



**UNIVERSITATEA "TRANSILVANIA" BRAȘOV**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**CURS DE DERMATOLOGIE**  
**PENTRU STUDENȚI**

**Prof. univ. dr. Alexandru Oanță**

**BRAȘOV**  
**2007**



UNIVERSITATEA "TRANSILVANIA" BRAȘOV  
FACULTATEA DE MEDICINĂ

# CURS DE DERMATOLOGIE

## PENTRU STUDENȚI

**Autor:**

**Prof. univ. dr. Alexandru Oanță**

**Coautori:**

Preparator universitar **Marius Irimie**

Preparator universitar **Mădălina Pereș**

**BRAȘOV**

**2007**

## **Cuvânt înainte**

Cursul de Dermatologie se adresează studenților de medicină generală și stomatologie, precum și specialiștilor generaliști.

Am încercat să concentrăm și să prezentăm în același timp cât mai precis aspectele clinice, etiopatogenice, histopatologice, terapeutice în lumina celor mai recente noutăți în materie referitoare în special la afecțiunile cuprinse în programa analitică a studenților anului VI de medicină generală.

Autorii

Tehnoredactare computerizată: Marius Irimie

# 1. ANATOMIA ȘI HISTOLOGIA PIELII

## 1.1. Embriologie

Tegumentul ia naștere din cele două componente embrionare:

- *foița ectodermică* din care se dezvoltă epidermul și anexele;
- *foița mezodermică* precursora a dermului.

Epidermul se dezvoltă din luna a 2-a de viață intrauterină, structura sa devenind completă în lunile 7 și 8 ale sarcinii. Melanocitele iau naștere din melanoblaștii crestei neurale, migrează în derm și apoi ajung în epiderm după 11-12 săptămâni. Ajunse în epiderm dobândesc proprietăți melanogene cu dezvoltarea unui aparat enzimatic specific în jurul lunii 5.

În derm sunt prezente la început celule mezenchimale nediferențiate, structurate pe de o parte în sistemul fibrilar, iar pe de altă parte în elemente celulare, în ordinea apariției fiind histiociti și fibrociti iar ulterior mastocitele.

Anexele pielii se dezvoltă între lunile 3 și 5, aparatul pilo-sebaceu fiind reprezentat la început de germenele folicular care conține un strat germinativ, ulterior apărând papila foliculară și bulbul, iar în final firul de păr care devine aparent în luna 5.

Glandele sudoripare și sebacee apar cu începere din luna 4, primele dintr-un mugure epidermic care se înfundă în derm, celelalte din porțiunea laterală a mugurelui folicular.

## 1.2. Anatomia pielii

Pielea este un înveliș membranos conjunctivo-vascular care acoperă corpul în întregime și care se continuă cu semimucoasele și mucoasele cavităților naturale.

Grosimea pielii variază în funcție de regiunea cutanată: 4 mm la palme și plante, și între 0,2-0,5 mm la pleoape, prepuț și gland. De asemenea grosimea pielii variază cu sexul și vârsta, fiind mai subțire la femei, copii și bătrâni. Pielea este foarte elastică având o rezistență mare, o fâșie de 2-3 mm lățime suportând o greutate de 2 kg. Culoarea pielii este în funcție de bogăția în pigment melanic și de vascularizație, variind după regiune și vârstă.

Suprafața pielii, evaluată la aproximativ 1,5-2 m<sup>2</sup>, este catifelată, onctuoasă și umedă. Suprafața este brăzdată de depresiuni, unele aparente denumite pliuri sau cute, altele minuscule denumite depresiuni infundibuliforme.

Pliurile pot fi grosolane (ex: pliul submamar, interfesier, inghinogenital), mai discrete (ex: fața de flexie a articulațiilor) și șanțuri fine și scurte, cele mai numeroase, prezente pe toată suprafața corpului și vizibile cu ochiul liber. Aceste șanțuri prin intersectare delimitează suprafețe romboidale, constituind cadrulajul normal al pielii. Pe suprafața palmară și plantară se pot observa o serie de șanțuri curbe, juxtapuse, care delimitează mici proeminențe regulate denumite creste papilare.

Depresiunile infundibulare, cunoscute popular sub numele de pori, corespund orificiilor glandelor sudoripare ( greu distinse cu ochiul liber) și foliculilor pilo-sebacei (mult mai aparente).

Suprafața pielii (cu excepția palmelor și plantelor) este acoperită de peri, unii voluminoși, iar alții foarte fini, abia vizibili.

### 1.3. Histologia pielii

Structura pielii este complexă. Ea este compusă din patru regiuni suprapuse care dinspre suprafață spre profunzime sunt următoarele: epidermul, joncțiunea dermo-epidermică, dermul și hipodermul. Epidermul este situat la suprafață fiind un epiteliu nevascularizat. Joncțiunea dermo-epidermică, după cum indică și numele, separă epidermul de derm. Urmează dermul care se continuă în profunzime cu hipodermul între cele două neexistând o limită netă. Anexele pielii care sunt de origine epidermică sunt localizate în derm și hipoderm.

#### 1.3.1. Epidermul

Epidermul este un epiteliu pavimentos stratificat și ortokeratozic, constituit din patru tipuri celulare. Keratinocitele reprezintă 80% din totalul celulelor epidermului. Restul de 20% de celule sunt dispersate printre keratinocite fiind formate din melanocite, celule Langerhans și celule Merkel greu de observat în preparatele histologice standard.

La colorația cu hematoxilină-eozină epidermul apare ca o bandă sinuoasă, neregulată, având la suprafață o serie de șanțuri (care corespund depresiunilor văzute cu ochiul liber), iar la partea profundă prelungiri denumite creste interpapilare care pătrund în derm delimitând formațiuni conice denumite papile dermice.

#### 1. Keratinocitul

Keratinocitele, principalele celule ale epidermului, sunt de origine ectodermică, fiind dispuse în straturi, fiecare strat fiind constituit din celule diferite ca formă și structură:

- *Stratul bazal*, denumit și stratul germinativ (pentru că dă naștere celulelor stratului supraiacent), este cel mai profund. El este format dintr-un singur rând de celule de formă cilindrică dispuse unele lângă altele ca ulucile unui gard (dispoziție în palisadă). Celulele sunt situate perpendicular pe membrana bazală de care sunt fixate prin dințaturile lui Henle. Nucleul celulelor bazale este situat apical, iar mitozele sunt rare. Printre keratinocitele bazale se găsesc intercalate melanocite care apar ca celule clare.

- *Stratul mucos* al lui Malpighi este format din 6-20 rânduri de celule poligonale, voluminoase, având nucleul rotund sau ovalar, cu 1-2 nucleoli. Celulele malpighiene au un aspect mai plat și o dispoziție orizontală spre partea superioară, fiind unite prin tonofilamente sau punți intercelulare care prezintă o umflătură centrală (nodulul Bizzorero); alte tonofilamente pleacă de la o celulă, trec prin interiorul celulei vecine sau o ocolesc, mergând până la a treia celulă. Aspectul fibrilar face ca stratul malpighian să poarte și numele de strat filamentos. Între celulele malpighiene există un spațiu lacunar plin cu limfă ce conține substanțe nutritive.

- *Stratul granulos* (Langhans) este situat deasupra stratului malpighian. Acest strat este format din 3-4 rânduri de celule cu aspect romboidal având axul mare orizontal. Aceste celule nu prezintă punți intercelulare dar prezintă un aparat fibrilar, tonofilamentele fiind dispuse mai ales la periferia celulei. Nucleul este mai mic iar protoplasma este plină cu granulații de keratohialină vizibile prin colorațiile uzuale. În cursul keratinizării aceste

granulații de keratohialină produc substanța interfibrilară (matricea) care sudează tonofilamentele.

• *Stratul lucidum* este situat deasupra stratului granulos. Acesta este un strat clar și refringent (evidențiat prin diverse tehnici de fixare cu bicromați alcalini) format din celule cu nucleu picnotic sau anucleate. Stratul lucid, denumit și strat barieră sau zona barieră, este mai evident la palme și plante.

Stratul lucidum și granulos formează împreună stratul precornos.

• *Stratul cornos* este constituit din celule plate, anucleate, care se intrică unele în altele formând lamele care se suprapun. Partea cu totul superficială a stratului cornos, formată din elemente izolate care se desprind la cel mai mic traumatism, poartă numele de stratul disjunct.

Timpul necesar de reînnoire a epidermului, evaluat după administrarea de glicină marcată cu C<sub>14</sub>, este de 26-28 de zile.

### **Microscopia electronică a keratinocitului**

Keratinocitul reprezintă celula de bază a epidermului. El prezintă la fel ca și celelalte celule somatice organite citoplasmatică: aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic neted și rugos, mitocondriile, lizozomii și ribozomii.

Microscopia electronică evidențiază markerii ultrastructurali citoplasmatici și membranari caracteristici keratinocitelor din piele: melanozomii IV, tonofilamentele, desmozomii, hemidesmozomii și, mai ales în stratul granulos, granulele de keratohialină și keratinozomii, iar în stratul cornos învelișul cornos.

*Melanozomii* de stadiul IV sunt fagocitați în număr mare de keratinocitele bazale, dar treptat dispar în citoplasma keratinocitelor suprabazale.

*Tonofilamentele* sunt filamente intermediare cu diametrul de 10 nm dispuse în mănunchiuri. Ele sunt slab reprezentate în stratul bazal și mult mai dense în stratul spinos și granulos, dispărând în stratul cornos. Filamentele intermediare alcătuiesc alături de microfilamente și microtubuli citoscheletul celulelor.

*Desmozomii* realizează legătura keratinocitelor între ele. Ei sunt puțin numeroși la nivelul stratului bazal dar foarte numeroși la nivelul stratului spinos.

Desmozomul se prezintă ca o structură simetrică constituită din două porțiuni intracelulare dense denumite *plăci desmozomale* sau *plăci citoplasmatică*, și o porțiune intercelulară clară, mediană, numită *core* sau *desmoglee*. Plăcile desmozomale au o structură trilamelară măsurând 10-40 nm în grosime. Ele sunt separate de foița internă a membranei citoplasmatică printr-o regiune clară. Pe versantul citoplasmatic există o altă zonă clară lipită de placa desmozomală densă numită *zona satelită* pe care se leagă filamentele intermediare. Spațiul intercelular sau core măsoară 25-35 nm. Ansamblul structurii desmozomale are forma unui disc, măsurând în medie 300 nm lungime și 70-80 nm grosime.

*Macula adherens* reprezintă alt sistem de joncțiune diferit de desmozomi. Descrisă inițial în enterocite, se prezintă ca o îngroșare neregulată a membranei citoplasmatică pe care se fixează grămezi de microfilamente. Aceasta este greu de evidențiat în microscopia electronică standard, dar poate fi evidențiată prin tehnici de imunohistochimie.

*Grăunții de keratohialină și keratinozomii* sunt caracteristici și specifici keratinocitelor stratului granulos al epidermului dispărând în stratul cornos.

*Învelișul cornos* este caracteristic corneocitelor. Acesta apare când nucleul keratinocitelor și toate organitele citoplasmatică dispar, apărând sub forma unei îngroșări de 15-20 nm a feței interne a membranei citoplasmatică. În final citoplasma corneocitelor devine floconoasă în timp ce cimentul intercelular și corneodesmozomii dispar sfârșind prin descuamarea celor mai superficiale corneocite.

### **Imunohistochimia keratinocitului**

În prezent moleculele componente structurilor caracteristice keratinocitelor cutanate sunt din ce în ce mai bine cunoscute.

**Moleculele tonofilamentelor**, care sunt filamente intermediare, sunt ca în toate epiteliile citokeratine asociate aproape întotdeauna în perechi. Astfel în stratul bazal se găsesc perechile K<sub>5</sub>-K<sub>14</sub> și K<sub>5</sub>-K<sub>15</sub>, în stratul spinos pe lângă perechea K<sub>5</sub>-K<sub>14</sub> se adaugă în mod egal perechile K<sub>1</sub>-K<sub>10</sub> și K<sub>2</sub>-K<sub>11</sub>, iar în stratul granulos K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>10</sub> și K<sub>11</sub> sunt majoritare, K<sub>5</sub> și K<sub>14</sub> practic dispărând. Perechile K<sub>1</sub>-K<sub>10</sub> și K<sub>2</sub>-K<sub>11</sub> apar ca markeri ai diferențierii keratinocitului în epiderm.

În zonele de presiune apar K<sub>5</sub>, K<sub>6</sub>, K<sub>14</sub> și K<sub>16</sub>. K<sub>6</sub> și K<sub>16</sub> sunt considerate ca markeri keratinocitari ai proliferării epidermului.

În glandele sudoripare ecrine în porțiunea excretorie sunt prezente K<sub>19</sub>, K<sub>7</sub> și K<sub>8</sub> și mai puțin K<sub>18</sub>. De altfel ansamblul K<sub>7-8-18-19</sub> este cel găsit clasic în structurile glandulare. La nivelul canalului excretor sudoral sunt prezente citokeratine în funcție de stratul celular. Astfel K<sub>1</sub>, K<sub>10</sub>, K<sub>11</sub> sunt prezente în celulele luminale ale porțiunii intradermice a canalului excretor, celulele bazale prezintă K<sub>5</sub>, iar celulele periluminale prezintă K<sub>1</sub>, K<sub>10</sub> și K<sub>11</sub>.

În glandele sudoripare apocrine sunt prezente K<sub>7-8-18-19</sub> dar și K<sub>5</sub> și în măsură mai mică K<sub>13</sub> și K<sub>17</sub> și chiar K<sub>4</sub>.

În glandele sebacee canalul excretor prezintă K<sub>1-5-10-11</sub> identice cu cele ale infundibulului pilar (K<sub>1-5-10-11</sub>), iar porțiunea secretorie prezintă citokeratinele tecii foliculare externe (K<sub>5-6-14-15-16-17</sub>) și în plus K<sub>4</sub>. Expresia citokeratinelor variază cu maturarea sebocitelor.

Foliculul pilo-sebaceu prezintă la nivelul celulelor tecii foliculare externe citokeratinele epidermice 5, 6, 14 și mai puțin K<sub>15</sub> și K<sub>16</sub>. La nivelul infundibulului profilul citokeratinelor este comparativ cu cel al epidermului interfolicular K<sub>1-5-10-11</sub> care este același cu al canalului excreto-sebaceu. În porțiunea inferioară peribulbară a tecii foliculare interne sunt prezente K<sub>8,18,19</sub>. La nivelul tijei pilare sunt evidențiate citokeratinele tricocitice Ha<sub>1-4</sub> și Hb<sub>1-4</sub> precum și citokeratinele epiteliale K<sub>5, 7, 14</sub>.

Tableta unghială conține citocheratinele tricocitice Ha și Hb la fel ca și Hax și Hbx, dar și citokeratinele epiteliale (K<sub>5,6,14,16,17</sub>). La nivelul matricei sunt prezente citokeratinele epiteliale (K<sub>14</sub> și K<sub>19</sub>) și toate citokeratinele tricocitice (dure) (KHa și KHb).

**Moleculele desmozomului** sunt repartizate în molecule ale plăcii desmozomale și ale desmogleei (coreei).

•Placa desmozomală prezintă cel puțin șapte constituenți. Compoziția plăcii desmozomale diferă după cum desmozomii provin dintr-un epiteliu stratificat sau nu. Proteinele desmozomale ale plăcii sunt proteine neglicozilate. Principalele molecule ale

plăcii sunt *desmoplakinele* DP<sub>1</sub> și DP<sub>2</sub>, *plakoglobulina*, *envoplakina*, *periplakina* și *plakofilinele* PP<sub>1</sub> și PP<sub>2</sub>. În desmozomi plakoglobulina este legată de filamentele intermediare și de desmogleina 1 (DG<sub>1</sub>).

- Moleculele transmembranare ale desmogleei, porțiunea intercelulară a desmozomului, sunt glicoproteine repartizate în două familii aparținând superfamiliei caderinelor: *desmocolinele* (DC<sub>2</sub>, DC<sub>3</sub>, DC<sub>4</sub>, DC<sub>5</sub>) și *desmogleinele* (DG<sub>1</sub>, DG<sub>2</sub>, DG<sub>3</sub>). DG<sub>1</sub> reprezintă antigenul pemfigusului superficial cu GM de 160 kDa, iar DG<sub>3</sub> este antigenul pemfigusului vulgar cu GM de 130 kDa.

DP I, DP II și plakoglobulina sunt prezente pe toată suprafața epidermului cu excepția stratului superficial. DG<sub>2</sub> și DC<sub>2</sub> sunt prezente doar în stratul bazal. DG<sub>3</sub> și DC<sub>3</sub> sunt prezente în keratinocitele bazale și imediat suprabazale ale epidermului, ele dispar apoi progresiv apărând treptat DG<sub>1</sub> și DC<sub>1</sub> a căror expresie este maximă la nivelul stratului granulos al epidermului.

- A fost evidențiat un al treilea tip de moleculă – *corneodesmozina*, situată în citoplasma celulelor din partea superioară a stratului spinos, apoi la nivelul stratului granulos persistând în corneodesmozomi.

**Moleculele maculei adherens** sunt diferite de moleculele desmozomilor. Ca și în cazul desmozomilor se disting molecule de aderare transmembranare și molecule de placă care leagă moleculele de aderare de microfilamentele de actină.

**Molecula grăunților de keratohialină** din stratul granulos este *profilagrina*. În stratul cornos profilagrina se transformă în *filagrină* pentru a forma matricea citoplasmatică a corneocitelor.

**Moleculele keratinozomilor** sunt de două tipuri:

- *banda clară* conținând lipide polare care sunt fosfolipide, colesterol și glucosilceramide care se vor transforma în ceramide, colesterol, sulfat de colesterol și acizi grași liberi.
- *benzi proteice întunecate* posibil precursori ale corneodesmozinei, enzimelor implicate în metabolismul lipidelor, proteazelor și antiproteazelor.

**Moleculele învelișului cornos** al corneocitelor sunt foarte numeroase, cele mai cunoscute fiind *loricrina* și *involucrina*.

## 2. Melanocitul

Melanocitele reprezintă a doua mare categorie de celule ale epidermului. Provin din crestele neurale fiind localizate exclusiv în stratul bazal al epidermului. Melanocitul are rol în sinteza melaninei (feomelanine și eumelanine) care este înglobată în melanozomi care vor fi transferați în keratinocite. Eumelaninele au rol fotoprotector pe când feomelaninele sub acțiunea radiațiilor solare sunt cancerigene. În funcție de repartiția între feomelanine și eumelanine este determinat fototipul cutanat. Există șase fototipuri cutanate (tabelul I).

În microscopia optică la colorația standard melanocitele apar ca celule rotunde, clare, cu nucleul rotund, situate între keratinocitele bazale ale epidermului. La reacția DOPA melanocitele apar ca celule dendritice.

S-au realizat reacții imunohistochemice pentru diagnosticarea tumorilor melanice:

- anticorpul anti-proteină S<sub>100</sub> este foarte sensibil dar puțin specific,



- anticorpul HMB<sub>45</sub> este specific dar puțin sensibil,
- anticorpii A<sub>103</sub> și T<sub>311</sub> sunt foarte specifici și mai sensibili decât anticorpul HMB<sub>45</sub>.

**Tabelul I - Fototipurile cutanate**

<b>Tipul I</b>	- piele albă - se ard întotdeauna - nu se bronzază niciodată	<b>Tipul IV</b>	- piele mată - se ard puțin - se bronzază întotdeauna
<b>Tipul II</b>	- piele albă - se ard ușor - se bronzază puțin și cu dificultate	<b>Tipul V</b>	- piele brună - se ard rar - se bronzază intens
<b>Tipul III</b>	- piele albă - se ard puțin - se bronzază progresiv	<b>Tipul VI</b>	- piele brun închisă spre negru - nu se ard niciodată - se bronzază intens și profund

În microscopia electronică melanocitele prezintă filamente intermediare de vimentină, un reticul endoplasmatic abundent, aparat Golgi bine dezvoltat și mai ales melanosomi în diferite stadii de maturare.

Melanocitele nu prezintă desmozomi sau hemidesmozomi în schimb apar contacte focale cu aspect de densificări ale membranei citoplasmice bazale.

### 3. Celulele Langerhans

Celulele Langerhans reprezintă 3-8% din celulele epidermice. Aparțin grupului de celule dendritice prezentatoare de antigen limfocitelor T. Celulele Langerhans sunt produse la nivelul organelor hematopoietice de unde migrează spre epiderm unde se localizează și dobândesc aspectul dendritic și un fenotip specific.

În epiderm celulele Langerhans captează exoantigene pe care le prelucrează și le prezintă la suprafață cu moleculele de clasa II a CMH (complex major de histocompatibilitate). Celulele Langerhans traversează epidermul și dermul și, prin sistemul limfatic, ajung la nivelul ganglionilor limfatici unde iau numele de celule interdigitate. Aici ele prezintă antigenul sub formă de peptide, asociat moleculelor de clasă II a CMH, limfocitelor T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> de tip Th<sub>1</sub>. Ele sunt astfel celulele prezentatoare de antigen capabile să prezinte un antigen limfocitului T naiv, adică limfocitelor T care până atunci nu au venit niciodată în contact cu antigenul lor specific.

În microscopia optică celulele Langerhans apar ca celule clare, cu nucleul crestat, situate cel mai adesea în stratul granulos al epidermului.

În microscopia electronică celulele Langerhans prezintă un reticul endoplasmatic, un aparat Golgi foarte dezvoltat și totodată granulele Birbeck „în rachetă” patognomonice. Granulele Birbeck dispar când celulele Langerhans migrează în derm.

Imunohistochimia evidențiază markeri specifici celulelor Langerhans și absenți în alte celule dendritice: skin homing antigen CLA, E-caderina, langerhina și antigenul Lag (asociat granulelor lui Birbeck). De asemenea prezintă și alți markeri: moleculele clasei II (și I) a CMH, CD<sub>1a</sub>, proteina S<sub>100</sub>, utilizați de rutină pentru identificarea celulelor Langerhans. Alți markeri sunt CD<sub>1c</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>33</sub>, CD<sub>40</sub>, etc.

#### 4. Celulele Merkel

Celulele Merkel sunt celule neuroepiteliale având ca origine celulele sușă ale epidermului fetal. Celulele Merkel sunt mai bine reprezentate la buze, palme, pulpa degetelor, fața dorsală a labei piciorului. Uneori celulele Merkel se pot grupa în grămezi de 10-80 celule formând un disc (discul lui Pinkus numit și corpusculul tactil sau corpusculul Merkel) îndeosebi la nivelul buzelor și al pulpei degetelor.

În microscopia optică celulele Merkel nu sunt vizibile. Microscopia electronică evidențiază celulele Merkel ca celule izolate, situate între keratinocitele bazale în contact cu o terminație nervoasă. Ele sunt celule ovalare cu axul mare paralel cu joncțiunea dermo-epidermică, având un nucleu dens. În citoplasma celulelor Merkel se evidențiază vezicule cu centrul dens și aparatul Golgi. Celulele Merkel sunt legate de keratinocitele vecine prin desmozomi foarte scurți pe care se inseră filamentele intermediare.

Histo- și imunohistochimia evidențiază că celulele Merkel prezintă markeri identici cu celulele nervoase (chromogranin A, neuropeptide: VIP (vasoactive intestinal polypeptide), CGRP (calcitonine gene-related proteine), bombesin, pancreastatin, etc) și cu celulele epiteliale (filamentele intermediare ale celulelor Merkel conțin o asociere de citokeratine K<sub>8</sub>, K<sub>18</sub>, K<sub>19</sub>, K<sub>20</sub>). Detectarea K<sub>20</sub> permite diagnosticul anatomo-patologic al tumorii Merkel, tumoră cu o gravitate deosebită.

##### 1.3.2. Joncțiunea dermo-epidermică

Papilele dermice primare sunt prezente din a 3-a lună de viață intrauterină. În final aspectul este al unei creste epidermice cuprinsă între două papile dermice secundare.

În microscopia optică joncțiunea dermo-epidermică nu este vizualizată decât prin colorații speciale: PAS, colorația argentică și Giemsa. Joncțiunea dermo-epidermică apare între keratinocitele bazale și dermul papilar ca o linie ondulată, fină și omogenă având grosimea de 0,5-1 μ, cu alternanța creștelor epidermice și papilelor dermice.

Joncțiunea dermo-epidermică se prelungește fără soluție de continuitate în jurul anexelor cutanate: foliculii pilosebacei și glandele sudoripare.

Microscopia electronică evidențiază o structură complexă care cuprinde de la epiderm spre derm: 1) membrana citoplasmatică a celulelor bazale ale epidermului; 2) lamina lucida; 3) lamina densa; 4) regiunea subbazală.

Joncțiunea dermo-epidermică prezintă la nivelul keratinocitelor bazale complexul de ancorare al epidermului pe derm constituit dintr-un hemidesmozom, filamentele de ancorare, o îngroșare a laminei densa, fibrilele de ancorare și plăcile de ancorare dermică.

Hemidesmozomii au o lungime de 200 nm fiind constituiți dintr-o placă densă intracitoplasmatică, numită *placa de ancorare*, având grosimea de 15-25 nm. Pe fața internă a acestei plăci se fixează tonofilamentele, iar partea externă este lipită de membrana citoplasmatică a keratinocitului. În fața acestei plăci, extracelular în lamina lucida, se găsește o placă densă cu grosimea de 9 nm. Microfilamentele, numite *filamente de ancorare*, leagă prima placă de a doua și o parte din ele ajung la lamina densa.

Restul celulelor bazale ale epidermului: melanocitele și celulele Merkel nu prezintă hemidesmozomi.

Membrana bazală propriu-zisă este formată din lamina lucida și lamina densa.

Lamina lucida are o grosime de 20-40 nm și este traversată de filamentele de ancorare care au diametrul de 5-7 nm. Lamina densa are o grosime de 30-60 nm.

Fibrilele de ancorare iau naștere perpendicular pe lamina densa și pătrund în derm pe o distanță de 340 nm, terminându-se pe structuri dermice denumite ”plăci de ancorare”.

În concluzie două structuri funcționale apar răspunzătoare de coeziunea epiderm-derm:

- complexul hemidesmozomi-filamente de ancorare care leagă polul bazal al keratinocitului de lamina densa,
- fibrilele de ancorare care leagă lamina densa de derm.

### **Imunohistochimia joncțiunii dermo-epidermice**

a) **Hemidesmozomul**. Cel mai cunoscut antigen al acestuia este *antigenul pemfigoidului bulos* (BPAg). Acesta are o GM de 230 kDa, fiind prezent în epiteliul malpighian stratificat (piele, mucoasa bucală, esofagiană, oculară, vaginală și anală). BPAg 1 este o proteină transmembranară având o regiune intracitoplasmatică, o regiune transmembranară și o regiune extracelulară (80% din moleculă). Ulterior s-a demonstrat că serul anumitor pacienți cu pemfigoid bulos recunosc un alt antigen cu GM de 180 kDa denumit BPAg 2.

