de obicei, sunt unice, localizându-se pe extremități, mai ales pe gambe. Diagnosticul diferențial se face cu ectimele banale piogene.

Rupia syphiliticum are un aspect pustulo-ulcerativ, asemănătoare cu ectima, diferențiindu-se de forma crustei (conică, pluristratificată). Ele debutează ca papulo-pustule răspândite, ce necrotizează în partea centrală, dând ulcerării acoperite de cruste concentrice, pluristratificate; are o evoluție lentă și se resorb prin formarea cicatricei. Apare peste un an și mai târziu de la infectare. Se localizează la nivelul extremităților; se relevă la indivizii HIV-pozitivi și cu alte stări imunodeficitare. Diagnosticul diferențial se face cu piodermie rupioidă, rar întâlnită.

Leucomelanoderma sifilitică

Sifilidele pigmentare (leucomelanoderma sifilitică), denumită și *colierul lui Venus*, reprezintă clinic pete acromice, până la 1-2 cm diametru, rotunde sau ovalare, neconfluate, izolate, egale în dimensiuni, evidențiate mai bine în lumină laterală, netede, înconjurate de halou hipercromic, care se resorb fără urme. Sunt dispuse simetric pe fețele laterale ale gâtului. Poate apărea în 3-4 luni de la debutul infecției sau mai tardiv, spre sfârșitul primului an de infecție. În trecut era un semn tipic al formelor tardive de sifilis secundar recidivant. În majoritatea cazurilor sifilidele pigmentare se întâlnesc la femei; de obicei, apare la pacienții imunodepresați. Diagnosticul diferențial se face cu vitiligo-ul, pitiriazisul versicolor, pitiriazisul simplex, psoriazisul, parapsoriazisul în stadiul formării maculelor acromice.

Alopecia sifilitică

Alopecia sifilitică apare între 3-4 luni până la a 8-a lună de la debutul infecției și este cauzată de intoxicația, care se dezvoltă în sifilisul secundar. Sunt cunoscute 3 forme clinice – alopecia difuză, alopecia areolară sau “în luminișuri” și mixtă. Forma cea mai caracteristică este cea de alopecie areolară, insulară. Se localizează, de obicei, în regiunea parieto-temporală (mai ales în zona retro-auriculară) și formează plăci multiple, de 1-3 cm diametru, având margini rău delimitate. Alopecia este deseori incompletă, firele de păr persistând pe plăcile de alopecie (rărirea părului). Sunt și cazuri la care plăcile de alopecie au un aspect neregulat, fiind asemănătoare cu “stofa mâncată de molii”. Poate atinge barba, mustața sau sprâncenele. Alopecia sprâncenoasă externă – semnul “omnibusului”. Afectarea genelor se prezintă cu semnul Pincus, având un aspect în trepte cu partea

laterală mai pronunțată. Sunt și cazuri de alopecie difuză, uneori de calviție totală, care se instalează după leziuni cutanate însoțite de febră importantă și alterarea stării generale (cum se întâmplă după unele stări septicemice).

Toate aceste alopecii sunt reversibile, părul crescând după 2-3 luni și fără tratament, mai ales atunci, când diagnosticul a fost precizat și s-a făcut tratamentul corect al sifilisului. Diagnosticul diferențial se face cu alopeciile de altă genă – alopecia androgenică, alopecia areată, alopecia post-favică, microsporia și tricoftizia, pseudopelada Brocq, alopecia lupică, etc.

Sifilisul terțiar

Avansarea sifilisului secundar în forma terțiară în ultimele decenii se observă în circa 5-40% cazuri. De menționat, raritatea sifilidelor terțiare în perioada actuală, numărul lor fiind mai mic, iar cazurile – sporadice. Leziunile terțiare apar în primii 5-10 ani de la infectare. Interesează, în primul rând, pielea și oasele, dar pot fi atacate și alte organe. Leziunile cutaneo-mucoase se clasifică în două tipuri de leziuni – sifilide tuberculoase și gome; ca o raritate poate fi întâlnit și eritemul terțiar.

Sifilidele tuberculoase

Sifilidele tuberculoase (tuberculii sifilitici) constituie localizarea dermică profundă (dermul reticular) al sifilisului terțiar și apar, în medie, la 4 ani de la infectare. Tuberculul sifilitic reprezintă un nodul granulomatos, cu diametrul de 3-5 mm, de consistență dură, de culoare galbenă-roșietică, cianotică, roșie-arămie, ce depinde de localizare. Suprafața nodulului este netedă, strălucitoare, semnele subiective lipsesc.

Se localizează mai frecvent pe față, membre și în pielea capului, dar orice zonă cutanată poate fi atinsă. După aspectul clinic sifilidele tuberculoase se împart în două forme – sifilide tuberculoase uscate și sifilide tuberculoase ulceroase.

Sifilidele tuberculoase uscate au o evoluție cronică fără a ulcera. Pe măsură ce timpul trece, infiltratul se resoarbe, se produce o cicatrizare interstițială, zona afectată fiind ușor deprimată, cu centrul depigmentat și cu marginile hiperpigmentate, luând astfel un aspect evocator pentru sifilis.

Sifilidele tuberculo-ulceroase debutează sub formă de tuberculi sifilitici obișnuiți, dar care ulcerează, ducând la apariția unei pierderi de substanță în limitele epidermului și dermului. Rezultă o ulcerăție cronică, acoperită de sfaceluri, cu marginile tăiate drept. Uneori ulcerăția se acoperă de o crustă, sub care se face cicatrizare.

Sunt descrise câteva varietăți particulare de sifilide tuberculoase – grupate, serpiginoase, *en nappe*, pitice. Sifilidele tuberculoase grupate sunt cele mai des întâlnite. Leziunile sunt situate în apropiere, dar fără confluaire. Au o evoluție lentă, de luni și ani de zile, schimbându-și lent configurația prin apariția unor noi noduli periferici, în timp ce leziunile din centru se resorb spontan și zona devine cicatriceală „în mozaic”, acoperindu-se uneori de scuame. De cele mai multe ori, în evoluția leziunii centrul plăcii se cicatrizează în timp, iar periferic apar noi tuberculi sifilitici, evoluție excentrică, rămânând zona centrală indemnă (sifilidele tuberculoase serpiginoase). Dacă numărul de leziuni este mic, bolnavii prezintă, de regulă, numai una sau două plăci (sifilide tuberculoase *en nappe*), uneori mărimea tubercuilor este mică (sifilide tuberculoase pitice). Diagnosticul diferențial se face cu lupusul vulgar și lepra.

Histopatologic: în centrul plăcilor se găsesc leziuni de vascularită obliterantă (uneori lumenul vasului fiind complet obliterat); zone întregi din țesuturi sunt necrotizate, în jurul zonei de necroză obsevându-se un infiltrat celular limfo-plasmocitar, printre care apar celule epitelioides și, mai rar, celule gigante (infiltrat de tip granulomatos); frecvent epidermul și dermul este distrus (aspect ulcerativ); în leziunile mai vechi zona de necroză este înconjurată la distanță de o proliferare conjunctivă, care în unele zone înlocuiește structurile celulare ale pielii distruse de procesul inflamator.

Gomele sifilitice

De menționat, raritatea gomelor sifilitice în ultimii ani. Gomele sifilitice constituie localizarea hipodermică a sifilisului terțiar. Dar în afară de piele, gomele apar în toate țesuturile, producând leziuni distructive mai mult sau mai puțin întinse. Debutează ca o infiltrație profundă hipodermică, rotundă, de mărimea unei alune sau nuci, bine delimitată, nedure-roasă. De cele mai multe ori este vorba de o leziune unică, mult mai rar se întâlnesc mai multe gome simultan. Se localizează la nivelul membrilor inferioare, în pielea capului, în zona presternală, pe mucoase, la nivelul oaselor sau articulațiilor, etc. În general, o gomă are o durată de evoluție spontană de 3-4 luni.

Goma evoluează în patru stadii succesive:

- stadiul de cruditate – durează 2-3 săptămâni și în această perioadă leziunea se prezintă dură, bine delimitată, neinflamatorie, nedureroasă, neaderentă, situată în hipoderm, cu pielea de acoperire normală;
- stadiul de rămoliție – constă în reducerea consistenței, tumora devinind moale, depresibilă, cu tegumentul de acoperire roșu, nu delimitează

bine de țesutul din jur, iar conținutul ei devine fluctuant (aspect de abces rece);

– stadiul de ulcerare – constă în ruperea sau fistulizarea tegumentului de acoperire și evacuarea conținutului, care poate fi lichid (vâscos sau fluid), fie sub formă de burbion (țesut necrozat asemănător cu carnea de morun); ulcerarea rămasă după eliminarea conținutului are o formă rotundă sau ovalară, marginile sale sunt tăiate drept, fundul ulcerării este neted, curat, de culoare roșie (mai rar conține resturi de țesuturi sfacelate), iar zona periulceroasă are o culoare roșie-arămie;

– stadiul de cicatrizare – apare după 6-8 săptămâni de la apariția ulcerării, cicatricea fiind de culoare roșie-violacee, care devine cu timpul acromică, iar marginile ei hiperchrome, asemănător cu mozaica.

Formele clinice de gome: goma scleroasă, de tipul celulitei; goma ulceroasă, de tipul „*en nappe*” (ocupă o suprafață mare); de tip nodozități juxta-articulare la nivelul articulațiilor mari și care, de obicei, nu ulcerează.

Histopatologic: goma prezintă trei zone – centrul cu o zonă întinsă de necroză; zona intermediară cu un infiltrat celular de tip granulomatos, format din polinucleare, eozinofile, histiocyte, celule epitelioide și gigante; zonă periferică cu leziuni vasculare de tip vasculită, endotelită obliterantă, în jur cu un infiltrat plasmocitar.

Diagnosticul diferențial: în perioada de cruditate se poate confunda cu un lipom, lipofibrom/fibrom subcutanat, cu o hipodermită nodulară de gambă, cu sarcoidele nodulare, etc; în perioada de rămoliție – cu furuncul; în faza de ulcerare – cu goma tuberculoasă (scrofuloderma); se mai pune în discuție epiteliomul, ulcerele cronice de gambă, eritemul indurat Bazin, leișmanioza.

Gome sifilitice la nivelul mucoaselor

La nivelul limbii gomele se localizează mai ales pe fața dorsală și pe cea laterală, îmbrăcând aspecte clinice diferite – glosita ulceroasă; glosita scleroasă; glosita sclero-gomoasă; glosita fisurată. La nivelul boltei palatine se poate întâlni – perforarea bolții palatine (goma planșeului foselor nazale), care perforează zona mediană, făcând comunicare între cavitatea bucală și fosele nazale. Sifilisul terțiar al vălului palatin, ce apare inițial ca o formațiune nodulară, dură, nedureroasă, având localizare la baza luetei, iar în fazele tardive – ulcerării rotunde care perforează lueta sau o distrug în întregime; la aceste persoane vocea este nazonată, iar la înghițire lichidele refulează pe nas. Sifilisul terțiar al buzelor, care poate lua aspect de

gome izolate sau de gome multiple, care provoacă local adevărate infirmități. Sifilisul terțiar al amigdalelor, gomele îmbrăcând deseori aspect pseudotumoral, simulează un epiteliom sau limfosarcom.

Afectarea organelor interne (sifilisul visceral)

De menționat, că în ultimele decenii cazuri de sifilis visceral terțiar se înregistrează mai rar, iar evoluția manifestărilor acestora este mai favorabilă. În urmă cu peste un secol, sifilisul era una din principalele cauze ale bolilor de inimă. După introducerea tratamentului cu penicilină, incidența sifilisului cardio-vascular a diminuat așa de mult, încât astăzi nu întâlnim decât cazuri izolate.

Patologia cardio-vasculară: rămâne cea mai des întâlnită; forme clinice – aortita sifilitică (mai des, mezaortita), ducând la anevrism aortic; miocardită; stenoză coronariană; gomă miocardică; flebite cronice sau gomoase.

Afectarea tubului gastro-intestinal: hepatita cronică epitelială plus splenomegalie, în fine formând o ciroză; hepatita interstițială; gome hepatice; hepatita gomoasă miliară; atingeri esofagiene manifestate prin semne de stenoză esofagiană; gome gastrice, etc.

Afectarea oculară: cele mai frecvente afecțiuni sunt iritele, iridociclitele, corioretinitele, uveitele, keratita cronică și neuritele optice.

Afectarea aparatului locomotor: leziunea principală osoasă în sifilisul terțiar este goma cu afectarea tibiei, claviculei, oaselor craniului, fibulei, humerusului, scapulei, oaselor molare, mandibulei, etc.

Formele radiologice:

- periostitele nongomoase;
- osteoperiostita gomoasă;
- osteomielită gomoasă.

Cele mai frecvente osteoperiostite gomoase au următoarele localizări: la nivelul craniului, unde gomele pot interesa tabla osoasă externă, situație în care goma se deschide la exterior, producând ulcerări cutanată, sau la nivelul tablei osoase interne, când se deschide în interior, producând meningite, meningoencefalite, hemiplegie, tulburări auditive etc; la nivelul oaselor nazale gomele duc la distrugerea piramidei osoase nazale, cu înfundarea rădăcinii, în timp ce lobul și aripile nazale se ridică și apare aspectul de “nas în șă”. Când procesul gomos distruge inserția cartilajului intranasal pe osul nazal, lobul nazal se invaginează și apare aspectul cunoscut sub numele de “nas în lornietă”. Uneori procesul gomos duce la distrugerea septului cartilagos, urmat de turtirea vârfului nasului și retracția

lui scleroasă, nasul luând aspect de “cioc de papagal”; periostita plastică se localizează la oasele lungi, care se îngroașă în zona periostului, iar tibia se curbează, luând aspectul denumit de clasici de “tibiae în iatagan”; osteita sclerozantă apare în cazul gomelor mici, care interesează matricea osoasă și unde reacția sclerogenă din jur delimitează procesul și împiedică apariția ulcerăției cutanate și evacuarea conținutului; se produce numai o îngroșare și o deformare a conturului osos fără modificări tegumentare.

Afectarea articulațiilor: se constată artralgiile, sinovite reactive (acute și cronice), sinovite/perisinovite gomoase și osteoartrite (epifizare), osteoartrite deformante.

Neurosifilisul

Afectarea sistemului nervos este una dintre cele mai grave localizări ale infecției sifilitice cu urmări deseori catastrofale asupra sănătății. Poate apărea după 4 până la 15 ani de la contaminare la persoanele netratate sau încorect tratate. Frecvent au fost întâlnite în serviciile de neurologie și psihiatrie în epoca anterioară penicilinei. După introducerea penicilinei numărul cazurilor de neurosifilis a scăzut extrem de mult. Neurosifilisul poate fi împărțit în două categorii: recent (până la 2 ani) și tardiv (după 2 ani).

Forme de neurosifilis recent:

- meningita sifilitică latentă (asimptomatică);
- meningita acută sifilitică generalizată (manifestată);
- meningita bazală;
- hidrocefalia;
- sifilisul meningo-vascular recent;
- afectarea oculară;
- afectarea nervului auditiv;
- nevrite și polinevrite sifilitice;
- meningo-mielite sifilitice.

Forme de neurosifilis tardiv:

- sifilisul meningovascular tardiv;
- sifilisul vascular tardiv;
- *tabes dorsalis*;
- *paralysis progressiva*;
- neurosifilisul gomos.

Sifilisul congenital

Modul de transmitere a infecției este vertical, direct de la mamă la făt, fiind vorba de o boală infecțioasă transmisă de la mamă, începând cu luna V (după 20 săptămâni) și până la naștere.