$\alpha_6\beta_4$  este o moleculă glicoproteică care face parte din familia integrinelor, fiind exprimată la nivelul polului bazal al keratinocitelor bazale unde se găsește alături de BPAg în hemidesmozomi.  $\alpha_6\beta_4$  și BPAg ar servi ca molecule de legătură între filamentele intermediare și matricea extracelulară.

Compoziția extracelulară a structurilor asociate hemidesmozomului este mai puțin cunoscută. Niceina este o proteină asociată filamentelor de ancorare.

b) **Membrana bazală epidermică** este compusă din mai multe macromolecule: laminina, entactina-nidogen, colagenul tip IV, proteoglicanul și colagenul tip VII constituent al fibrelor de ancorare.

*Laminina* este o glicoproteină multifuncțională sintetizată în piele de keratinocite și fibroblastele dermice. Foarte bine reprezentată în lamina lucida este de asemenea detectată și în lamina densa asociată cu alți constituenți precum integrinele  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_3\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_4$  și  $\alpha_6\beta_1$ .

*Niceina* este o proteină asemănătoare lamininei. Această proteină asociată hemidesmozomilor este localizată la nivelul joncțiunii lamina lucida-lamina densa.

*Epiligrina* ar fi constituită dintr-un complex niceină-K-laminină.

*Colagenul de tip IV* se găsește în lamina densa, fiind sintetizat de keratinocite și fibroblastele dermice. Are rol în atașarea și migrarea celulară, legând de asemenea laminina, heparan-sulfat proteoglicanul, entactin-nidogen și fibronectina.

*Colagenul de tip VII* reprezintă constituentul principal al fibrelor de ancorare, fiind auto-antigenul epidermolizei buloase. Colagenul de tip VII are o GM de 1.000 kDa fiind sintetizat de keratinocite și de fibroblastele dermice. Fibrele de ancorare, constituite practic din colagen de tip VII, sunt legate prin extremitatea amino-terminală la lamina densa și la plăcile de ancorare care sunt structuri ale dermului papilar. Fibrilele de ancorare formează de asemenea o rețea care leagă lamina densa de dermul superficial.

### 1.3.3. Dermul

Grosimea medie a dermului este de 1-2 mm. Este subțire la nivelul pleoapelor și prepuțului (0,6 mm), în schimb este gros la nivelul palmelor și plantelor (3 mm).

Dermul este format din două porțiuni: o porțiune superficială situată între crestele epidermice denumită *dermul papilar*, corespunzând în cea mai mare parte papilei dermice, și alta profundă sau *dermul reticular*, numită și *corion*. Dermul papilar cuprinde 1/5, iar corionul 4/5 din grosimea dermului.

Atât dermul papilar, cât și cel reticular sunt formate din aceleași componente histologice și anume:

**1) *Scheletul fibrilar*** format dintr-o rețea de fibre:

a) *fibrele de collagen* sunt cele mai numeroase reprezentând principalul component fibrilar al dermului, fiind singurele care se evidențiază prin colorația de rutină hematoxilină-eozină apărând colorate în roz. În colorație Van Gieson fibrele de collagen apar colorate în roșu, iar în colorația tricom Masson apar albastre.

Fibrele de collagen sunt grupate în fascicule formând benzi ondulate, alungite și întretăiate în toate direcțiile. Fibrele sunt constituite din fibrile care la rândul lor sunt formate din protofibrile.

b) *fibrele elastice* produse de fibroblaști reprezintă un conglomerat de fibre separate printr-o substanță amorfă lipomucoproteică. Aceste fibre sunt subțiri, sinuoase, mai mult sau mai puțin anastomozate. Se colorează doar prin tehnici speciale în brun cu orceină și în negru cu fuxină rezorcinată (colorația Weigert).

c) *fibrele de reticulină* numite și fibre argentofile sunt fibre fine a căror structură macromoleculară se aseamănă cu cea a collagenului. Fibrele de reticulină sunt dispuse în formă de grilaj, colorându-se electiv în negru cu azotat de argint (metoda Gömöry).

**2) *Elementele celulare*** sunt reprezentate de: *fibroblaste* cu aspect alungit, *elemente histiocitare* dintre care unele sunt fixe (sinonime cu celulele reticulare) iar altele mobile, rotunde, de mărimea unui mononuclear (sinonime cu monociti), *mastocitele* (celule cu granulații bazofile metacromatice care se colorează în roșu cu albastru de toluidină). În număr mic în derm se pot întâlni și limfocite, monocite, plasmocite cu dispoziție în special perivasculară, și celule cromafine (palide și de formă alungită).

**3) *Substanța fundamentală*** ocupă spațiile dintre fibre și celule fiind formată din mucopolizaharide (acidul hialuronic, acidul condroitin sulfuric, etc) și o substanță proteică, conținând apă, substanțe minerale și metaboliți. La colorațiile obișnuite substanța fundamentală nu este vizibilă, colorându-se electiv în roz cu acid periodic Schiff (PAS) după tehnica Mac Manus-Hotchis.

Dermul conține și o bogată rețea vasculară și terminații nervoase. Prin derm trec și canalele excretorii ale glandelor sudoripare precum și firul de păr la care este anexată glanda sebacee.

### 1.3.4. Hipodermul

Hipodermul se găsește în continuarea dermului de care nu este net delimitat. Se întinde în profunzime până la aponevroze sau periost, cu excepția pleoapelor, urechilor și organelor genitale masculine care nu prezintă hipoderm.

Hipodermul este constituit din lobuli adipoși delimitați de tractusuri fibroase care vin din derm.

### 1.3.5. Anexele cutanate

Anexele cutanate cuprind glandele cutanate și fanerele. Glandele cutanate cuprind glandele sudoripare ecrine, glandele sudoripare apocrine și glandele sebacee. Fanerele cutanate cuprind părul și unghiile.

Glandele sebacee sunt anexate firelor de păr, ansamblul constituind foliculul pilo-sebaceu. Glandele sudoripare apocrine sunt anexate ale foliculilor pilo-sebacei, pe când glandele sudoripare ecrine nu sunt legate de firele de păr.

Suprafața epidermului este presărată de o multitudine de mici orificii corespunzând ostiumului pilar și porilor glandelor sudoripare.

Anexele cutanate sunt de origine ectoblastică.

#### Foliculul pilo-sebaceu

Foliculul pilo-sebaceu cuprinde: 1) părul și tecile sale, 2) mușchiul erector al firului de păr și 3) glanda sebacee.

**Părul** este o formațiune epitelială, cornoasă, filiformă care ia naștere în corionul profund dintr-o expansiune cupuliformă de natură conjunctivo-vasculară numită papilă care reprezintă organul vital al firului de păr. Porțiunea mai umflată a părului care coafează papila se numește bulb. În partea inferioară a bulbului se află matricea sau centrul germinativ care produce părul și teaca epitelială internă. Firul de păr traversează grosimea pielii ieșind la suprafață și prezintă astfel două porțiuni:

- *rădăcina* – porțiunea din grosimea pielii,
- *tija* sau *tulpina* – porțiunea aeriană.

Rădăcina firului de păr este constituită histologic din mai multe straturi dispuse concentric. Dinspre centru spre periferie acestea sunt:

- a) *măduva* – puțin dezvoltată la om este formată din celule clare, formând axul părului;
- b) *corticala* (cortexul) reprezintă cea mai mare parte din structura părului fiind formată din celule fuziforme, nucleate și bogate în pigment. Aceste celule conțin keratohialină. În cursul diferențierii celulele corticale pierd nucleul și se keratinizează complet.
- c) *epidermiculul* este format dintr-un singur rând de celule plate, anucleate, lipsite de melanină.

În zona inferioară a rădăcinii, în vecinătatea imediată a papilei, se găsesc melanocitele generatoare ale pigmentului melanic care colorează părul.

Rădăcina firului de păr se găsește inclusă într-un sac, numit *folicul pilos*, care este constituit dintr-o:

- *teacă epitelială internă* care ia naștere din matricea bulbului, aderă intim la firul de păr și se oprește la nivelul orificiului glandei sebacee,
- *teacă epitelială externă* care provine din invaginarea epidermului. Aceasta, pe măsură ce coboară, își pierde stratul cornos și precornos, rămânând doar cu stratul malpighian și bazal care se pierd și ele în centrul germinativ al bulbului.

- *teaca fibroasă* la periferie.

Partea superioară a foliculului pilos, în formă de pâlnie, se numește *ostium* sau *infundibul folicular*, în el deschizându-se și glandele sebacee astfel încât foliculul pilos se numește și foliculul pilo-sebaceu.

La nivelul tijei, firul de păr își modifică structura: tecile epiteliale sunt dispărute, măduva dispare și ea, părul fiind format numai din celule keratinizate anucleate.

### **Ciclul pilar**

Formarea părului nu este continuă. Periodic foliculii terminali trec printr-o perioadă de repaus în timpul căreia vechea tijă pilară se elimină pentru a lăsa loc părului care crește. Acest ciclu evolutiv comportă trei faze cu durată inegală:

- *faza anagenă* (de creștere), foliculul este profund și are o activitate keratogenă permanentă care durează 2-3 ani la bărbat și 6-8 ani la femeie. În timpul acestei faze firul de păr crește în lungime (0,2-0,5 mm/zi);

- *faza catagenă* are o durată scurtă, în medie 3 săptămâni; activitatea mitotică a matricei încetează și partea profundă a foliculului pare să se resoarbă până la înălțimea bulbului lăsând o mică urmă a celulelor matriciale și a fibroblaștilor papilei;

- *faza telogenă* (de repaus) durează 3-6 luni. Firul de păr nu prezintă nici o zonă keratogenă și rămâne lipit prin extremitatea sa în măciucă de sacul folicular atrofic, redus la restul tecii externe. Apoi un nou folicul anagen se reface și părul telogen cade definitiv.

Ciclul pilar este studiat prin examenul părului prelevat prin smulgere fiind vorba de trichogramă. Normal 80-90% din păr este în faza anagenă și 0-10% în faza telogenă.

### **Glandele sebacee**

Glandele sebacee sunt în general anexe ale firului de păr, dar există o serie de zone unde acestea sunt singure: buze, gland, fața internă a prepuțului, labiile mici, areola mamară și pleoape. Glandele sebacee sunt glande exocrine tubulo-alveolare situate în triunghiul format de epiderm, firul de păr și mușchiul erector al firului de păr. Talia lor este invers proporțională cu cea a firului de păr.

Celulele porțiunii secretorii a glandelor sebacee, denumite sebocite, inițial de formă cubică suferă o diferențiere de la periferia glandei spre centru, sfârșind prin a se distruge și elimina în infundibulul folicular – secreție holocrină.

### **Mușchiul erector al părului**

Mușchiul erector al părului este un mușchi neted, oblic, localizat pe fața externă a glandei sebacee. Contractia mușchiului erector provoacă ridicarea firului de păr care se verticalizează.

### **Glandele sudoripare apocrine**

Glandele sudoripare apocrine sunt prezente doar în anumite regiuni ale organismului: axile, scrot, labiile mici, regiunea perianală, conductul auditiv extern, pleoape și sunt totdeauna anexate foliculului pilo-sebaceu. Sunt constituite dintr-o porțiune secretorie și un canal excretor:

-*porțiunea secretorie* a glandelor sudoripare apocrine este localizată în hipoderm, mai profund decât porțiunea secretorie a glandelor sudoripare ecrine. Aceasta prezintă un singur tip de celule glandulare cilindrice sau cubo-cilindrice situate în jurul unui lumen larg. Între membrana bazală și celulele glandulare se găsește un strat discontinuu de celule mioepiteliale.

-*canalul excretor* este format din două straturi de celule cubice. El se deschide în conductul pilo-sebaceu mai jos de glandele sebacee.

Produsul de secreție este opac, gras și alcalin. El este secretat în mod apocrin: eliminarea polului apical al celulelor, dar partea bazală și medie rămâne pe loc pentru regenerarea elementelor pierdute.

### **Glandele sudoripare ecrine**

Glandele sudoripare ecrine sunt repartizate pe toată suprafața pielii, cu excepția regiunilor axilare, perimamelonare, pubiene. Sunt foarte numeroase la nivelul palmelor și plantelor și numeroase la nivelul dosului mâinilor și pielii capului.

Sunt glande exocrine tubuloase simple având o porțiune secretorie și un canal excretor:

-*porțiunea secretorie* a glandelor sudoripare ecrine este localizată în dermul profund sau hipodermul superficial. Sunt formate dintr-un singur strat de celule glandulare cilindrice (sau cubo-cilindrice) situate în jurul unui lumen îngust. Celulele mioepiteliale sunt prezente la periferie având rolul de a elimina conținutul celulelor glandulare în lumenul tubular.

-*canalul excretor* al glandelor sudoripare ecrine străbate dermul perpendicular pe suprafața cutanată, apoi traversează epidermul pentru a se deschide la suprafață printr-un por. În porțiunea sa intradermică este mărginit de un epiteliu cubic, bistratificat, pe când în porțiunea intraepidermică, denumită *acrosyringium*, nu are perete propriu.

Secreția lor apoasă, incoloră și sărată constituie sudoarea. Sunt glande merocrine vărsându-și conținutul în afara foliculului pilos.

### **Unghia**

Unghia este o lamă cornoasă localizată pe fața cutanată dorsală a fiecărui deget de la mâini și picioare.

Macroscopic unghia prezintă două părți: o parte vizibilă - *corpul unghiei* sau *limbul* și o parte ascunsă sub repliul unghial - *rădăcina*. *Lunula* este porțiunea albă a corpului situată în vecinătatea rădăcinii. Pielea care acoperă rădăcina constituie *bureletul unghial* a cărui extremitate liberă, foarte keratinizată, se numește *epionichium* sau *cuticula*, pe când regiunea situată sub marginea liberă a unghiei se numește *hiponichium*.

Pe o secțiune longitudinală se disting de la suprafață spre profunzime:

- platoul unghial care este echivalentul stratului cornos al epidermului interfolicular este format din celule cornoase,
- patul unghial este un epiteliu pavimentos stratificat,
- urmează dermul care în dreptul lunulei și la nivelul zonei de colorație roză, este atașat periostului falangei distale.

În spate, rădăcina unghiei se înfundă profund în derm atingând articulația interfalangiană distală. În față, epidermul patului unghial se continuă cu extremitatea degetului.

Creșterea unghiei se face prin proliferarea și diferențierea epiteliului rădăcinii și lunulei unghiei, numită *matricea unghială*. Matricea produce platoul unghial cu viteza de 1 mm/săptămână la mâini și de 0,25 mm/săptămână la picioare.

Melanocitele sunt prezente nu numai în stratul bazal ca în epidermul interfolicular dar, de asemenea, pe toată înălțimea epiteliului. Celulele Langerhans sunt de asemenea prezente.

#### **1.4. Vascularizația pielii**

Epidermul ca orice epiteliu nu este vascularizat el fiind hrănit prin osmoză. În schimb dermul și hipodermul sunt bogat vascularizate printr-o rețea foarte sistematizată de arteriole de calibru mediu apoi mic, capilare și venule.

##### **Rețeaua arterială**

În partea profundă a hipodermului arterele formează o primă rețea paralelă cu suprafața cutanată. De la aceasta pleacă perpendicular ramuri care traversează hipodermul dând colaterale care vascularizează lobulii adipoși și anexele: glandele sudoripare și foliculii piloși.

Aceste ramuri se reunesc în partea profundă a dermului reticular pentru a forma a doua rețea a cărei ramificații sunt paralele cu suprafața cutanată. Din această a doua rețea pornesc perpendicular arteriole, numite „arteriole în candelabru”, care dau ramuri pentru anexele cutanate și dermul reticular și sfârșesc prin a se anastomoza într-o a treia rețea – rețeaua subpapilară, situată dedesubtul papilei dermice. Din această ultimă rețea pleacă arteriolele terminale care se îndreaptă vertical spre papile în vârful cărora se ramifică în numeroase capilare dispuse în ansă. O asemenea arteriolă vascularizează 2-4 papile dermice. Capilarele arteriale se continuă mai departe cu capilarele venoase.

##### **Rețeaua venoasă și limfatică**

Rețeaua venoasă urmează în sens invers același traiect ca și rețeaua arterială. Limfaticele sunt reprezentate prin vasul central al papilei, apoi prin plexul subpapilar și, în sfârșit, prin trunchiuri mai mari care se deschid în limfaticele din țesutul celular subcutanat. Lipssește rețeaua subepidermică.

##### **Anastomozele arterio-venoase**

Anastomozele arterio-venoase, cu sau fără glomus, se găsesc la nivelul patului unghial și regiunilor palmo-plantare (mâini, picioare, degete). Acestea joacă un rol important în termoreglare.



## 1.5. Inervația pielii

Dermul și hipodermul sunt puternic inervate:

pe de o parte terminațiile nervoase amielinice ale sistemului nervos vegetativ destinate vaselor și anexelor epidermice,

pe de altă parte terminațiile nervoase ale nervilor senzitivi cerebro-spinali, mielinice sau amielinice, reprezentate prin:

- terminații nervoase libere,
- terminații nervoase ale complexului Merkel,
- terminații nervoase ale corpusculilor Meissner, Vater-Pacini, Krause și Ruffini.

Aceste fibre se grupează pentru a forma nervi de calibrul tot mai mare de la dermul papilar spre hipoderm.

**Terminațiile nervoase libere** sunt abundente în anumite regiuni ale pielii. Fibrele nervoase iau naștere din plexul subepidermic, pierd celulele Schwan și pătrund în epiderm. După ce traversează stratul bazal și spinos, terminațiile libere se termină în stratul granulos. Terminațiile libere conțin mecanoreceptorii C, termoreceptorii și receptorii de durere.

**Formațiunile corpusculare neîncapsulate** cuprind complexele Merkel și discurile Pinkus.

**Complexele Merkel** cuprind celulele Merkel ale stratului bazal al epidermului și ale tecii epiteliale externe a firului de păr și fibrele nervoase în contact cu ele.

**Discurile lui Pinkus** sunt mici proeminente epidermice cu diametrul de 0,3-0,5 mm, vizibile cu lupa și caracterizate morfologic de un epiderm foarte gros, de o joncțiune dermo-epidermică foarte deformată, de prezența a numeroși corpusculi Merkel în stratul bazal al epidermului și numeroase vase sanguine în dermul subiacent.

### Formațiuni corpusculare încapsulate

**Corpusculii Meissner** sunt localizați la nivelul papilelor dermice în pielea îngroșată fără peri. Sunt corpusculi ovalari, încapsulați, formați din celule aplatizate între care se găsește o ramificație nervoasă mielinică cu traiect helicoidal. Corpusculii Meissner sunt mecanoreceptori cu rol în atingere.

**Corpusculii Vater-Pacini** și **corpusculii Krause** sunt localizați în dermul pielii glabre groase și a pielii fine cu peri. Sunt înconjurați de o capsulă și constituiți din celule aplatizate și mulate una peste alta concentric, în formă de bulb de ceapă, în jurul unei mase centrale care conține fibra nervoasă terminală. Aceștia sunt mecanoreceptori implicați în percepția vibrațiilor. Corpusculii Krause pot fi considerați ca mici receptori Pacini cu rol în percepția senzațiilor de frig.

**Corpusculii Ruffini** sunt situați în dermul pielii glabre groase și a pielii fine cu peri. Sunt corpusculi încapsulați conținând numeroase fibre nervoase, implicate în percepția presiunilor, tracțiunilor și senzațiilor de cald.

## 2. FUNCȚIILE PIELII

### 1. Funcția de barieră cutanată

Funcția de barieră cutanată este realizată de epiderm care este un epiteliu de înveliș. El realizează o barieră care protejează eficient mediul intern de mediul înconjurător. Stratul cornos joacă un rol de barieră în difuzarea apei evitând deshidratarea organismului. Bariera realizată de stratul cornos nu este absolută existând o pierdere transepidermică a apei sau o pierdere insensibilă care însă poate crește în situații patologice.

### 2. Flora cutanată

Flora cutanată este compusă din numeroși germeni din mediu care colonizează pielea. Aceasta este reprezentată de:

O floră cutanată stabilă pe piele, cel mai ades localizată la nivelul stratului cornos sau la nivelul foliculului pilos și care nu este patogenă în condiții fiziologice. Din această floră fac parte bacterii (*Corynebacterii*, *Propionibacterii*, *Stafilococi coagulazo-negativi* (îndeosebi *epidermidis*) și *micrococi*), levuri lipofile (din genul *Malassezia*), paraziți din familia acarienilor (*Demodex*) și posibil anumite virusuri.

O floră cutanată tranzitorie care poate contamina temporar pielea sau poate să se instaleze timp îndelungat pe anumite zone topografice propice prin condiții de umiditate, de pH (perineu, fose nazale, conduct auditiv extern) sau de afectare a barierei cutanate. În aceste cazuri este vorba în special de bacterii (*Stafilococul aureu*, *Streptococul*, *Neisseria*, bacili gram negativ (exemplu *Pseudomonas*)) sau levuri (*Candida albicans* și *parapsilosis*).

### 3. Pigmentarea pielii

Pigmentarea pielii este realizată prin funcția de melanogeneză a acesteia. Melanocitele reprezintă 5% din populația celulară totală a pielii. Acestea sunt localizate în epiderm și sunt în contact prin prelungirile dendritice cu keratinocitele înconjurătoare (36 de keratinocite corespund unui melanocit constituind unitatea epidermică de melanizare).

Melanogeneza este un proces care permite transformarea tirozinei în melanină datorită unei cascade enzimatică cu intervenția a trei enzime: tirozinaza, tyrosinase related protein I și dopachromatautomeraza. Formarea pigmentului melanic are loc în melanozomi, organite care iau naștere în melanocite și care migrează prin dendritele melanocitare în keratinocitelor din jur. Sub acțiunea ultravioletelor, mai precis UVB, melanogeneza este stimulată și transferul melanozomilor spre keratinocite este accelerat. Melaninele sunt obținute prin amestecul unei cantități variabile a două feluri de pigment: feomelaninele și eumelaninele. Cele două tipuri de pigment sintetizate au roluri diferite. Eumelaninele sunt pigmenți de culoare neagră sau brună care absorb lumina și au rol fotoprotector. În cursul unei iradiieri prelungite eumelaninele se regrupează deasupra nucleului keratinocitelor protejând astfel materialul genetic al celulei. Feomelaninele sunt pigmenți galben-oranj care nu au rol fotoprotector putând genera radicali liberi cu potențial mutagen pentru ADN. Astfel se explică riscul mai mare de apariție a cancerelor cutanate la persoanele roșcate la care feomelaninele sunt preponderente în comparație cu subiecții cu piele neagră mai bine protejați de cantitatea mare de eumelanine.

Radiațiile solare sunt indispensabile vieții. Acestea au efecte pozitive precum sinteza vitaminei D sau efectul antidepresor. Ca și efecte negative sunt citate fenomenele de fotosensibilizare, îmbătrânirea pielii și mai ales inducerea de cancere cutanate, dar și scăderea imunității.

Ultravioletele care ajung pe piele sunt ultravioletele A și B. Aceste radiații sunt absorbite de chromofori care sunt activați inducând diverse alterări celulare. UVA (320-400 nm) reprezintă 98% din radiațiile ultraviolete. Ele pătrund în epiderm și derm fiind responsabile de diverse reacții fotooxidante cu efect mutagen asupra ADN. Pătrunderea lor în derm le face responsabile în mare parte de îmbătrânirea fotoindusă a pielii, dar sunt responsabile și de riscul apariției cancerelor cutanate prin efect mutagen indirect și imunosupresor. UVB (290-320 nm) reprezintă 2% din ultraviolete dar sunt mult mai energice. Ele pătrund îndeosebi în epiderm și acționează direct pe ADN conducând la apariția de mutații. Dacă aceste mutații sunt situate pe gene-cheie de funcționare celulară, pot conduce la apariția unor transformări maligne ale celulelor. Există însă sisteme de reparație care permit menținerea integrității genomului celulelor.

#### 4. Funcția sebacee

Glandele sebacee sunt răspândite pe întreaga suprafață tegumentară (cu excepția palmelor și plantelor), fiind mai numeroase pe pielea păroasă a capului și zonele medio-faciale. Sunt glande cu secreție holocrină, produsul de secreție fiind compus din celule sebacee care se degradează eliberând conținutul lor lipidic într-un scurt canal excretor care se deschide în canalul pilo-sebaceu. Sebumul se dispune pe tija pilară la suprafața stratului cornos, amestecându-se cu alte lipide (de origine epidermică), apă și sudoare, formând filmul hidro-lipidic de la suprafața pielii (pielea este grasă dacă există un exces de sebum și uscată dacă există un deficit de apă).

Activitatea glandelor sebacee se găsește sub acțiunea hormonilor sexuali. Hormonii androgeni, produși de testicule, ovare și corticosuprarenale sunt: testosteronul,  $\Delta$ -4-androstendionul ( $\Delta_4$ A), dehidroepiandrosteronul (DHEA) și sulfatul său (sDHEA), aceștia stimulând activitatea glandelor sebacee. În schimb estrogenii au la nivelul glandelor sebacee un efect antagonist.

Rolul esențial al seboreei este în constituirea filmului hidro-lipidic de suprafață. De asemenea seboreea participă la împiedicarea deshidratării stratului cornos, opunându-se pierderii insensibile de apă și totodată nerezținând apa de suprafață, a echilibrării ecosistemului bacterian cutanat (flora bacteriană) și a unui confort la atingerea epidermului. În schimb hiperseboreea dă feței și părului un aspect gras și strălucitor.

#### 5. Funcția de termoreglare

Temperatura internă constantă a organismului este de 37°C. Fiziologic temperatura internă este puțin mai crescută seara decât dimineața, variind în jur de 37°C±0,5°C. O serie de mecanisme reglatorii intervin pentru menținerea homeostaziei.

Se poate distinge un compartiment intern format din encefal și principalele viscere, și un compartiment periferic constituit din piele și mușchi. Compartimentul periferic produce sau eliberează căldura menținând constantă temperatura compartimentului intern. Temperatura cutanată variază între 20°C și 40°C, cel mai adesea situându-se între 28°C și

32°C la o valoare intermediară între temperatura internă și mediul. Metabolismul celular reprezintă principala sursă de căldură a organismului.

Schimbările termice între organism și mediul înconjurător se fac prin patru mecanisme fizice principale:

- prin *radiație*, adică schimbul de căldură se face prin fotoni infraroșii;
- prin *conducție* transferul căldurii se efectuează între două obiecte aflate în contact direct;
- *convecție* adică creșterea aerului cald și scăderea aerului rece;
- *evaporare* – transferul energiei termice prin moleculele de apă. Pielea elimină apă într-un mod insensibil, fenomen numit *perspirație*.

Hipotalamusul reprezintă principalul centru al termoreglării. Pe cale nervoasă el primește informații asupra temperaturii cerebrale, cutanate și a sângelui prin termoreceptorii situați în piele, creier și vasele sanguine. Pe baza acestor informații hipotalamusul echilibrează balanța între termogenează și termoliză.

Protecția împotriva frigului se realizează prin creșterea metabolismului, producerea de căldură prin mușchi și vasoconstricție cutanată arteriolară. În schimb protecția împotriva căldurii se realizează prin vasodilatație cutanată activă și sudorație.

## 6. Funcția sudorală

Funcția sudorală este un fenomen care în esență constă în pierderea căldurii (termoliză) prin fenomenul de evaporare a apei la suprafața pielii.

Sudoarea secretată de glandele sudoripare este o soluție salină hipotonă, fiind în principal compusă din apă și electroliți dintre care principalii sunt clorura de sodiu, potasiu și bicarbonați. Sudoarea conține de asemenea și substanțe organice precum acidul lactic, ureea și amoniacul.

Glandele sudoripare ecrine secretă sudoarea continuu. Perspirația insensibilă a unui organism în repaus este în jur de 200 ml de sudoare pe oră la o temperatură a mediului ambiant de 18°C. Fluxul sudoral este în funcție de necesitățile de termoreglare. Sudoarea fiind hipoosmotică conduce la o pierdere de apă relativ mult mai importantă decât pierderea clorurii de sodiu sfârșind prin a declanșa senzația de sete.

În caz de creștere a temperaturii interne hipotalamusul stimulează producerea și evacuarea sudorii prin intermediul sistemului nervos simpatic. Stimularea glandelor ecrine poate fi de asemenea declanșată de stimuli emoționali având originea în cortexul cerebral.

## 7. Rolul pielii în procesele imunologice și hematologice

Sistemul imunitar este constituit în principal din celulele prezentatoare de antigen (CPA) care în piele sunt reprezentate de celulele Langerhans din epiderm și celulele dendritice din derm. Aceste CPA interacționează cu limfocitul T după o fază de migrare și apoi de maturare.

Mastocitele din derm joacă de asemenea un rol important în procesele imunologice și stările alergice. Dermul prin sistemul reticulo-endotelial are și funcție hematopoietică, iar unele celule din seria mieloblastică și limfoblastică pot fi prezente în stări patologice.

## **8. Funcția de cicatrizare a pielii**

Pielea izolează și protejează organismul față de mediul exterior. Atunci când apare o soluție de continuitate sau o alterare a pielii intervine procesul de cicatrizare cu implicarea unui număr mare de tipuri celulare.

În procesul de cicatrizare cutanată al plăgilor acute intervin trei mari etape. În cursul primei faze vasculare și inflamatorii în plagă ia naștere un dop de fibrină. A doua fază constă în reparația tisulară dermică și epidermică conducând la epitelizarea plăgii. Ultima fază mai puțin cunoscută este cea de remodelare a matricei extracelulare și de maturare a cicatricei. Aceste etape se intrică în timp.

### 3. LEZIUNILE ELEMENTARE CUTANATE

Leziunile elementare se împart în mod obișnuit în primare și secundare. Există însă și alte clasificări descriptive în funcție de caracterul palpabil și/sau vizibil al modificării suprafeței sau consistenței pielii.

Leziunile elementare cutanate primare sunt leziuni care apar pe pielea sănătoasă fără a fi precedate de existența unui stadiu intermediar. Se disting următoarele leziuni primare: macula, papula, tuberculul, vezicula, bula și pustula. Leziunile elementare cutanate secundare sunt precedate de existența altor leziuni. Ele sunt reprezentate de: scuama, crusta, lichenificarea, eroziunea, ulcerația, cicatricea.

#### I. Maculele sau petele

Maculele sau petele sunt leziuni circumscrise de culoare diferită de cea a tegumentului normal, fără modificarea reliefului sau consistenței pielii.

**1. Petele pigmentare** sunt modificări de colorație ale pielii cauzate de acumularea de pigment în epiderm și derm fiind reprezentate de leziuni circumscrise, difuze sau generalizate care nu dispar la presiune. Ele pot fi:

*a) Pete cauzate de tulburări ale melanogenezei* apar prin:

- acumularea anormală de melanină care poate fi congenitală (ex: nevi pigmentari) sau dobândită (ex: nevi nevocelulari, efelide), localizată (ex: nevi nevocelulari, efelide, cloasmă, pata cafea cu lapte) sau generalizată când se vorbește de melanodermie (ex: boala Addison), primară (ex: nevi nevocelulari, efelide) sau secundară altor leziuni (ex: pemfigus, lichen plan). În cazul pigmentațiilor date de melanină acestea sunt mai accentuate la examinarea cu lampa Wood.
- pierderea parțială (hipocromie) sau totală (acromie) a melaninei care poate fi congenitală (ex: nev acromic, albinism) sau dobândită (ex: vitiligo), localizată (ex: piebaldism) sau generalizată (ex: albinism), primară (ex: vitiligo) sau secundară altor leziuni (ex: pitiriazis versicolor, eczematide, psoriazis vulgar). La nivelul pielii păroase a capului pierderea pigmentului melanic se traduce printr-o meșă de păr alb (polioza) sau albirea totală a părului (caniție).

Leucomelanodermia reprezintă o asociere a hipocromiei cu hiperchromia melanică.

*b) Pete produse prin acumularea altui pigment decât melanina* - apar de obicei în dermatozele cronice ale membrelor inferioare fiind produse în urma fenomenelor de capilarită cu hemoragii repetate și depunerea hemosiderinei (pigment derivat din hemoglobină) care va conduce la pigmentarea brună a tegumentului (ex: dermatita purpurică și pigmentată a gambelor la persoanele cu stază venoasă, purpura pigmentară progresivă Schamberg, purpura Majochi). Pigmentații pot să apară în argiroze, arsenicism sau tatuaje (cu tuș chinezesc).

**2. Petele vasculo-sanguine** sunt datorate alterării vaselor și sângelui circulant sau extravazării hematiilor. Ele sunt foarte frecvente și sunt clasificate în trei categorii în funcție de comportamentul la vitropresiune:

- eritemul care dispare la vitropresiune,
- maculele vasculare dispar parțial la vitropresiune,
- purpura nu dispare la vitropresiune.

**a) Eritemul** este o roșeață a pielii de durată în general scurtă, mai rar persistentă, cu nuanțe variabile de la roșu aprins la roz palid, care dispare la presiune având temperatura locală crescută. Histopatologic se constată lărgirea evidentă a lumenului arteriolelor din plexul subpapilar. Eritemul „simptom” se regăsește în toate stările inflamatorii cutanate făcând parte din aspectul clinic al multor afecțiuni dermatologice. Eritemul poate fi asociat cu alte leziuni precum vezicule, bule, pustule.

După configurație și întindere se disting următoarele tipuri de eritem:

a) eritemul localizat – ex: haloul (mică zonă eritematoasă în jurul unei leziuni circumscrie: veziculă, bulă, pustulă), eritemul în plăci sau în placarde.

b) eritemul regional – ex: al zonelor descoperite sau fotoexpuse (fața, decolteul și dosul mâinilor), al marilor pliuri (inghinal, axilar, submamar, interfesier).

c) eritemul generalizat, denumit și exantem, interesează suprafețe extinse sau chiar tegumentul în totalitate. Se descriu trei tipuri de eritem generalizat:

- *de tip scarlatiniform* (exantem scarlatiniform) în care erupția este difuză, având un aspect roșu-viu cu puncte hiperemice, fără spații de piele sănătoasă (ex: scarlatina, erupții alergice).
- *de tip rozeoliform* (exantem rozeoliform) în care erupția se prezintă ca pete roșii de mici dimensiuni, slab delimitate, separate între ele prin piele sănătoasă, pe alocuri petele putând conflua (ex: rozeola sifilitică, erupții medicamentoase).
- *de tip morbiliform* (exantem rubeoliform) în care erupția se prezintă ca pete roșii, congestive, ușor proeminente, cu diametrul sub 1 cm, cu zone de piele sănătoasă.

**b) Eritrodermia** se caracterizează printr-un eritem al întregului tegument, caracterizat prin culoarea roșie vie și asocierea cu alte semne cutanate: infiltrație vizibilă și palpabilă dată de un edem cutanat profund, descuamație mai mult sau mai puțin intensă, modificări ale fanerelor (îngroșarea unghiilor), durată erupției care depășește câteva săptămâni, semne generale asociate (febră, alterarea stării generale), adenopatii superficiale. Eritrodermia este un sindrom grav care poate apărea în mai multe afecțiuni precum psoriazis, limfom cutanat, eczemă, toxidermie.

**c) Cianoza** este o pată vasculară persistentă, de nuanță roșie-violacee, fără caracter inflamator și care dispare la presiune. Pielea este rece la palpare. Cauza este o stază a sângelui în capilare și vene datorată unui spasm arterial. Cianoza este localizată mai ales la extremități (ex: acrocianoza, boala Raynaud, degerături) sau realizează aspectul de livedo (ex: livedo reticular, livedo racemosa).

**d) Purpura** este o modificare de culoare a pielii, de obicei circumscrișă, datorată extravazării hematiilor în derm cauzată fie de o inflamație a peretelui vascular însoțită uneori de necroză fibrinoidă (vascularită), fie de o anomalie a sângelui, în mod particular a trombocitelor (trombocitopenie, trombocitopatie). Purpura prin inflamație vasculară este de obicei infiltrată la palpare, diferențiindu-se clinic de purpura date de alte mecanisme care sunt totdeauna plane și neinfiltrate.

Clinic, purpura se manifestă inițial ca o pată de colorație roșu închis care nu dispare la presiune, schimbându-și apoi aspectul datorită modificărilor hemoglobinei, trecând prin diverse nuanțe: albastru, gălbenu, pentru ca în final să rămână o pată brună, trecătoare sau durabilă (ex: purpura cronică din hemosideroze). Localizarea de elecție este la nivelul membrelor inferioare unde presiunea venoasă este maximă. Când leziunile cutanate sunt însoțite de hemoragii mucoase este vorba de purpură hemoragică (ex: eritem polimorf).

După forma și dimensiunea petelor purpurice se individualizează mai multe forme semiologice:

- *peteștile* sunt mici pete hemoragice cu diametrul de 1-2 mm, de obicei multiple, izolate sau confluate;
- *vibices* sunt pete hemoragice liniare apărute pe zonele cutanate supuse traumatismelor;
- *echimozele* sunt placarde cu dimensiuni diferite, având margini mai mult sau mai puțin regulate, cu sediul subcutanat și apărând mai ales după traumatisme și mai rar prin tulburări de hemostază;
- *purpura necrotică* în care elementele eruptive hemoragice suferă un proces de necroză, având ca și cauză tromboza vasculară cu mecanisme diferite;
- *purpura eczematidă* (purpura pruriginoasă) în care este vorba de asocierea purperei cu eczematide.

Histopatologic în purpura acută apar hematii extravazate în spațiile interfasciculare ale dermului și alterații în grade variabile ale pereților vaselor capilare. În purpura cronică din hemosideroze apar histiociți încărcăți cu granulații de hemosiderină alături de procese de capilarită care conduc la tromboza vasului.

**e) Petele vasculare propriu-zise** sunt pete circumscrise apărute datorită unei dilatații vasculare anormale sau unui proces de neoformație a capilarelor dermice. Ele dispar la presiune dar sunt permanente. Sunt de două feluri:

- congenitale – reprezentate prin angioame (ex: angiomul plan care este o placă roșie-violacee, bine delimitată, remarcabilă prin fixitate și cronicitate în tot decursul vieții);
- dobândite – reprezentate prin telangiectazii caracterizate prin arborizații vasculare fine nepulsatile localizate în mod particular la nivelul feței (ex: rozacee).

## II. Leziunile elementare cutanate infiltrate

**1. Papula** este o proeminență a pielii solidă, neindurată, bine circumscrisă, de mici dimensiuni cu diametrul de obicei sub 1 cm, care se vindecă fără cicatrice.

După aspect papula poate fi rotundă, ovală, poligonală, ombilicată, acuminată (sau conică de obicei în jurul unui orificiu pilo-sebaceu, ex: keratoza foliculară).

Culoarea papulelor poate fi roșie (ex: eritemul polimorf), roșie-violacee (liliachie) (ex: lichen plan), roșie-brună (ex: sifilis).

După aspectul anatomo-clinic se disting:

- *papula epidermică* care ia naștere prin îngroșarea epidermului corespunzând histologic unei acantoze (proliferarea celulelor malpighiene). Aceasta este de obicei uscată și keratozică având diferite dimensiuni (ex: verucile plane juvenile).



- *papula dermică* se caracterizează histologic prin modificări la nivelul dermului care pot fi edematoase dând papule roz-palide, de consistență elastică, parțial și temporar reductibile la presiune, tranzitorii, migratorii și adesea asociate unui prurit local (ex: urticarie), sau datorate unor infiltrate celulare care cel mai adesea sunt limfocite, celule macrofagice (histiociti) și polimorfonucleare neutrofile. Papulele care iau naștere prin infiltrate celulare au o durată variabilă, totdeauna de câteva săptămâni, uneori foarte lungă (ex: lichen scrofulosorum, sifilis). Tot la nivelul dermului se pot depune lipide, amiloid sau mucină dând naștere la papule dermice ferme, adesea asimptomatice, gălbui sau de culoarea pielii normale cu evoluție cronică (ex: xantoame, lichen amiloid, mucinoze cutanate).
- *papula mixtă dermo-epidermică* care ia naștere atât prin îngroșarea epidermului (acantoză), cât și prin infiltrat dermic local (ex: lichenul plan) sau prin îngroșarea epidermului și edemul dermului superficial (ex: papula de prurigo).

**2. Lichenificarea** constă în îngroșarea pielii cu adâncirea șanțurilor normale care prin întretărirea lor determină suprafețe poligonale. Lichenificarea este o leziune cutanată secundară produsă prin scărpinat repetat și întâlnită în neurodermite, eczeme, prurigo cronic.

**3. Nodulii** sunt leziuni primitive, circumscrise, rotunde, mai mult sau mai puțin proeminente, cu dimensiuni de peste 1 cm, solide, ferme și infiltrate la palpare. Culoarea nodulilor este de cele mai multe ori mai puțin pronunțată putând însă uneori să fie roșu viu. Substratul anatomic al nodulilor este un infiltrat situat în dermul reticular sau hipoderm. Uneori sunt folosite sinonime precum: **nodozitățile** care sunt indurații subcutanate având dimensiuni mari de câțiva centimetri și evoluție acută (ex: eritemul nodos) sau **gomele** care sunt noduli cu evoluție progresivă trecând prin patru stadii: cruditate, ramolire, ulcerare și reparație (ex: sifilis, tuberculoza cutanată, lepra).

Durata de evoluție clinică a nodulilor este diferită: acută (6-8 săptămâni), subacută (3-6 luni) sau cronică (peste 6 luni).

**4. Vegetațiile** sunt date de proliferarea exofitică a epidermului adesea asociată cu un infiltrat celular al dermului îndeosebi al papilelor dermice. Clinic se prezintă ca și excrescențe moi, filiforme sau globuloase, cu suprafața neregulată, mamelonată, având uneori aspect conopidiform. Suprafața poate fi cărnoasă, fragilă (aspect de smeură) și mai rar keratozică, uscată (ex: tuberculoza verucoasă).

Vegetațiile pot fi primitive (ex: vegetațiile veneriene) sau secundare unor procese inflamatorii (ex: piodermita vegetantă, pemfigus vegetant). Ele pot fi localizate oriunde dar de obicei sunt mai frecvente pe mucoase și în jurul orificiilor naturale.

**5. Tumora** este o formațiune circumscrisă a pielii, neinflamatorie, de obicei solidă, de dimensiuni și consistență variabile, reliefată sau inclavată în piele, cu tendința să persiste sau să crească. Tumorile cutanate nu corespund unei leziuni elementare.

Tumorile cutanate pot avea ca punct de plecare: epidermul (ex: carcinoamele, melanoamele), elementele constitutive ale dermului (ex: fibroblaste, vase, nervi, anexe) sau din celulele prezente în piele (ex: metastaze, limfoame). Pe plan evolutiv tumorile benigne sunt fie staționare, fie prezintă o creștere rapidă spre deosebire de cele maligne care cel mai adesea se extind lent.

### III. Leziuni elementare cutanate cu conținut lichid

**1. Veziculele** sunt mici ridicături circumscrise, translucide, de mici dimensiuni (diametrul de 1-2 mm), conținând o serozitate clară și având forme hemisferice, conice sau prezentând o depresiune centrală (ombilicată). Veziculele sunt situate fie pe piele sănătoasă (ex: varicela) sau pe eritem cutanat (ex: eczema).

Veziculele iau naștere prin două mecanisme principale:

- fie prin *spongioză* care constă în formarea unui edem intercelular prin exoseroză care se insinuează treptat printre celulele malpighiene pentru ca în final să se ajungă la ruperea filamentelor de unire intercelulare cu formarea veziculei (ex: eczema).
- fie prin procesul de *degenerescență balonizantă* tradusă prin umflarea celulelor și edematierea citoplasmei (necroza keratinocitară) întâlnită în virozele cutanate (ex: variola, varicela, herpes, vaccina, herpes zoster).

În evoluție veziculele se pot rezorbi lăsând la suprafață o scumă fină sau să se rupă spontan sau prin scărpinat situație în care serozitatea se usucă dând naștere unei cruste sub care se găsește o mică eroziune, să conflueze formând bule sau să se infecteze cu formarea de pustule.

**2. Bulele sau flictenele** sunt ridicături ale epidermului de formă rotundă sau ovalară, cu dimensiuni cuprinse între 5 mm și mai mulți centimetri, având un conținut lichid care poate fi clar, turbure sau hemoragic. În raport cu cantitatea de lichid colectat în interiorul lor bulele pot fi bombate, hemisferice sau din contră turtite, flasce când serozitatea este mai puțin abundentă. Bulele pot fi situate pe o piele aparent sănătoasă sau pe o zonă eritematoasă a pielii. Pot fi localizate pe piele dar și pe mucoasele externe (bucală, conjunctivală, nazală, anogenitală).

Evoluția lor este diferită astfel încât cele rezistente se pot rezorbi, pe când cele fragile se rup spontan sau sub acțiunea unui mic traumatism, serozitatea eliberată uscându-se și dând naștere unei cruste mai subțiri sau mai groase. După cicatrizare se poate observa o mică pată pigmentată reziduală. În alte situații conținutul bulelor se poate tulbura devenind purulent și dând naștere unei pustule.

Mecanismul care stă la baza formării bulei este congestia vaselor papilare și exoseroza, sediul bulei fiind condiționat de presiunea curentului exoserotoc și rezistența elementelor celulare. Astfel după sediul lor bulele pot fi:

- *superficiale* sau *subcornose* (ex: impetigo streptococic, erizipelul bulos, arsurile de gradul II) când exoseroza sub o mică presiune trece de stratul malpighian și ajunge la stratul cornos care fiind format din lame rezistente se desprinde dând naștere unei bule superficiale;
- *mijlocii* când serozitatea traversează membrana bazală, apoi stratul bazal acumulându-se în spațiul intercelular al stratului malpighian. La acest nivel ruperea desmozomilor va conduce la pierderea coeziunii keratinocitelor epidermului, proces cunoscut sub numele de acantoliză, și formarea în interiorul stratului malpighian a unei despicăături în care se adună serozitatea cu formarea bulei acantolitice.

Acantoliza poate fi produsă prin mecanism autoimun (ex: pemfigus) sau prin necroză keratinocitară prin mecanism imunoalergic (ex: sindromul Lyell);  
-*profunde* prin clivaj dermo-epidermic date de o alterare a proteinelor constitutive ale joncțiunii dermo-epidermice conducând la ruperea acesteia prin mecanisme autoimune (ex. pemfigoidul bulos) sau prin mutație genetică (ex: epidermolizele buloase ereditare).

**3. Pustulele** sunt leziuni primare care se prezintă ca ridicături circumscrise, mai rar plane, cu dimensiuni diferite (adesea sub 1 cm), de culoare albă sau galbenă și având un conținut purulent. În evoluție prin uscarea conținutului sau după ruperea lor se formează cruste galben-brune care se elimină lăsând în urma lor o pigmentație mai mult sau mai puțin persistentă.

Pustulizarea este de obicei un proces histopatologic de origine microbiană caracterizat printr-o exocitoză formată exclusiv din polinucleare cu formarea de colecții purulente intraepidermice sau intradermice, fie primitiv ca în foliculitele stafilococice (ex: impetigo, sicozis), fie secundar cum este cazul veziculelor și bulelor infectate.

Pustulele primitive pot fi superficiale atunci când ocupă ostiumul folicular apărând ca mici formațiuni purulente, rotunde, centrate de un fir de păr, iar periferic prezentând un halou eritematos (ex: foliculita stafilococică, acnee). În schimb pustulele primitive profunde afectează porțiunea profundă a foliculului pilos prezentându-se ca mici noduli inflamatori și dureroși cu evoluție acută (ex: orjelet) sau subacută (ex: sicozis).

În practică se întâlnesc și pustule primitive nefoliculare intraepidermice, destul de plane, superficiale, cu aspect lăptos, coalescente și sterile (amicrobiene). Ele dau o imagine histologică specială de pustulă spongiformă multiloculară Kogoj-Lapière caracterizată prin aceea că protoplasma celulelor malpighiene este ocupată de polinucleare, din celulă rămânând doar membranele care dau aspectul unei rețele cu ochiuri mici conținând polinucleare (ex: psoriazis pustulos, boala Behçet).

#### IV. Deșeuri cutanate

Acestea sunt leziuni cutanate rezultate din acumularea la suprafața pielii a celulelor cornoase hipeplaziate, a secrețiilor patologice și a țesuturilor necrozate. Din acest grup fac parte: scuamele și crustele.

**1. Scuamele** sunt depozite cornoase vizibile spontan sau după gratajul slab efectuat cu chiureta, îndepărtându-se mai mult sau mai puțin ușor de pe piele. De cele mai multe ori sunt primare fiind adesea asociate cu alte leziuni primare îndeosebi cu eritemul realizând leziuni eritemato-scuamoase.

După grosime și aspect se disting mai multe aspecte de scuame:

- a) *scuamele foliculare* sunt de mici dimensiuni, fiind localizate la emergența unui fir de păr (ex: pitiriazis rubra pilar);
- b) *scuamele pitiriaziforme* sunt fine, albicioase, cu aspect făinos, puțin aderente și de talie mică (ex: pitiriazis versicolor);
- c) *scuamele psoriaziforme* sunt albe, strălucitoare, groase cu dimensiuni de obicei mari și aderente, fiind caracteristice psoriazisului;

d) *scuamele în lambouri*, omogene și subțiri, sunt întâlnite în scarlatină, anumite toxidermii medicamentoase;

e) *scuamele ihtioziforme* sunt poligonale cu aspect de solzi de pește și foarte uscate (ex: ihtiozele ereditare).

**2. Crustele** sunt leziuni secundare rezultate din uscarea la suprafața pielii a secrețiilor patologice, corespunzând unui stadiu evolutiv al leziunilor elementare primare: bule, vezicule, pustule, eroziuni, ulcerații. Forma și dimensiunea crustelor sunt cele ale leziunilor din care provin. Crusta trebuie ridicată pentru a vedea leziunea subiacentă și pentru a efectua dezinfectia. Culoarea crustelor poate fi gălbuie (ex: eczema), galbenă ca mierea (ex: impetigo streptococic), hematică (ex: ectima, epitelioame).

## V. Leziuni elementare cutanate prin soluții de continuitate

După profunzimea lor se disting:

**a) Eroziunea sau exulcerația** este o pierdere de substanță superficială cu fundul neted, bine delimitată și care se vindecă fără cicatrice lăsând doar o maculă pigmentată reziduală. Eroziunea afectează doar epidermul și vârful papilelor dermice survenind în evoluția veziculelor, bulelor și pustulelor. Rar eroziunea este primitivă (ex: sifilomul primar).

**b) Ulcerația** este o pierdere de substanță mai profundă decât eroziunea interesând dermul și chiar hipodermul și care se vindecă printr-o cicatrice sechelară. Ulcerația poate fi superficială (ex: ectima) sau întinsă și profundă (ex: epitelioame, TBC cutanat, lepra). Forma ulcerației poate fi rotundă, ovală sau neregulată, fundul poate fi neted, anfractuos sau proeminent, marginile pot fi tăiate drept (ex: goma sifilitică), alteori decolate (ex: goma TBC) sau ridicate în burelet (ex: epitelioame). Baza ulcerației poate fi moale, infiltrată sau dură.

**c) Escoriația** este o pierdere de substanță superficială sau profundă produsă de un traumatism. Poate fi accidentală consecutivă unei zgârieturi printr-un corp străin sau simptomatică în urma scărpinatului (ex: eczemă, prurigo, pediculoza).

**d) Fisura** este o eroziune sau o ulcerație de formă liniară, dureroasă, localizată în regiuni inflamate și supuse mișcărilor de extensie (ex: pliuri, palme, plante). Ragada este o fisură liniară situată în jurul orificiului bucal.

**e) Gangrena** este o necroză tisulară de colorație neagră având origine vasculară sau infecțioasă și care se ulcerează secundar prin eliminarea țesutului necrotic.

**f) Escara** este o necroză ulcerată secundar și localizată în zone de presiune. Ea se poate extinde la mușchi, tendoane, oase și articulații.

## VI. Sechele cutanate

Acestea sunt leziuni secundare evoluției anumitor dermatoze, ele fiind mai rar primitive. Sunt reprezentate de cicatrice, atrofie și scleroză:

**a) Cicatricea** este o leziune circumscrisă sau mai întinsă apărută în urma unui proces de reparare cu formarea de țesut de neoformație implicând mai ales dermul, apărut după pierderea de substanță sau după o inflamație cutanată. Histologic în derm se observă

fascicule conjunctive condensate dispuse orizontal cu dispariția țesutului elastic, glandelor și perilor.

Cicatricea propriu-zisă ia naștere prin înlocuirea cu țesut de neoformație a oricărei pierderi de substanță mai profundă, pe când cicatricea interstițială apare pe unele leziuni neulcerate (ex: lupus eritematos, lupus tuberculos, sifilis terțiar neulcerat) în care infiltratul patologic din derm este înlocuit cu țesut conjunctiv. Culoarea cicatricei poate fi acromică (de nuanță albă-sidefie), hiperpigmentată în totalitate sau depigmentată în centru și hiperpigmentată la periferie.