Clinic

Infecția sifilitică a mamei are următoarele consecințe asupra sarcinii:

- avort în primele 3-4 luni în caz de infecție ovulară;
- avorturi în luna IV de sarcină în caz de sifilis secundar al mamei;
- feți născuți morți, expulzați macerați și cu stare de anasarcă, cu placenta voluminoasă, îngroșată și scleroasă, cu afectarea organelor interne;
- copii cu sifilis congenital precoce, copii subponderali, născuți în luna VII-VIII;
- copii în aparență sănătoși, dar care vor face în anii următori sifilis congenital tardiv, în cazul sifilisului parțial tratat sau cu o evoluție mai veche (sub 2 ani); femeile cu sifilis tardiv pot naște copii cu sifilis florid;
- copii în aparență sănătoși, dar care vor face sifilis congenital tardiv sau cu unele stigmatе de sifilis; însă, pot naște și copii sănătoși.

Clasificare:

- sifilisul fetal;
- sifilisul congenital precoce (nou-născut și copil sub 2 ani);
- sifilisul congenital tardiv (copilul mai mare de 2 ani).

Sifilisul fetal: diagnosticul se stabilește la autopsie, constatându-se avort spontan sau nașterea premătură cu făt mort; de regulă, la aceste nașteri placenta este hipertrofiată, cu o greutate de peste 1/6 din greutatea copilului; uneori placenta are macroscopic un aspect normal, leziunile fiind depistate la examenul histologic – leziuni proliferative endo- și perivasculare cu infiltrat limfocitar, având localizare în vilozități, uneori vasele fiind complet obturate, cu inflamații plurifocale ale vilozităților; se constată afectarea ficatului, splinei, plămânilor; se asociază cu osteocondrite specifice (cel mai important semn), hidrocefalie, pneumonie interstițială albă, ceia ce duce la deces intrauterin și avort spontan; în cazurile când schimbările patologice menționate sunt moderate sau ușoare, sarcina se prelungește, dar copilul se naște cu imunitate scăzută și poate deceda în primele luni sau săptămâni de viață din cauza infecțiilor asociate.

Sifilisul congenital al nou-născutului

Manifestările clinice apar, de obicei, în parcursul primelor 2 luni de viață. La acești copii se constată facies senil, subponderabilitate, anorexie cu vărsături repetate, malformații congenitale. Manifestările sugestive cutaneo-mucoase pentru sifilis congenital al nou-născutului sunt:

– sifilidele buloase (*pemfigusul palmo-plantar al nou născutului*) – sunt prezente de la naștere sau apar în primele 2-3 zile, se manifestă sub formă de bule cu localizare palmo-plantară, cu lichid serocitrin sau hemoragic, în care se pot pune în evidență spirochete; când bulele se rup, apar leziuni erozive, care se acoperă în scurt timp de cruste;

– sifilidele infiltrative (*infiltrația Hohnsinger*) – se localizează de regulă perinazal, peribucal sau perianal, sub forma unor plăci infiltrative și eritematoase; apar de cele mai multe ori la 2-3 luni de la naștere, formând fisurile peribucale și perianale, se vindecă greu și lasă cicatrici radiare sau ragade, acestea constituind adevăratele stigmatice pentru sifilis congenital (*Robinson-Fournier*);

– rinita sau coriza sifilitică – apare la 2-3 săptămâni de la naștere fiind un semn precoce de sifilis congenital al nou-născutului; se manifestă prin mucoasa nazală congestionată, erodată, acoperită de cruste, care obturează narile și fac respirația dificilă; din leziunile nazale se pun relativ ușor în evidență spirochete; uneori leziunile distrug cartilajele și pot produce perforări de sept nazal;

– laringita sifilitică – manifestată prin voce răgușită, se datorează localizării la acest nivel a unor sifilide;

– sifilidele papuloase – au diferite forme și apar în număr diferit, cu localizări diverse – membre, față, fese, trunchi, uneori pot fi erodate și se asociază cu pustulizare și zemuire; la sfârșitul anului în regiunea perianală se observă fisuri, mai rar – condiloame late.

Afectarea osoasă: este un semn patognomic al sifilisului congenital al nou-născutului; sunt afectate atât oasele plate, cât și cele lungi.

Cele mai importante leziuni osoase sunt următoarele:

– osteocondrita diafizopifizară – interesează zonele de calcifiere ale oaselor lungi, unde apar benzi de calcifiere exagerată; deseori se ajunge la decolarea epifizo-diafizară, fenomen ce duce la o impotență funcțională a membrilor cunoscută sub denumirea de “*pseudoparalizia Parrot*”; datorită vascularizării bogate a zonelor de osificare se produce o impregnare locală cu spirochete; cel mai frecvent este afectat capătul distal al osului humerus, dar pot fi interesate și alte oase lungi; boala se manifestă la 3-4 săptămâni

până la 3 luni de la naștere prin eritem, edem și infecție articulară a articulațiilor respective; radiologic în prima fază se evidențiază o lărgire a liniei epifizare până la 2mm; metafiza, în loc se apare ca o linie dreaptă, are un contur neregulat, sinuos, cu dințături ce pătrund în epifiză; mai târziu inflamația este atât de puternică încât se ajunge la decolarea epifizei la 4 mm și mai mult, producându-se o adevărată fractură diafizo-epifizară; zona afectată devine foarte dureroasă și copilul evită orice mișcare, membrele atârând inert; copilul stă cu membrele superioare în mod flasc, brațele se găsesc în rotație internă, iar mâinile în pronație; aspectul clinic sugerează o paralizie, însă în realitate este o pseudoparalizie, deoarece copilul poate mișca degetele și nu prezintă tulburări de sensibilitate; pseudoparalizia Parrot trebuie să fie diferențiată de paralizia obstreticală; poliomielita (interesează mai ales membrele inferioare și nu apare decât după 4 luni de la naștere);

– osteoperiostita și periostita – apar mai târziu, după 2 până la 18 luni de la naștere; se prezintă prin îngroșarea periostului însoțită de dureri și agitație nocturnă – “*plânsul Sisto*”; atingerea timpurie a tibiei duce cu timpul la modificările cunoscute în literatura de specialitate sub numele de “tobie în formă de iatagan”;

– osteita și osteomielita sifilitică – se întâlnesc mai rar, începând din luna 11; se manifestă prin gome la nivelul oaselor, formând zone de distrucție osoasă; radiologic – se pune în evidență imagini cavitare localizate fie în centrul osului (osteomielita sifilitică), fie la nivelul corticalei (unde dau reacții periostale importante) sau al cartilajelor (osteocondrita); o valoare diagnostică importantă are semnul Wiesenberger, constatând destrămarea corticalei osului afectat.

Afectarea articulațiilor: se prezintă prin sinovite, asociate de pseudoparalizia Parrot, abcedare articulară.

Afectarea sistemului nervos

Cele mai caracteristice forme clinice cunoscute în sifilisul congenital al nou-născutului sunt:

– meningita – între a 3-a și a 12-a lună, care se manifestă în mod asemănător cu meningitele microbiene, debutându-se insidios și agravându-se progresiv;

– hidrocefalia – este cea mai gravă complicație, care apare în primele luni după naștere și constă în lipsa de osificare a oaselor craniene, care rămân moi și cartilagineose, cu liniile de sutură dehiscente; din această

cauză craniul suferă ușoare deformări; interesarea zonei frontale duce la apariția bosei frontale proeminente; altele apar proeminente în zona parietală sau în cea occipitală;

– meningoencefalita – se asociază cu semnele de meningită cu ocluzia unor arterii, instalând hemiplegii, monoplegii, epilepsie sau crize de apoplexie;

– afectarea nervilor cranieni – mai ales, a nervului optic, corioretinita (se manifestă prin dispersarea pigmentului corioretinei sub forma de “*amestec de sare și piper*”, keratita parenchimatoasă, atrofia nervului optic.

Afectarea organelor interne:

– hepatosplenomegalia – întâlnită până la 80% copii cu sifilis congenital al nou-născutului, mai ales în primele 3-4 luni de viață; hipertrofia acestor organe este determinată de inflamația produsă prin invazia de spirochete; de regulă, hepatomegalia este un semn precoce și poate constitui singurul sau primul semn al unui sifilis congenital;

– afectarea pulmonară – de obicei, duce la deces în primele săptămâni de viață; la autopsie pot fi constatate câteva forme anatomice – pneumonia albă (descuamație epitelială rapidă și dezvoltarea țesutului conjunctiv); infiltrația interstițială difuză alveolară și vasculară; gome pulmonare;

– nefropatia – este mai rar întâlnită, sub formă de sindrom nefrotic; de regulă, sindromul nefrotic apare la 2-3 luni de la naștere (sindrom nefrotic congenital) și se manifestă prin edeme, ascită, hipoproteinemie și proteiurie masivă;

– diareea – se datorează unei pancreatite și se asociază cu un sindrom de malabsorbție și atrofia mucoasei intestinale;

– miocardita acută – a fost pusă în evidență la aproximativ 10% cazuri de sifilis congenital precoce.

– anemia – este frecvent întâlnită, la circa 35% cazuri; îmbracă multiple aspecte clinice – normocromă și normocitică, anemie macrocitară, cu policromazie, reticulocitoză sau de tip anemie eritroblastică.

Sifilisul congenital precoce a copilului sub 2 ani

În perioada aceasta cele mai des sunt constatate leziunile cutaneo-mucoase de tip condiloame late perianale, precum și în cavitatea bucală (perioada condilomatoasă); papule de dimensiuni mari și gome, dar în cantități puține, localizate pe organele genitale, fese, membre, în pliuri, pe laringe;

Afectarea sistemului osos se caracterizează prin prezența gomelor, care se înregistrează mai des comparativ cu sifilis congenital al nou-născutului,

precum și prin instalarea periostitelor. Poate fi depistată hepatosplenomegalia. Adesea (50% cazuri) se constată orhita uni- sau bilaterală.

Afectarea sistemului nervos se prezintă cu retard mental, asociat cu hidrocefalie, atrofia nervului optic și schimbări în lichidul cefalo-rahidian (LCR); meningoencefalite asociată cu hemiplegii; epilepsie; gome la nivelul creierului; tabes dorsalis în debut (mai rar), cu prevalența atrofiei nervului optic (mai rar).

Anemia se înregistrează în forme ușoare comparativ cu vârsta până la un an.

Sifilisul congenital tardiv

Semnele clinice sunt de certitudine, de probabilitate și stigme (distrofii); leziunile de certitudine se împart în cutanate, mucoase, viscerale și osoase.

Semne clinice de certitudine – triada Hutchinson:

– dinții Hutchinson – caracterizați prin implantarea convergentă a incisivilor mediani superiori, cu o stenoză a marginii lor libere și o incizură distală;

– keratita interstițială sau parenchimatoasă – apare între 5 și 12 ani; începe insidios prin opacifierea discretă a corneei, având localizare bilaterală; se asociază cu dureri, fotofobie și vedere voalată; cu timpul apar zone de neurovascularizație și corneea devine pătată cu aspect de “*pete de somon*”; este cuprins mai întâi un ochi, apoi și celălalt (după un interval de timp de câteva luni); cu timpul se ajunge la cecitate completă; se întâlnește mai des la fete;

– labirintită sifilitică – atingerea urechii interne se manifestă sub forma de labirintită, care cu timpul duce la atingerea nervului acustic și instalarea surdității de tip central; dacă leziunile urechii sunt bilaterale și se instalează în primii ani de viață, copilul nu mai poate vorbi și devine surdo-mut.

Semne clinice de probabilitate:

– corioretinită specifică – se manifestă prin dispersarea pigmentului corioretinei sub forma de “*amestec de sare și piper*”;

– osteoperiostita plastică (periostita plastică diafizară) – ce interesează în primul rând tibia, dar și alte oase lungi – radius, cubitus, peroneu, clavicula, etc.; este o evoluție în continuare a atingerii osoase din sifilisul congenital precoce, ce duce cu timpul la instalarea aspectului descris sub numele de “*tibie în lamă de iatagan*”;

– gomele nazale – la nivelul nasului gomele distrug oasele și cartilajele nazale, deformând nasul, apar astfel aspecte descrise de vechii autori sub denumirea de “*nas în șa*”, “*nas în picior de ceaun*”, “*nas în binoclu*”, “*nas în cioc de papagal*” etc.;

– craniu natiform;

– distrofii dentare – dinții Moon;

– cicatrici Robinson-Fournier – peribucale, radiare, ajungând uneori până la regiunea mentonieră;

– gonite specifice – apar între 8 și 15 ani, afectând de cele mai multe ori articulația piciorului și a genunchiului; hidartroza se datorează unei perisinovite sifilitice, care se poate remite spontan după mai multe luni;

– afectarea sistemului nervos – apare peste 2 ani și prezintă semne clinice de neurosifilis; manifestările tipice apar abia în faza de adolescent – meningite, meningoencefalite, tabes juvenil, paralizii, tulburări psihice, leziuni ale nervilor cranieni, etc.; sifilisul nervos asimptomatic este frecvent, interesând până la 60% dintre copiii cu sifilis congenital netratat.

Stigme sau distrofii ale sifilisului congenital tardiv:

– îngroșarea treimii medii a claviculei – descrisă de vechii autori sub numele de semnul lui Higoumenakis (Avsitiidiskii);

– disfuncții ale craniului – hidrocefalie, frunte olimpiană, capul în formă de turn, etc.;

– palatul dur de tip gotic;

– modificările scapulei – ce ia un aspect de concavitate mediană cunoscută sub numele de “*scapulă în aripă*”;

– distrofii dentare – microdonție sau macrodonție; dinți implantați neregulat; dinți conici (cu aspect de șurubelniță); dinți cu suprafața rugoasă; dinți cu eroziuni punctiforme, lineare sau circulare; dinți cu suprafața trituranță excavată, cu aspect de semilună sau cu aspect de “zimți de fierăstrău”; dinți strangulați de un șanț circular; cariile dentare frecvente; atrofia cuspidiană a primului molar, reducerea volumului părții superioare, ce apare ca un mugure pe o bază dentară normală; absența apariției incisivilor laterali superiori; prezența tuberculului lui Carabelli, un mugur suplimentar pe fața internă a primului molar.

Diagnosticul de laborator al sifilisului

Metodele de laborator pentru diagnosticul sifilisului se împart în două categorii:

- metode de punere în evidență a treponemelor;
- reacții serologice pentru sifilis.

Metode de punere în evidență a treponemelor.:

– ultramicroscopia în câmp întunecat – este metoda cu o mare utilizare practică, cu ajutorul căreia se evidențiază treponemele în leziunile floride (sifilom primar, secundar) sau în unele lichide (puncție ganglionară); cu ajutorul ei se pun în evidență treponemele pe un câmp microscopic întunecat, lumina venind din partea laterală (feomenul de interferență Tindal); metoda permite evidențierea treponemelor vii în secreția recoltată de pe suprafața leziunilor floride; recoltarea materialului se face prin raclarea suprafeței sifilomului cu ajutorul unui bisturiu sau a unei chiurete, materialul recoltat fiind amestecat cu ser fiziologic și examinat la microscop;

– metoda puncției ganglionare, făcută acolo unde examenul din exsudatul sifilomului a fost negativ; după puncție se fixează între degete ganglionul și se fac mai multe mișcări de rotație a acului pentru a dilata țesuturile ganglionare; după aceea se injectează în ganglion 0,2-0,3 ml ser fiziologic, care apoi este aspirat și examinat între lamă și lamelă, în general 45% din puncțiile ganglionare sunt pozitive, la circa 30% din ele treponemele lipsind din leziunea cutanată;

– imunofluorescența – dă rezultate net superioare și poate fi efectuată direct și indirect; metoda directă permite să se evidențieze spirochetele pe frotiu, unde ele capătă o culoare verde, dar sunt imobile; după recoltarea secreției de pe suprafața leziunii și formarea frotiului, acesta este tratat cu o soluție conținând anticorpi antitreponemici marcați cu un colorant fluorescent (izotiocianat de fluoresceină) sau cu albastru Evans; după un contact de 30 minute, lama se spală, examenul ulterior al lamei, la un microscop prevăzut cu o lampă cu vapori de mercur, face ca treponemele să apară colorate în verde;

– reacția de polimerizarea în lanț PCR (polymerase chain reaction) – face detectarea *T. pallidum* (și nu a anticorpilor) prin amplificare genică, care pune în evidență ADN-ul treponemelor din diferite medii – LCR, lichid amniotic, țesuturi, etc.; metoda a îmbunătățit considerabil diagnosticul sifilisului congenital și a sifilisului nervos; ajută la rezolvarea cazurilor cu serologia greu de interpretat; astfel PCR în lichidul amniotic are o sensibilitate de 100%, însă în LCR valoarea sa este îndoielnică.