Cicatricile patologice sunt leziuni secundare proeminente, vizibile și palpabile. Se disting două tipuri:

- *cicatricea hipertrofică* este bombată deasupra tegumentului, bine delimitată, regulată, de culoarea pielii normale și cu evoluție în general spontan regresivă în 12-18 luni;
- *cicatricea cheloidiană* are un aspect asemănător, dar cu prelungiri în forma cleștilor de rac și mai ales cu o evoluție extensivă pe o perioadă de mai mulți ani. Ea este mai frecventă la negrii și pe anumite zone (partea superioară a trunchiului).

**b) Atrofia** este o alterare care constă într-o subțiere a pielii prin diminuarea sau dispariția tuturor sau numai a unei părți a componentelor constitutive. Histologic epidermul este subțiat și lipsit de crestele interpapilare, dermul papilar dispare și corionul vine în contact direct cu epidermul. Țesutul elastic poate dispărea și el.

Pielea atrofică are o colorație ceroasă sau albă, este subțire prin ea putându-se vedea uneori cu ochiul liber vasele și tendoanele. Suprafața se ridează la presiune tangențială sau din contră să apară în relief prin hernierea elementelor subiacente. La palpare se evidențiază o depresiune corespunzând zonei atrofice.

Poikilodermia asociază atrofie, telangiectazie și pigmentație reticulată.

**c) Scleroza** este o leziune caracterizată printr-o îngroșare și pierdere a elasticității cutanate. Histologic se constată condensarea elementelor constitutive ale dermului. Pielea este dură, pierzându-și suplețea și fiind puțin mobilă pe planurile profunde. Astfel de modificări se întâlnesc în sclerodermie sau dermo-hipodermitele sclerodermiforme din insuficiența venoasă a membrelor inferioare.

## Disponerea leziunilor elementare

Alături de prezentarea leziunilor elementare pentru diagnosticul afecțiunilor cutanate sunt deosebit de importante următoarele criterii: numărul, distribuția, dispoziția, configurația, limitarea și localizarea leziunilor.

În funcție de număr leziunile elementare cutanate pot fi:

- unice, semn pentru o neoplazie sau pentru o infecție localizată (ex: verucă, erizipel);
- multiple, demonstrative pentru bolile inflamatorii (ex: exantem viral, eritem medicamentos).

Distribuția leziunilor elementare cutanate poate fi:

- simetrică (ex: exantem viral, exantem medicamentos);

- asimetrică datorată unei acțiuni locale (ex: dermatita de contact) sau corelației cu un dermatom (ex: herpes zoster).

Dispoziția leziunilor elementare cutanate poate fi:

- diseminată, când leziunile sunt dispuse neregulat (ex: exantem medicamentos, exantem viral);
- difuză, când sunt afectate suprafețe mari sau chiar întregul tegument (ex: eritrodermie);
- grupată (ex: herpes simplex, herpes zoster, dermatita herpetiformă Duhring-Brocq).

Configurația leziunilor elementare cutanate poate fi:

- circulară sau inelară, când extinderea este centrifugă cu pălire centrală (ex: tineea, granulomul inelar);
- cocardă, când aspectul este de mai multe cercuri dispuse concentric (ex: eritemul polimorf);
- policiclică, aspectul fiind de mai multe arcuri de cerc tangente (ex: sifilis terțiar);
- serpiginoasă, aspectul este de linii sinuoase (ex: sifilis, psoriazis);
- liniară (ex: morfee, lichen striat);
- corimbiformă, când o leziune este centrală și alte leziuni sunt grupate împrejur (ex: sifilis secundar).

Delimitarea leziunilor elementare cutanate poate fi:

- bine delimitată (ex: psoriazis vulgar);
- slab delimitată (ex: dermatita de contact alergică);
- regulată (ex: nevil nevocelular);
- neregulată (ex: melanom).

Localizarea leziunilor elementare cutanate poate fi pe:

- pielea păroasă a capului (ex: psoriazis);
- față (ex: afecțiuni datorate luminii: tumori epiteliale, dermatite fotoalergice; hiperproducție de sebum: acnee);
- mâini (ex: fotodermatoze, expuneri la substanțe toxice: dermatita de contact, pernioze, tulburări ale circulației sanguine: sindrom Raynaud);
- pliuri (ex: candidoze, eritrasma);
- gambe (ex: staza venoasă: ulcer venos, vascularite alergice).

Simptomatologia cutanată include:

- pruritul, ce reprezintă senzația de mâncărime (ex: dermatoze alergice);
- durerea (ex: herpesul zoster),
- parestezii reprezentate de furnicăături, amorțeli (ex: acrocianoza, sindromul Raynaud);
- artralgiile (ex: eritem nodos, eritem polimorf).

## 4. NOȚIUNI DE IMUNOLOGIE CUTANATĂ

Citokinele reprezintă un vast ansamblu de polipeptide descrise inițial ca activități funcționale prezente în supernatantul culturilor celulare. Progresele biologiei moleculare au arătat că aceste activități sunt datorate unor molecule ce prezintă în comun anumite caracteristici care le disting de hormoni și de derivații de metabolism ai acidului arahidonic (prostaglandinele și leucotrienele).

### Caracteristici comune citokinelor

- polipeptide cu greutate moleculară mică ( $M < 80$  kD), deseori glicozilate;
- acționează la concentrații picomolare;
- modul de acțiune este de obicei autocrin sau paracrin;
- rol în reglarea răspunsului imun, în controlul inflamației, a mecanismelor de reparare tisulară și de reglare a hematopoiezei;
- acționează prin intermediul unui receptor specific a cărui formă solubilă constituie unul din mecanismele reglatoare;
- acționează asupra sintezei proteice la nivel celular;
- rol în modificarea comportamentului celulelor;
- pleiotropism cu suprapunerea activității biologice.

Acești mediatori solubili sunt produși în special de celulele imunocompetente, dar în mod egal și de numeroase alte celule. Citokinele sunt implicate în comunicarea și cooperarea celulară și trebuie de asemenea considerate ca modificatori ai răspunsului biologic mai degrabă decât simplii agenți imunostimulanți. Actualmente sunt individualizate 6 grupe de citokine:

- interleukinele cuprind astăzi 18 produse clonale (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, ... IL-18);
- factori stimulanți ai hematopoiezei sau „Colony Stimulating Factor” (G-CSF, GM-CSF, M-CSF);
- interferonii (IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ );
- citotoxine sau „Tumor Necrosis Factor” (TNF $\alpha$ );
- factori chimiotactici sau „chemokine”;
- anti-citokine sau „Supressor Factor”.

### Subpopulații de limfocite T CD4+

Prezentarea epitopului antigenic unui limfocit T CD4+ specific acestui antigen conduce la activarea limfocitului cu producerea de către acesta a citokinelor. Limfocitul T CD4+ produce puține citokine, dintre care unele îi sunt specifice. Există posibilitatea separării limfocitelor T CD4+ în subpopulații în funcție de citokinele produse în cursul activării lor. Au fost individualizate două subpopulații Th<sub>1</sub> și Th<sub>2</sub>. Limfocitele Th<sub>1</sub> produc în principal IL-2 și interferon (IFN $\gamma$ ). Limfocitele Th<sub>2</sub> sintetizează mai ales IL-4, IL-5 și IL-10.

Limfocitele Th<sub>1</sub> și Th<sub>2</sub> au funcții opuse. Astfel limfocitele Th<sub>1</sub> sunt cauza hipersensibilității întârziate (HSR) inhibând funcția limfocitelor Th<sub>2</sub>. De asemenea limfocitele Th<sub>1</sub> au capacitatea de a omorî celulele prezentatoare de antigen care le-au

activat, eliminând astfel posibilitatea stimulării prelungite și conducând la un fenomen inflamator limitat în timp.

Limfocitele Th<sub>2</sub> au rol în activarea imunității umorale și stimulează prin citokinele produse diferențierea limfocitelor B, comutarea izotopică și producerea de imunoglobuline specifice. Limfocitele Th<sub>2</sub> inhibă funcția limfocitelor Th<sub>1</sub>. Limfocitele Th<sub>2</sub> intervin în fenomenele de hipersensibilitate imediată prin producerea de IL-4 care stimulează producerea de Ig E și exprimarea receptorului membranal pentru Ig E pe suprafața mai multor tipuri celulare. IL-5 produsă de către limfocitele Th<sub>2</sub> reprezintă molecula activatoare a eozinofilelor. IFN $\gamma$  produs de către limfocitele Th<sub>1</sub> inhibă efectele IL-4. Există un echilibru între activitatea limfocitelor Th<sub>1</sub> și Th<sub>2</sub> în privința răspunsului la un stimul antigenic. În cazul unui răspuns anormal al unei subpopulații de limfocite CD4+ s-ar produce un dezechilibru cu hiperproducția unui tip de citokine, cu apariția de efecte patologice.

Limfocitul Th<sub>0</sub> ar fi precursorul limfocitelor Th<sub>1</sub> și Th<sub>2</sub>, producând un ansamblu de citokine comun celor două subpopulații.

<i>Limfokine produse de subpopulațiile limfocitare Th<sub>1</sub> și Th<sub>2</sub></i>		
	Th <sub>1</sub>	Th <sub>2</sub>
IL-2	+	-
IFN $\gamma$	+	-
TNF $\beta$	+	-
IL-3	+	+
GM-CSF	+	+
TNF $\alpha$	+	+
IL-4	-	+
IL-5	-	+
IL-6	-	+
IL-10	-	+

Prezența în derm și epiderm a tuturor elementelor celulare și umorale necesare inițierii unui răspuns imun a condus la apariția noțiunii de sistem imunitar cutanat. În cadrul acestui ansamblu keratinocitele reprezintă principala sursă de citokine epidermice, participând activ în reacțiile imunitare cutanate. Conceptul de keratinocit activat se bazează pe trei factori principali:

- producerea de citokine (în particular IL-1 care participă în toate etapele reacției inflamatorii);
- exprimarea antigenului HLA-DR;
- exprimarea moleculei de adeziune ICAM-1.

După stimulare keratinocitele pot produce un număr mare de factori și să exprime molecule de suprafață implicate în reacțiile imune.



În pielea normală keratinocitul poate fi considerat o celulă „silențioasă” sau „în repaus”, exprimând doar LFA-3. Activarea keratinocitului poate fi indusă printr-o multitudine de agenți fizico-chimici sau biologici ca de exemplu: radiațiile ultraviolete, endotoxinele, alergenii, mediatorii inflamației.

Keratinocitul activat are proprietăți legate de producerea de citokine și de exprimarea ICAM-1 și HLA-DR. Keratinocitul activat este implicat în diverse procese:

- reglarea și migrarea celulelor inflamatorii (IL-1, IL-13);
- angiogeneză (TGF $\beta$ , PDGF);
- cicatrizare cu reepitelizare (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , PDGF);
- sinteza proteinelor matricei extracelulare (IL-1, TGF $\beta$ , PDGF).

În afecțiunile inflamatorii interacțiunea keratinocit-limfocit este importantă. Keratinocitul activat exprimând ICAM-1 și uneori HLA este prezent în numeroase dermatoze: lichen plan, psoriazis, reacție grefă contra gazdă, micozis fungoid, lupus eritematos, limfom cutanat. Aceste keratinocite activate sunt situate cel mai frecvent în vecinătatea unui infiltrat cu limfocite T active capabile să secrete IFN $\gamma$ .

Molecula ICAM-1 (CD54) este o moleculă de adeziune reprezentând legătura cu antigenul leucocitar LFA-1 (CD11a). Keratinocitul ICAM-1 exercită o atracție preferențială pentru limfocitele T (CD4+ și CD8+) și monocitele LFA-1 cu care interacționează. Exprimarea ICAM-1 de către keratinocite ar permite aderența celulelor mononucleare la acestea, permițând de exemplu liza keratinocitelor de către limfocitele T citotoxice în diverse dermatoze: lichen plan, reacția grefă contra gazdă, lupus eritematos.

Prezența keratinocitelor HLA-DR în pielea patologică este o mărturie a producerii IFN $\gamma$  de către celulele T ale infiltratului inflamator.

În concluzie keratinocitele activate prin secreția de citokine, de chimioreactanți, prin exprimarea antigenelor de suprafață, pot iniția sau favoriza o acumulare de leucocite în piele antrenând sau exacerband o reacție inflamatorie.

### **Moleculile de aderență ale celulelor endoteliale și inflamatorii**

De capacitatea celulelor Langerhans de a părăsi epidermul și a limfocitelor T activate de a pătrunde în derm depinde obținerea unui răspuns imun cutanat eficient. Contactul cu o haptentă reprezintă un semnal suficient de important pentru a stimula migrarea celulelor Langerhans, iar deplasarea acestor celule implică cel puțin integrinele  $\alpha_5\beta_1$  și  $\alpha_6\beta_1$ , migrarea putând fi blocată prin anticorpi antiintegrine  $\beta_1$ ,  $\alpha_5$  și  $\alpha_6$ . În ganglioni celulele Langerhans prezintă antigenele exogene limfocitelor T punând în joc diferite molecule ale superfamiliei imunoglobulinelor (CD4/HLA-DR, ICAM-1 și ICAM-3/LFA-1, B7-1 și B7-2/CD28, CD2/LFA-3, etc).

Limfocitele T activate care nu se reîntorc în piele exprimă molecula CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen) care permite extravazarea limfocitelor, exprimarea fiind indusă și reglată de micromediul local. Pentru limfocitele T specifice unui antigen asociat la piele, reexpunerile repetate la acest antigen în micromediul cutanat stimulează exprimarea CLA și crește migrarea celulelor T în piele. Exprimarea CLA poate fi stimulată de TGF $\beta$  și mai puțin de IL-6.

Reacția imună este însoțită de o reacție inflamatorie. Această reacție este rezultatul migrării celulelor mononucleare și polinucleare care traversează capilarele dermice

superficiale până la locul inflamației. Are loc o interacțiune între celulele infiltrante pe de o parte și celulele endoteliale pe de altă parte. În această migrare sunt necesare patru etape succesive:

- vasodilatația venulelor postcapilare care permite o încetinire a fluxului sanguin și marginalizarea leucocitelor din centru la periferia vaselor;
- neutrofilele (exprimă molecula sialyl-Lewis (SLe, CD15s)) și limfocitele (exprimă CLA) alunecă de-a lungul endoteliului capilar datorită interacțiunii cu selectinele P și E exprimate de celulele endoteliale. Are loc activarea neutrofilelor și limfocitelor cu modificarea conformațională a integrinei  $\alpha_2\beta_2$  (LFA-1) aderând astfel de molecula ICAM-1 a celulelor endoteliale;
- interacțiunea LFA-1/ICAM-1 va opri leucocitele;
- în final leucocitele vor trece prin spațiile care se găsesc între celulele endoteliale alăturate.

Citokinele (IL-8, IL-1, TNF $\alpha$ ) și mediatorii inflamației (leucotrienele B4, C5a) ușurează acest fenomen, inducând un clivaj al E-selectinelor și reglarea proprietăților de aderență ale integrinelor  $\beta_1$  și  $\beta_2$ .

În cazul exprimării moleculei de aderență ICAM-1 de către keratinocitele din leziunile inflamatorii, modificare moderată de limfocitul T producător de IFN $\gamma$ , keratinocitele activate se pot conjuga cu limfocitele T prin intermediul legăturii ICAM-1/LFA-1. Consecințele posibile ale acestei interacțiuni pot fi:

- liza keratinocitelor de către limfocitele T citotoxice;
- activarea limfocitelor T specifice de către superantigenele prezentate de keratinocite ICAM-1 și HLA DR.

### **Dermatozele inflamatorii cronice și răspunsul limfocitului T specific**

Limfocitele T sunt capabile să recunoască antigenul în patru moduri diferite, în funcție de modul de prezentare a acestor antigene celulelor T. Aceste patru tipuri de antigene sunt antigenele proteice exogene, haptenele, antigenele din mediu și superantigenele.

#### **1. Dermatoze specifice date de antigene proteice**

Răspunsul limfocitelor T la antigenele proteice exogene este răspunsul limfocitar clasic. În plan dermatologic exemplul cel mai tipic este reacția inflamatorie a intradermoreacției la tuberculină. Răspunsul inflamator se caracterizează prin indurație și eritem. Este modelul cel mai cunoscut al hipersensibilității întârziate care pune în joc limfocitele T cu memorie specifică pentru bacilul Koch care produc citokine inflamatorii de tip Th<sub>1</sub> după activare prin antigen.

Forma tuberculoidă de lepră se caracterizează prin prezența de bacili în număr redus, imunitate antibacilară bună și complicații secundare de tip hipersensibilitate întârziată față de nervi și piele. În forma lepromatoasă portajul de bacili este crescut, imunitatea antibacilară este slabă, iar complicațiile de tip hipersensibilitate întârziată din forma tuberculoidă nu se întâlnesc. În lepră inflamația leziunilor cutanate este datorată în ambele cazuri activării celulelor T specifice, dar tipul limfocitelor T este diferit: în forma tuberculoidă predomină limfocitul Th<sub>1</sub>, iar în forma lepromatoasă limfocitul Th<sub>2</sub>. Se

sugerează astfel că profilul citokinelor produse de limfocitul T ar condiționa forma clinică de lepră.

## 2. Dermatoze specifice date de haptene

Este manifestarea de reacție de hipersensibilitate la haptene apărută la indivizi sensibilizați. O substanță nu poate fi alergică decât dacă posedă o minimă activitate iritantă (de obicei infraclinică). Această toxicitate este necesară pentru activarea keratinocitelor care astfel activate produc numeroase citokine: IL-6, GM-CSF și mai ales IL-1 și TNF $\alpha$ . Ultimele ar activa celulele Langerhans epidermice. Haptenele vor fi preluate de limfocitele T care vor migra în direcția ganglionilor limfatici unde vor sensibiliza limfocitele Th<sub>1</sub> (cu memorie). IL-1 și IL-6 secretate de celulele Langerhans contribuie la activarea și migrarea limfocitelor T. Acestea vor migra la locul de contact cu alergenul în urma exprimării moleculelor de aderență de către celulele endoteliale și chimiotactismul exercitat de citokinele epidermice.

În cazul unui al doilea contact și a contactelor ulterioare, haptena este preluată de celulele epidermice și prezentată limfocitelor T cu memorie de la nivelul dermului. Studiile s-au referit îndeosebi la eczema de contact la nichel.

În hipersensibilitatea imediată ar exista două faze. Într-o primă fază fixarea unui alergen pe Ig E situată pe suprafața mastocitului va conduce la eliberarea de histamină, serotonină și leucotriene. Aceste substanțe, prin creșterea debitului sanguin și vasodilatație, vor conduce la constituirea triadei Lewis (eritem, edem, prurit). Această reacție se instalează în câteva minute și rămâne relativ limitată în timp (1-2 ore). Facultativ această primă fază poate să genereze o a doua fază, numită reacție tardivă (late phase reaction). După fixarea Ig E pe receptorii mastocitului, în anumite condiții particulare, mastocitul poate elibera numeroase citokine: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF și mai ales citokinele proinflamatorii TNF $\alpha$ . Acest tip de reacție este incriminat în fiziopatologia astmului precum și în cursul testelor cutanate de tip prick-test sau teste intradermice.

## 3. Dermatoze specifice cu alergeni din mediu

Dermatita atopică este o dermatoză cronică prin excelență, reprezentând o manifestare de hipersensibilitate față de antigenele din mediu mediată de limfocite T specifice. Alergenele pătrund prin mucoasa respiratorie și ajung la piele prin curentul sanguin. De asemenea alergenii în ciuda greutateii moleculare ridicate sunt capabile să pătrundă în epiderm. Prezentarea alergenilor va conduce la intervenția celulelor clasice de prezentare a antigenelor și a moleculelor de Ig E. Alergenele din mediu sunt molecule cu GM foarte mare care par incapabile de a fi preluate și prelucrate de celula prezentatoare de antigen. Moleculele de Ig E specifice pentru aceste alergene sunt prezente în cantități mari în serul pacienților cu dermatită atopică, fixându-se pe receptorii de slabă și puternică afinitate localizați pe celulele Langerhans din pielea afectată a pacienților cu dermatită atopică și într-un grad mai mic din pielea sănătoasă.

Celulele Langerhans fixează antigenul prin intermediul moleculelor de Ig E specifice putând să apreteze acest antigen și să activeze limfocitul Th<sub>2</sub> care va secreta în special IL-4 și IL-5. IL-4 stimulează producerea de Ig E de către limfocitul B transformat în plasmocit, explicându-se astfel hiper-Ig E din dermatita atopică. Interferonul  $\alpha$  și  $\gamma$ , precum și prostaglandinele E<sub>2</sub>, inhibă activitatea limfocitului B. IL-4 întărește de asemenea exprimarea

receptorilor CD23 pentru Ig E localizați pe celulele Langerhans, limfocite și mastocite. IL-5 stimulează producerea de eozinofile care pot fi responsabile de producerea leziunilor inflamatorii prin eliberarea unei proteine bazice majore.

Rezultă deci că în dermatita atopică pneumalergenele pot să se comporte ca un alergen de contact activând limfocitul T. Alergenul pătrunde în epiderm, se fixează pe celula prezentatoare de antigen și activează limfocitul T ca în eczema de contact banală.

#### **4. Dermatoze specifice cu superantigene**

Sunt denumite superantigene anumite molecule polipeptidice care au capacitatea de a stimula anumite subpopulații de limfocite T. Superantigenele sunt în principal molecule de origine infecțioasă de două tipuri:

- molecule retrovirale integrate în genom;
- molecule exogene având ca prim reprezentant toxinele bacteriene.

Superantigenele au anumite caracteristici ce le deosebesc de alte antigene:

- fixarea superantigenelor are loc pe unul din lanțurile moleculare CMH de clasa a II-a;
- nu există fenomenul de memorie pentru superantigene, din contră ele sunt responsabile în vivo de un fenomen particular: deleție clonală sau anergie;
- limfocitele T stimulate de un superantigen sunt imediat activate și proliferază.

Această activare poate fi urmată de un fenomen de moarte celulară (apoptoză) a limfocitelor T pe care se fixează superantigenul sau de un fenomen de anergie, adică de imposibilitatea de a răspunde la un stimul ulterior al aceluiași superantigen.

Superantigenele sunt incriminate și în producerea dermatitei de contact și a psoriazisului gutat. În primul caz sunt incriminate toxinele produse local de stafilococii aurii care colonizează pielea atopicilor. În al doilea caz antigenele streptococice sunt capabile să stimuleze anumite subpopulații limfocitare care pe anumite terenuri genetice predispuse ar conduce la apariția de erupții.

## 5. METODE DE DIAGNOSTIC ÎN DERMATOLOGIE

### I. Diagnosticul dermatologic

#### 1. Antecedentele familiale

Dintre antecedentele familiale au importanță bolile alergice (ex. urticarie, eczeme, rinită alergică, astm bronșic), bolile cu transmitere genetică (ex. psoriazis, eczemă) sau bolile infecțioase (ex. tuberculoza, lepra).

#### 2. Anamneza personală

Anamneza trebuie să releveze:

- expunerea la noxe externe (ex. profesia, mijloace de îngrijire, cosmetice, îmbrăcăminte) sau la alți factori (animale, frig, căldură), medicamente, obișnuințe alimentare, afecțiuni nedermatologice (sarcina);
- agravarea sezonieră a simptomelor afecțiunilor cutanate;
- istoricul bolii: data debutului afecțiunii, modul de apariție și evoluție acut sau cronic al bolii, tratamentul efectuat până în momentul consultului;
- simptomele prezente: prurit, arsuri, dureri.

#### 3. Examenul obiectiv

Inspecția se face la lumină naturală, minuțios, cu examinarea întregului tegument și a mucoaselor, începându-se de la cap și terminându-se la degetele picioarelor. Atenția trebuie atrasă de:

- pielea păroasă a capului: scuame, căderea părului, cicatrici;
- față: status seboreic;
- ochi: anomalii pupilare;
- mucoasa bucală: examinarea acesteia trebuie făcută în următoarea ordine: buze, mucoasa jugală, gingia, palatul dur, palatul moale, amigdale;
- regiunea cervicală: adenopatii;
- trunchi: axile, mamele, organe genitale, dispunerea părului pe torace și abdomen;
- extremități: zonele de flexie și extensie, spațiile interdigitale, palme, plante, unghii.

#### 4. Precizări importante pentru stabilirea diagnosticului

- când au apărut primele leziuni?, mărimea lor?, forma?, culoarea?, consistența?
- existența unei eventuale relații între leziunile elementare?
- existența pruritului? (escoriațiile postgrataj indică existența pruritului),
- localizări de elecție?
  - față: acneea vulgară, rozaceea, lupusul tuberculos,
  - zonele de flexie: lichenul plan, eczema, neurodermita,
  - zonele de extensie: psoriazisul, prurigo, exantemele medicamentoase, boala Duhring-Brocq,
  - trunchi: pitiriazisul rozat.

#### 5. Date utile pentru diagnosticul diferențial al bolilor de piele

a) vârsta:

- lupusul tuberculos apare de obicei în primii 20 de ani de viață,
- lupusul eritematos apare între 30 și 40 de ani,
- ulcerul varicos este o afecțiune îndeosebi a vârstelor peste 40 de ani,
- pemfigusul vulgar apare după 50 de ani.

b) sexul:

- la bărbați sunt mai frecvente rinofima, acneea cheloidiană, acneea conglobata,
- la femei sunt mai des întâlnite reacțiile alergice după cosmetice și prurigoul nodular.

c) ocupația:

- la pacienții din mediul rural se întâlnesc mai frecvent erizipeloidul, ectima contagiosum, nodulii mulgătorilor,
- la mineri și sportivi sunt mai frecvente micozele,
- la cei care lucrează în industria chimică, fabrici de ciment: eczemele profesionale.

## II. Examele de laborator

Eventuala recoltare de sânge se face în funcție de afecțiunea cutanată: ex. VSH, număr leucocite și ASLO în erizipel.

## III. Examenul histopatologic

Biopsia excizională sau incizională se efectuează în cazul tumorilor cutanate sau dermatozelor inflamatorii neprecizate.

## IV. Diagnosticul alergologic

Rezultatul testărilor alergologice au o valoare reală doar în strânsă corelație cu o anamneză corespunzătoare. Reacțiile pozitive ale testelor cutanate nu înseamnă întotdeauna și alergii.

### Clasificarea reacțiilor imunopatologice după Coombs și Gell

Reacția de tip I	mediată de Ig E	urticarie, rinită alergică, alergii medicamentoase, șoc anafilactic
Reacția de tip II	citotoxică	anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, pemfigus vulgar
Reacția de tip III	mediată de complexe imune	boala serului, reacție Arthus, urticarie vasculitică
Reacția de tip IV	mediată celular	alergia la tuberculină, dermatita alergică de contact

### 1. Prick-testul și testul intradermic

Prick testul și testul intradermic își găsesc indicația în suspiciunea unei reacții de tip I (ex. alergii la praf de casă, rinită alergică). Seturile de substanțe standard utilizate în testări, compoziția de bază a unguentelor, precum și alergenii profesionali pot fi obținuți din comerț. Contraindicația utilizării lor constă în existența în anamneză a unei reacții anafilactice.

**Prick-testul** constă în aplicarea unei picături din soluția de alergen pe suprafața anterioară a antebrațului și practicarea la acest nivel a unei scarificări sau înțepături superficiale (cutireacție) prin stratul cornos (pe cât posibil evitarea sângerării). Citire se face după 20 de minute. În caz de sensibilitate apare eritem și edem. Aprecierea aspectului se face în comparație cu un martor pozitiv (fosfatul de codeină care apreciază calitatea funcțională a mastocitelor sau clorhidratul de histamină care explorează răspunsul vascular la mediatori) și un martor negativ (soluție glicero-salino-fenolată).

Terapiile anterioare cu corticosteroizi sau sedative pot influența rezultatul testărilor, fiind necesară întreruperea acestor terapii cu 1-2 săptămâni înaintea efectuării testărilor.

**Testul intradermic** sau **intradermoreacția** constă în injectarea în dermul superficial a unei cantități reduse de alergen (0,02-0,04 ml) în soluție sterilă până la obținerea unei papule cu diametrul de 3 mm. Datorită riscului declanșării unor reacții severe nu se practică decât în cazul unui test de scarificare negativ, folosindu-se o diluție de 100-1000 de ori mai mare decât în cutireacție. Citirea reacției se face după 20 de minute și se consideră pozitivă dacă diametrul papulei este de minim 7 mm și dacă aceasta este înconjurată de un halou eritematos. Reacția se însoțește de prurit.

Pericolul apariției șocului anafilactic în cursul intradermoreacției necesită existența trusei de urgență. În cazul unei sensibilizări cunoscute (anamnestic existența unui șoc anafilactic) testul trebuie practicat într-o secție de dermatologie.

## 2. Testul epicutan

Indicația testului epicutan este suspiciunea unei reacții de tip IV (ex. dermatita de contact alergică). Testul se efectuează prin aplicarea pe fața anterioară a antebrațului sau pe spate a unei mici cantități din substanța de testat, sau, în cazul în care este vorba de un lichid, a unei mici bucăți de tifon impregnată în antigen. Aceasta se acoperă cu leucoplast pe durata necesară testării. După 48 de ore se îndepărtează leucoplastul și se face prima citire cu marcarea rezultatelor. A doua citire se efectuează după 72 de ore.

În caz de reacție pozitivă (sensibilizare) apare o înroșire cu infiltrație, vezicule și prurit. Reacția pozitivă se poate cuantifica astfel:

- gradul 1 – eritem cu notă urticariană,
- gradul 2 – ca și gradul 1 la care se adaugă papule izolate sau papulo-vezicule,
- gradul 3 – eritem cu numeroase vezicule sau chiar bule.

Dacă reacția este în creștere (intensificarea reacției între prima și a doua citire) indică alergia. Dacă reacția este în descreștere (ameliorarea reacției între prima și a doua citire) indică un efect toxic.

Alergenele de contact frecvent întâlnite sunt: nichelul (brățări, inele), cromul (ciment), cobaltul (ciment), formaldehida (dezinfecante), materialele sintetice, antibioticele, cauciucul, excipientele unguentelor.

## V. Diagnosticul micologic

Examenul micologic își găsește indicație în cazul suspiciunii unei micoze (eflorescențe inelare cu centrul palid și marginea activă, unghii îngroșate și galbene).

### 1. Examenul direct

În cazul afectării pielii, după curățirea și dezinfectarea pielii cu alcool 70%, recoltarea se face prin raclarea scuamelor din periferia leziunilor eritemato-scuamoase și depunerea lor

pe o lamă de sticlă bine degresată. Se adaugă 2-3 picături din soluția disocianță și se acoperă cu o lamelă de sticlă. Cu o hârtie de filtru se va absorbi excesul de substanță care depășește marginile lamelei.

În cazul afectării unghiilor se va recolta material cornos de la nivelul feței inferioare a plăcii unghiale din mai multe locuri în cantitate suficientă.

În cazul afectării părului se extrag cu pensa 5-10 fire de păr suspecte de a fi parazitare (decolorate, cu luciul pierdut, încurbate).

Pentru disocierea materialului examinat se pot folosi următoarele soluții: sulfura de sodiu (disociere la rece), hidroxidul de potasiu 40% (preparatele vor fi încălzite la flacăra becului evitându-se fierberea), cloralacetofenolul.

Materialul de examinat va fi lăsat să se disocieze 20-30 de minute sau chiar o oră înainte de a fi examinat la microscop. Parazitul poate fi evidențiat la microscop sub formă de filamente și/sau spori.

## **2. Culturile**

Însămânțarea materialului patologic se face pe mediul Sabouraud pus în tuburi înclinate sau flacoane Erlenmayer. Culturile se dezvoltă la temperatura camerei atingând un diametru de 1-2 cm după 3-10 (14) zile. Aspectul coloniilor de pe mediul de cultură indică specia de ciupercă.

## **3. Examenul la lampa Wood**

Se bazează pe proprietățile unor materiale patologice de a prezenta fluorescență la razele ultraviolete trecute prin filtre speciale. Lampa Wood este o lampă de cuarț cu filtru de cobalt ce emite raze ultraviolete proiectate într-o cameră obscură.

În microscopia pielii capului apare o fluorescență verzuie, în eritasmă o fluorescență de culoare roșu-coral iar în pitiriazisul versicolor o fluorescență portocalie.



## 6. NOȚIUNI GENERALE DE TERAPIE

Un principiu de bază al terapiei este ca aceasta să nu dăuneze. Medicul trebuie să cântărească relativitatea dintre eficiența și riscul utilizării unei anumite terapii.

### I. Medicația externă

În terapia externă trebuie să facem deosebirea între excipient și substanța activă. Substanța activă se prescrie în concentrații mici, fiind înglobată într-un excipient. Este foarte important ca pentru un anumit pacient și pentru o anumită afecțiune dermatologică să fie ales excipientul potrivit. Creșterea conținutului în grăsime a unui excipient va conduce la creșterea posibilității pătrunderii în profunzime a substanței active, pe când evaporarea este împiedicată (efect ocluziv).

În îngrijirea pielii grase sunt utilizate creme cu conținut crescut în apă, pe când în cazul pielii uscate sunt utilizate emulsii de tipul celor apă în ulei (A/U) sau unguente.

Excipienții pot fi:

a) excipienți grași:

- grăsimi de origine animală: lanolina, ceara de albine, untura de pește (oleum jecoris), glicerina,
- grăsimi de origine vegetală: uleiul helianti, uleiul de măsline, uleiul de migdale, untul de cacao,
- grăsimi de origine minerală: vaselina, uleiul de vaselină,
- grăsimi sintetice: polietilenglicoli.

b) excipienți pulverulenți (pudre inerte):

- pudre minerale: talcul, oxidul de zinc, carbonatul de magneziu, carbonatul de bismut,
- pudre vegetale: amidonul de grâu, amidonul de orez.

c) excipienți lichizi: apa fiartă și răcită, apa distilată, alcoolul, diferite substanțe antiseptice (borax și acid boric 2-4%).

### Forme ale medicației externe

*Pudrele* sunt amestecuri de pulberi care aplicate pe piele au o acțiune siccativă și calmantă în procesele inflamatorii fără exudație. Cele mai utilizate pulberi sunt talcul și oxidul de zinc.

*Pomezile (unguentele)* sunt topice formate din excipienți grași care favorizează pătrunderea în profunzime a medicamentului activ. Sunt utilizate în procesele morbide cu evoluție subacută sau cronică în care pielea este uscată și îngroșată (eczeme cronice, neurodermita). Grăsimile cel mai des utilizate sunt lanolina și vaselina.

*Emulsiile* constau din adăugarea în unguente a unor substanțe tensioactive denumite emulgatori ce permit o mai bună resorbție în piele. Emulsiile pot fi amestecuri de apă în ulei (A/U) având indicație ca și pomezile, sau amestecuri de ulei în apă (U/A) utilizate în procesele subacute ale pielii sau în cazul pielii grase.

*Cremele* sunt amestecuri de grăsimi și lichide în proporții variabile. Cremele acționează mai superficial și au un efect calmant și răcoritor.

*Pastele* sunt amestecuri de pomezi și pudre (ex. pasta de zinc). Ele acționează superficial, nu se absorb, folosindu-se pentru protejarea pielii față de acțiunea secrețiilor iritante.

*Gelurile* sunt amestecuri moleculare sau coloidale de apă cu excipienți hidrofilii.

*Mixturile* sunt suspensii de pudre și lichide. Ca și lichide sunt utilizate apa, glicerina, alcoolul, iar dintre pulberi talcul și oxidul de zinc. Au acțiune răcoritoare și de calmare asupra pielii (ex. eriteme și exanteme).

*Compresele umede* sunt utilizate în procesele exsudative ale pielii.

*Tincturile* sunt loțiuni alcoolice.

### **Indicații ale medicației externe după tipul de piele**

Pe pielea grasă (seboreică) se utilizează excipienți fără sau cu puțină grăsime: emulsii U/A, geluri, soluții alcoolice, mixturi.

În cazul unei pielii uscate se utilizează excipienți grași: emulsii A/U, pomezi grase (vaselina), săpunuri cu pH neutru.

În inflamații acute ale pielii se utilizează excipienți umezi, răcoritori: emulsii U/A, pudre sau mixturi în caz de piele intactă, netraumatizată. Pe pielea inflamată, zemuindă, se utilizează comprese umede (cu apă sau ser fiziologic).

Pentru pielea copilului sunt valabile aceleași principii ca și la adult. Nu se utilizează excipienți grași. În cazul iritației apărute în zona scutețelor (dermatite de scutece) se utilizează paste (pastă zincată moale) pentru protejarea pielii de iritația produsă de urină.

## **Substanțe active utilizate mai frecvent în medicația locală**

### **1. Medicația antiinfecțioasă locală**

#### **Antibioticele**

Cele mai frecvente antibiotice utilizate în tratamentele locale sunt: kanamicina (unguent oftalmic cu kanamicină), gentamicina (unguent cu gentamicină), neomicina și bacitracina (unguent și pudră *Baneocin*<sup>®</sup>), eritromicina (unguent *Eritroacnol*<sup>®</sup>, soluție *Eryfluid*<sup>®</sup>), tetraciclina (unguent tetraciclina), mupirocin (unguent *Bactroban*<sup>®</sup>), acid fucidinic (unguent *Fucidin*<sup>®</sup>), sulfadiazina argentică (*Dermazine*<sup>®</sup>). Antibioticele topice sunt indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene cutanate. Ca efect secundar poate apărea sensibilizarea la antibioticul folosit sau dezvoltarea rapidă a rezistenței microbiene față de acesta.

#### **Antimicoticele**

Preparatele imidazolice (clotrimazol – *Canesten*<sup>®</sup> cremă, soluție, pudră; ketoconazol – *Nizoral*<sup>®</sup> cremă; fenticonazol – *Lomexin*<sup>®</sup> cremă; izoconazol – *Travogen*<sup>®</sup> cremă; econazol – *Pevaryl*<sup>®</sup> cremă, soluție, pudră; sulconazol; miconazol - *Medacter*<sup>®</sup> cremă, bifonazol – *Mycospor*<sup>®</sup> cremă, onycozet) sunt cele mai utilizate în tratamentul dermatofiziilor, candidozelor cutaneo-mucoase, pitiriazisului versicolor și eritrasmei. Dintre antimicoticele din alte clase amintim: alilaminele - naftifina (*Exoderil*<sup>®</sup> cremă 1%) și terbinafina (*Lamisil*<sup>®</sup> cremă 1%), ciclopiroxolamina (*Batrafen*<sup>®</sup> cremă 1%, soluție, lac unghii 8%), nistatina (*Stamicin*<sup>®</sup>), natamicina (*Pimafucin* cremă 2%). Rar pot apărea efecte secundare de tipul sensibilizărilor locale.

## Virustatice

Dintre virustatice cel mai utilizat este aciclovirul (*Zovirax*<sup>®</sup>) sub formă de cremă și este indicat în herpesul simplex.

## 2. Medicația antiinflamatorie locală (dermocorticoizii)

În funcție de nivelul acțiunii lor antiinflamatorii glucocorticoizii se clasifică în:

a) glucocorticoizi cu activitate antiinflamatorie foarte puternică: propionat de clobetasol (*Dermovate*<sup>®</sup> – unguent, cremă, loțiune), dipropionatul de betametazonă (*Diprolene*<sup>®</sup>).

b) glucocorticoizi cu activitate antiinflamatorie puternică: metilprednisolon aceponat (*Advantan*<sup>®</sup> unguent și cremă), hidrocortizon 17-butilat (*Locoid*<sup>®</sup> unguent, cremă, lipocremă, crelo-emulsie, loțiune), furoatul de mometazonă (*Elocom*<sup>®</sup> unguent, cremă, loțiune), fluocinolon acetamid (unguent și cremă), diflucortolonă valerat.

c) glucocorticoizi cu activitate antiinflamatorie moderată: pivalat de flumetazonă (cremă și unguent),

d) glucocorticoizi cu activitate antiinflamatorie modestă sau slabă: hidrocortizon acetat (unguent), dexametazonă.

Dermocorticoizii își găsesc largi utilizări în dermatitele de contact ortoergice și alergice, eczema atopică, lichenul plan, psoriazis. Dermocorticoizii cu potență ridicată sunt indicați doar pe perioade scurte de timp, trecându-se apoi la spațierea progresivă a aplicațiilor sau la înlocuirea lor cu corticoizi cu potență mai scăzută.

În cazul aplicării dermocorticoizilor pe zone restrânse nu apar efecte secundare sistemice. În schimb pot să apară după utilizări îndelungate o serie de efecte secundare locale: atrofie cutanată, vergeturi, purpură, alungirea timpului de cicatrizare a plăgilor, modificări ale răspunsului imun. Afecțiunile cutanate care pot apărea secundar utilizării topice a corticoizilor sunt: acneea steroidiană, rozaceea, dermatita periorală, hipertricoza, granulomul gluteal infantil, tulburările de pigmentare, hipersensibilizarea locală.

## 3. Medicația antiseptică locală

Coloranții de tipul soluției Castelani (de culoare roșie cu fucsină și incoloră fără fucsină) și soluției de pioctantină sau violetul de gențiană în concentrație 0,5-1% (de culoare violacee) pot fi indicați în piodermite, dermatite suprainfectate, dermatofitiile plurilor, candidozele cutaneo-mucoase. După aplicare colorantul este lăsat să se usuce. Concentrațiile ridicate și aplicațiile prea frecvente pot constitui un risc de apariție al necrozei.

Polyvidona (*Betadine*<sup>®</sup>) este utilizată în pregătirea preoperatorie și în dermatozele infectate. Nu se utilizează pe suprafețe întinse, în timpul sarcinii, perioadei de lactație, la copii și în hipertiroidism.

## 4. Medicația antipruriginoasă locală

Mentolul și fenolul în concentrație de 0,5-1%, anestezina 2% și camforul pulverizat sunt substanțe care se pot încorpora în pulberi, pomezi, paste, loțiuni sau mixturi și sunt utilizate în urticarie, prurigo, lichen plan.

Anestezicele locale precum polidocanol (*Optiderm*<sup>®</sup>) pot fi utilizate în înțepăturile de insecte sau în pruritul senil.

Antihistaminicele în aplicații locale (*Tavegyl*<sup>®</sup> gel, *Fenistil*<sup>®</sup> gel) își au utilitate în înțepăturile de insecte. Ca efect secundar există potențialul de sensibilizare.

### 5. Medicația antiparazitară locală

Sulfurul reprezintă cel mai vechi tratament utilizat în scabie. Se utilizează în concentrație de 10% la adulți și 3-5% la copii în unguente și mixturi. Sulfurul este iritant putând cauza dermatite de contact.

Piretrinele și piretridinele au acțiune pediculică și scabică. Sunt cele mai recomandate în pediculoze datorită efectelor secundare minime.

Benzoatul de benzil (*Benzocide*<sup>®</sup>) are o acțiune neurotoxică pe sistemul nervos al paraziților fiind utilizat în tratamentul scabiei. Produsul este prescris în aplicație unică după o baie caldă pe pielea încă umedă.

Crotamitonul (*Eurax*<sup>®</sup>) este utilizat în aplicații cu durată de 24 de ore timp de 2 zile consecutiv. Este utilizat mai ales în scabia nodulară.

Hexaclorciclohexanul 1% (*Lindanul*) este scabic și pediculicid dar actualmente datorită neurotoxicității sale și apariției rezistenței este considerat un tratament de a doua intenție.

### 6. Medicația keratolitică

Ureea în concentrații scăzute de 5-10% (*Eucerin*<sup>®</sup>) este indicată pentru îngrijirea pielii uscate, aspre, iar în concentrații de 20-40% este utilizată în îndepărtarea unghiilor.

Acidul salicilic în concentrații de 5-10% în vaselină este folosit pentru îndepărtarea scuamelor din psoriazisul vulgar.

Aplicațiile de rezorcină în concentrație de 1-3% au ca scop ramolirea și înlăturarea comedoanelor din acnea vulgară printr-un proces de dizolvare a keratinei.

### 7. Medicația reductoare

Gudroanele sunt utilizate pentru efectul lor reductor. Se pot utiliza trei tipuri de gudroane: de ulei, de roci bituminoase și vegetale. Cele mai des utilizate sunt gudroanele de origine vegetală – cignolinul (antralinul) cu indicație în psoriazisul vulgar. Ca efect secundar poate apărea iritația locală caz în care se pot utiliza mixturi sau creme cu dermocorticoizi. Se va evita contactul cignolinului cu ochii și mucoasele, iar pe tegument se vor utiliza doar concentrații mici. Cignolinul dă o pigmentare brună a pielii cu caracter temporar și o pătare a lenjeriei.

### 8. Medicația distructivă locală

O serie de substanțe chimice se utilizează în acest scop: podofilina în concentrație de 25-40%, podofilotoxina (*Condyline*<sup>®</sup> soluție 0,25%, *Wartec*<sup>®</sup> cremă 0,15%), acidul tricloracetic 33%, azotul lichid, citostaticile (5-fluorouracilul 5% - *Efudix*<sup>®</sup>), având indicație în condiloamele acuminat, keratozele senile, verucile seboreice, carcinomul bazocelular, keratoacantomul.

### 9. Medicația locală cu derivați de vitamina A acidă

Tretinoinul (*Airol*<sup>®</sup>, *Retin A*<sup>®</sup>) în concentrații de 0,01-0,1%, izotretinoinul și adapalenul în concentrație de 0,1% acționează în principal ca și keratolitice, adapalenul având și o acțiune antiinflamatorie, fiind indicate în acnea vulgară sau în tulburări ale keratinizării. Efectele secundare sunt reprezentate în principal de iritație locală și fotosensibilizare.

## 10. Medicația imunomodulatoare locală

Imiquimodul (*Aldara*<sup>®</sup> cremă 5%) reprezintă o terapie cu rol imunomodulator utilizată în tratamentul condiloamelor acuminat, îndeosebi a celor rezistente la alte tratamente. Acționează prin creșterea producerii de IFN  $\alpha$  și TNF  $\alpha$  și prin inducerea unui răspuns Th1 cu stimularea eliberării de IL-2 și IFN  $\gamma$ . Are de asemenea un efect antiangiogenetic.

Pimecrolimus este un macrolid cu efect antiinflamator prin inhibarea eliberării de citokine inflamatorii de către limfocitele T și mastocitele din țesutul cutanat. Crema cu pimecrolimus (*Elidel*<sup>®</sup>) este indicată în dermatita atopică.

Dinitroclorbenzenul (DNCB) este o substanță iritantă nespecifică cu rol imunomodulator care induce o dermatită de contact. Este indicată în tratamentul alopeciei areata și în verucile multiple.

## II. Medicația sistemică

Cele mai utilizate tratamente sistemice în dermatologie sunt:

### 1. Antibioticele

- peniciline: penicilina G potasică în erizipel, benzatinpenicilina (*Moldamin*<sup>®</sup>) și procainpenicilina (*Efitard*<sup>®</sup>) în sifilis, oxacilina în piodermite stafilococice.
- cefalosporine:
  - de generația I: cefalexina, cefalotina, cefradina, cefazolina au acțiune împotriva stafilococului și streptococului fiind indicate în impetigo, foliculite, ectima streptococică, erizipel.
  - de generația a II-a: cefuroxima-axetil (*Zinnat*<sup>®</sup>), cefaclorul, cefamandol, cefoxitina, cefotetan au activitate crescută asupra germenilor Gram negativ și sunt indicați în celulite cauzate de *Haemophilus influenzae* și *Enterobacteriaceae*.
  - de generația a III-a: ceftazidima (*Fortum*<sup>®</sup>), cefoperazona (*Cefobia*<sup>®</sup>), ceftriaxona (*Rocephin*<sup>®</sup>), cefotaxima, cefixima au un spectru mai larg acționând asupra bacteriilor Gram negative fiind indicate în infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa*: ectima gangrenosum, ulcerul de decubit, ulcerul diabetic, infecțiile la arși.
  - de generația a IV-a: cefpiroma, cefepima sunt mai rezistente la acțiunea betalactamazelor și au o activitate bună pe piocianic și stafilococi.
- aminoglicozidele: gentamicina, amikacina în ulcerule de gambă suprainfectate, kanamicina și spectinomicina (*Kirin*<sup>®</sup>) în gonoree.
- macrolide: eritromicina, roxitromicina (*Rulid*<sup>®</sup>), josamicina în piodermite streptostafilococice, azitromicina (*Summamed*<sup>®</sup>, *Azitrox*<sup>®</sup>) în uretrita cu *Chlamydia*.
- cicliline: tetraciclina, doxiciclina, minociclina indicate în acneea vulgară, rozacee.
- fluoroquinolone: ciprofloxacina (*Ciprinol*<sup>®</sup>, *Euciprin*<sup>®</sup>), ofloxacina (*Zanocin*<sup>®</sup>), pefloxacina (*Peflacine*<sup>®</sup>) sunt indicate în stafilocociile cutanate, infecțiile cutanate cu *Pseudomonas aeruginosa*, gonoree.
- rifampicina (*Sinerdol*<sup>®</sup>) este indicată în tuberculozele cutanate, stafilocociile cutanate.

## 2. Antimicoticele

Griseofulvina acționează prin inhibarea diviziunii celulare interferând cu structura și funcția microtubulilor fiind indicată în tratamentul dermatofitiilor cutanate și în special la copiii cu tinea capitis. Griseofulvina este fotosensibilizantă și este contraindicată în caz de insuficiență hepatică, porfirii, alergii specifice.

Ketoconazolul (*Nizoral*<sup>®</sup>) are un spectru mai larg de acțiune cuprinzând dermatofitiile, candidozele, pitiriazisul versicolor, micozele profunde. Efectele secundare (hepatotoxicitate, ginecomastie) apar datorită blocajului selectiv incomplet al citocromului P<sub>450</sub>.

Itraconazolul (*Orungal*<sup>®</sup>) are o acțiune antifungică pe dermatofiti, *Candida* și *Aspergillus*. Este indicat în tinea pedis, tinea cruris, onicomicoze, candidoze, pitiriazis versicolor. Efectele secundare sunt rare: digestive (greață, vomă), neurologice, erupții cutanate.

Fluconazolul (*Diflucan*<sup>®</sup>) acționează pe levuri de tip *Candida*, dermatofiti, dar este indicat și în micozele profunde (histoplasmoză, coccidiomicoză, criptococoză).

Terbinafina (*Lamisil*<sup>®</sup>, *Terbisil*<sup>®</sup>) este un antimotic din grupul alilaminelor cu un puternic efect fungicid pe dermatofiti. Este indicată în dermatomicoze, onicomicoze dermatofitice.

## 3. Virustaticile

Virustaticile de tipul analogilor nucleotidici: aciclovir (*Zovirax*<sup>®</sup>), valaciclovir (*Valtrex*<sup>®</sup>), famciclovir (*Famvir*<sup>®</sup>) sunt indicate în infecțiile cu virusul herpes simplex și virusul varicelo-zosterian. Sunt medicamente bine tolerate rareori apărând ca efecte secundare creșterea creatinemiei și a enzimelor hepatice.

## 4. Antihistaminicele

Sunt utilizate îndeosebi blocante ale receptorilor H<sub>1</sub>. Antihistaminicele clasice de generația I aparțin la șase familii: alchilamine (clorfeniramina), etanolamine (clemastina – *Tavegil*<sup>®</sup>), etilendiamine (pirilamina), fenotiazine (prometazina - *Romergan*<sup>®</sup>), piperidine (ciproheptadina - *Peritol*<sup>®</sup>), piperazine (hidroxizin). Acțiunea lor începe la 30 minute după administrare, au o durată de acțiune scurtă (3-6 ore) și au efecte secundare sedative și anticolinergice (lipotimie, tulburări de micțiune). Introducerea în practica medicală a antihistaminicelor de generația a doua au adus avantajul lipsei efectelor sedative și a unei durate mai lungi de acțiune: astemizolul (*Hismanal*<sup>®</sup>), fexofenadina (*Telfast*<sup>®</sup>), cetirizina (*Zyrtec*<sup>®</sup>), levocetirizina (*Xyzal*<sup>®</sup>), loratadina (*Claritine*<sup>®</sup>), desloratadina (*Aerius*<sup>®</sup>). Antihistaminicele sunt indicate în urticarie, eczema atopică, dermatite de contact, șocul anafilactic. Sunt contraindicate pe perioada sarcinii.

## 5. Antidegranulante mastocitare

Ketotifenul este utilizat în asociere cu antihistaminicele H<sub>1</sub> în anumite forme de urticarie colinergică într-o singură priză seara în doză de 1-2 mg/zi. Efectele secundare sunt reprezentate de sedație și creșterea poftei de mâncare.

Cromoglicatul de sodiu este un antialergic care stabilizează membranele. Utilizat pe cale orală acțiunea sa este limitată doar în urticariile alimentare.

## 6. Antipaludicele de sinteză

Sunt derivați de sinteză sau semisinteză ai chininei: cloroquina (*Nivaquine*<sup>®</sup>), hidroxicloroquina (*Plaquenil*<sup>®</sup>), mepacrine (atebrina), amiodarona. Antimalaricele de sinteză sunt indicate în lupusul eritematos îndeosebi în cel cronic discoid, erupțiile polimorfe la lumină, sarcoidoză.

Efectele lor adverse sunt numeroase: tulburări gastrointestinale (greață, vomă, anorexie), pigmentări cutanate și mucoase precum și ale părului și unghiilor, erupții cutanate, tulburări musculare (crampe, neuromiopatie), hematologice (leuconutropenie, anemie aregenerativă). Cea mai gravă complicație este retinopatia cu evoluție spre cecitate, impunând controlul oftalmologic la începutul tratamentului apoi la 3-6 luni. Datorită pericolului acestei retinopatii tratamentul se poate efectua intermitent numai în perioadele însorite. Sunt contraindicate în bolile hepatice, sarcina, psoriazis, deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza.