Serodiagnosticul sifilisului (diagnosticul imunologic): reacțiile serologice decelează în sângele bolnavului anticorpi specifici, apăruti în urma acțiunii unor antigene treponemice asupra sistemului imun al organismului gazdă.

Testele serologice utilizate în diagnosticul sifilisului

Se împart în două categorii – nespecifice (teste cu antigene cardioli-pinice sau netreponemice) și specifice (teste cu antigene treponemice).

– Reacții serologice cu antigene netreponemice (cardiolipinice sau fosfolipidice), se mai numesc și nespecifice sau clasice:

- reacții de floculare – RMP/MRS (reacția de microprecipitare); RPR (Rapid Plasma Reagin Test); VDRL (Venereal Disease Research Laboratory); sunt puțin costisitoare și se execută relativ ușor, au specificitate și sensibilitate bună; pentru controlul răspunsului terapeutic RPR sau VDRL este o metodă care arată eficiența tratamentului (descreșterea titrului de anticorpi); testul se pozitivează la 10-20 zile de la apariția sifilomului, când încep să apară anticorpii în ser; permite aprecierea evolutivității afecțiunii și a eficienței terapeutice, după un tratament corect se negativează în 6 luni până la 2 ani, iar în sifilisul tardiv se negativează mai încet și poate rămâne, în cazul efectuării testelor cantitative, pozitiv în titruri mici; în cazul sifilisului terțiar reacțiile RPR și VDRL pot fi negative la 20-30% din cazuri; metoda fiind ușor de efectuat și ieftină, poate fi aplicată pentru testări în masă;

- reacția de fixare a complementului are doua variante – reacția *Bordet-Wasserman* (RBW) efectuată cu antigen Bordet-Ruelens și reacția Kolmer efectuată cu cardiolipina; se pozitivează la 5-7 săptămâni de la infectare sau la 20 zile de la apariția sifilomului; testul de fixarea a complementului cu antigen din *Treponema Reiter* este puțin utilizat deoarece are specificitate redusă.

– *Reacții serologice cu antigene treponemice (specifice):*

- teste de hemaglutinare cu antigeni treponemici TPHA (*Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*) – se bazează pe principiul că hematiile, puse în contact cu treponemele lizate cu ajutorul ultrasunetelor, aglutinează în prezența anticorpilor antitreponemici din serul cercetat; are o sensibilitate superioară testelor cu antigene lipoidice și dă rezultate asemănătoare cu FTA; s-a putut automatiza, astfel fiind folosită pentru depistări în masă a sifilisului primar; se pozitivează înaintea VDRL, dar mai târziu decât FTA-ABS, adică la 10-15 zile de la apariția șancrului; se negativează

la 3-4 săptămâni după tratament în sifilisul precoce și rămâne ca stigmat serologic în sifilisul tardiv.

- teste de imunofluorescență FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) – constă în examinarea cu lumină ultravioletă a complexului antigen-anticorp făcut fluorescent prin marcarea cu fluoresceină; se pozitivează după 2 săptămâni de la infectare, sunt înalt specifice, mai ales în sifilisul primar, când reacțiile de floculare sunt negative, permit diferențierea anticorpilor IgM și IgG / FTA-abs IgM, FTA-abs IgG și fac posibil diagnosticul corect în sifilisul congenital (IgM nu traversează placenta și nu pot ajunge de la mamă la făt); s-a dovedit că și aceasta poate da uneori seroreacții fals pozitive și pentru a le înlătura se utilizează fracțiunea 19S a IgM (testele 19S-IgM-TPHA sau 19S-IgM-FTA-abs).

- teste de imobilizare a treponemelor TPI (Treponema pallidum Immobilisation) – evidențiază în serul bolnavilor anticorpi anti-treponeme imobilizate; sunt induși de fracțiunea proteică a corpului treponemei; pentru a pune în evidență imobilizările se folosesc în loc de antigene o suspensie de treponeme Nichols vii; puse în condiții speciale de laborator în contact direct cu serul bolnavului și complementul, în cazul în care există anticorpi imobilizanti, treponemele devin imobile la examenul microscopic; testul fiind foarte laborios, nu a putut fi utilizat ca test de rutină, rămânând rezervat numai laboratoarelor de cercetare; se pozitivează relativ târziu, la începutul perioadei secundare; se utilizează ca teste de referință pentru diderențierea unei reacții fals- pozitive de una negativă;

- teste treponemice imunoenzimatice EIA (Enzyme Immuno-Assay) – dintre acestea este citat testul ELISA (testul anticorpilor marcați cu fosfatază) și PTA (testul anticorpilor marcați cu peroxidază);

- testul Western-Blot sau immunoblot – are, de asemenea, o mare specificitate și sensibilitate, fiind considerat testul viitorului; utilizează treponeme izolate prin electroforeză.

Reacții serologice fals pozitive

Testele cu antigene treponemice sunt foarte rar fals pozitive (cel mult până la 1%), dar nici ele nu dau rezultate exacte în 100% din cazuri (în afară de TPI). Falsele reacții pozitive se împart în două categorii: acute (care nu persistă peste 6 luni) și cronice (cu o persistență de peste 6 luni).

Reacțiile fals- pozitive de tip acut constituie circa 70% din cazuri și se întâlnesc mai ales în bolile infecțioase, iar reacțiile fals- pozitive cronice se întâlnesc în 30% cazuri, fiind mai frecvente în bolile autoimune și crioglobulinemii.

Cauzele reacțiilor fals pozitive pentru sifilis sunt multiple:

- pentru testele lipoidice (netreponemice):
 - boli infecțioase cu infecții bacteriene – pneumonie pneumococică, endocardita bacteriană, șancrul moale, scarlatina, malaria, tuberculoza, lepra, infecții cu rickettsii, cu micoplasme, cu borrelia, cu leptospira, tripanosomiaze, etc.;
 - infecții virotice – vaccinia, rujeola, mononucleoza infecțioasă, limfo-granulomatoza veneriană, hepatita virală, infecții cu enterovirusuri, psitacoza, varicela, variola, etc.;
 - cauze neinfecțioase – sarcina, utilizarea de medicamente pe cale i.v., boli autoimune (lupus eritematos acut), hipergamaglobulinemii, poliartrita reumatoidă, ciroza hepatică, hemopatii maligne, mielom multiplu, transfuzii repetate, neoplasme avansate, vârstă avansată;
- pentru testele cu antigene treponemice:
 - cauze infecțioase – boala Lyme, lepra, malaria, mononucleoza infecțioasă, leptospiroza, febra recurentă, sifilisul endemic, etc.;
 - cauze neinfecțioase – lupus eritematos sistemic, sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

Tratamentul sifilisului

Scheme de tratament recomandate în sifilisul precoce (primar, secundar și latent recent dobândit < 2 ani vechimei)

- Benzatin benzilpenicilina (Retarpen[®], Extencilline[®]) – în 2 doze săptămânale a câte 2,4 mln unități, intramuscular (IM), câte 1,2 mln unități în fiecare fesă, fiind efectuate în ziua 1-a și a 8-a; folosirea soluției de lidocaină ca solvent va reduce disconfortul produs la injectare.
- Procain penicilina – 600000-1200000 unități, IM, doză zilnică, 14 zile; unii medici recomandă o doză majorată de procain penicilină (1,2 mln unități), la sigur pentru pacienții obezi (90-100kg).
- Benzilpenicilina 1 mln unități, IM, 4 ori/zi, 14 zile.

Scheme de tratament recomandate în sifilisul latent tardiv (dobândit ≥2 ani vechime sau de durată neprecizată), cardiovascular și sifilisul gomos

- Benzatin benzilpenicilina (Retarpen[®], Extencilline[®]) – în 3 doze săptămânale a câte 2,4 mln unități, IM, câte 1,2 mln unități în fiecare fesă, efectuate în zilele a 1-a, a 8-a și a 15-a.

- Procain penicilina 1,2-2,4 mln unități, IM, zilnic, plus probenecid 500 mg, *per os*, de 4 ori pe zi, ambele timp de până la 21 zile.

Profilaxia sifilisului congenital se face prin monitorizare serologică pe parcursul sarcinii și tratamentul neo-natal profilactic:

- În Republica Moldova sunt recomandate cel puțin 3 examinări de monitorizare serologică – în prima jumătate a sarcinii (12-14 săptămâni), în a doua jumătate de sarcină (20-24 săptămâni), precum și nemijlocit la naștere.
- Toți nou-născuții de la mame sero-pozitive trebuie tratați cu o singură doză de benzatin penicilină de 50 000 unități/kg, IM, indiferent dacă mama a fost sau nu tratată pe parcursul sarcinii.

Opțiuni terapeutice în sifilisul congenital

- Benzilpenicilina 150 000 unități/kg, IV zilnic (administrată în 6 doze, fiecare 4 ore), timp de 14 zile.
- Procain penicilina 50 000 unități/kg, IM, zilnic timp de 14 zile.
- Dacă LCR este normal – benzatin benzilpenicilina 50 000 unități/kg IM (doză unică).

Reacții la tratament: reacția Jarisch-Herxheimer – un puseu acut febril cu cefalee, mialgii, frisoane, care se reduce în 24 ore – cauzată de distrugerea în masă a treponemelor la efectuarea primei injecții de penicilină; provocată de acțiunea pirogenă a endotoxinei treponemice.

Monitorizarea post-terapeutică clinico-serologică, anterior – dispenzarizarea: controlul post-terapeutic clinico-serologic se face pentru verificarea vindecării, determinarea rezistenței la tratament, stabilirea reinfectării sau recidivei.

În cazul sifilisului precoce, investigațiile clinice și serologice (testele cardiolipinice/netreponemice – RMP, VDRL, RPR sau RW) se vor efectua conform schemei la 3, 6 și 12 luni după tratament. După un tratament adecvat al sifilisului precoce, titrul testelor cardiolipinice / netreponemice ar trebui să se micșoreze cu 2 trepte de diluție (de 4 ori) timp de 6 luni (timp de 1 an pentru pacienții HIV-infecțați).

În cazul sifilisului tardiv (inclusiv cel latent), răspunsul serologic al testelor cardiolipinice/netreponemice este frecvent absent; la pacienții cu sifilis latent tardiv imunocompetenți cu testele cardiolipinice/netreponemice reactive, care rămân stabile în cel mai mic titru, monitorizarea ulterioară a tratamentului nu este în general indicată.

34. INFECȚIA GONOCOCICĂ (GONOREEA)

(prof. univ. Gh. Mușet)

Definiție: gonoreea este o maladie infecțioasă, contractată în majoritatea cazurilor pe calea raporturilor sexuale; este produsă de agentul patogen Gram-negativ *Neisseria gonorrhoeae*, se localizează la nivelul uretrei și colului uterin, dar cu posibilitatea de a afecta și alte organe.

Epidemiologie: este una din frecvențele infecții cu transmitere sexuală; incidența la bărbați este de 3 ori mai mare față de femei.

Etiopatogenie

Agentul patogen al bolii este *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococ Gram negativ, aplatizat, aerob. Are o formă ovalară cu o ușoară scobitură pe una din părți, asemuit cu o boabă de cafea. În majoritatea cazurilor germenii sunt așezați perechi (diplococi), privindu-se prin partea lor concavă. Așadar, forma tipică a gonococului este cea diplococică, iar cele de supraviețuire sunt sferoplastele și L-forma.

Gonococul este un agent patogen specific omului. Afectează în primul rând mucoasa uretrală (uretrite), dar poate afecta și alte mucoase: mucoasa colului uterin (cervicite), mucoasa uterină (endometrite), a trompelor (salpingite), mucoasa anală (rectite), faringiană (faringite), conjunctivală (conjunctivite). Gonococul poate afecta glandele anexe ale unor organe cavitare, provocând o serie de complicații și poate trece în circulația generală, producând septicemii cu metastazarea infecției în articulații, endocard, pericard, peritoneu, tegumente, etc.

Gonococul are o lungime de 0,8-1,3 μ și lățime de 0,6-0,8 μ. Se clasifică după morfologia coloniilor:

- tip 1 și 2, virulente, produc colonii aspre, posedă pili, crescând aderența lor de suprafața mucoaselor și rezistența la fagocitoză; sunt patogeni pentru om;
- tip 3 și 4, nu sunt virulente și produc colonii netede, fără pili.

Diviziunea lor se face transversal, explicându-se apariția pe alocuri de tetrade sau grupuri mai mari. Pe frotiurile din secreția uretrală gonococii se găsesc intracelular și extracelular. Localizarea intracelulară este un important criteriu de diagnostic. Gonococul necesită medii speciale ce trebuie să conțină numai lichide organice: mediul Thayer-Martin (geloză+hemină) și mai recent mediul HYL (geloză+hemina+drojdie de bere și de ficat), precum și mediul Mueller-Hinton. Gonococul este foarte puțin rezistent în afara organismului unde supraviețuiește 1-2 ore. Se distruge în 2'-5' de

formol sau de alcool 70°. Ca să se dezvolte în culturi acesta trebuie să fie păstrat la 37°.

Gonococul este un agent patogen sensibil la majoritatea antibioticelor uzuale. Se admite că nu există un antibiotic utilizat în tratamentul gonoreei față de care gonococul să nu dezvolte rezistență.

Este recunoscut că sușele mai virulente dezvoltă pe cultură germeni cu pili. Gonococul își exercită capacitatea patogenică prin posibilitatea de a se fixa, cu ajutorul pililor, pe anumite părți ale celulei gazdă. De asemenea, pilii au proprietatea de a se opune fagocitării gonococului de către leucocite. Anticorpii anti-pili împiedică pătrunderea în structurile profunde. Ca factor de agresivitate gonococul secretă o protează capabilă să cliveze moleculele IgA de pe suprafața celulelor mucoase. Capsula gonococului îi conferă acestuia o mare rezistență, permițându-i să supraviețuiască în interiorul leucocitului care l-a fagocitat.

Infecția gonococică nu dezvoltă imunitate, de unde frecvența infecțiilor recidivante la acești bolnavi. Poarta de intrare a infecției o constituie mucoasa uretrală la bărbat, uretra și colul uterin la femeie.

Manifestările clinice ale infecției gonococice: durata medie de incubație este de 3 zile, cu variații de la 1 la 30 zile.

Infecție gonococică la bărbați

Uretrita acută la bărbați se manifestă zgomotos, de regulă, la câteva zile de la contactul infectant. După simptomele clinice se împarte în două forme – uretrita acută anterioară și uretrita acută totală.

Uretrita acută anterioară: debutează prin senzația de prurit și usturimi situate la nivelul fosei naviculare; buzele meatului se tumefiază și au aspect congestiv; în decurs de câteva ore se asociază o secreție uretrală alb-gălbui însoțită de senzația de arsură și usturime la urinat; prezența secreției purulente uretrale precizează diagnosticul de uretrită; după un scurt timp secreția devine purulentă, căpătând un aspect galben-verzui, devine mai vâscoasă și pătează lenjeria; se asociază o senzație dureroasă permanentă mai intensă în timpul micțiunilor și la erecție; proba celor două pahare (Thompson) arată că urina este tulbure numai în primul pahar; starea generală nu este alterată; netratată uretrita gonococică devine asimptomatică în decurs de 6 luni în 95% cazuri.