## 7. Glucocorticoizii

Glucocorticoizii pe cale sistemică sunt indicați în dermatozele inflamatorii grave: pemfigus vulgar, pemfigus seboreic, pemfigoid bulos, psoriazis eritrodermic, colagenoze, eczeme, urticarii severe.

Pot avea numeroase efecte adverse: cutanate (vergeturi, hirsutism, acnee), tulburări endocrine (diabet steroid, sindrom Cushing iatrogen), afectări renale, hematologice, tulburări metabolice, tulburări digestive, cardiovasculare, neuropsihice, complicații infecțioase.

## 8. Retinoizii aromatici

Etretinatul (*Tigason*<sup>®</sup>) și acitretinul (*Neotigason*<sup>®</sup>) sunt utilizați în tratamentul psoriazisului pustulos, psoriazisului artropatic, psoriazisului eritrodermic, lichenului plan, ihtiozei, bolii Darier. Isotretinoinul (*Roaccutane*<sup>®</sup>) este indicat în formele grave de acnee.

Retinoizii aromatici prezintă o serie de efecte secundare: uscăciunea cutaneo-mucoasă doză-dependentă cu cheilită, conjunctivită, rinită uscată, epistaxis prin fragilizarea mucoasei nazale, osteoporoză, creșterea transaminazelor și hiperlipidemie (colesterol total și trigliceride). Contraindicația majoră este sarcina, retinoizii aromatici fiind teratogeni. Contracepția trebuie efectuată în timpul tratamentului și încă 2 ani după terminarea acestuia.

## 9. Sulfonele

Dapsona (diaminodifenilsulfona) este indicată în lepră, dermatita Duhring-Brocq și vascularitele cutanate. Efectele secundare sunt: hemoliza, fenomene alergice (rash cutanat, prurit, urticarie, eritem generalizat), digestive, cefalee.

## 10. Talidomida

Talidomida are ca indicație reacțiile leproase de tip eritem nodos, lupusul eritematos cronic, aftoza bipolară. Efectele secundare sunt somnolența, halucinațiile, vertijul, cefaleea.

## 11. Imunosupresoarele și citostaticele

### Agenții alchilanți

Ciclofosfamida (*Endoxan*<sup>®</sup>) este indicată în pemfigusul vulgar. Efectele secundare posibile sunt: teratogenitatea, greața, vărsăturile, ulcerații ale mucoaselor.

Clorambucilul (*Leukeran*<sup>®</sup>) își are ca indicație terapeutică limfoamele cutanate. Atingerile hematologice și fenomenele digestive sunt efectele lui adverse.

### **Agenții antimetabolici**

Metotrexatul (*Antifolan*<sup>®</sup>) este utilizat în psoriazisul vulgar și sclerodermia sistemică. Este necesară o supraveghere biologică strictă datorită efectelor secundare hematologice (citopenie, monocitoză, anemie, trombocitopenie), pulmonare (fibroză), hepatice. În cazul unor tratamente îndelungate cu metotrexat se indică efectuarea biopsiei hepatice datorită riscului de apariție a fibrozei hepatice. Alte reacții adverse sunt cefaleea, oboseala generală, manifestările cutanate (prurit, urticarie, fototoxicitate) sau tulburările digestive (greață, vărsături, stomatite ulcerative). Metotrexatul, ca și celelalte citostatice, este contraindicat pe durata sarcinii sau lactației.

Ciclosporina este utilizată în psoriazisul vulgar sau în dermatita atopică gravă. La fel ca și metotrexatul, ciclosporina trebuie administrată doar în cazurile selecționate și pe perioade limitate datorită efectelor adverse: nefrotoxicitate, hipertensiune arterială, infecții cronice.

### **12. Terapia imunostimulatoare**

Imunostimularea nespecifică prin vaccinare BCG, administrare de *Corynebacterium parvum*, levamisol poate fi indicată postoperator în melanomul malign.

Interferonii sunt citokine naturale cu acțiune antivirală, antimetabolică și imunomodulatoare. Interferonii de sinteză IFN  $\alpha_{2a}$  (*Roferon A*<sup>®</sup>), IFN  $\alpha_{2b}$  (*Intron A*<sup>®</sup>) sunt utilizați în boala Kaposi, SIDA, tratamentul postoperator al melanomului malign.

Isoprinosinul este un imunomodulator utilizat în infecțiile virale la imunodepreșați (herpes simplex recidivant, herpes zoster extins).

### **13. Terapia biologică**

Terapia biologică se bazează pe utilizarea unor modulatori ai răspunsului biologic care interferează cu activarea și funcționarea limfocitelor T. Acești modulatori sunt proteine rezultate prin tehnici de recombinare ADN, înalt selective, care pot fi: anticorpi monoclonali (infiximab, efalizumab, adalimumab), proteine de fuziune (alefacept, etanercept, onercept) și citokine sau factori umani de creștere recombițați.

Efalizumab (*Raptiva*<sup>®</sup>) este un anticorp monoclonal Ig G<sub>1</sub> recombinat și umanizat îndreptat împotriva subunității CD<sub>11a</sub> a LFA-1 indicat în formele moderate și severe de psoriazis care nu au răspuns la alte opțiuni terapeutice. În tratamentul artritei psoriazice sunt utilizați adalimumabul (*Humira*<sup>®</sup>) și etanerceptul (*Enbrel*<sup>®</sup>).

## **III. Tratamentul fizioterapic**

Tratamentul fizioterapic constă în electroterapie, roentgenoterapie, aplicații de izotopi radioactivi, aplicații cu azot lichid, laserterapie, fototerapie, ultrasunete.

### **1. Electroterapia**

Electrochirurgia provoacă distrugerea țesuturilor cu ajutorul curentului electric. Există mai multe procedee de electrochirurgie:

- *Electroliza* se folosește în hipertricoză prin distrugerea foliculilor piloși sau în telangiectaziile fine în urma eliberării unor electroliți în jurul electrodului.



- *Electrocauterizarea* folosește căldura obținută prin conversia curentului electric pentru tratamentul verucilor, tumorilor benigne cutanate, granulomului piogen.
- *Electrocoagularea (diatermocoagularea)* folosește căldura degajată de un curent bipolar producând coagularea proteinelor tisulare pentru distrugerea unor tumori benigne, veruci, condiloame. Alte tipuri de electrocoagulare care folosesc un curent monopolar sunt *electrodesicația* și *fulgurația*.

## 2. Crioterapia

Folosește substanțe refrigerante (azot lichid, zăpadă carbonică, protoxid de azot) care se aplică cu ajutorul unui tampon de vată îmbibat în azot lichid sau cu dispozitive speciale (criocauter) pe leziune până la albirea acesteia cu depășirea marginii sale cu 2-3 mm. În urma înghețării se produce o bulă hemoragică dermo-epidermică, lăsând o leziune ulcerativă care se va vindeca în 10-14 zile.

Este indicată în verucile vulgare, veruci plane, veruci seboreice, keratoze solare, lupus eritematos discoid, carcinom bazocelular superficial și a celor de mici dimensiuni. În cazul verucilor plane se aplică 10-15 secunde intermitent, fără presiune. În cazul verucilor vulgare și condiloame acuminate se aplică repetat 30-60 secunde cu presiune variabilă.

## 3. Radioterapia

Roentgenoterapia este cea mai veche metodă de iradiere folosită și în prezent. Radioterapia cuprinde mai multe procedee:

a) *radioterapia superficială clasică* folosește raze de 50-120 kV având o putere de penetrație de până la 2 cm. Radioterapia superficială se împarte la rândul ei în trei categorii: radioterapie antiinflamatorie utilizată în furuncule, hidrosadenită, prurigo, radioterapia epilatorie indicată în trecut pentru sicozisul tricofitic și tinea capitis, și radioterapia distructivă recomandată în tumorile maligne (carcinoame bazocelulare și spinocelulare).

b) *bucky-terapia* utilizează raze moi de 8-12 kV cu putere mică de penetrație (sub 2 cm). Este recomandată în eczemă și angioame plane.

c) *radioterapia cu fereastră de beriliu* este recomandată în eczeme, neurodermită, tumori maligne mici, eritrodermii, hematodermii.

d) *radioterapia de contact (Chaoul terapia)* cu distanță focală mică (1,5-5 cm) este indicată în carcinoamele bazocelulare și spinocelulare.

Tratamentul cu izotopi radioactivi permite iradierea atât a tumorilor cât și a adenopatiilor metastatice (melanomul malign, sarcoame, carcinom spinocelular al mucoaselor). Se utilizează cobaltul, cesiul și radiumul care emit raze gama cu putere mare de penetrație.

## 4. Laserterapia

Laserterapia constituie una dintre cele mai noi tehnici introduse în medicină. Laserele cu CO<sub>2</sub> își găsesc indicație în tratamentul malformațiilor vasculare, condinoamelor acuminate, verucilor vulgare, papiloamelor virale, moluscum contagiosum, tumorilor benigne de mici dimensiuni, rinofima. Laserele vasculare (cu argon, YAG:Nd, cu colorant pulsant) sunt indicate în afecțiuni vasculare: angioame plane, angioame tuberoase, angioame stelate, cuperoză. Laserele pigmentare pot fi utilizate în tratamentul petelor pigmentare postinflamatorii, melasmei, efelidelor, lentiginozei, nevilor Becker și Otta, tatuajelor.

Rezultatele terapeutice și cosmetice sunt asemănătoare metodelor clasice în schimb cu costuri mult mai ridicate.

### **5. Fototerapia**

Terapia cu radiații UVA (320-400 nm) și UVB (280-320 nm) are acțiune antiinflamatorie prin interacțiunea cu celulele Langerhans fiind folosită în dermatita atopică, psoriazis, micozis fungoides.

PUVA constă în asocierea unui psoralen fotosensibilizant la UVA. Este utilizată în psoriazis și vitiligo. Înaintea începerii terapiei fotosensibilizante trebuie întreruptă eventuala medicație cu tiazide, ciclone, antiinflamatorii nesteroidiene. Doza totală de PUVA primită de un pacient în decursul vieții poate fi de 1500 J/cm<sup>2</sup> cu un număr maxim de 150-200 ședințe locale.

Ca efecte secundare ale fototerapiei pe termen scurt poate apărea un eritem cutanat mai mult sau mai puțin intens (supradozare, administrarea concomitentă de medicamente fotosensibilizante), iar pe termen lung ultravioletele produc îmbătrânirea prematură a pielii și favorizează apariția cancerelor cutanate (carcinoame, melanoame).

### **6. Ultrasunetele**

Ultrasunetele sunt folosite pentru tratarea cheloizilor, sclerodermie, fibromatoze.

### **7. Balneoclimatoterapia**

Cura heliomarină se poate folosi ca tratament adjuvant în psoriazis datorită acțiunii favorabile a apei mării, compoziției chimice a aerului și radiațiilor ultraviolete.

În dermatita atopică se pot alterna curele heliomarine cu cele montane.

## **IV. Terapia naturistă utilizată în boli dermatologice**

O serie de afecțiuni dermatologice pot fi influențate prin dietă.

În psoriazis un regim alimentar bazat pe pește, bogat în acizi grași omega 3 ar reduce acțiunea factorilor chemotactici precum leucotrienele B<sub>4</sub>.

În dermatita atopică se indică o dietă cu un procent crescut de acid linoleic sau administrarea sub formă de tablete (Epogam) iar în urticarie un regim sărac în salicilați (evitarea consumului de citrice) și de excludere a lactatelor, ouălor, preparatelor conservate și condimentate, nucilor, alunelor, căpșunelor, fragilor, zmeurei, bananelor, ciocolatei, cafelei, alcoolului.

## 7. INFECȚIILE VIRALE CUTANATE

### 7.1. Virozele cu papilomavirusuri

Infecțiile cu papilomavirusurile umane (HPV) sunt foarte frecvente cauzând apariția de leziuni cutanate sau mucoase care de cele mai multe ori sunt benigne (veruci și condiloame) dar pot uneori conduce la apariția de neoplazii (cancerul de col uterin).

#### Etiologie

Au fost descrise 120 de genotipuri de HPV diferențiate de secvența ADN. HPV au un tropism exclusiv pentru epiteliul malpighian. Virusul este transmis prin contact, pătrunzând în epiderm la nivelul unei leziuni a stratului cornos și infectând keratinocitul bazal. După infectarea celulei virusul poate să se relice, profitând de înmulțirea celulei gazdă, să persiste în stare latentă sub formă episomală de ADN viral liber (infecție latentă, purtător sănătos) sau să fie încorporat în genomul celular apărând riscul oncogen. Virusul are un efect citopatogen specific asupra keratinocitului acesta luând un aspect caracteristic de koilocit.

Incubația HPV variază între 3 săptămâni și mai multe luni în funcție de starea de imunitate a organismului.

#### 1) Verucile vulgare

Incidența verucilor vulgare este de 7-10% în populația generală fiind mai frecvente la elevi și adultul tânăr, infectarea făcându-se prin hetero sau autoinoculare. Transmiterea este favorizată de microtraumatisme.

Clinic se prezintă ca papule infiltrate, reliefate de suprafața tegumentului, având diametrul de 3-4 mm, dar putând ajunge la 1 cm, de culoarea pielii sau cenușie, a căror suprafață hemisferică sau aplatizată este neregulată, brăzdată de șanțuri și keratozică. Numărul lor variază de la câteva la zeci, uneori putând conflua. Nu se asociază cu simptome subiective.

Pot fi localizate oriunde pe tegument dar de obicei pe dosul mâinilor, degetelor, picioarelor, genunchi și gambe. Localizările periunghiale și subunghiale sunt dureroase, putând da modificări unghiale. La nivelul pielii păroase, pleoapelor și gâtului verucile iau un aspect filiform, sesile, cu lungimea de 3-5 mm și extremitatea keratozică. Uneori pe pielea capului și mai rar pe barbă aspectul este cel al unui buchet de veruci filiforme care sângerează ușor la pieptănat sau bărbierit.

Histopatologia evidențiază îngroșarea tuturor straturilor epidermale, cu acantoză marcată a creștelor interpapilare și mitoze în stratul bazal. Sunt prezente koilocitele care sunt celule ale stratului malpighian superior și stratului granulos infectate de HPV. Acestea sunt celule mari, clare, adeseori balonizate, citoplasma lor prezentând o vacuolizare perinucleară și incluzii eozinofilice periferice.

Evoluția verucilor vulgare și în general a papovirozelor este strâns corelată cu reactivitatea imună, îndeosebi cea celulară, a individului. La copil verucile vulgare au o

tendință de regresie spontană. În unele cazuri verucile vulgare pot să apară sau să dispară după șocuri emoționale.

## 2) Verucile plantare

Apar la tineri și adulți, rareori la copii. Transmiterea se poate face direct prin portul încălțămintei de la persoanele bolnave sau prin contact indirect din sălile de sport, terenurile de sport, bazinele de înot, sălile de baie.

Se disting două varietăți clinice:

a) *veruca plantară profundă*, dureroasă la presiune, unică sau uneori multiple (doar câteva leziuni) dar niciodată confluențe. Leziunea cu diametrul până la 1 cm, de colorație galben-cenușie, prezintă o regiune centrală a cărei suprafață keratozică este presărată cu mici puncte negre (microhemoragii) și care este înconjurată de un inel gros, keratozic.

b) *verucile plantare superficiale și multiple* sunt date de HPV și sunt grupate într-un placard keratozic bombat, dând aspectul de mozaic.

Localizarea este îndeosebi la baza degetului mare și călcâi, iar la persoanele cu picior plat în centrul boltei plantare. Datorită greutatea corpului evoluează spre profunzime în corion comprimând extremitățile nervoase și producând dureri vii la mers.

Histopatologia arată o hiperkeratoză marcată, cu prezența papilomatozei și a koilocitelor.

Diagnosticul diferențial se face cu durioanele, keratodermiile congenitale, melanomul malign.

## 3) Verucile plane

Apar îndeosebi la copii pe față și dosul mâinilor, mai rar la adolescenți și femei, fiind date de HPV 3.

Clinic se prezintă ca mici papule plane, rotunde sau poligonale, cu diametrul de câțiva milimetri, de culoare galbenă sau a pielii normale, cu suprafața netedă sau ușor mamelonată, dispuse liniar de-a lungul unor escoriații (semnul Koebner) sau în plaje confluențe. Rareori pot fi însoțite de prurit.

Histopatologia evidențiază hiperkeratoză, acantoză și prezența koilocitelor în stratul malpighian.

Diagnosticul diferențial se face cu veruca vulgară, diskeratoza foliculară (boala Darier), milium.

În evoluție verucile plane în general dispar în câteva săptămâni sau luni devenind excepționale la adolescență.

## 4) Epidermodisplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz

Aceasta este o genodermatoză rară, caracterizată printr-o predispoziție imunogenetică față de infecția cu HPV tipurile 5 și 8. Erupția este formată din două tipuri de leziuni:

a) papule keratozice cu diametrul de 2-6 mm, localizate simetric, îndeosebi pe dosul mâinilor și antebrațe sunt prezente din primii ani de viață;

b) macule ușor scuamoase, albicioase sau roz-roșietice, care apar de obicei la câțiva ani de la apariția verucilor plane.

Infecția cutanată cu HPV este cronică, având potențial oncogen, cu posibilitatea apariției la vârsta de 30-40 ani de multiple carcinoame epidermoide cutanate la nivelul zonelor fotoexpuse.

### **5) Hiperplazia epitelială orală focală (boala Heck)**

Este o afecțiune rară cauzată de HPV 13 și caracterizată prin prezența de formațiuni nodulare sau papuloase, moi, rotunde sau ovale, cu diametrul de câțiva milimetri, având suprafața netedă sau ușor neregulată, de culoare albicioasă sau de culoarea mucoasei normale, sesile, izolate sau coalescente. Localizările sunt la nivelul buzei inferioare, mucoasei jugale, gingiei, limbii.

Histologia evidențiază la nivelul epidermului acantoză, cu prezența de creste epidermice îngroșate, alungite și anastomozate.

Evoluția este cronică, cu evoluții progresive sau regresive spontane, marea majoritate a leziunilor rămânând stabile pe o perioadă de câțiva ani.

### **6) Condiloamele acuminate (vegetațiile veneriene)**

Incidența condiloamelor este într-o continuă creștere în țările dezvoltate, afectând cu predilecție vârstele de 16-25 ani. Portajul asimptomatic al HPV la nivelul organelor genitale și transmiterea sexuală, fac din condiloame cea mai frecventă afecțiune cu transmitere sexuală. Există și posibilitatea transmiterii nesexuale îndeosebi prin lenjeria umedă contaminată sau în timpul nașterii dacă mama prezintă condiloame (papilomatoza laringiană a copilului). La imunodeprimați infecțiile cu HPV sunt mai frecvente și mai agresive, existând un risc oncogen crescut.

Diagnosticul de condiloame este aproape exclusiv clinic, impunând căutarea localizărilor anale și genitale. Examinarea genitală trebuie completată prin colposcopie sau peniscope (aplicarea acidului acetic 5% urmată de examinarea cu lupa). Pentru leziunile anale trebuie efectuat un examen proctologic complet (anuscopie). Tehnicile recente de biologie moleculară (hibridare moleculară, PCR) permit tipajul HPV, astfel în condiloamele benigne sunt implicate de obicei tipurile de HPV 6 și 11. Tipurile HPV 16, 18, 31, 33 și 45 au în schimb un potențial oncogen.

Afecțiunea la debut se poate prezenta sub două forme clinice:

a) forma clasică „în creastă de cocoș”, sunt mase cărnoase acoperite de mici verucozități keratozice, cu dimensiuni de 0,2-1 cm și în număr de la câteva până la zeci.

b) macule izolate sau „în pânză” sau „în mozaic”, de culoare roză, uneori neobservate cu ochiul liber, necesitând aplicații cu acid acetic pentru a deveni albe și bine delimitate pe mucoasa sănătoasă.

În general formațiunile au tendință la creștere îndeosebi verticală. Când se ajunge la aspectul de tumoră, suprafața este încrucișată de multiple șanțuri care delimitează mici arii de aspect granulos, justificând termenul de formațiune conopidiformă. În anumite localizări umiditatea produce macerație și miros dezagreabil. Netratată se dezvoltă exuberant luând aspectul de tumori gigante.

La femei condiloamele vulvare sunt localizate pe labiile mari și mici, clitoris, vestibul. Formele extensive se întind la vagin, perineu și regiunea perianală, impunând un examen ginecologic și anal complet. Frecvența ridicată și riscul de transformare malignă a condiloamelor cervicale impune depistarea lor prin efectuarea frotiului cervical la toate

femeile în perioada de activitate genitală, în particular celor expuse bolilor cu transmitere sexuală.

La bărbat localizarea de predilecție este fața internă a prepuțului, fren, șanțul balano-prepuțial și mai rar pe gland. Localizarea uretrală este limitată pe meat.

Condiloamele pot fi observate și la copil, deseori fiind datorate transmiterii prin mâna afectată de veruci vulgare.

Diagnosticul diferențial al vegetațiilor veneriene se face cu condiloma lata din luesul secundar.

### **7) Papuloza boweniană**

Afecțiunea se caracterizează prin prezența de papule multiple, izolate sau confluate, dar cu păstrarea individualității, posibil și diseminate. Papulele au dimensiuni de 3-10 mm sau mai mari, cu suprafața netedă sau mamelonată, uneori keratozică, sesile sau ușor strangulate la bază, pigmentate de la brun deschis la brun închis sau negru, localizate în special în regiunea perineală și perianală. Histopatologia evidențiază un aspect bowenian. Agentul etiologic este HPV 16 care poate cauza și boala Bowen.

### **8) Condilomatoza gigantă Buschke-Löwenstein**

Aceasta este o formă rară, cu aspect tumoral, reprezentând cancerul verucos al regiunii genitale. Etiologia este cu HPV 6 și 11.

Inițial se prezintă clinic ca formațiuni similare acelorora din condiloamele acuminat. Ulterior formațiunile papilomatoase se infiltrează, dezvoltându-se atât în suprafață cât și în înălțime, extinzându-se insidios și confluând mai întâi în șanțul balano-prepuțial și de aici spre orificiul meatal. Tumora devine vegetantă, conopidiformă, se ulcerează și obișnuit devine uscată, keratozică, cu proeminente despărțite prin șanțuri adânci de culoare gălbuie. Localizarea de elecție este glandul și foia internă a prepuțului la subiecții necircumscriși. Localizarea ano-rectală este rară.

Histologic se evidențiază o masă cornoasă papilomatoasă acoperită de un strat ortoparakeratozic gros. Stratul malpighian este hiperplaziat cu aspect invaziv. Unele celule ale stratului malpighian sunt vacuolizate. Membrana bazală este inițial intactă, ulterior proliferările epiteloide invadând dermul.

Agresivitatea tumorii poate fi crescută de radioterapie. Tratamentul este chirurgical.

### **9) Neoplaziile intraepiteliale**

Acest termen grupează ansamblul leziunilor precanceroase cutanate sau mucoase asociate în majoritatea cazurilor infecțiilor cu HPV. Este vorba de boala Bowen și eritroplazia Queyrat localizate genital care pot evolua spre un cancer epidermoid invaziv. Neoplaziile intraepiteliale cervicale (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) sunt precursori ai cancerului invaziv al colului uterin și sunt clasificate după severitatea displaziei de grad scăzut (CIN I), moderat (CIN II) și sever (CIN III). HPV 16 și 18 sunt asociate displaziilor severe sau moderate și carcinoamelor invazive. De asemenea există neoplazii intraepiteliale vulvare (VIN), anale (AIN) sau penisului (PIN) cu incriminarea tot a HPV oncogene 16 și 18.

## Tratamentul infecțiilor cu HPV

Tratamentul infecțiilor cu HPV nu este specific, scopul acestuia fiind dispariția leziunilor macroscopice vizibile. După îndepărtarea leziunilor virusul persistă în epidermul sănătos conducând la recidive frecvente (în jur de 30%).

Verucile cutanate ale copilului au o evoluție favorabilă, involuând aproape întotdeauna spontan. La adult involuția este mai rară, impunând măsuri terapeutice adaptate.

### 1. Tratamentul verucilor cutanate

a) *Tratament preventiv.* Nu există un tratament preventiv al verucilor decât evitarea frecventării piscinelor și sălilor de sport, contactul cu lenjeria umedă contaminată, expunerea la soare pentru pacienții imunodeprimați.

b) *Tratament curativ:*

-Distrugerea chimică prin keratolitice este simplă și nedureroasă, necesitând aplicarea zilnică, timp de mai multe săptămâni, a preparatului cu acid salicilic. Pielea sănătoasă perilezională trebuie protejată.

-Crioterapia constă în aplicarea de azot lichid, putând fi precedată de decaparea stratului cornos cu bisturiul. Semnul înghețării este albirea leziunii cu depășirea marginii sale cu 2-3 mm. Verucile plane se tratează prin aplicații scurte de 10-15 secunde, fără presiune, iar pentru restul verucilor aplicații repetate de 30-90 secunde.

-Electrodesicarea cu efect superficial este folosită în verucile plane care sunt foarte puțin atinse cu acul.

-Electrocoagularea în care distrugerea este mai profundă, hemostaza este bună dar riscul cicatricilor este mare.

-Laserul cu CO<sub>2</sub> este eficient dar lasă cicatrici, necesitând și anestezie locală.

-Dinitroclorbenzenul este utilizat în tratamentul verucilor multiple. Inițial se produce o hipersensibilizare urmată de continuarea aplicațiilor DNCB în pomezi în concentrație de 0,1% o dată pe săptămână de 4-7 săptămâni.

### 2. Tratamentul condiloamelor

a) *Tratamentul preventiv* al acestora constă în protecția raporturilor sexuale cel puțin pe durata tratamentului până la vindecarea celor doi pacienți. Ținându-se cont de transmiterea pe cale sexuală a HPV genitale este obligatorie examinarea sistematică a partenerului sau partenerei, cunoscându-se că incubatia este variabilă, iar frecvența portajului latent este foarte ridicată. În plus se impune căutarea unei alte boli cu transmitere sexuală, îndeosebi efectuarea serologiei HIV, pentru sifilis, hepatita de tip B, Chlamydia, precum și prelevări microbiologice în caz de uretrite sau vulvovaginite asociate. De asemenea se impune depistarea sistematică a CIN pentru prevenirea cancerului de col: frotiu cervical la doi sau trei ani în caz de displazie, colposcopie și, dacă este necesar, biopsia zonelor suspecte puse în evidență prin aplicare de acid acetic (soluție 5%) sau Lugol.

b) *Tratamentul curativ:*

-Crioterapia cu azot lichid are inconvenientul de a fi dureroasă.

-Electrocoagularea sub anestezie locală are inconvenientul de a fi dureroasă.

-Laserul cu CO<sub>2</sub> necesită anestezie locală și lasă o cicatrice.

- Podofilina este o rezină naturală care se utilizează în concentrație de 25-40% în ulei de parafină, în ulei de vaselină sau în tinctură de benzol sau alcool. Se aplică strict pe leziune protejând mucoasa și tegumentul din jur cu pastă zincată, apoi se spală după 4-5 ore de la aplicare. Podofilina are un efect citotoxic și distructiv prin oprirea mitozelor în metafază.

- Podofilotoxina în concentrație de 5% (*Condyline*<sup>®</sup>, *Wartec*<sup>®</sup>) este nedureroasă în aplicații locale. Protocolul constă într-o aplicație dimineața și seara, de 3 ori pe săptămână sau, în caz de iritație, o aplicație pe zi timp de 4 zile pe săptămână, în medie timp de 5 săptămâni. Urmărirea se face apoi timp de 6 luni, apariția de noi leziuni necesitând noi aplicații de 1-2 ori pe săptămână.

- 5-fluorouracilul 5% (*Efudix*<sup>®</sup>), un antagonist pirimidinic, se folosește topic în condiloamele acuminat. Se aplică timp de 5-10 zile seara, dimineața clătindu-se abundant, până la apariția iritației. Curele se repetă la intervale libere de 10 zile până la vindecare. În cazul recidivelor, aplicațiile se fac de 2 ori pe săptămână timp de 6 luni.

- Imiquimodul (*Aldara*<sup>®</sup>) este un imunomodulator care induce sinteza de către celula gazdă de citokine cu proprietăți antivirale (TNF și IL 6, 8 și 12). Se aplică o dată pe zi, de 3 ori pe săptămână, timp de 16 săptămâni. Poate provoca iritație locală. Nu există contraindicații pe timpul sarcinii.

În cazul condiloamelor de la gravide se poate utiliza tratamentul distructiv prin crioterapie, laser cu CO<sub>2</sub>, electrocauterizare și acid tricloracetic. Tratamentul este ideal de făcut la începutul trimestrului 3 al sarcinii și reînnoit în săptămânile care preced nașterea și în caz de recidivă.

## 7.2. Infecția cu virusul herpes simplex

Omul reprezintă singurul rezervor al virusului herpes simplex (HSV). Acesta este un virus cu ADN dublucatenar, având o capsulă icosaedrică și dimensiuni de 120-130 nm. Virusul se înmulțește în celula gazdă cu formarea de incluzii herpetice și distrugerea acestora.

Au fost identificate două tipuri de HSV: tipul 1 (HSV-1) și tipul 2 (HSV-2). Cele două tipuri de HSV prezintă un mare grad de asemănare dar se diferențiază prin criterii structurale și epidemiologice.

*Primoinfecția herpetică* reprezintă primul contact infectant, mucos sau cutanat, simptomatic sau asimptomatic cu HSV-1 sau HSV-2, însoțindu-se de seroconversie.

*Infecția inițială neprimară* este primul contact infectant simptomatic sau asimptomatic cu HSV-1 sau HSV-2 la un subiect prealabil infectat cu celălalt tip viral.

*Recidiva* este expresia clinică a reactivării virale la un pacient infectat prealabil prin același tip viral.

*Infecția persistentă* este atunci când virusul se înmulțește local în prezența anticorpilor specifici fără a produce boala, dar cu posibilitate de contagiune, întâlnindu-se îndeosebi în cazul localizării genitale.

*Infecția latentă* este situația în care virusul nu poate fi izolat decât în perioada de recidivă a bolii.



Reactivarea infecției survine fie sub formă de recidivă clinică, fie sub forma excreției virale asimptomatice. Acestea sunt perioade de replicare virală, separate de perioade de latență.

### **Epidemiologie**

HSV-1 produce de obicei herpesul labial și herpesul cu alte localizări cutanate. HSV-2 produce herpesul genital. Actualmente însă HSV-1 este responsabil de 40-50% din totalitatea primoinfecțiilor genitale și 20% din recidivele genitale.

Primoinfecția cu HSV-1 apare de obicei la copilul cu vârsta între 6 luni și 4 ani, când anticorpii materni au dispărut.

Primoinfecția cu HSV-2 este uneori neonatală, dar cel mai adesea apare la adolescent sau adultul tânăr odată cu începerea vieții sexuale. Herpesul genital este considerat actualmente ca prima cauză de ulceratie genitală în țările dezvoltate. Factorii de infecție cu HSV-2 sunt: vârsta mai înaintată, o perioadă sexuală mai îndelungată, un număr crescut de parteneri sexuali, vârsta tânără de începere a relațiilor sexuale, infecția cu HIV (serologia HIV este obligatoriu să fie căutată la un pacient consultat pentru herpes genital), antecedente de boli cu transmitere sexuală, nivelul socio-economic scăzut. Factorii de risc pentru HSV-1 în cazul herpesului genital sunt reprezentați de vârstă, nivelul socio-economic scăzut, activitatea sexuală intensă și în particular contactul oro-genital. Alcoolul reprezintă un factor de recidivă a ulceratiilor genitale date de HSV-1.

Seroprevalența crescută a HSV-1 pentru femeile consultate pentru herpes anal ar avea ca și cauză contactele oro-anale.

În primoinfecție durata de excreție virală este în medie de 8 zile dar poate ajunge la 20 de zile. În recidive durata de excreție virală este de 2-4 zile.

### **Fiziopatologie**

HSV se transmite prin contact direct mucos sau cutaneo-mucos cu un pacient care excretă virusul cu ocazia unei primoinfecții, a unei recidive clinice sau a unei excreții virale asimptomatice. Virusul pătrunde printr-o fisură cutaneo-mucoasă, multiplicându-se în celulele epiteliale, migrând apoi pe nervul senzitiv până la ganglionul nervos unde rămâne în stare latentă. De aici, în anumite situații, starea de latență este întreruptă, virusul migrează pe cale axonală recolonizând teritoriul cutaneo-mucos unde a avut loc primoinfecția și dând naștere la leziuni mult mai puțin extinse.

Frecvența recidivelor depinde îndeosebi de imunitatea celulară a individului. Ultravioletele inhibând funcțiile imunitare cutanate favorizează recidivele herpetice la expunerile la soare.

Infecția prealabilă cu unul dintre cele două tipuri de HSV nu împiedică infecția cu celălalt tip dar, în acest caz, simptomele generale fiind mai reduse.

Marea majoritate a infecțiilor herpetice sunt asimptomatice după cum o dovedesc studiile sero-epidemiologice care arată o seropozitivitate pentru HSV-1 la 40-50% dintre copiii sub 5 ani și la 90-100% dintre adulți.

### **Primoinfecția herpetică bucală**

Gingivo-stomatita acută este forma clasică de primoinfecție herpetică având poartă de intrare ORL. Apare la copiii mici după vârsta de 6 luni. După o incubatie de 3-5 zile

apare disfagie, hipersialoree, într-un context al afectării stării generale cu astenie, febră 39°. Mucoasa bucală și gingiile sunt inflamate, uneori hemoragice, cu prezența de vezicule care dau naștere la eroziuni cu contur poliociclic, acoperite de un strat albicios. Sunt asociate vezicule și cruste localizate peribucal. Halena este fetidă și alimentația imposibilă. Sunt prezente adenopatii cervicale, submaxilare și submandibulare. Evoluția este favorabilă, durerile dispar după o săptămână, iar leziunile se cicatrizează în 2-3 săptămâni.

### **Primoinfecția herpetică genitală**

Perioada de incubație durează între 2 și 20 zile, în medie 6 zile. Bărbatul și femeia sunt afectați în mod egal. Primoinfecția herpetică cu HSV-1 și respectiv HSV-2 prezintă aceleași manifestări clinice. Infecția simptomatică este mai frecventă și adesea mai severă la femei.

La femeie vulvovaginita reprezintă manifestarea cea mai frecventă. Puseul este adesea precedat de astenie, durere, prurit, parestezie sau senzație de arsură, disurie. Labiile mari și mici reprezintă sediul unui edem inflamator bilateral, cu prezența de vezicule care rapid se sparg dând naștere unor eroziuni aftoide, confluențe, foarte dureroase. Examinarea cu speculul, când este posibilă, evidențiază un edem inflamator, eroziuni și ulcerări localizate pe peretele vaginal și colul uterin. Adesea este prezentă o leucoree gălbuie cu posibilitatea unei infecții bacteriene. Ulcerațiile se pot extinde pe tegumentul regiunii pubiene, inghinale, coapse, fese, perianal. Durerile la micțiune sunt constante putând apărea chiar o retenție acută de urină. Leziunile se pot extinde timp de o săptămână urmate de cicatrizarea spontană în 2-3 săptămâni. Poate fi prezentă adenopatia loco-regională îndeosebi inghinală.

La bărbat simptomatologia este identică cu cea de la femeie dar mai puțin zgomotoasă putând fi confundată cu un herpes recidivant. Clinic este prezent un buchet format din veziculo-pustule pe fond eritematos care evoluează rapid spre ulcerări confluențe înconjurate de un halou inflamator. Leziunile sunt localizate pe gland, prepuț și teaca penisului. Leziunile localizate pe meat și intrauretral pot fi cauza unei uretrite nepurulente. Adenopatia inghinală bilaterală este mai puțin frecventă și mai puțin dureroasă decât la femeie.

Afectarea rectală și anală pot fi sediul manifestărilor primoinfecției la ambele sexe. Durerile ano-rectale, cu tenesme și secreție uneori sângerândă, pot fi asociate cu parestezii sacrate, retenție de urină și impotență sexuală în urma afectării plexului sacrat. La rectoscopie mucoasa este edemațiată și ulcerată. Primoinfecția rectală este observată cel mai frecvent la homosexuali.

Alte forme simptomatice:

- cutanate;
- la deget herpesul este adesea confundat cu un panarițiu bacterian;
- ocular se manifestă prin kerato-conjunctivită unilaterală, cu câteva vezicule pe pleoapa edemațiată, și adenopatie pretragiană. Keratita este adesea superficială.
- oto-rino-laringian se manifestă ca angină herpetică, rinită acută asociată cu obstrucție nazală, vezicule perinarinare și adenopatie cervicală;
- sindromul Kaposi-Juliusberg poate să apară în cazul infecției herpetice la pacienții cu dermatită atopică. Veziculele hemoragice, clasic ombilicate și pustuloase, se extind rapid

de la față pe restul corpului într-un context al afectării stării generale. Sub tratament antiviral parenteral evoluția este bună. Sindromul Kaposi-Juliusberg poate să apară atât în caz de primoinfecție cât și de recidivă.

### **Herpesul recidivant**

Recidivele herpetice sunt definite prin reactivarea infecției latente localizată la nivelul ganglionilor nervoși însoțită de o simptomatologie clinică. Recidivele sunt favorizate de diferiți factori: infecții febrile, stress, emoții, modificări fiziologice (menstruație), lumina solară, traumatisme, raporturi sexuale (herpes genital).

Tabloul clinic este mai puțin zgomotos decât în cadrul primoinfecției și cu durată mai scurtă. O senzație locală de pișcătură, prurit, arsură, mai rar durere, precum și prezența unei plăci eritematoase preced cu câteva ore apariția veziculelor în gămălie de ac, grupate în buchet, care uneori pot conflua formând o bulă și care se rup dând naștere la eroziuni, ulterior acoperite de o crustă care va cădea în câteva zile. Vindecarea spontană apare în 1-2 săptămâni. Semnele generale sunt absente sau minime (subfebrilitate, mici adenopatii).

### **Complicații**

Foarte rar pot apărea meningo-encefalite, esofagite, hepatite, afectare bronho-pulmonară. Uneori leziunile herpetice se pot piodermiza.

Eritemul polimorf poate să apară la 10-14 zile după o recidivă herpetică. Acesta poate să apară la fiecare puseu herpetic. Herpesul este cea mai frecventă cauză de eritem polimorf recidivant.

### **Herpesul genital și sarcina**

Herpesul neonatal este foarte grav putând conduce la moarte sau sechele neuropsihice. Infecția neonatală este dată în două treimi din cazuri de HSV-2. Datorită gravității herpesului neonatal diagnosticul virusologic al contaminării mamei sau afectării copilului se bazează pe evidențierea directă a virusului prin izolare pe culturi. Prematuritatea crește riscul contaminării fetale și neonatale. Nou-născutul se poate contamina în trei moduri:

- *in utero* pe cale hematogenă transplacentară în cursul unei primoinfecții cu viremie la mamă sau mai rar pe cale transmembranară;

- la naștere prin contact direct cu secrețiile cervico-vaginale ale mamei infectate. Acest risc crește în caz de rupere prematură a membranelor cu mai mult de 6 ore înaintea nașterii. Riscul de transmitere la făt este foarte crescut în cazul unei primoinfecții a mamei în lunile care preced nașterea.

- în timpul perioadei postnatale de la mamă sau de la alt membru din anturaj purtător al unei recidive sau a unei secreții orofaciale asimptomatice.

În privința aplicării tratamentului la nou-născut se pot întâlni patru situații:

a) În cazul unei primoinfecții herpetice genitale la o femeie gravidă se impune nașterea prin cesariană. Tratamentul cu aciclovir intravenos trebuie efectuat nou-născutului și de asemenea mamei dacă există pericolul hepatitei herpetice la aceasta.

b) Există din păcate primoinfecții herpetice asimptomatice ale mamei care sunt cauza a 2/3 din herpesurile neonatale actuale, făcând imposibilă orice posibilitate de prevenire. La

nou-născut diagnosticul este evocat de prezența semnelor de septicemie neonatală și a afectării multiviscerale. Se impune tratamentul cu aciclovir intravenos.

c) În alte cazuri de contaminare situația nu este atât de gravă. O recidivă de herpes genital în săptămâna care precede nașterea impune de asemenea cesariana, dar prescrierea aciclovirului rămâne de discutat.

d) Cazul cel mai frecvent este cel al femeii gravide (sau al partenerului) care are antecedente de herpes genital. Nașterea pe cale naturală este permisă. În aceste situații trebuie căutată existența unei excreții virale asimptomatice a mamei (labiile mari și mici, endocol) și efectuarea unei dezinfecții (cu polividon iodat) a căilor genitale înaintea nașterii precum și a tegumentului nou-născutului.

## Diagnostic

a) Diagnosticul direct cuprinde:

-Culturile virale care reprezintă principala tehnică de evidențiere a HSV. Prelevarea urmărește colectarea maximumului de celule infectate care sunt însămânțate pe culturi de celule. Efectul citopatogen poate să apară după 24 ore, în medie după 2-3 zile și rareori (5%) în mai mult de 7 zile, maximum 14 zile.

-Căutarea antigenelor se poate face fie prin imunofluorescență, fie prin testul ELISA. Acestea sunt metode rapide dar cu sensibilitate mediocră pentru leziunile avansate (cruste).

-Detectarea genomului prin PCR este o tehnică foarte sensibilă dar la ora actuală nu există kituri comerciale.

-Citodiagnosticul Tzank este un examen simplu care poate confirma într-un interval de câteva ore infecția produsă de un virus din grupa herpes. Se întinde un frotiu din planșeul unei ulceratii sau mai bine dintr-o veziculă după îndepărtarea plafonului. Acesta se colorează May-Grunwald-Giemsa cu evidențierea la microscopul optic a unor celule balonizate de talie mare și multinucleate, datorate efectului citopatogen al virusului.

b) Diagnosticul indirect

În herpes serologia are un interes limitat. Aceasta permite diagnosticul de primoinfecție pe două seruri prelevate la două intervale diferite (cel puțin 10 zile), evidențiind seroconversia. Tratamentul cu aciclovir poate diminua sau chiar împiedica formarea de anticorpi anti-HSV, iar în cursul unei primoinfecții cu HSV-2 o creștere a anticorpilor anti-HSV-1 deja prezenți (mărturie a unei infecții mai vechi) poate fi predominantă.

## Tratament

### I. Tratamentul antiviral pe cale generală

1) *Analogii nucleotidici* vor acționa prin competiție cu nucleotidele naturale, împiedicând încorporarea lor în ADN viral. Analogii nucleotidici au o acțiune virustatică, fiind eficienți doar pe virusul complet sau în caz de replicare.

*Aciclovirul* a fost sintetizat în 1974 reprezentând capul de listă al antiviralelor antiherpetice. Aciclovirul este un promedicament ce devine activ numai după o triplă fosforilare, dintre care prima este strict dependentă de timidin-kinaza virală, iar următoarele două de kinazele celulare. Aciclovirul trifosfat, forma activă a medicamentului, este un inhibitor al ADN polimerazei virale. Poate fi utilizat pe cale generală per os și intravenos.

Biodisponibilitatea aciclovirului administrat per os este redusă (10-20%). Toleranța la aciclovir este foarte bună. La imunocompetenți rezistența virală la aciclovir este excepțională.

La imunocompetenți în primoinfecția herpetică eficacitatea aciclovirului este dovedită asupra duratei durerii și portajului viral și a duratei de cicatrizare completă indiferent de administrarea per os sau intravenoasă. Dozele eficiente per os sunt de 5 x 200 mg/zi timp de 10 zile și intravenos 5 mg/kgc la 8 ore timp de 5 la 10 zile în formele severe.

În cazul puseelor de recidivă eficacitatea aciclovirului este indiscutabilă dar mai slabă decât în tratamentul primului episod. Doza administrată este de 5 x 200 mg/zi timp de 5 zile.

Tratamentul preventiv al recidivelor se impune la pacienții cu mai mult de 6 recidive pe an (îndeosebi în herpesul genital) sau sunt sub 6 pe an în afectarea oculară. Dozele utilizate sunt de 800 mg/zi într-una dar mai ales în două sau patru prize. Cel mai frecvent este utilizată doza de 2 x 400 mg/zi timp de 1 an sau mai mult. Tratamentul continuu cu aciclovir nu numai că reduce numărul de pusee dar ameliorează de asemenea starea psihologică a pacientului, diminuând anxietatea și depresia. De asemenea tratamentul cu aciclovir diminuează portajul viral asimptomatic la femeile cu herpes genital recidivant, contribuind astfel la prevenirea transmiterii virusului fără a favoriza apariția rezistenței virale la pacienții imunocompetenți.

*Valaciclovirul* este esterul L-valinei cu aciclovirul care pentru activare are nevoie de asemenea de o triplă fosforilare. Acțiunea asupra virusului herpetic și toleranța sunt identice cu cele ale aciclovirului. În primoinfecție valaciclovirul se administrează în doză de 2 x 500 mg/zi timp de 10 zile. În recidive valaciclovirul este administrat în doză de 2 x 500 mg/zi timp de 5 zile. Pentru prevenirea recidivelor valaciclovirul este administrat în doză de 500 mg/zi în una sau două prize.

*Famciclovirul* este un prodrug al penciclovirului utilizat per os. Timpul de înjumătățire intracelular al metabolitului activ – penciclovir-trifosfat – este foarte lung sugerând posibilitatea utilizării acestui medicament în priză unică zilnică. În primoinfecție famciclovirul este administrat în doză de 3 x 250 mg/zi timp de 5 zile. În recidive famciclovirul este administrat în doză de 2 x 125 mg/zi timp de 5 zile. Pentru prevenirea recidivelor herpetice famciclovirul se poate utiliza în doză unică de 125 mg, 250 mg sau 500 mg/zi.

2) *Foscarnetul* este un analog al pirofosfaților care nu necesită o fosforilare prealabilă pentru activarea sa fiind un inhibitor direct al ADN polimerazei virale. Este activ pe sușele mutante ale HSV care prezintă un deficit al timidin kinazei și rezistență la aciclovir. Toxicitatea sa este îndeosebi renală. Este utilizat doar în herpesul rezistent la aciclovir de la imunodeprimați.

3) *Alte antivirale* utilizate sunt: cidofobir utilizat pe cale venoasă în rarele cazuri de herpes rezistent la aciclovir și foscarnet.

## II. Tratamentul virustatic local

Acesta este indicat în toate circumstanțele de herpes, putând fi utilizat izolat sau să completeze tratamentul general. Pentru pacienții cu recidive rare și fără consecințe psihosociale tratamentul local este suficient. Aplicația trebuie începută la apariția prodromelor sau a leziunilor eritematoase. Tratamentul local scurtează durata puseului iar în cazul

herpesului genital permite reluarea rapidă a activității sexuale. Aciclovirul și penciclovirul sunt utilizate în tratamentul local al herpesului.

### III. Imunomodulatoarele

*Imiquimodul* este o quinolonă cu efect imunomodulator. Imiquimodul stimulează producerea interferonului  $\beta$ , a TNF $\alpha$ , interleukinei 1, interleukinei 6, ca și a GM-CSF.

*Interleukina 1* ajută răspunsurile imune atât locale cât și sistemice. Citokinele recombinante limitează durata de excreție a HSV-1.

*Interferonul  $\alpha$*  reduce simptomatologia la fel ca și excreția HSV.

*Resiquimodul* este un membru al familiei imidazo-quinolone având proprietatea de a modifica răspunsul imun.

### IV. Vaccinurile

Primul vaccin utilizat a conținut virusuri omorâte. Vaccinurile conținând fie mutante HSV genetic alterate, fie mutante incapabile de a avea mai mult de un ciclu de replicare au capacitatea de a induce o imunitate stabilă. Totuși există posibilitatea ca acest virus să se combine cu sușe sălbatice și să se reactiveze cu posibilitatea unui potențial oncogen.

S-au utilizat vaccinuri recombinante bazate pe glicoproteinele de înveliș GP D și GP B, două din cele 8 proteine ale învelișului viral. S-a putut observa dezvoltarea unei imunități umorale și celulare, dar rezultatele clinice au fost decepționante. În schimb utilizarea diferiților adjuvanți a permis să se remarce o reducere a recidivelor după primul episod dar numai la femei.

Vaccinuri bazate pe utilizarea de ADN, o plasmidă exprimând gena GP D<sub>2</sub> a HSV-2 sub controlul unei gene (immediate-early) a CMV, au fost utilizate la animale. Acest vaccin induce un răspuns imunitar similar celui provocat de o infecție primară cu HSV la nivel genital.

## 7.3. Herpesul zoster

Virusul varicelo-zosterian (VZV) este singurul virus capabil să provoace două manifestări clinice diferite: varicela și herpesul zoster. În 1952 Weller și Stoddard au demonstrat că atât varicela cât și herpesul zoster sunt produse de același virus.

### Epidemiologie

Varicela este o afecțiune a copilăriei (90% din cazurile de varicelă apar la copiii sub vârsta de 10 ani), pe când herpesul zoster apare îndeosebi la adulți și în special peste vârsta de 50 ani. Aproximativ 20% din populație face în decursul vieții herpes zoster. Incidența herpesului zoster ar fi între 20 și 40<sup>0</sup>/<sub>000</sub> locuitori.

### Etiopatogenie

Virusul varicelo-zosterian aparține familiei herpes viridae și prezintă un genom constituit dintr-un ADN dublu catenar. Astăzi se consideră că primoinfecția cu virusul varicelo-zosterian poate fi clinic manifestă (varicela), dar și nemanifestă. Răspunsul imun al organismului prin apariția anticorpilor specifici anti-VZV determină dispariția manifestărilor clinice ale bolii, dar nu înlătură definitiv virusul din organism. Acesta

migrează centripet de-a lungul fibrelor nervoase senzitive, localizându-se la nivelul ganglionilor radiculari sau ai omologilor lor cranieni. La acest nivel virusul rămâne sub formă latentă de unde poate fi reactivat în anumite condiții, posibil ca rezultat al scăderii activității celulelor mediatore ale imunității specifice anti-VZV, în special a limfocitelor T. Herpesul zoster are o incidență crescută la persoanele care prezintă o imunitate celulară scăzută precum persoanele în vârstă, persoanele infectate cu HIV sau alte cauze de imunosupresie (transplante de organe, neoplasme, intervenții chirurgicale, radioterapie). După reactivare virusul varicelo-zosterian își reia replicarea producând o ganglionită. Răspunsul inflamator și necroza neuronală vor cauza o nevralgie severă. Virusul va migra de-a lungul ramurilor și terminațiilor nervoase senzitive până la nivelul pielii unde se înmulțește și produce erupția eritemato-veziculoasă.

### **Manifestări clinice**

Durerea reprezintă simptomul principal al bolii care precedă în aproximativ 90% din cazuri apariția erupției cutanate. Adesea foarte intensă, aceasta se manifestă ca o durere continuă sau ca o arsură, având o distribuție caracteristică în bandă, cu ușoare iradiieri în zonele limitrofe. Durerea poate fi spontană sau provocată. În 5% din cazuri (de obicei la copii) durerea poate fi însoțită și de alte simptome prodromale: febră, cefalee, astenie.

Erupția apare de obicei după 1-3 zile de la apariția durerii, uneori însă și după o săptămână sau chiar mai mult. Aceasta se caracterizează prin apariția eritemului unilateral pe traiectul unui dermatom punând diagnosticul de certitudine. Eritemul se manifestă ca macule și papule pe fondul cărora apar într-un interval de 12-24 ore vezicule perlate, inițial mici, cu conținut serocitrin, izolate sau în ciorchine, care ulterior pot conflua în bule. Veziculele se transformă după 3-4 zile în pustule care se crustifică în 7-10 zile. Erupția evoluează în pusee la interval de 3-4 zile cu apariția de noi vezicule în decurs de o săptămână. Căderea crustelor va lăsa macule hipopigmentate sau hiperpigmentate reziduale și care în timp pot dispărea. O adenopatie regională însoțește de obicei erupția. Durerea dispare de regulă odată cu căderea crustelor.

Localizarea cea mai frecventă este intercostală sau dorsolombară (50% din cazuri). Alte localizări sunt cervico-occipitală, cervico-subclaviculară, cervico-brahială, lombo-abdominală, lombo-femurală, sacrată, lombo-sciatică, oftalmică.

Nevralgia postzosteriană este definită ca și durerea care persistă după trecerea unui timp de la căderea tuturor crustelor sau ca durerea care persistă 1-6 luni de la apariția fazei eruptive. Nevralgia postzosteriană apare la 10-15% dintre pacienții cu herpes zoster, incidența ei crescând cu vârsta și ajungând să fie prezentă la 50% dintre pacienții cu vârsta de 50 ani și 70% la cei cu vârsta de peste 70 ani.