Uretrita acută totală (uretrita gonococică posterioară): se întâlnește, de regulă, la bolnavii cu uretrite acute anterioare care nu s-au tratat; de cele mai multe ori se instalează după 10-15 zile de la primele manifestări

ale infecției; în această formă uretra este cuprinsă de procesul infecțios în totalitate; primul semn este reducerea secreției uretrale; din această cauză urina este tulbură în ambele pahare (proba Thompson); principalele simptome subiective sunt polachiuria și disuria; deseori la sfârșitul micțiunii bolnavul elimină câteva picături de sânge și, în mod excepțional, poate prezenta hemospermie; pot să apară erecții dureroase și poluții nocturne; toate aceste simptome se pot însoți de alterarea stării generale – febră, cefalee, astenie, tahicardie, curbatură, etc; netratată la timp sau incorect uretrita totală se cronicizează și duce la apariția diferitor complicații locale sau generale.

Uretrita gonococică cronică (forma persistentă): se întâlnește la cazurile netratate, la cei care au făcut tratamente necorespunzătoare sau acolo unde tratamentul s-a întrerupt prea repede; sunt două forme de uretrită gonococică cronică – una deschisă și alta închisă.

Forma deschisă de uretrita gonococică cronică: se manifestă printr-o secreție uretrală permanentă, dar în cantitate mică, uneori numai câteva picături; pe frotiu se găsește mucus, celulele epiteliale și leucocite cu gonococi intracelulari; urina poate fi tulbură în ambele pahare; sunt și cazuri unde secreția nu apare decât dimineața printr-o singură picătură de puroi – picătura matinală – secreția poate crește după excese sexuale, băuturi alcoolice, exces de cafea, mers călare sau pe bicicletă, etc.

Forma închisă de uretrita gonococică cronică: se caracterizează prin perioade de vindecare clinică mai lungi sau mai scurte, alternând cu perioade în care reapare secreția uretrală; uneori această formă este total asimptomatică; în practică trebuie să fie cercetate – glandele Tyson (tisonite), situate pe ambele părți a frenului; ductele parauretrale (parauretrite); glandele Littre (litreite); lacunele Morgagni (morganite); glandele Cowper (cowperite).

Complicațiile locale ale uretritei gonococice la bărbat:

– Balanopostita gonococică – se datorează propagării infecției de la uretră la nivelul șanțului balano-prepuțial și al prepuțului, se manifestă prin eritemul zonei afectate, cu edem important al prepuțului, însoțită de o secreție mucopurulentă de intensitate variabilă; cele mai importante complicații ale infecției prepuțiale, mai ales la formele cu edem masiv al prepuțului, sunt fimoză și parafimoză.

– Prostatita acută gonococică – este o complicație relativ frecvent întâlnită la bolnavii cu uretrită; prostatita acută se manifestă prin apariția de

fenomene generale – febră, cefalee, curbatură, transpirație; se manifestă prin mișcări dese și dureroase și dureri mari în cursul defecației; apar tulburări de erecție, cu ejaculare dureroasă sau cu hemospermie.

– Prostatita cronică gonococică – poate să apară consecutiv unei prostatite acute incorect tratate sau poate să se instaleze în mod insidios; se manifestă printr-o stare de apăsare la nivelul perineului și de arsură uretrală accentuată la mers și în poziția așezat; se asociază mișcările frecvente și dureroase; erecția este incompletă și ejacularea – prematură și dureroasă; uneori apare hemospermia; impotența pasageră este frecventă, cu poluții și erecții nocturne sau declanșate de poziția așezat, la uretoscopie *verum montanum* este roșu și edematos; au fost descrise mai multe forme clinice – prostatita glandulară, cu scurgeri uretrale abundente (prostatoree), cu volumul prostatei mare și consistență scăzută; prostatita parenchimatooasă sau uscată, cu scurgere minimă (filamente în urină); prostatita disurică, cu tulburări funcționale de urinat, dar fără scurgeri uretrale (prostatism); prostatita supurată.

Infecție gonococică la femei: la femei întâlnim trei categorii de manifestări clinice – forme acute, cronice și cazuri asimptomatice.

Infecția gonococică acută la femei: este rar întâlnită în practică; se manifestă prin simptome brusc instalate – polachiurie, dureri pelviene, disurie, dispareunie și leucoree, mai mult sau mai puțin abundentă; examenul obiectiv evidențiază prezența unei uretrite purulente, alteleori printr-o cervicită mucopurulentă însoțită de vulvovaginită acută; localizarea infecției la nivelul uretrei este întâlnită la 70-90% din aceste cazuri.

Infecția gonococică cronică la femei: apare la cazurile cu tratamente incomplete sau cu manifestări minore (forma oligosimptomatică); în circa 50% cazuri de infecție gonococică cronică femeile nu prezintă semne clinice; cervicitele cronice gonococice evidențiate la examenul cu valve, au uneori aspecte clinice variate – eritematoase, eritemato-edematoase, erozive, muco-purulente, etc; femeile, care au vulvo-vaginite gonococice cronice și nu se tratează, des fac infecții ascendente; gonoreea la femeie se asociază, cu infecția clamidiană, această asociație fiind din ce în ce mai frecventă; la femeile cu gonoree cronică este necesar să fie căutate și tratate următoarele – inflamația glandelor Skene (skenite sau uretro-skenite); inflamația glandelor Bartholin (bartolinite); inflamația glandelor periuretrale (periuretrite).

Vulvovaginita gonococică la fetițe: contaminare în mod indirect de la mamele lor sau de la personalul de îngrijire, este relativ rar întâlnită în

serviciile de copii; se manifestă sub forma de vulvovaginită acută purulentă, uneori se asociază cu disurie și polachiurie sau dureri abdominale.

Infecția gonococică ano-rectală: această localizare trece de cele mai multe ori neobservată, fiind în majoritatea cazurilor în forme asimptomatice; modalitățile de contaminare – inoculare directă prin intermediul raporturilor sexuale anale (60% la homosexuali și 40% cazuri la femei) și prin auto-inoculare; la bărbați autoinocularea se întâlnește numai în cazuri excepționale.

Clinic

- Anorectita acută gonococică – este foarte rară.
- Anorectita subacută gonococică – are manifestări clinice discrete.
- Anorectita oligo- și asimptomatică – este cea mai frecventă, fiind complet lipsită de simptome sau atunci când există, acestea sunt nesemnificative.

Complicațiile gonoreei ano-rectale apar sub formă de fistule anale sau abcese perirectale, care nu se deosebesc clinic de fisurile de altă natură.

Infecția gonococică oro-faringiană: este întâlnită în ultimele decenii din ce în ce mai frecvent; contaminarea se face prin contacte oro-genitale; în alte cazuri contaminarea se face prin auto-inoculare, plecând de la un focar genital; la nou-născut gonococia faringiană apare prin aspirația de lichid vaginal de la mama infectată în timpul nașterii.

Clinic: se recunoaște că infecția faringiană cu gonococ este asimptomatică la 80% cazuri; în 15% cazuri bolnavii se plâng de dureri “în gât”, însoțite de o ușoară congestie a amigdalelor și a mucoasei faringiene, îmbrăcând aspectul unei angine banale.

Gonococia oculară sau keratoconjunctivita gonococică: este mult mai frecvent întâlnită la nou-născuți, dar apare uneori și la adulți.

– *Conjunctivita gonococică a nou-născutului* – apare la 3-4 zile de la naștere prin contaminare de la mama lui, în cursul expulziei; de cele mai multe ori este bilaterală, deseori infecția conjunctivală cu gonococ a nou-născutului este asimptomatică; în ultimul timp se propune pentru prevenirea oftalmiei nou-născutului să se folosească unguentul cu tetracilină (previne oftalmia gonococică la 94% cazuri); boala se manifestă printr-un edem accentuat al pleoapelor urmat de o secreție purulentă galben-verzuie; mucoasa conjunctivală este roșie, sanguinolentă; dacă nu este tratată la timp, conjunctivita gonococică se poate asocia cu keratita interstițială, care duce la opacifierea corneei și la cecitate secundară, alături se produce o perforare a corneei urmată, de asemenea, de cecitate.

– *Oftalmia gonococică* – asociază conjunctivita, keratita, ulcerarea și perforația corneei; în mod excepțional poate să se instaleze panofalmia.

– *Conjunctivita gonococică a adultului* – se produce prin contaminarea accidentală de la un bolnav cu localizare genitală (la personalul medical după examinarea bolnavilor), sau apare la bolnavi prin auto-inoculare.

Complicațiile locale ale infecției gonococice la femei:

– Uretro-skenita

– Abcesul periuretral

– Bartolinita acută – apare după o vulvovaginită gonococică neglijată, infecția glandei făcându-se pe cale descendentă; în perioada actuală se consideră că circa 80% din bartolinite sunt de origine gonococică; bartolinita cronică; abcesul glandei Bartholin; bartolinitele fistulizate cronice.

– Salpingita gonococică – este una dintre cele mai importante și mai grave complicații ale infecției gonococice la femei; în general se admite că în perioada actuală 20-33% din anexitele acute sunt de natură gonococică; pe de altă parte se admite că 10-20% din cazurile de gonoree la femei, dacă nu sunt tratate, se complică cu o salpingită; din cauza anexitelor, în ultimele decenii, a crescut incidența sarcinii ectopice, riscul acesteia fiind de la 7 până la 10 ori mai mare la femeile cu salpingite în antecedente; prin frecvența crescută a salpingitelor gonococice se explică creșterea numărului de sterilitate secundară; manifestările clinice sunt de două feluri – acute și cronice.

– Pelviperitonita gonococică – este o complicație mai rară, dar deosebit de gravă prin brutalitatea manifestărilor clinice și prin necesitatea intervenției de urgență; apare mai des la fetele cu vulvovaginită gonococică sau la tinerele fete care nu-și tratează la timp infecția, frecvența peritonitei în aceste cazuri ajungând la 10%; clinic se manifestă prin apariția unor dureri abdominale greu suportabile, situate în abdomenul inferior, asociate de ascensiune febrilă și stare generală alterată; abdomenul este deosebit de sensibil și se instalează apărarea abdominală; la un examen clinic atent se descoperă în sfera genitală o infecție gonococică, mai mult sau mai puțin manifestă.

– Perihepatita gonococică sau sindromul Fitz-Hugh-Curtis – este inflamația spațiului din jurul ficatului și constituie o complicație rară a infecției gonococice.

Infecțiile gonococice diseminate: astăzi se apreciază că infecțiile diseminate apar în 1-3% cazurile de gonoree.

Manifestări clinice ale gonocociei diseminate:

– *Dermatita gonococică septică (Kohn-Danielson)*, *septicemia gonococică benignă (Bjornberg)*, *sindromul dermatitei gonococice (Cowan)* – se manifestă prin apariția unor leziuni cutanate polimorfe, febră intermitentă, artralгии, stare generală alterată, fenomene ce apar la un bolnav cu gonoree manifestă sau care este purtătorul unei infecții gonococice latente și ignorate; sindromul a fost descris de Vidal în 1893, iar după introducerea penicilinei a dispărut pentru ca în 1963 Aba-Nassar să-i semnaleze reparația; simptomele prezentate de bolnav se datorează mobilizării bacteriene, care însoțește o gonococemie intermitentă, plecată de la o infecție urogenitală mai mult sau mai puțin manifestă; sindromul include:

- Leziuni cutanate – oarecum evacatoare, apar sub forma unor elemente cu aspect de pete eritematoase și papule cu diametrul între 0,2-1 cm, dure-roase, diseminate în special pe extremități, mai ales în jurul articulațiilor și la nivelul degetelor, mai rar pe față sau pe alte zone; relativ repede papulele se transformă în papule-vezicule și în pustule, căpătând alteori un aspect hemoragic sau purpuric (mai ales pe palme și plante); sunt și cazuri unde macula inițială se transformă în bulă, aceasta fiind înconjurată de un halou eritematos, putând ajunge la un diametru de 2 cm; în decurs de câteva zile leziunile papuloase și veziculoase se rezorb în mod spontan; cele pustuloase și hemoragice formează o crustă ce se elimină, lăsând o cicatrice superficială; pe măsură ce unele leziuni se rezorb, altele apar în așa fel încât la același bolnav se întâlnesc în același timp leziuni cu stadii de evoluție diferită; numărul de leziuni găsite la un bolnav este variabil de la câteva până la mai multe zeci; evacatoare sunt mai întâi leziunile pustuloase cu centrul necrotic, având o bază eritematoasă și în al doilea rând localizarea lor mai frecventă în zonele periarticulare; uneori infecția gonococică tegumentară îmbracă aspectul de ectimă, de abces subcutanat sau de ulcer cronic.

- Artrita – este al doilea simptom important al septicemiei gonococice benigne și se manifestă printr-o tumefacție, cu eritem cutanat și edem periarticular, însoțită de dureri spontane și la efort; inițial este interesată numai o articulație, dar în câteva zile sunt cuprinse și altele; cele mai des afectate sunt articulația genunchiului, piciorului și pumnului; aceste artrite au caracterul de a fi migratoare, pe măsură ce o articulație se liniștește, este cuprinsă alta.

- Febra – este prezentă la majoritatea cazurilor, fiind de cele mai multe ori însoțită de cefalee, curbatură și transpirație.

- Afectarea altor organe – în unele cazuri concomitent sunt interesate și alte organe – conjunctivite, anemii hemolitice, hepatosplenomegalie, meningită, orhiepидidimita, nefrită, miocardită, endocardită, etc.

– *Artrita gonococică*: astăzi este mult mai rar întâlnită; incidența ei este apreciată de 3 cazuri la 1000 de gonoree; este mai frecventă la femei – 60-80% din totalul cazurilor; există trei tipuri de manifestări clinice – poliartrite, monoartrite și tenosinovite:

- Poliartritele gonococice – au un debut brusc și în 30% cazuri interesează concomitent 4 articulații, mai ales articulațiile pumnului, genunchiului, glezna și degetele, mai rar – cotul și umărul; argumentele orientând diagnosticul etiologic sunt – uretrite; leucoree și cistalgii; leziuni cutanate și tenosinovite.

- Monoartrita gonococică – are o incubatie mai lungă și deseori este precedată de poliartralgii; se localizează cel mai des la nivelul genunchiului și al pumnului; febra poate lipsi și semnele cutanate sunt mai rar întâlnite; se asociază frecvent cu poliartralgii; radiografia nu arată modificări osoase; aceste artrite dacă nu sunt tratate corect în 3-4 săptămâni pot duce la distrugerii osoase (eroziuni articulare).

- Tenosinovitele gonococice – se asociază în 30-70% cazuri cu artritele gonococice; se manifestă prin inflamația tendoanelor situate în jurul unor articulații afectate – tendoanele extensoare ale degetelor, tendonul lui Achile; asociația tenosinovită-artrită este evocatoare pentru septicemia gonococică.

Diagnosticul artritei gonococice: izolarea gonococului din căile urinare și genitale ale bolnavului; hemoculturile sunt pozitive în 15-30% cazuri; examenul direct al lichidului sinovial evidențiază gonococul în 50% cazuri; culturile sunt și ele pozitive în 30-50% cazuri.

– *Endocardita gonococică* – este extrem de rar întâlnită.

Diagnosticul de laborator al infecției gonococice

Examenul microbiologic: utilizează două categorii de metode – diagnosticul pe frotiuri colorate și diagnosticul prin culturi microbiene.

Diagnosticul prin frotiuri colorate – este util pentru precizarea diagnosticului formelor acute, în special la bărbați, dar are o valoare redusă la femei. Recoltarea la bărbați se face cu ansa flambară, prelevându-se secreția acumulată din foseta naviculară. Dacă secreția este săracă, recoltarea se face dimineața înainte de a urina. În cazul în care nu se acumulează secreție în foseta naviculară, se recoltează secreție din uretra interioară

(1-2 cm în profunzime), introducând ansa sau un tampon subțire de vată sterilă. În caz de rezultate negative se produce o reactivare prin consum de bere (500 ml seara înainte de culcare) sau prin instilații cu soluții de nitrat de argint 2% (2-3 ml). În formele cronice, cu localizare posterioară, se recoltează secreția după masaj de prostată sau prin însămânțarea din sedimentul urinar (secreția uretrală se scurge în vezica urinară). Recoltarea la femei trebuie făcută concomitent din mai multe repere datorită faptului, că examenul direct poate fi frecvent negativ: din uretră, colul uterin, anus, glandele Skene, canalul excretor al glandelor Bartholin.

Pentru faringita gonococică examenul prin frotiu colorat nu dă niciodată rezultate pozitive, numai cu ajutorul culturilor putând să fie diagnosticată această formă.

Colorarea frotiului după fixare în alcool de 95° și uscare se face cu:

- albastru de metilen – soluție apoasă 2%, timp de 1-3 minute, după care se spală la apa de robinet, se usucă și se examinează la microscop;
- colorația Gram – permite separarea germenilor Gram-pozitivi de cei Gram-negativi; gonococii apar colorați în roz-pal, puțin mai mari, decât după colorația cu albastru de metilen; sunt coci Gram-negativi situați intra- și extracelular;
- imunofluorescența directă – se utilizează în caz de frotiuri făcute din secreția cu floră microbiană abundentă.

Diagnosticul prin culturi pe medii selective: însămânțarea se face cu ajutorul unei anse sau prin intermediul unui tampon, efectuând mai multe striuri pe suprafața mediului; se introduce în incubator, unde trebuie să existe o umiditate de 95% și o presiune de CO₂ de 10% (se obține introducând în incubator o lumânare aprinsă, care după ce consumă oxigenul se stinge singură); în incubator temperatura trebuie să se mențină constant la 35°C timp de 48 ore; după 48 ore pe medii se dezvoltă coloniile specifice ale gonococului.

Diagnosticul serologic sau indirect – ca orice boală infecțioasă și infecția gonococică induce în organismul afectat formarea de anticorpi specifici, detectarea acestor anticorpi poate fi utilă pentru precizarea diagnosticului în unele cazuri dificile.

Tratamentul infecției gonococice

Având în vedere apariția sușelor de gonococ rezistent la antibiotice, este de preferat ca cel puțin periodic să se facă testarea gonococului din

localitatea respectivă la antibiotice și să se utilizeze medicamentul cu cea mai mare eficiență.

Antibioticele de elecție:

- Ceftriaxon – 250-500 mg, într-o singură doză, i.m., dă vindecări în 98% cazuri;
- Cefuroxim – 500 mg , i.m., în doză unică, sau 1 g *per os*;
- Cefotaxim – 1 g, i.m., în doză unică;
- Cefixim – 400-800 mg, p.o., în doză unică;
- Ciprofloxacina – 250-500 mg, p.o., în doză unică;
- Ofloxacina – 400 mg, p.o., în doză unică;
- Spectinomycină – 2 g, i.m., în doză unică, la bărbați;
- Eritromicina – 2 g pe zi, timp de 7 zile, este medicația utilizată la gravide.

Monitorizarea post-terapeutică (dispensarizarea)

Eficacitatea tratamentului se atestă prin teste de control al vindecării prin examen microbiologic: la bărbați – peste 7-10 zile; la femei – peste 7-10 zile, apoi după următoarele 2 menstruații; la necesitate controlul se efectuează după o provocare alimentară și/sau medicamentoasă. Pacientul se consideră tratat dacă simptomele clinice lipsesc, iar testele de laborator nu confirmă prezența gonococilor pe durata monitorizării.

35. INFECȚIILE NONGONOCOCICE CU TRANSMITERE SEXUALĂ: TRICHOMONIAZA UROGENITALĂ, CHLAMIDIOZA UROGENITALĂ

(conf. univ. V. Sturza)

Infecțiile urogenitale non-gonococice asociază maladiile produse de germeni patogeni, alții decât gonococul. Acestea apar în majoritatea cazurilor în rezultatul contactului sexual (96-98%) și au ca semn clinic principal afectarea uretrei. Incidența uretritelor non-gonococice este cu mult mai mare decât cea a gonoreei, fiind într-o continuă creștere; se consideră că apr. 80% din cazurile de uretrite la bărbați sunt de origine non-gonococică. Ca factori de risc pentru dezvoltarea uretritelor non-gonococice se citează: contacte sexuale ocazionale, numărul mare de parteneri sexuali, antecedente de infecții transmise sexual (gonoreea, tricomoniaza), profesii ce implică deplasări, manipulări uretrale, maladii viscerale infecțioase, imunodeficiențe congenitale sau dobândite etc.

Clasificarea uretritelor nongonococice:

Infecțioase		Non-infecțioase
<i>Venerice</i>	<i>Non-venerice</i>	
1. infecții bacteriene: a) chlamidii b) micoplasme c) nespecifice d) cu flora colică 2. infecții micotice 3. infecții virale 4. infecții cu protozoare 5. infecții cu paraziți intestinali	1. piococice 2. tuberculoase	1. mecanice 2. chimice 3. alergice 4. metabolice 5. congestive

Studiile clinice efectuate referitor la uretritele non-gonococice au evidențiat următoarele particularități:

- perioada de incubație variază în funcție de agentul cauzal, fiind de 2-30 zile;
- evoluția clinică a uretritelor (uretro-vaginitelor) non-gonococice poate fi acută, subacută, cronică sau asimptomatică;
- uretritele (uretro-vaginitele) nongonococice se manifestă clinic asemănător – de la o simptomatologie cu secreție abundentă și senzații de usturime, până la forme cu secreție uretrală sau leucoree foarte modestă sau chiar absentă;

- la majoritatea cazurilor secreția uretrală este în cantitate mică, reducându-se doar la „picătura matinală”;
- netratate se cronicizează, conducând la apariția complicațiilor redutabile;
- diagnosticul de uretrită (uretro-vaginită) non-gonococică se va baza pe un set complex de investigații paraclinice, ținând cont de faptul că pot fi prezenți concomitent mai mulți agenți cauzali;
- pentru un tratament eficient este obligatoriu determinarea agentului etiologic al infecțiilor urogenitale;
- vindecarea este mult mai dificilă și necesită un tratament de durată;
- este obligatoriu tratamentul tuturor partenerilor sexuali, chiar dacă aceștia nu prezintă manifestări clinice evidente.

Trichomonioza urogenitală

Trichomonioza este una dintre cele mai frecvente infecții cu transmitere sexuală (ITS) în dimensiune globală. În majoritatea cazurilor evoluează asimptomatic, nu este însoțită de complicații deosebite, dar are o mare importanță socială prin numărul semnificativ de persoane infectate.

Epidemiologie: la femeile cu ITS ponderea trichomoniozei este de 30%, la bărbați este raportată mai puțin, fiind apr.20%. La partenerii femeilor cu trichomonioză manifestă, flagelul este depistat în uretră în 60-100% cazuri. Trichomonadele la bărbat se dezvoltă la nivelul prostatei și veziculelor seminale, lichidul spermatic fiind un mediu ideal de supraviețuire, pe când urina nu constituie un mediu favorabil de multiplicare a flagelului. Infecția este întâlnită și la copiii (fetițe), a fost dovedită și transmiterea bolii de la mamă la nou născut în cursul nașterii (între 2 și 35% dintre copii pot fi contaminați la naștere). Modul esențial de transmitere a bolii este prin raport sexual. Transmiterea nesexuală, pe calea contactului indirect, prin intermediul unor obiecte (burete, prosop, scaun de toaletă, mâini etc.) este admisă cu o probabilitate foarte mică.

Etiologie: maladia este produsă de *Trichomonas vaginalis* – un protozoar unicelular flagelat, de formă ovoidă sau piriformă, mobil datorită flagelilor și mișcării pseudoamebiale a masei citoplasmatică, cu o lungime de 7-20 μ și o grosime de 5-10 μ . Caracteristic este că parazitul poate îngloba anumiți agenți microbieni (gonococi, chlamidii etc.), făcându-i inaccesibili pentru antibioticele convenționale și facilitând astfel recidivele acestor infecții. Este destul de sensibil la antiseptice, dar poate rămâne

viabil câteva ore la temperatura camerei în secrețiile organelor genitale. La om se întâlnesc trei tipuri de trichomonas: *Trichomonas vaginalis* (parazitează căile genitale și urinare); *Trichomonas tenax* (localizare bucală și amigdaliană); *Pentatrichomonas hominis* (*Trichomonas intestinalis* sau *hominis*, evidențiat în intestin). Au fost descrise și varietăți atipice de trichomonade: forme rotunde, aflagelate și imobile, acestea fiind forme de supraviețuire, de așteptare a unor condiții favorabile pentru dezvoltarea bolii. Prezența trichomonadelor nu induce un răspuns imun specific, care ar putea fi utilizat pentru diagnosticul serologic al acestei infecții.

Clinic: perioada de incubație poate dura de la 5 la 30 zile, în medie este de 7-10 zile; manifestările clinice fiind diferite la femei și la bărbați. La bărbați – infecția primară induce uretrita și cistita; ca complicații apar prostatite, epididimite, litreite, cowperite, balanopostite, șancrul trichomoniazic. La femei – infecția primară induce vulvovaginita, cistita, cervicita, complicațiile fiind skenite, bartolinite, salpingite, endometrite.

Simptomatologia trichomoniazei la bărbați: infecția indusă de *Trichomonas vaginalis* la bărbați este asimptomatică sau prezintă semne clinice modeste la majoritatea pacienților, aceștia fiind depistați doar ca sursă de infectare a partenerelor; semnul principal este uretrita, însă se pot asocia și alte manifestări; uretrita trichomoniazică poate avea evoluție acută, subacută, cronică, latentă sau asimptomatică. Uretrita acută este destul de rară și se manifestă printr-o secreție purulentă alb-gălbuie, congestie și edem al meatului, însoțite de prurit și arsuri uretrale. Uretrita subacută este semnalată inițial mai frecvent ca forma acută, prezentând ulterior semne clinice mult diminuate, căpătând astfel un caracter subacut. Uretrita cronică este mai frecventă, de obicei apare după unele pusee de uretrită acută sau subacută. Manifestările clinice sunt modeste – scurgerea uretrală se limitează doar la câteva picături muco-purulente sau muco-seroase, uneori fiind însoțită de senzații subiective de prurit sau disconfort uretral. Evoluția este cronică, cu pusee de acutizare și diminuare a manifestărilor clinice. Forma asimptomatică este cea mai frecventă (peste 30-50% cazuri). Majoritatea bărbaților nu prezintă nici un semn clinic, dar sunt contagioși, fiind depistați doar la apariția unor complicații sau ca sursă de infecție pentru partener. Uretrita trichomoniazică la bărbați practic prezintă aceleași manifestări clinice ca cea gonococică, doar că evoluția și complicațiile sunt mai ușoare/modeste și mult mai puțin agresive.

Simptomatologia trichomoniazei la femei: manifestările clinice la femei prezintă unele caractere specifice pentru boală, datorită condițiilor deosebit

de favorabile ce le prezintă organele genitale feminine trichomonadelor pentru parazitare. Vulvovaginita trichomoniazică este principala manifestare clinică, care poate prezenta următoarele forme evolutive – acută, subacută, cronică și asimptomatică. Vulvovaginita acută este rară, apare brusc, manifestată clinic prin inflamația acută a mucoasei vaginale și leucoree abundentă, însoțită de dureri la nivelul vulvei, care pot fi spontane sau accentuate de raporturile sexuale (dispareunie). O parte dintre paciente suferă de polakiurie, disurie, cistalgii și numai rareori apar fenomene generale – grețuri, cefalee, fatigabilitate etc. Vulvovaginita subacută este o manifestare mai frecventă la femeile cu trichomoniază. Semnele clinice sunt mai reduse și cuprind: leucoreea cu caracter spumos și miros specific; colpita trichomoniazică; pruritul vulvar și senzația de arsură. Vulvovaginita cronică se instalează după o formă acută sau subacută, sau se poate stabili de la debutul infecției. Manifestările clinice sunt modeste, numai rareori semnalate de bolnavă – leucoree lactescentă și fluidă minimă, iar pruritul vulvar apare doar ocazional. Forma asimptomatică este mult mai frecventă, fiind depistată ocazional ori ca sursă de infecție pentru parteneri. Femeile cu această formă de trichomoniază nu prezintă semne clinice de boală. Complicațiile trichomoniazii la femei sunt mult mai rare în comparație cu ale altor infecții cu transmitere sexuală.

Diagnosticul de laborator: diagnosticul de certitudine poate fi stabilit doar prin investigații de laborator. Modalitățile prin care diagnosticul trichomoniazii este confirmat sunt: examenul bacterioscopic; examenul prin culturi; diagnosticul prin metode de amplificare a acizilor nucleici – reacția de polimerizare în lanț (PCR).

Diagnosticul bacterioscopic cuprinde examenul direct al secreției și examenul pe frotiuri colorate. La bărbat se recoltează secreția uretrală sau secretul prostatic, după masajul acesteia. La femei secreția patologică se recoltează cu o ansă bacteriologică din fundul de sac posterior sau lateral al vaginului, din uretră, glandele Skene și glandele Bartholin, sau din colul uterin. Examenul direct se petrece prin vizualizarea unei picături al secreției patologice amestecate cu ser fiziologic la 37°. Flagelul se indentifică ușor prin mișcările sale intermitente. Examenul frotiului colorat se face, de obicei, după colorația acestuia cu albastru de metilen (citoplasma se va colora în albastru-verzui, iar nucleul în violet închis), numai rareori cu acridin oranj (flagelul este colorat în roșu cu nucleul în galben).

Diagnosticul prin culturi: metoda culturilor este foarte eficientă prin faptul că parazitul crește bine pe mediile selective (Kupferberg STS;

mediul Diamond; mediul Trichomonas agar etc.); în așa mod sunt diagnosticate aproximativ 95% cazuri; timpul de dezvoltare a parazitului este de 24-48-72 ore. Testarea combinată prin examenul microscopic direct și a celui prin culturi confirmă diagnosticul practic în toate cazurile de trichomoniază.

Diagnosticul prin reacția de amplificare a acizilor nucleici (PCR): are limite de sensibilitate de 70-95% și specificitate de 97-99%.

Tratamentul: introducerea în 1959 a derivaților de 5-nitroimidazol (metronidazol) a condus la o adevărată revoluție în tratamentul acestei infecții.

Scheme de tratament: metronidazol 2g în doză unică, ori 500 mg x 2 ori/zi 7 zile; nimorazol 1g în doză unică; tinidazol 2g în doză unică, ori 500 mg x 2 ori/zi 3-5 zile; nimorazol, ornidazol 2g în doză unică, ori 500 mg x 2 ori/zi 5-7 zile; secnidazol 2g în doză unică, ori 3-5 zile; nifuratel 2 prize a câte 1,6 g; sunt utilizate și alte scheme.

Monitorizarea post-terapeutică (dispensarizarea): eficacitatea tratamentului se confirmă prin efectuarea testelor de control ale vindecării, care se petrec la 7-10 zile apoi lunar; la femei testarea se repetă la următoarele două menstrre; sunt utilizate examenul bacterioscopic și prin culturi, efectuat la necesitate după o provocare alimentară și/sau medicamentoasă; pacientul se consideră tratat dacă simptomele clinice lipsesc, iar testele de laborator nu confirmă prezența trichomonadelor în perioada de monitorizare post-terapeutică, care se recomandă a fi de 3 luni.

Infecții provocate de Chlamidii

Agenții patogeni din genul *Chlamydia* tot mai frecvent sunt implicați în patologia sferei urogenitale, atât la bărbați cât și la femei, morbiditatea fiind într-o creștere semnificativă. Grupul *Chlamydia* cuprinde două specii principale: *Ch.psittaci* (responsabilă de psitacoză) și *Ch. trachomatis*, responsabilă de trahom (serotipurile A, B și C), de limfogranulomatoza inghinală benignă (serotipurile L1-L2-L3), cât și de infecțiile urogenitale (serotipurile D-K). Acestea din urmă produc inflamații ale sferei urogenitale, de variată intensitate și cu frecvente complicații locale sau sistemice.

Etiologie: chlamidiile sunt microorganisme bacteriene procariote, având dimensiuni între 300-400 nm, cu perete celular propriu și conțin ADN și ARN; parazitează obligatoriu intracelular, unde replicarea se face respectând un ciclu evolutiv caracteristic pentru chlamidii; după atașare de

celula gazdă chlamydia pătrunde în aceasta printr-un mecanism de fagocitoză, unde ulterior se dezvoltă; nu rezistă în mediul extern și sunt distruse ușor de diferite substanțe dezinfectante; se cunosc două forme de existență a chlamidiilor – forma infecțioasă și forma neinfecțioasă. Forma infecțioasă – reprezintă corpul elementar cu dimensiuni de aproximativ $0,3\mu$, care este stabil extracelular. Forma neinfecțioasă – corpul inițial este o formă instabilă în afara celulei gazdă, fiind forma absolut necesară de replicare a microorganismului, având dimensiuni de aproximativ 10μ . Este dovedit că chlamidiile prezintă trei tipuri de antigene – cu specificitate de gen sau de grup, cu specificitate de specie și cu specificitate de subspecie (serotipuri). Pentru a identifica agenții patogeni ai diferitelor forme de infecții chlamidiene, cele mai utile s-au dovedit a fi antigenele specifice pentru serotipuri. La om, diferite tipuri de *Ch. trachomatis* interesează atât sfera genitală, cât și alte organe. Localizarea genitală, fiind de cele mai multe ori asimptomatică, permite propagarea bolii doar pe calea raporturilor sexuale. Boala a fost raportată și la copiii mici, fiind transmisă în timpul nașterii de la mama bolnavă – conjunctivită și pneumonie chlamidiană.

Simptomatologia infecțiilor cu Ch. trachomatis: în cadrul acestor infecții se disting o serie de forme clinice – uretrite la bărbați, cervicite și cistite la femei; sindromul Reiter (sindromul uretro-coniunctivo-sinovial); limfgranulomatoza inghinală benignă (boala Nicolas-Favre) etc.

Uretrita/cervicita chlamidiană

Uretrita chlamidiană la bărbat: este principala manifestare clinică. Dintre uretritele nongonococice cea de origine chlamidiană are cea mai mare frecvență (30-50%). Serotipurile D-K ale *Ch. trachomatis* au un tropism particular pentru mucoasele acoperite de un epiteliu cilindric, provocând uretritele caracteristice cu transmitere sexuală. Perioada de incubație variază între 2-35 zile, durata medie fiind de 7-14 zile. Evoluția bolii poate fi acută, subacută, cronică și asimptomatică. *Forma acută* – se consideră că doar 10% din uretritele provocate de chlamidii au debut acut, cu secreție mucopurulentă, simptomele căreia fiind practic asemănătoare cu cele din uretritele gonococice acute. *Formele subacute* – sunt semnalate în 20% cazuri, fiind manifestarea cea mai tipică pentru uretritele de origine chlamidiană, evoluând cu semne clinice reduse. *Forma cronică* – este cea mai frecventă, constituie mai mult de 50% cazuri, prezintă semne clinice modeste și o evoluție îndelungată – secreția uretrală este puțină, senzațiile

de arsură și de înțepături sau dureri sunt ne semnificative, evoluția cronică poate fi de la debut sau se poate instala în timp. *Forma asimptomatică* – evidențiată la peste 10% cazuri, nu prezintă semne clinice de boală. În consecință, uretrita chlamidiană prezintă manifestări mai puțin evocatoare ca cea gonococică: scurgerea uretrală este modestă sau chiar absentă, iar fenomenele de disurie sunt discrete. Cu toate acestea, uretritele chlamidiene rămân a fi o problemă medico-socială asupra vieții familiale și psihicului pacientului, implicând anumite complicații genitale la bărbați – prostatita, rectita, conjunctivita, sindromul Reiter, epididimita sau chiar sterilitatea.

Infecția cu Ch. trachomatis la femei evoluează în majoritatea cazurilor asimptomatic, primele semne clinice apar, de obicei, la debutul complicațiilor. Manifestările clinice principale cuprind – cistita, cervicita, rectita și formele asimptomatice. *Cistita chlamidiană la femei* se manifestă clinic mai rar, de obicei apare piuria și disuria. *Cervicita mucopurulentă* este cea mai frecventă manifestare clinică a infecției chlamidiene la femei, poartă un caracter banal și mai frecvent prezintă doar o leucoree obișnuită. *Rectita la femei* – apare din ce în ce mai frecvent în infecțiile provocate de chlamidii; fiind primară raporturilor anale sau secundară unui proces inflamator ale organelor genitale; manifestările clinice de obicei sunt modeste sau asimptomatice. *Formele asimptomatice* se întâlnesc la mai mult de jumătate dintre femeile cu *Ch. trachomatis*. Acestea nu prezintă nici o manifestare clinică și numai examenul de laborator poate evidenția prezența agenților patogeni. Aceste forme conduc la apariția complicațiilor la persoanele respective și favorizează transmiterea infecției pe cale sexuală. Este necesară testarea la chlamidii a femeilor care prezintă simptome clinice minore – prurit vulvar, tulburări micționale, sensibilitate exagerată a mucoasei vaginale, leucoree discretă etc. Complicațiile principale ale infecției genitale cu chlamidii la femei includ – bartolinite, endometrite, salpingite, sterilitate tubară etc. Salpingita și sterilitatea tubară, fiind cele mai severe complicații la femei, sunt de origine chlamidiană în 50-60% cazuri.

Diagnosticul de laborator

Examenul frotiurilor, pregătite din secreția uretrală, conjunctivală, din colul uterin și glandele anexe, va pune în evidență numeroase polinucleare neutrofile (cel puțin 5 pe un câmp) și celule epiteliale.

Evidențierea incluziunilor specifice, în celulele epiteliale (uretrale, cervicale, anale sau conjunctivale) raclate cu ajutorul unei chiurete, va fi posibilă în colorația Giemsa.

Cultivarea și izolarea chlamidiilor, se face doar în laboratoare specializate și necesită medii celulare speciale (McCoy, HEp-2 and HeLa).

Imunofluorescență directă, metoda utilizează frotiuri uscate, care prin prelucrare specială ulterioară vor prezenta microscopic în interiorul celulelor incluziuni fluorescente de culoare galben-verzuie.

Testul de polimerizare în lanț PCR (Polymerase Chain Reaction), are o specificitate de 97-99% (depistează o celulă infectată din 100.000 celule normale).

Testul LCR (Ligase Chain Reaction), prezintă o sensibilitate de 96-100%.

Testul ELISA, va evidenția în ser prezența anticorpilor IgM și IgG anti-chlamydii (testele imunoenzimatică nu sunt de recomandat fiindcă frecvent prezintă rezultate fals-pozitive).

Diagnosticul diferențial: se petrece cu gonoreea și cu alte infecții non-gonococice.

Tratamentul: medicația de bază constă din tetraciline, macrolide, fluorochinolone. Infecțiile chlamidiene necomplicate se vor trata conform schemelor p.o.: doxiciclina 100 mg x 2 ori/zi 7-14 zile; azitromicina 1g, doză unică; eritromicina 500 mg x 4 ori/zi 7-14 zile; roxithromicina 150 mg x 2 ori/zi 7 zile; claritromicina 250-500 mg x 2 ori/zi 7 zile; levofloxacină 500 mg/zi 7 zile. Nu au acțiune anti-chlamydii penicilina, streptomina, gentamicina, spectinomina etc. Eficacitatea tratamentului se confirmă prin teste de control, examinări paraclinice, efectuate inițial la 7-10 zile, apoi la 1 și 2 luni de la tratament.

Profilaxia infecției cu chlamidii: bolnavul poate fi expus la repetate reinfectări, deoarece chlamidioza nu induce imunitate postinfecțioasă; fiind mai greu de diagnosticat din cauza formelor asimptomatice și evoluției de durată, combaterea infecțiilor chlamidiene este destul de dificilă, impunându-se măsuri de profilaxie atât de ordin individual, cât și social.

Sindromul Reiter

Definiție: sindromul uretro-oculo-sinovial (sindromul Fiessinger-Leroy-Reiter) asociază un complex de semne clinice patognomonice, numite majore (uretrită, conjunctivită și artrită) și altele minore (leziuni cutaneo-mucoase caracteristice și manifestări viscerale).

Etiopatogenie: printre agenții cauzali ai bolii pe primul loc se situează chlamidiile. Astfel, circa 50-55% cazuri de sindrom Reiter sunt produse

de infecții genitale cu *Ch. trachomatis*, dar pot fi incriminați și mulți alți agenți cauzali – gonococul, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, specii de *Salmonella* sau *Klebsiella* etc. Majoritatea cazurilor apar pe un teren genetic predispus, 70-80% dintre pacienți sunt pozitivi pentru haplotipul HLA-B27, comparativ cu 6-8% la restul populației.

Epidemiologie: sindromul Reiter din punct de vedere epidemiologic prezintă două forme clinice – forma endemică, care se transmite pe cale sexuală (50%) și forma epidemică, care asociază și infecții enterale (20%), întâlnită mai frecvent la homosexuali; chlamidioza pare să fie mai frecventă la bărbați, decât la femei, însă studiile efectuate arată că raportul B/F variază de la 1:1 până la 10:1.

Clinic: sindromul Reiter prezintă manifestări patognomonice (uretrita, conjunctivita și artrita), la care se pot asocia leziuni cutanate, cât și anumite tulburări viscerale, mai frecventă fiind enterita. Aceste manifestări se pot asocia în variate variante, constituind: *tri sindromul* – cel mai tipic (uretrita, conjunctivita și artrita); *by sindromul* – asociază uretrită și artrită sau conjunctivită și artrită; *tetra și penta sindromul*, care este mai rar semnalat.

Manifestările urogenitale sunt cele mai frecvente, uretrita la bărbați și cervicita la femei se întâlnesc în 70-85% cazuri și preced cu 2-3 săptămâni apariția leziunilor oculare și articulare. Uretrita la bărbați se manifestă clinic ca o uretrită non-gonococică, care asociază uneori și manifestări de prostatită cronică. La femei manifestările clinice urogenitale se prezintă sub formă de cervicite, cistite, salpingite. În sindromul Reiter inflamațiile uro-genitale, de obicei, sunt puțin manifeste, asemănătoare infecției cu chlamidii, cu evoluție subacută, latentă, cu o secreție discretă mai evidentă dimineața.

Manifestările articulare se prezintă sub formă de atingeri poliarticulare, monoarticulare și dactilita fusiformă. Articulațiile cele mai afectate sunt: genunchiul (90%); glezna și articulațiile meta-tarso-falangiene. Poli-artrita acută este manifestarea articulară patognomonică, fiind prezentă în 90-100% cazuri, având o evoluție îndelungată și persistentă. Modificările clinice sunt evidente – articulațiile implicate apar tumefiate și dureroase, cu diminuarea funcționalității tranzitorii sau chiar definitive. Puseul de artrită poate dura câteva luni, timp în care apare și atrofia mușchilor periarticulari.

Manifestările oculare se semnalează la 80-95% cazuri, cea mai patognomonică fiind conjunctivita, care apare în timp de 10 zile de la instalarea uretritei. Această conjunctivită nu prezintă semne clinice particulare – există forme exprimate printr-o simplă hiperemie a conjunctivei,

dar și forme mult mai severe, asociind secreția purulentă cu fotofobie și lăcrimare pronunțată. În general, conjunctivita are o evoluție benignă, dar se poate complica cu keratite, irite sau ulcere corneene, glaucom, nevrită optică, care pot produce scăderea acuității vizuale.

Manifestările cutaneo-mucoase pot îmbrăca variate aspecte clinice, printre care:

– *leziuni cutanate psoriaziforme*, apar în 20% cazuri sub formă de mici macule eritematoase, care se pustulizează sau se acoperă de scuame psoriaziforme; uneori acestea formează o hiperkeratoză foarte pronunțată la nivelul plantelor, palmelor și a scalpului; alteori erupția de tip psoriaziform este generalizată; este caracteristică și pustuloză palmo-plantară amicrobiană; în cazul localizării pustulelor microbiene periunghial pot să apară onicoliza și distrofiile unghiale secundare;

– *leziuni cutanate nespecifice*, acestea sunt de tipul urticariei sau eritemului polimorf, se pot asocia cu leziuni ale mucoaselor și alterarea stării generale, asemănătoare celor din sindromul Stevens-Johnson;

– *manifestările mucoaselor* sunt mai rare, au localizare bucală (stomatita, glosita sau cheilita) și genitală (balanita erozivă circinată, vulvovaginită acută erozivă etc.).

Manifestările generale se asociază semnelor patognomonice și includ febra, astenia, inapetența, scăderea în greutate etc.; în formele cronice se pot semnala dereglări ale aparatului cardio-vascular, atingeri hepatice și tulburări ale sistemului nervos, afecțiuni pulmonare și leziuni ale aparatului urinar, precum și alte modificări.

Evoluție: faza activă a sindromului Reiter se rezolvă în 2-6 luni, însă poate dura până la 1 an, timp după care se instalează remisiuni, eventual urmate de recidive.

Pronostic: în sindromul Reiter prognosticul este dependent de atingerea articulară, care poate prezenta chiar și anchiloze; dar este mai sever în cazul dereglărilor cardiace, amiloidozei sau accidentelor terapeutice.

Diagnostic diferențial: se va lua în calcul psoriazisul artropatic, poliartrita reumatoidă, reumatismul poliarticular, artrita gonococică etc.

Tratamentul: se administrează în funcție de stadiul evolutiv și severitatea manifestărilor clinice; în faza acută se recomandă antibiotice în asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene; stadiul cronic se tratează prin administrarea de antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene, antipaludice de sinteză, imunosupresoare (prednison, metotrexat etc); manifestările cutanate și oculare sunt tratate cu dermatocorticoizi și respectiv corticosteroidi oftalmici.

Limfogranulomatoza inghinală benignă (maladia Nicolas Favre)

Definiție: limfogranulomatoza inghinală benignă sau boala Nicolas Favre este o infecție transmisă sexual cauzată de *Chlamydia trachomatis* ce interesează ganglionii inghinali.

Epidemiologie: afecțiunea poartă un caracter endemic în Africa, India și Sud-Estul Asiei, America de Sud și Centrală, în Extremul Orient, doar ocazional apare în Europa și America de Nord; în 1913 Nicolas și Favre au argumentat criteriile epidemiologice, clinice și evolutive ale acestei infecții; boala este mai frecventă la bărbați, raportul B/F fiind de 5/1.

Etiologie: agentul patogen al bolii este *Chlamydia trachomatis*, serotipurile L1-L2-L3, care dispun de un tropism pentru țesuturile limfatice – se afectează căile și ganglionii limfatici.

Clinic: boală apare după o perioadă de incubație de 3-30 zile, evoluează cronic și trece prin mai multe stadii succesive, asemănătoare sifilisului.

Stadiul I (șancrul limfogranulomatos) – se manifestă prin apariția unei leziuni primare la locul de inoculare a agentului cauzal, asemănătoare sifilomului primar.

Stadiul II (adenopatia limfogranulomatoasă) – este caracterizat de adenopatie regională inghinală.

Stadiul III (genito-anorectita) – apariția complicațiilor regionale și a leziunilor la distanță, instalarea anorectitei limfogranulomatoase.

Șancrul limfogranulomatos, este prima manifestare a bolii, apare la locul de inoculare, cel mai frecvent fiind o eroziune sau ulcerăție, rotundă sau ovalară, roz-roșie, cu baza moale, suprafața netedă, cu dimensiuni ce nu depășesc 5-6 mm, simulând un șancru sifilitic pitic. Șancrul este nedureros, tranzitoriu, se vindecă spontan fără sechele în câteva zile. Mult mai rar debutul maladiei este prin apariția unei papule eritematoase. Leziunea primară se asociază deseori cu limfangita tecii dorsale a penisului.

Adenopatia limfogranulomatoasă inghinală este patognomonică și frecventă; evolutiv aceasta trece prin mai multe faze: indurație, ramolire, supurație și cicatrizare. La debut se constată mărirea în volum a 1-2 ganglioni, care ajung până la o nucă, de consistență dură și mobili, cu tegumentul de acoperire normal. Evolutiv se asociază o afectare periganglionară, cu interesarea a mai multor grupe de ganglioni, formând un placard. Ulterior, în decurs de 1-2 săptămâni, placardul devine aderent la țesutul cutanat, iar ganglionii devin fluctuenți și dureroși. Apoi se produce supu-

rația mai multor ganglioni cu eliminarea de exsudat purulent, sanguinolent sau de aspect cazeos – defectul cutanat primește aspectul de „stropitoare”. Adenopatia inghinală în $\frac{2}{3}$ din cazuri este asimetrică și frecvent însoțită de fenomene generale – febră cu frisoane și transpirație, grețuri etc. Vindecarea procesului supurativ se face lent, uneori durând luni sau chiar ani de zile. Cicatricea formată în zona placardului este caracteristică bolii – caloasă și retractilă. Totodată sunt afectați și ganglionii profunzi, formând cu cei inghinali conglomerate pelviene. La femei adenopatia inghinală apare mai rar: de obicei evoluează cu leziuni anorectale sau cu adenopatie la nivelul bazinului mic, fiind greșit diagnosticate sub aspect de anexită sau apendicită.

Genito-anorectita limfogranulomatoasă, reprezintă manifestarea tardivă a bolii, se instalează progresiv după 1-3 ani de la debutul bolii, trecând prin trei faze evolutive. În prima fază apar edeme limfatice ale organelor genitale și ale regiunii anorectale; la femei se instalează edemul cronic al vulvei, la bărbați – al penisului și scrotului; evolutiv se produce organizarea fibroasă a acestui edem, care devine ireversibilă. În a doua fază – edemul, scleroza și stenozele conduc la disfuncția organelor din regiunea ano-genitală, necesitând obligatoriu intervenție chirurgicală. Ultima fază – este cea a complicațiilor locale cu proliferări papilomatoase, ulceratii perianale, abcese perirectale, fistule anale, elefantiazis al organelor genitale și zonei perianale. Sindromul genito-anorectal este mai frecvent la femei.

Manifestările generale – apar în cursul infecției datorită diseminării agentului patogen în sânge sau în lichidul cefalorahidian. Poate apărea febră cu frisoane, artralгии și mialгии (prezente de obicei în al doilea stadiu). Mai rar apar manifestări viscerale (hepatite, pneumonii sau artrite), meningoencefalita și erupții cutanate (tip urticarie, eritem polimorf sau nodos). Alte manifestări clinice semnalate includ: hepatomegalie, splenomegalie, nefropatie, flebită, artrită, leziuni oculare etc.

Diagnostic de laborator: identificarea microorganismului prin examinări bacteriologice, prin teste serologice (PCR, LCR), testul Frei (test intradermal cu antigen specific), testul de imunofluorescență, reacția de fixare a complementului, examenul histologic.

Diagnostic diferențial: sifilisul, șancrul moale, gonoreea, piocociile, boala Crohn, colita ulceroasă, complicațiile hemoroidale, actinomicoza, tuberculoza, tumorile maligne.

Tratament: cele mai eficiente antibiotice cuprind tetraciclinele și macrolidele; pentru utilizare se propun următoarele scheme: doxiciclina 100 mg

x 2 ori/zi, ori eritromicina 500 mg x 4 ori/zi, timp de 14-40 zile, în dependență de faza bolii; minociclina 300 mg/zi – rezultate excelente; asocierea corticoterapiei în doze medii, timp de 20-30 zile – rezultate superioare în formele cronice complicate; intervențiile chirurgicale se aplică la necesitate.

Alte infecții uro-genitale

Unele infecții cu transmitere sexuală sunt provocate de germeni care pot fi rezidenți genitoli și participă la formarea florei obișnuite a căilor urogenitale. În anumite condiții pot să-și activeze virulența, determinând procese inflamatorii cu semne clinice de variată intensitate. Dintre aceste microorganisme fac parte *C. albicans*, micoplasmele (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*), bacilii coliformi, proteus, streptococii, stafilococii, enterococii etc. Germenii menționați sunt considerați saprofiți ai aparatului urogenital la ambele sexe. Incidența acestor infecții urogenitale se estimează la 20-25% din totalul celor nongonococice. Circumstanțele favorizante ce pot induce apariția uretritelor nongonococice de acești germeni sunt: tratamentele îndelungate cu medicamente (antibiotice, imunosupresoare); infecțiile urogenitale specifice (gonoreea, tricomoniaza, chlamidioza etc.); afecțiuni ale aparatului urinar (pielonefrita, litiaza); maladiile metabolice (diabetul); explorări funcționale repetate (cistoscopii, sondaje); infecțiile generale (septicemiile, gripa); unele anomalii congenitale (fimoza congenitală) etc. Manifestările clinice produse de germenii menționați sunt asemănătoare celor din uretritele nongonococice, descrise anterior, fără particularități distincte. Tratamentul este în funcție de agentul cauzal, faza evolutivă și circumstanțele de apariție a bolii.

34. INFECȚIA HIV/SIDA: MANIFESTĂRILE CUTANATE

(conf. univ. V. Gogu, asist. univ. T. Caisîm)

Definiție: SIDA (*Syndrom d'Immuno-Deficience Acquis* – Sindromul Imunodeficienței Dobândite) este o afecțiune a sistemului imun, produsă de HIV (*Human Immunodeficiency Virus* – Virusul Imunodeficienței Umane), având un caracter pandemic de răspândire.

Etiologie: HIV este un virus din familia *Retroviridae* cu dimensiuni de 100-120 nm; virionul HIV este format din ARN și o capsidă compusă din proteine, glicoproteine și lipide; mediile biologice ce contribuie cu certitudine la transmiterea virusului HIV sunt sângele, sperma, secrețiile genitale, lichidul cefalo-rahidian (LCR) și laptele matern; porțile de intrare cele mai frecvente sunt rănilor proaspete, sângerânde, de pe mucoasă (oculară, bucală, vaginală, anală) sau rănilor deschise de pe oricare parte a pielii corpului.

Epidemiologie: contaminarea cu HIV se efectuează prin contact direct (raporturile sexuale neprotejate, transplacentar și prin alăptarea sugarilor) sau indirect (prin instrumente medicale, seringi și ace contaminate); la fel, transfuziile de sânge și produsele preparate din sânge pot prezenta un risc de infectare cu HIV; cercetările ultimilor ani au arătat că se poate exclude transmiterea prin secreție oculară (lacrimi), bucală și prin transpirație.

Evoluție

SIDA evoluează continuu, putând fi doar încetinită sub acțiunea terapiei HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Se caracterizează prin infecții oportuniste, neoplazii, disfuncții neurologice și o mare varietate de alte sindroame cu potențial fatal. Pe lângă manifestările neurologice, respiratorii, digestive, oculare, renale, reumatologice, cardiace, hematologice, etc. – frecvent se întâlnesc și manifestările cutaneo-mucoase.

Clasificarea

Stadialitatea infecției cu HIV făcută de OMS în 1990 și revizuită în 2007:

Stadiile	Manifestările clinice (cu bold manifestări cutaneo-mucoase)
Infecția HIV acută	<ul style="list-style-type: none">• Asimptomatică• Sindromul acut retroviral

Stadiul clinic I	<ul style="list-style-type: none"> • Asimptomatic • Adenopatie generalizată persistentă
Stadiul clinic II	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatita seboreică • Cheilita angulară • Ulcerații recidivante bucale (2 sau mai multe episoade în 6 luni) • Herpes Zoster diseminat • Infecții recidivante ale căilor respiratorii – sinuzită, otită mediană, faringită, bronșită, traheită (2 sau mai multe episoade în 6 luni) • Onicomicoze • Dermatita papuloasă pruriginoasă
Stadiul clinic III	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoplazia păroasă a limbii • Diaree cronică de cauză neprecizată • Candidoza recidivantă a cavității bucale (2 sau mai multe episoade în 6 luni) • Infecții bacteriene severe (pneumonie, empiem, miozită supurativă, infecții articulare sau osoase, meningită, bacteriemie) • Stomatite, gingivite sau periodontite ulcerativ-necrotice acute
Stadiul clinic IV	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoza pulmonară • Tuberculoza extrapulmonară, inclusiv cutanată • Scăderea neexplicită a masei corporale cu mai mult de 10% timp de 6 luni • Sindrom de cașexie indus de infecția HIV • Pneumonie pneumocistică • Pneumonie severă sau confirmată radiologic (2 sau mai multe episoade în 6 luni) • Retinită (cu sau fără colită) dată de citomegalovirus • Herpes simplex persistent mai mult de 1 lună • Encefalopatie • Leucoencefalopatie progresivă multifocală • Sarcomul Kaposi și alte neoplazii maligne HIV-asociate • Toxoplasmoză • Infecții micotice diseminate (candidoză, criptococoză, histoplazmoză, coccidiomicoză) • Criptosporidioză • Meningită criptococică • Infecții diseminate cu Micobacterii atipice

Patogenie

Receptorii specifici de afinitate celulară a virusului HIV sunt CD4, folosiți mai apoi ca poartă de intrare în organism. Multe tipuri de celule au epitopul comun cu aceste proteine, în care CD4 joacă un rol crucial și astfel sunt ținte primare preferate de HIV: limfocitele T helper (CD4+), macrofagele, monocitele, celulele Langerhans, etc. Cele mai vulnerabile sunt limfocitele T CD4+, distrugerea cărora în consecință provoacă imuno-depresia. Odată cu micșorarea cantitativă sub limitele normale a limfocitelor T CD4+, apar diverse manifestări clinice infecțioase și/sau tumorale, inclusiv și cele cutaneo-mucoase. Diversitatea și gravitatea manifestărilor clinice în HIV/SIDA este direct proporțională cu numărul limfocitelor CD4+.

Leziunile cutaneo-mucoase

Leziunile cutaneo-mucoase apar practic în toate stadiile manifeste ale HIV infecției și au un tablou extrem de variat. Unele din aceste manifestări pot constitui semne revelatorii pentru infecția cu HIV, fiind foarte sugestive pentru seropozitivitate: boala Kaposi la persoane sub 60 de ani, angio-matoza bacilară, leucoplazia păroasă a limbii. Altele, sunt boli dermatologice obișnuite, care fiind asociate cu infecția HIV au o evoluție particulară prin frecvență, severitate, aspectul clinic și receptivitate la tratament – dermatita seboreică, molluscum contagiosum, dermatofitiile, zona zoster, herpesul simplex, piodermitile, scabia, etc. Pe lângă amplificarea agresivității diferitor infecții și activarea germenilor oportuniști, dereglările imune pot facilita dezvoltarea diferitor neoplazii și limfoame.

Sindromul acut retroviral

Apare după o perioadă de incubație de 3-12 săptămâni de la contaminare și are aspecte clinice asemănătoare cu mononucleoza infecțioasă. Se caracterizează printr-o polisimptomatică variată – febră (38-39,5°C), transpirații, astenie, slăbiciune generală, artralгии, mialгии, cefalee, fotofobie, dureri faringiene, dureri abdominale, diaree, poliadenopatie, sindrom meningean, tulburări de comportament, crize convulsive, etc. În 60-70% cazuri sunt prezente leziuni cutaneo-mucoase rujeoliforme. Inițial, apare un eritem generalizat, care este urmat de leziuni maculo-papuloase, mai rar, urticariene sau veziculare. Localizarea leziunilor este simetrică cu predilecție pe față, trunchi, părțile proximale ale membrelor, palme și plante. Leziunile cutanate sunt de dimensiuni mici (până la 1 cm), bine delimitate, de formă ovală sau rotundă, fără tendință la contopire. Mai des, leziunile cutanate nu

sunt însoțite de senzații subiective, uneori este prezent un prurit moderat. De asemenea, pot fi înregistrate și leziuni pe mucoase, prezentând eroziuni bucale și ulceratii esofagiene însoțite de odinofagie, ulceratii genitale sau anale. Durata leziunilor cutaneo-mucoase constituie 5-15 zile.

Manifestările cutanate în infecția HIV/SIDA reapar din nou după o perioadă de 3-5 ani de evoluție asimptomatică sau paucisimptomatică după seroconversie (pozitivarea anticorpilor anti-HIV), fiind generate de imunodepresia minoră sau majoră. Astfel, manifestările cutaneo-mucoase în infecția HIV/SIDA sunt tradițional împărțite în:

- infecțioase: virale, fungice, bacteriene, produse de protozoare și artropode;
- neoplazice: boala Kaposi, limfoame, sarcoame;
- nediferențiate: leziuni papulo-scuamoase, vasculare, autoimune, postmedicamentoase.

Manifestările infecțioase

• Manifestările clinice virale:

– herpesul simplex – are o evoluție prelungită, adesea mai mult de o lună și cu recidive frecvente; leziunile cutanate sunt deseori hemoragice sau necrotice; este caracteristică diseminarea leziunilor cutanate cu afectarea sistemică și, uneori, au un prognostic nefavorabil; bolnavii sunt rebeli la tratament cu aciclovir, necesitând alte preparate antiherpetice;

– zona zoster – se întâlnește frecvent; evoluția maladiei este prelungită cu diseminarea procesului cutanat pe mai multe dermatoame și cu afectări sistemice grave; leziunile cutanate deseori sunt însoțite de exulceratii și necroză, care regresează greu și lasă sechele; recidivele sunt frecvente;

– leucoplazia păroasă a limbii – este determinată de virusul Epstein-Barr și apare exclusiv la persoane imunodeprimite; este un semn revelator precoce al infecției HIV și se întâlnește aproximativ la 25% din cei infectați; se manifestă sub formă de plăci leucoplazice albe, reliefate, striate, cu suprafața verucoasă, situate de-a lungul părților laterale ale limbii; senzațiile subiective sunt absente, cu excepția incomodităților posibile la actul de deglutiție; nu prezintă risc de malignizare și regresează sub acțiunea tratamentului antiretroviral;

– molluscum contagios – la imunocompromiși se deosebește prin prezența papulelor omblicate multiple, mai mari de 1 cm în diametru, care pot forma conglomerate destul de monstruoase; localizarea de predilecție este fața, gâtul și pliurile; suprainfectarea cu stafilococul auriu este

frecventă; nu răspunde la tratament tradițional (chiuretare, crioterapie), rezultate promițătoare fiind obținute la aplicarea topică de imiquimod sau cidofovir; sub acțiunea terapiei HAART este posibilă ameliorarea sau regresivitatea spontană;

– manifestările clinice produse de HPV (Human PapillomaVirus) – sunt frecvent întâlnite în populație, se caracterizează printr-o prevalență înaltă la HIV infectați, având aspecte clinice și evolutive deosebite – sunt extinse, de dimensiuni mai mari, frecvent recidivante, cu un potențial major de malignizare, rebele la tratament;

– manifestări produse de Citomegalovirus (CMV) – sunt relativ rare, necâtând faptului că viremia cauzată de CMV la pacienții HIV infectați se întâlnește cel mai frecvent; leziunile sunt prezentate de ulceratii dureroase orale și perineale, papule verucoide, vezicule, plăci indurate hiperpigmentate, etc; se consideră că apariția leziunilor, în special celor ulcerose, definește un prognostic nefavorabil, cu mortalitate până la 85% în 6 luni; se tratează cu ganciclovir, foscarnet sau cidofovir introduse intravenos.

• *Manifestările clinice fungice:*

– candidozele cutaneo-mucoase – sunt unele dintre cele mai frecvente manifestări în HIV/SIDA; severitatea și extinderea lor depinde de numărul limfocitelor CD4+ și respectiv de gradul imunodepresiei; astfel, candidoza vaginală cu evoluție cronică apare precoce, când numărul de limfocite CD4+ este mai mult de 500 celule/mm³; candidoza orofaringiană, și mai ales cea esofagiană, apare pe fundalul unei imunosupresii mai pronunțate; cu mult mai rar se întâlnesc formele diseminate de candidoză; particularitățile clinice ale tuturor formelor de candidoză în infecția HIV/SIDA sunt – evoluția cronică îndelungată, recidive frecvente și rezistență la tratament;

– criptococoza – este o micoză profundă, produsă de un fung ubicuar *Cryptococcus neoformans*, care pe lângă afectarea preponderentă a plămânilor și sistemului nervos central, poate afecta și pielea în 10-15% cazuri; leziunile cutanate – papule ombilicate, cu localizare predilectă pe față, mult asemănătoare cu cele din molluscum contagiosum, mai pot apărea leziuni papulo-pustuloase, acneiforme, nodulare de tip gomos, etc.; leziunile profunde evoluează spre ulcere de dimensiuni mari cu marginile crateriforme, fundul fiind acoperit de granulații; la regresivitatea ulcerelor rămân cicatrici retractate de formă neregulată, mult asemănătoare cu cele din tuberculoza cutanată;

– alte micoze profunde ca histoplasmoza, sporotricoză, coccidioidomicoza cu evoluție evocatoare – astfel, histoplasmoza produsă de *Histo-*

plasma capsulatum se caracterizează prin leziuni ale mucoaselor sub formă de noduli, vegetații sau ulceratii dureroase la nivelul oro-faringelui, palatului moale și epiglotei;

– dermatofitiile pot fi prezente în forme neobișnuite, extinse și trenante – tinea corporis diseminată, tinea pedis, tinea unguium, în care sunt implicați, de obicei, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* și *Epidermophyton floccosum*;

– infecțiile determinate de genul *Malassezia* (*Pityrosporum*) – la pacienții infectați cu HIV se caracterizează printr-o incidență mai crescută a dermatitei seboreice, pitiriazisului versicolor și foliculitelor/perifoliculitelor pitirosporozice; leziunile cutanate sunt mai extinse și au o evoluție mai îndelungată, fiind rebele la tratamentul tradițional; uneori manifestările clinice capătă o evoluție neobișnuită; de exemplu, dermatita seboreică, fiind profuză cu extindere pe trunchi și pliuri, realizează semnele de intertrigo, sau, cu localizări pe față, poate prezenta un aspect papulos sau chiar pseudolupic.

• *Angiomatoza bacilară*: este o rickettsioză oportunistă rară, produsă de *Bartonella henselae* sau *Bartonella quintana*; manifestările cutanate sunt mult asemănătoare celor din maladia Kaposi sau din granulomul telangiectazic și reprezintă niște papule de culoare roșie aprinsă sau violacee, având un aspect angiomatos cu dimensiuni până la 2 cm; mai rar, se formează nodozități subcutanate profunde, care pot exulcera; pot fi solitare sau multiple (uneori sute sau mii), cu localizare variată, atât cutanate, cât și pe mucoase; răspunde bine la tratamentul cu eritromicină sau doxiciclină timp de 8-12 săptămâni; în primele 48 ore de la inițierea antibioticoterapiei poate derula reacția de acutizare Jarisch-Herxheimer.

• *Infecții cutanate cu micobacterii*: *Mycobacterium tuberculosis*, pe lângă manifestările viscerale frecvente, poate produce leziuni cutanate, întâlnite mai rar; printre formele clinice de tuberculoză cutanată în HIV/SIDA sunt mai des întâlnite – formele multibacilare (scrofuloderma, ulcerul tuberculos orificial, tuberculoza miliară acută) și tuberculidele; la fel, sunt frecvent implicate micobacteriile oportuniste, atipice – *M. avium intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. marinum*.

• *Sifilisul*: la bolnavii cu SIDA are o evoluție atipică și mai agresivă; sunt prezente sifiloame ulceroase gigante, multiple și trenante; destul de precoce pot apărea manifestări oculare și de neurosifilis; testele serologice de triaj preliminar sau *screening* uneori pot fi negative, fapt ce induce, indicarea examenului histologic, imuno-fluorescent sau PCR a biopatului

dintr-o leziune clinic suspectă, precum și microscopia directă în câmp întunecat a exsudatului din leziunile sifilitice recente pentru depistarea spirochetelor; sifilisul la pacienții HIV-pozitivi este mai rezistent la tratament, motiv pentru care se urmărește prin teste netreponemice cantitative și examen LCR repetat; tratamentul se face cu procain penicilină i/m plus probenecid oral, conform schemei de prevenire a neurosifilisului.

- *Infecțiile cutanate piococice*: la pacienții cu SIDA sunt variate și multiple; cel mai frecvent se întâlnesc foliculitele acneiforme și ectimele; la fel revelatorii pentru HIV-infecție sunt piodermitele cronice vegetante și, îndeosebi, pioderma șancriformă.

- *Maladiile parazitare*:

- scabia – la persoanele infectate cu HIV are o evoluție mai gravă și poate realiza un tablou clinic de scabie norvegiană;

- *Demodex folliculorum* – un acarian care colonizează foliculul pilo-sebaceu, poate exacerba leziunile acneiforme sau rozaceiforme întâlnite la pacienții cu HIV/SIDA.

- *Infecții produse de protozoare*:

- în pneumocistoza extrapulmonară – manifestările cutanate au aspect necrotic și se caracterizează prin atingerea predilectă a conductul auditiv și urechii medii;

- toxoplasmoza – în HIV/SIDA, pe lângă semnele clinice de bază (hepatosplenomegalie, scădere ponderală, etc.), se caracterizează prin manifestări cutanate, prezentate de leziuni eritemato-papuloase diseminate pe față și trunchi.

Manifestări neoplazice

- *Sarcomul Kaposi*: este o tumoare cauzată de herpesvirusul uman 8 (HHV8); forma epidemică (HIV-asociată) se caracterizează prin evoluție agresivă, vârsta tânără a pacienților, leziuni multiple și diseminate, afectare frecventă a mucoaselor, limfadenopatie și implicare rapidă în proces a organelor interne.

- *Limfoamele*: la bolnavii cu SIDA, în majoritatea cazurilor, sunt cu limfocite B, dar au fost descrise și limfoame periferice non-epidermotrope cu limfocite T.

- *Carcinoamele spinocelulare*: apar mai frecvent la homosexuali, cu localizare predilectă în regiunea ano-genitală; deseori sunt precedate de condiloame acuminat, care au un grad sporit de malignizare.

Manifestări neclasificabile

- *Psoriazisul vulgar*: cu o evoluție mai severă și tendință spre eritrodermizare.
- *Eritrodermia*: ca consecința a diferitor forme de eczeme, dermatitelor fotosensibile sau a unui psoriazis vulgar.
- *Foliculita cu eozinofile*: caracterizată prin plăci urticariene, papule foliculare și pustule sterile, localizate pe față, trunchi și extremități și însoțite de prurit intens; leziunile cutanate sunt asociate cu leucocitoză cu eozinofilie în sângele periferic.
- *Erupția papuloasă a bolnavilor cu SIDA*: este prezentată de papule mici (2-5 mm), de culoare roz-roșie, asimptomatice, cu localizare pe cap, gât și trunchi, care au tendință la regresie spontană.
- *Diverse boli vasculare*: prezentate de erupții purpurice, echimotice și hemoragii de cauză trombocitopenică, vasculită leucocitoclastică, granulomatoza limfomatoidă, pseudotromboflebită hiperalgică, telangiectazii toracice liniare, etc.
- *Xerodermia și ihtioza dobândită*.
- *Anomalii ale părului*: alopecie difuză sau în plăci, hipertricoză generalizată, etc.
- *Anomalii unghiale*: modificări de culoare, distrofie unghială, paronichie.
- *Fenomene autoimune*: vitiligo, sindromul Sjogren, etc.
- *Reacții postmedicamentoase*: sindrom Stevens-Johnson, necroliza toxică epidermică, erupții exantematice, etc.
- *Alte manifestări cutanate*: porfirie cutanată tardivă, granulomul inelar, rozaceea, etc.

Diagnosticul etiologic

– Metode directe sunt dificile și se bazează pe izolarea HIV pe cultură de limfocite, detectarea acizilor nucleici virali (PCR), urmărirea dinamicii retrovirale prin evaluarea mărimii încărcăturii virale.

– Metode indirecte se bazează pe evidențierea anticorpilor la individul infectat – testul de imunofluorescență, tehnicile imunoenzimatic (ELISA), imunotransferul (metoda Western-Blot).

– Alte date de laborator, cum ar fi modificările hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie), scăderea limfocitelor T4, cu inversarea raportului T4/T8 sub 1.3 -1 (normal acest raport trebuie să fie 2/1), creșterea serică a γ -globulinelor produse de limfocitele B, creșterea VSH-ului,

prezența de complexe imune circulante, diminuarea sau absența hipersensibilității cutanate tardive, hiperreactivitate la paleo- și neoantigene, reacțiile serologice pentru virusurile hepatitei, *T. pallidum*, toxoplasmoză, citomegalovirus, virus Epstein-Barr.

În mod practic, dacă o persoană prezintă un rezultat pozitiv prin tehnica imuno-enzimatică (ELISA), atunci această reacția se repetă și dacă rezultatul se menține același, atunci se face confirmarea cu metodele Western-Blot și imunofluorescență. În caz când toate cele trei metode dau un rezultat pozitiv, atunci se consideră că persoana respectivă este infectată cu HIV.

Tratament

Actualmente în tratamentul HIV/SIDA se indică terapia HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), care stopează replicarea virală. Astfel, tratamentul antiretroviral se bazează pe folosirea asociată de medicamente cu acțiune de inhibare a revers-transcriptazei și a proteazei virale.

- Inhibitorii revers-transcriptazei:
 - inhibitorii nucleotidici ai revers-transcriptazei – zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina și lamivudina – preparatul cel mai folosit este zidovudina în tablete de 100 și 250 mg;
 - inhibitorii non-nucleotidici ai revers-transcriptazei – delavirdina, nevirapina, lovirida – deși au o bună activitate antiretrovirală, utilizarea lor în monoterapie se însoțește în 2-4 săptămâni de apariția rezistenței.
- Inhibitorii proteazei: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir – aceștia sunt activi atât în celulele recent infectate, cât și în cele aflate în stare de latență.
- Inhibitori de fuziune: maraviroc și enfuvirtida – sunt folosite în terapia combinată, acționând negativ asupra cuplării, fuziunii și penetrării virionilor HIV în celulele țintă.

Manifestările cutanate sunt tratate conform protocoalelor clinice corespunzătoare pentru fiecare patologie.

BIBLIOGRAFIE

1. Manual de Dermatologie pentru studenți. Editura Carol Davila. București, 2018.
2. Bețiu M., Mușet Gh., Fiodorova N.: Dermatovenerologia în teste. Дерматовенерология в тестах. Ed. a II-a. Tipografia Ericon. Chișinău, 2007.
3. Branișteanu D.E. Dermatologia la interfața cu alte specialități. Volumul I. Editura „Gr.T.Popa”, U.M.F. Iași, 2014.
4. Bucur Gh.: Boli dermatovenerice: enciclopedie. Ed. a II-a. Editura Medicală Națională. București, 2002.
5. Bucur Gh., Giurcăneanu C.: Boli transmise pe cale sexuală. Ed. Celsius. București, 2000.
6. Colțoiu Al.: Dermato-venerologie în imagini. Ed. Medicală. București, 1999.
7. Colțoiu Al. (sub redacția): Dermatovenerologie: manual. București, 1993.
8. Diaconu J.D., Coman O.A., Benea V.: Tratat de terapeutică dermatovenerologică. Ed. Viața Medicală Românească. București, 2002.
9. Dumitrescu A.: Dermatologie. Ed. Națională. București, 1997.
10. Dumitrescu A.: Dermatovenerologie practică: în ajutorul medicului de medicină generală. Ed. Medicală. București, 1989.
11. Forsea D. și colab.: Compendiu de dermatovenerologie. Ed Tehnică. București, 1998.
12. Gheucă-Solovăstru L.: Dermatologie clinică și venerologie. Editura Junimea. Iași, 2003.
13. Bețiu M., Fiodorova N., Jelamschi N., Bodrug D.: Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor cu transmitere sexuală. Editura Pontos. Chișinău, 2006.
14. Maier N. și colab.: Patologie cutanată, Vol. I-II-III. Ed. Casa Cărții de Știință. Cluj, 1999.
15. Oanța Al.: Curs de dermatologie. Brașov, 2007.
16. Pătrașcu V. Boli dermatologice și infecții sexual transmisibile, set 2 volume. Editura SITECH, Craiova, 2018.
17. Petrescu Z.: Dermatology and Sexually Transmitted Diseases. Ed. Junimea. Iasi, 2003.
18. Skripkin I. C.: Dermatologie și venerologie. Chișinău, 1997.
19. Stoicescu I.: Noțiuni de dermatovenerologie pentru stomatologi. Ed. a

II-a. Ed. Sitech. Craiova, 2002.

20. Țolea I.: Dermatovenerologie clinică. Ed. Scrisul Românesc. Craiova, 2000.
21. Bologna J.L., Julie Schaffer, Lorenzo Cerroni. Dermatology: 2-volume set, Fourth Edition. Elsevier, 2018.
22. Fitzpatrick`s dermatology in general medicine.: Vol. I-II. New-York, 2003.
23. Graham-Brown R.: Mosby`s colour atlas and text of dermatology. London, 1998.
24. Phair J.P., Murphy R.L.: Contemporary diagnosis and management of HIV/AIDS infections. Handbooks in Healthcare Co., 1997.
25. Pierard G., Caumes E. et.al.: Dermatologie tropicale. L`Universite de Bruxelles, 1993.
26. Rona M. MacKie.: Clinical dermatology. Fourth edition. Oxford university press, 1999.
27. William D. James.: Andrew`s diseases of the skin. Philadelphia, 2006.
28. Бещиу М.И, Мушет Г.В, Фёдорова Н.М. Дерматовенерология в тестах. Chişinău, 2005.
29. Владимиров В. В., Зудин Б. И. Атлас «Кожные и венерические болезни», М., 1982.
30. Иванов О. (под ред.): Кожные и венерические болезни: учебник. Шико. М., 2006.
31. Скрипкина Ю. К. (под ред.): Кожные и венерические болезни. Рук. для врачей: в 2-х т. М., 1999.
32. Машкиллейсон А. Л. и др.: Кожные и венерические болезни. М., 1986.
33. Мордовцев В. Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И.: Псориаз. Кишинев. Штиинца, 1991.
34. Мордовцев В. Н., Суворова К. Н.: Наследственные заболевания кожи. Алма-аты, 1995.
35. Скрипкин Ю. К.: Кожные и венерические болезни. М., 1995.