### **Forme clinice**

- a) La imunodeprimați herpesul zoster ia aspect ulcero-hemoragic sau necrotic.
- b) La pacienții cu HIV pozitiv erupția poate prezenta aspecte particulare de foliculită virală sau de papule keratozice.
- c) Excepțional herpesul zoster este bilateral sau afectează în mod etajat mai multe metamere.

d) Eruptia diseminată este definită ca prezența a mai mult de 20 de vezicule în afara dermatomului primar și imediat a celui adiacent. Diseminarea cutanată poate fi urmată la 10% dintre pacienți de diseminare viscerală cu afectarea plămânului, ficatului și creierului.

e) Herpesul zoster oftalmic reprezintă 10% dintre cazurile de herpes zoster, fiind cea mai frecventă formă a herpesului zoster facial. Afectiunea este consecința reactivării virusului varicelo-zosterian la nivelul ganglionului Gasser cu afectarea primei ramuri a nervului trigemen, nervul oftalmic al lui Willis. Complicațiile oculare apar mai frecvent după 50 de ani. Afectarea corneană și uveita anterioară sunt cele mai frecvente. Keratitele precoce sunt superficiale și regresive, pe când keratitele stromale și keratitele neurotrofice sunt durabile. Uveita regresează lent. Pleoapele, conjunctiva, sclera, episclera și retina pot fi de asemenea interesate.

f) Sindromul Ramsay-Hunt apare în cazul afectării ramurii senzitive a nervului facial. Eruptia afectează timpanul, conductul auditiv extern, conca pavilionului urechii, la care se asociază otalgie, anestezie a 2/3 anterioare a limbii, paralizie facială periferică, tulburări cohleo-vestibulare.

### **Diagnostic diferențial**

Herpesul zoster puțin extins trebuie diferențiat de herpesul simplex (recidive în același loc). Aspectele clinice de herpes zoster cu localizare sacrată sunt aproape totdeauna cauzate de virusul herpes simplex tip 2.

Herpesul zoster trebuie diferențiat și de eczemă sau în cazul localizării la nivelul pielii păroase a capului de necroza scalpului din boala Horton.

La nivelul feței diagnosticul diferențial trebuie făcut cu erizipelul.

### **Diagnostic biologic**

Diagnosticul biologic nu este necesar, diagnosticul herpesului zoster fiind clinic. În caz de dubiu se poate căuta virusul varicelo-zosterian în lichidul din vezicule prin imunofluorescență sau culturi. PCR este o metodă rapidă, specifică și foarte sensibilă, permițând detectarea de cantități foarte mici de ADN viral în lichidul din vezicule.

Citodiagnosticul Tzank și biopsia care pot evidenția efectul citopatogen al virusului varicelo-zosterian pe celula epitelială și serologia nu prezintă interes practic.

### **Tratament**

#### **Tratamentul antiviral general**

Pentru subiectul imunocompetent cu vârsta sub 50 de ani cu herpes zoster neoftalmic de intensitate moderată este inutilă prescrierea unui tratament antiviral. Evitarea colectivității nu este necesară.

La pacientul imunocompetent cu vârsta de peste 50 ani și cu herpes zoster oftalmic indiferent de vârstă se utilizează tratament virustatic care trebuie aplicat în primele 72 de ore de la debutul fazei eruptive.

La subiectul imunocompetent în cazul herpesului zoster oftalmic tratamentul se face indiferent de vârstă, având ca scop prevenirea complicațiilor oculare. Se utilizează valaciclovir per os în doză de 3 x 1 g/zi timp de 7 zile.

În cazul subiectului imunocompetent cu vârsta de peste 50 de ani se utilizează:



- *Aciclovirul* administrat per os în doză de 5 x 800 mg/zi timp de 7 zile. Acesta scurtează durata erupției și reduce durerea acută. Efectele secundare sunt rare: cefalee, grețuri, diaree, toxicitate renală și a sistemului nervos central (dezorientare, delir).

- *Valaciclovirul* administrat per os în doză de 3 x 1 g/zi timp de 7 zile are acțiune în prevenirea nevralgiei postzosteriene având o biodisponibilitate de 5 ori mai mare decât a aciclovirului.

- *Famciclovirul*, cu biodisponibilitate superioară aciclovirului, se administrează per os în doză de 3 x 500 mg/zi timp de 7 zile. Acționează în prevenirea nevralgiei postzosteriene.

La imunodepresați se utilizează aciclovirul pe cale intravenoasă în doză de 3 x 10 mg/kgc la adult și 500 mg/m<sup>2</sup> la 8 ore la copil pe o durată minimă de 7-10 zile, fără modificarea tratamentului imunosupresor (corticoterapie).

Sorivudinul și brivudinul sunt molecule active în herpesul zoster îndeosebi la imunodeprimați.

Corticoterapia acută asociată cu virustaticile per os are o acțiune antiinflamatorie cu scăderea durerii acute dar neinfluențând nevralgia postzosteriană.

Tratamentul local nu este necesar în herpesul zoster. Se evită în faza acută talcul, cremele, pomezile, gelurile, topicele cu antibiotice, antivirale, antipruriginoase și anestezice.

În herpesul zoster oftalmic în afara tratamentului antiviral per os totdeauna se poate adăuga o pomadă oftalmică cu aciclovir și corticoizi locali doar pentru keratitele imunologice și uveitele anterioare. Corticoterapia generală este rezervată doar rarelor necroze retiniene acute sau neuropatiei optice acute.

### **Tratamentul durerii**

a) În faza acută pentru dureri moderate se utilizează antialgicele de clasa II (ex: paracetamol ± codeină). În caz că acestea nu sunt suficiente se poate utiliza sulfatul de morfină la adult, la subiectul în vârstă în doze mai slabe.

b) Tratamentul algiei postzosteriene se face cu antidepresive triciclice precum amitriptilina în doză unică de 12,5-25 mg/zi cu creșterea progresivă în funcție de eficacitate și toleranță, ajungându-se după 2-3 săptămâni la doza de 50-75 mg/zi la pacienții de peste 60 ani, obținându-se o scădere cu 50% a nevralgiei postzosteriene. Anticonvulsivantele precum carbamazepina în doză de 400-1200 mg/zi sau gabapentina în doză de 1,8-3,6 g/zi pot controla paroxismele hiperalgice.

## **7.4. Acrodermatita papuloasă infantilă (sindromul Gianotti-Crosti)**

Afecțiune de etiologie virală, cel mai frecvent implicat fiind virusul hepatitic tip B, alături de care au fost evidențiate și virusul Coxackie tip A<sub>16</sub>, adenovirusurile tip 1 și 2, echovirusul tip 8, virusurile hepatitice non-A non-B, virusul Epstein-Barr, virusul herpes simplex, citomegalovirusul sau paraziți (toxoplasma). Este o afecțiune care interesează copiii sub 12 ani dar putând afecta și adulții de vârstă medie.

Clinic, în decurs de 3-4 zile, se instalează o erupție profuză, uneori asimetrică, formată din papule obtuze, cu diametrul de 5-10 mm, de culoare roșie, care ulterior iau aspect purpuric mai ales la nivelul membrelor inferioare. Leziunile apar la început la nivelul

coapselor și feselor, extinzându-se apoi pe fețele de extensie ale brațelor și la nivelul feței. Ocazional papulele pot să apară la nivelul trunchiului. Uneori exantemul poate fi minim.

Adenopatia axilară și inghinală, precum și hepatomegalia, pot fi prezente persistând luni de zile. Afețiunea poate fi însoțită de febră și oboseală, iar hepatita este de obicei blândă.

Examenul histologic evidențiază prezența acantozei moderate și hiperkeratozei. Dermul superficial este edematos, prezentând un infiltrat format din limfocite și histiocite.

Durata erupției variază între 15 și 25 de zile.

Tratamentul este simptomatic.

### **7.5. Exantemul subit (rozeola infantum)**

Considerată a șasea boală eruptivă, afețiunea este cauzată de *virusul herpes tip 6*, apărând la copiii între 6 luni și 2 ani.

Perioada de incubație a bolii este de 10-15 zile, debutul fiind brutal cu febră ridicată (39-40°C). După 3-5 zile se produce o defervescență brutală, cu apariția unei erupții discrete și fugace. Exantemul este constituit din macule și maculo-papule de talie mică, izolate sau confluate, localizate îndeosebi pe trunchi dar și pe gât și ceafă. Fața este respectată, iar membrele sunt rar interesate. La nivelul palatului moale pot fi prezente papule eritematoase (petele lui Nagayama). În câteva zile eritemul pălește. Complicațiile cele mai frecvente ale afețiunii sunt bombarea fontanelii, convulsiile sau hepatita.

Alături de forma tipică pot exista și forme cu febră izolată sau cu erupție fără febră. De asemenea și virusul herpes tip 7 este implicat în apariția de exanteme subite dar în general după vârsta de 1 an.

Tratamentul este simptomatic.

### **7.6. Megaloeritemul epidemic (erythema infectiosum)**

Erupție cutanată determinată de *Parvovirus B<sub>19</sub>* este considerată a cincea boală eruptivă. Se întâlnește la copiii între 4 și 12 ani producând uneori mici epidemii familiale sau în grădinițe și școli, și rar la adult.

Incubația durează 5-14 zile. În prima fază a bolii eritemul este localizat la față, cu prezența inițial de papule, apoi cu aspect în vespertilio (aspect de „obraz palmuit”) lăsând indemna zona peribucală, perinazală, frontală și periorbitală. Erupția pălește și dispare în 2-3 zile. În faza următoare eritemul se localizează mai ales pe membre: fața de extensie a brațelor, fese și membrele inferioare. Se formează placarde mari care progresează la periferie pe când în centru apar zone clare, luând aspectul de livedo, de arabescuri sau de ghirlande. Mucoasele de obicei nu sunt afectate. Afețiunea nu se asociază cu prurit sau fenomene generale. Leziunile dispar după 6-10 zile fără descuamație. După dispariția erupției aceasta poate recidiva după emoții, efort, expunere la soare sau căldură.

Aspectul histologic este necaracteristic cu prezența în derm a unui infiltrat perivascular format din limfocite.

Viremia durează 3-7 zile, virusul putând fi evidențiat în ser între zilele 3 și 16 ale bolii. Serologic Ig M anti B<sub>19</sub> apar la sfârșitul săptămânii 2 și Ig G anti B<sub>19</sub> la sfârșitul săptămânii 3 de la debutul infecției.

Complicațiile întâlnite sunt artrite, artralgiile persistente și crize aplastice. Diagnosticul diferențial se face cu rubeola.

### **7.7. Sindromul papulo-purpuric (în mănuși și șosete)**

Sindromul papulo-purpuric este o afecțiune de etiologie virală cu incriminarea *Parvovirusului B<sub>19</sub>*.

Clinic erupția se caracterizează prin leziuni eritemato-papuloase confluențe, localizate la nivelul mâinilor și picioarelor realizând aspectul de „mănuși și șosete”. Pot fi afectate de asemenea coapsele și fesele. Uneori leziunile pot lua aspect purpuric. La nivelul mucoasei bucale leziunile se prezintă sub formă de eroziuni aftoide. O febră moderată de 38°C poate însoți erupția. În evoluție leziunile dispar spontan în 1-2 săptămâni.

Histopatologic este prezent un infiltrat inflamator limfocitar perivascular în dermul superficial.

### **7.8. Molluscum contagiosum**

Molluscum contagiosum este o afecțiune benignă produsă de un virus din grupul poxvirusurilor întâlnită numai la om și interesând pielea și mucoasele. Este întâlnită peste tot în lume, fiind mai frecventă la tropice. Afectează copiii, adulții tineri și persoanele cu imunitatea celulară deprimată. Există două subtipuri de virus molluscum contagiosum (MCV): MCV I și MCV II ambele dând leziuni genitale și nongenitale. Leziunile unui pacient sunt date fie de MCV I, fie de MCV II, niciodată însă de ambele. MCV I este mai frecvent întâlnit decât MCV II cu excepția persoanelor infectate cu HIV.

Transmiterea se face îndeosebi prin contact cutanat direct, incluzând și autoinocularea (fenomenul Koebner). Incubația variază de la o săptămână la câteva luni.

Clinic leziunile se prezintă sub forma unor mici tumorete hemisferice, ombilicate central, de consistență fermă, culoare albă, translucidă sau rozată și suprafața netedă. Dimensiunile leziunilor variază între 1 mm și 1 cm sau mai mult. În general un pacient prezintă între 10 și 20 de leziuni care dispar în mod spontan după o perioadă de câteva luni. Oricum, după o perioadă de remisie leziunile pot reapare. Leziunile pot fi localizate pe orice zonă cutanată, dar cu predilecție la nivel axilar, antecubital, fosa poplitee și pliurile inghinale. La adult leziunile sunt localizate inghinal, pe organele genitale, coapse și abdomen. Rareori leziunile sunt localizate pe mucoasa bucală și conjunctive. Leziunile produse de MCV I și II sunt identice clinic.

Pacienții cu eczemă atopică pot prezenta o erupție diseminată. Tot o erupție extinsă, cu afectare în special a feței și fără tendință de regresie, poate fi întâlnită la pacienții imunosupresați, îndeosebi pacienții cu SIDA.

„Molluscum dermatitis” sau apariția unei reacții eczematiforme în jurul unei papule de molluscum poate fi uneori observată. Această papulă de obicei dispare după o astfel de reacție care probabil este dată de un răspuns imun al gazdei față de antigenul viral.

Prin presiunea puternică realizată între două unghii sau prin înțepare cu vârful unui bisturiu se enuclează o substanță păstoasă, galben-cenușie, care nu este altceva decât epiderm necrozat prin acțiunea virusului.

Examenul citologic la microscop al acestei substanțe arată niște grăunți ovoizi, refringenti, caracteristici (corpusculii de molluscum), care sunt celule malpighiene mărite de volum, omogene, lipsite de nucleu și circumscrise de membrană.

Anticorpii față de leziunile de molluscum au fost evidențiați prin imunofluorescență indirectă la 69% dintre pacienții cu leziuni vizibile. MCV a fost evidențiat în leziunile cutanate prin PCR.

Diagnosticul diferențial se face cu veruca vulgară, siringomul sau alte tumori anexiale, papulele de granulom inelar sau condiloma acuminata, criptococoza și histoplasmoza cutanată. Leziunea solitară gigantă de molluscum contagiosum poate fi confundată cu keratoacantomul.

Tratamentul constă în distrugerea leziunilor prin chiuretaj, azot lichid, podofilină, podofilotoxină, acid lactic+acid salicilic, fenol, creme cu tretinoin, laser cu CO<sub>2</sub> sau terapia topică fotodinamică.

### **7.9. Nodulii mulgătorilor**

Afecțiunea este cauzată de un parapoxvirus care infectează mamelele vitelor și se transmite accidental la om. Sunt afectați mulgătorii de vaci. Transmiterea interumană este excepțională.

După o incubatie care durează între 5 și 14 zile, la locul de contaminare apar mici papule de consistență fermă, rotunde, nedureroase, cu diametrul între 3 și 15 mm. Culoarea este variată: roșie, galben-cenușie sau galben-brună, iar suprafața este acoperită de o peliculă translucidă, cu centrul ombilicat. În fazele mai tardive pelicula se transformă în crustă, după eliminarea căreia apare o mică tumoretă roșie-violacee, granulată. Numărul de leziuni nu trece de 3-4 la un bolnav. Localizarea este pe degete. Pot apărea cordoane limfatice dar fără adenopatie.

Vindecarea survine spontan după 4-6 săptămâni de evoluție. Tratamentul nu este necesar.

### **7.10. Ectima contagiosum (orful)**

Aceasta este o boală infecțioasă de etiologie virală cu caracter endemic frecvent întâlnită la oi și capre. Boala apare îndeosebi primăvara la iezii și mieii nou-născuți prezentându-se ca o erupție veziculo-pustuloasă localizată pe buze, gingii, mamele, zona genitală și perianală. Agentul etiologic este un parapoxvirus răspândit ubiquitar.

Transmiterea la om a fost menționată de Brandenburg (1932). Virusul poate fi transmis la om prin contactul direct cu animalele bolnave cât și prin obiectele contaminate (cuțite, uși, garduri). Afecțiunea este întâlnită la crescătorii de animale, medici veterinari, bucătari, măcelari. Incubația este de 8-10 zile.

Clinic afecțiunea se prezintă ca leziuni papulo-nodulare, de colorație roșie sau roz, de consistență fermă, cu dimensiuni de 2-3 cm, localizate de obicei pe fața dorsală a degetelor și mâinilor. În evoluție apare o veziculo-bulă centrală care se transformă în crustă, înconjurată de un inel violaceu, leziunea luând aspectul de „semn de tras la țintă”. După eliminarea crustei leziunea ia aspect papilomatos. Subfebrilitățile, adenopatia regională și

limfangita pot fi prezente. După o evoluție de 4-8 săptămâni vindecarea este spontană, fără cicatrice. Orful conferă imunitate pentru tot restul vieții.

Histopatologia evidențiază celule epidermice care prezintă edem intercelular, cu vacuolizare sau degenerescență balonizantă. În derm se evidențiază un infiltrat inflamator dens, perivascular, format din limfocite și plasmocite. Microscopia electronică surprinde replicarea ADN-ului dublu catenar viral în citoplasma keratinocitelor infectate. Virusul poate fi izolat din leziunile cutanate putând fi cultivat pe culturi de țesuturi.

Diagnosticul diferențial. Ectima contagiosum are un aspect clinic identic cu nodulii mulgătorilor. Afecțiunea trebuie diferențiată de antrax, tularemie, șancrul sifilitic, sporotricoză, granulomul piogen, TBC cutanat de primă inoculare, infecții atipice cu micobacterii.

Tratamentul nu este necesar.

## 8. INFECȚIILE BACTERIENE CUTANATE

Pielea normală este colonizată de o floră microbiană saprofită care este întâlnită în straturile superficiale ale epidermului și anexele pilare. Această floră permanentă a pielii cuprinde coci Gram pozitivi: *Staphylococcus epidermidis* și *aureus*, streptococul, micrococi; bacili Gram pozitivi: corinebacterii aerobe sau anaerobe (*Propionibacterium acnes*) lipofile; bacterii Gram negative: coci (*Neisseria*) și bacili (*Acinetobacter*, *Proteus*).

Infecțiile bacteriene cutaneo-mucoase apar în urma contaminării externe sau prin contiguitate cu punct de plecare dintr-o zonă de portaj.

### 8.1. Stafilocociile cutanate

Stafilocociile cutanate sunt afecțiuni ale pielii determinate de infecții cu stafilococ aureu hemolitic, relativ frecvente și care îmbracă aspecte clinice multiple. Frecvența crescută a infecțiilor cutanate cu stafilococi este explicată prin faptul că un număr mare de persoane sunt purtătoare de stafilococi patogeni.

#### 1. Foliculita stafilococică superficială (impetigo Bokhardt)

Foliculita superficială este o infecție a orificiilor foliculare și glandelor sebacee produsă de stafilococul aureu. Clinic se prezintă ca mici papulo-pustule sau pustule centrate de un fir de păr, apărute izolat sau în grupuri și înconjurate de un halou eritematos. În evoluție pustulele se rup sau se usucă transformându-se în cruste. Vindecarea se poate realiza spontan în decurs de 7-10 zile, dar în lipsa tratamentului pot apărea complicații precum furuncule, abcese, celulite.

Leziunile pot fi localizate pe orice zonă de tegument precum pielea păroasă a capului la copii, pe față și părțile păroase ale membrelor la bărbați.

Tratamentul constă în evacuarea puroiului și badijonarea zonei afectate cu antiseptice și antibiotice locale (neomicină, bacitracină, polimixină, mupirocin, acid fucidinic).

#### 2. Sicozisul vulgar

Sicozisul vulgar este o stafilococie a feței de tipul foliculitei profunde cu sediul la nivelul bărbii și mustăților, având ca agent etiologic stafilococul aureu. Clinic leziunile sunt papulo-pustule inflamatorii, centrate de un fir de păr, care prezintă în afara colecției superficiale ostio-foliculare și un abces în profunzimea foliculului pilos („abces în buton de cămașă”) la care se adaugă o reacție inflamatorie perifoliculară. În evoluție infecția cuprinde foliculii vecini cu formarea de plăci eritemato-edematoase acoperite de pustule și cruste brun-cenușii diseminate pe zonele păroase ale feței. În lipsa tratamentului infecția pătrunde în derm având o evoluție cronică cu exacerbări intermitente.

Tratamentul constă în evacuarea pustulelor de puroi, epilarea firelor de păr afectate, îndepărtarea crustelor, aplicații locale de antiseptice și antibiotice (neomicină, bacitracină, mupirocin, acid fucidinic), dar și antibioterapie sistemică antistafilococică (peniciline rezistente la penicilinază, acidul fucidinic, rifampicina, cefalosporine, quinolone).

### 3. Furunculul

Furunculul este o infecție profundă a foliculului pilo-sebaceu dată de stafilococul aureu, care se poate extinde în țesutul adipos subcutanat și care evoluează în 5-10 zile spre necroza și eliminarea foliculului pilos. Furunculul este mai des întâlnit la pacienții cu diabet, imunosupresie, atopie și anemie.

Clinic, furunculul debutează prin prurit însoțit de apariția unei pustule foliculare care rapid dă naștere unei indurații dureroase profunde înconjurate de edem care în decurs de câteva zile va evolua spre necroză lăsând să se scurgă un puroi cremos amestecat cu sânge și apoi burbionul care reprezintă miezul necrotic al leziunii. După eliminarea conținutului rămâne un crater roșu care se va vindeca lăsând o cicatrice deprimată. Unic sau multiplu, furunculul este localizat îndeosebi pe spate, umeri, coapse sau fese. Furunculul poate fi însoțit de febră. Trebuie evitată traumatizarea leziunii datorită riscului de extindere a infecției.

**Furunculul antracoid** este o stafilococie profundă și extensivă cuprinzând mai mulți foliculi piloși. Clinic se prezintă ca un placard inflamator, indurat, cu diametrul depășind 10 cm, acoperit de numeroase pustule foliculare. În evoluție, după 5-7 zile, placardul devine fluctuent, pustulele foliculare se rup lăsând să se elimine puroiul și burbioanele prin multiple ulcerări foliculare „în stropitoare”. Uneori necroza se produce difuz și rapid cu eliminarea în masă a zonei centrale lăsând un crater profund, neregulat. Furunculul antracoid este localizat de elecție pe gât și regiunea superioară a spatelui.

Complicația cea mai frecventă a furunculului este trecerea în cronicitate (**furunculoză cronică**). Aceasta se caracterizează prin succesiunea unor furuncule timp de luni sau ani de zile. Apar mai frecvent la diabetici, cașectici, denutriți, altelei discutându-se de existența portajului de stafilococ aureu.

Septicemia și alte complicații viscerale date de stafilococul aureu sunt rare.

**Stafilococia malignă (furunculoză malignă)** este dată de un furuncul centro-facial (îndeosebi al buzei superioare) însoțit de edem masiv local și aspectul de buză de tapir. Lipsa tratamentului și traumatizarea furunculului pot conduce la propagarea infecției la nivelul venelor faciale și angulare spre sinusurile laterale unde determină tromboflebite cu septicemie severă. Afectarea sinusului cavernos conduce la tromboza acestuia manifestată prin chemozis conjunctival și simptomatologie neurologică (semne meningeene, paralizii ale nervilor ocular și facial), frison, ascensiune febrilă importantă.

Tratamentul în cazul furunculului izolat constă în pansamente antiseptice și o igienă riguroasă. Nu este necesară antibioterapie sistemică sau incizie. În schimb, în cazul localizărilor cu risc, îndeosebi centro-facială, se impune antibioterapie generală timp de 10 zile (peniciline antistafilococice, cefalosporine, acid fucidinic).

În cazul furunculozii cronice este necesar portul unei îmbrăcăminte largi, igienă riguroasă cu dușuri zilnice cu clorhexidin, fierberea îmbrăcăminte, dezinfecția zonelor de portaj cu antiseptice și antibioterapie locală (acid fucidinic, mupirocin), antibioterapie generală 5-7 zile/lună 3 luni consecutiv, vaccinoterapie și anatoxina stafilococică (pornindu-se cu diluția 1/10 care se crește progresiv la 3-7 zile). Este necesară căutarea portajului la membrii familiei pacientului și efectuarea antibiogrammei în formele refractare. În cazul profesiilor în care există contact cu alimente este necesară întreruperea serviciului.

#### **4. Hidrosadenita (apocrinita supurativă)**

Hidrosadenita este o infecție stafilococică a glandelor sudoripare apocrine localizate îndeosebi în regiunea axilară și anogenitală. Boala afectează pacienții cu vârste cuprinse între 16 și 40 de ani. Clinic debutează sub forma unor nodozități inflamatorii și dureroase care în evoluție pot atinge dimensiunile unei nuci, devin fluctuente și abcedează lăsând să se scurgă o cantitate mică de puroi cremos. Pe măsură ce unele leziuni se vindecă, altele apar, boala evoluând timp îndelungat.

Tratamentul constă în dezinfectia zonei și antibiotice antistafilococice generale până la rezorbția leziunilor. În fazele de debut ale bolii se poate utiliza roentgenterapia locală antiinflamatorie, iar în fazele de supurație se efectuează incizie și drenaj sub protecție de antibiotice. Se poate încerca vaccinoterapia.

#### **5. Abcesele multiple ale sugarului**

Acestea sunt abcese profunde având aspectul unor nodozități inflamatorii de culoare roșie-violacee, cu diametrul de 1-2 cm, care în evoluție se deschid lăsând să se scurgă un puroi gălbui și cremos. Ulcerațiile se vindecă apoi prin cicatrizare. Leziunile pot fi localizate pe orice regiune tegumentară. Starea generală de obicei nu este alterată, febra fiind inconstantă datorită hiporeactivității acestei vârste. În lipsa unui tratament precoce afecțiunea poate evolua spre septicemie.

Diagnosticul diferențial se face cu furunculoza. Tratamentul constă în antibioterapie antistafilococică generală, iar local în dezinfectarea tegumentelor și drenarea colecțiilor purulente.

#### **6. Dermita stafilococică erizipeloidă**

Afecțiunea se caracterizează prin apariția de plăci și placarde eritematoase asemănătoare erizipelului, de care se deosebește prin faptul că placardul nu este bine delimitat, iar bureletul periferic este absent. Netratată afecțiunea are o evoluție gravă cu apariția de gangrene și flegmoane. Tratamentul constă în antibioterapie antistafilococică generală până la remiterea leziunilor.

#### **7. Paniculita acută necrotizantă (stafilococia cutanată necrotizantă a copilului)**

Afecțiunea debutează printr-un placard roșu de tip erizipelatos care se extinde rapid, însoțindu-se de febră și alterarea stării generale. În evoluție pe placard apare o zonă de necroză cu extindere rapidă. Tratamentul constă în antibioterapie antistafilococică generală și excizia zonelor necrozate.

#### **8. Granulomul piogenic (botriomicomul)**

Granulomul piogenic este o leziune tumorală posibil de etiologie stafilococică localizată pe zone tegumentare traumatizate: membre, față, pielea capului, mucoase. Clinic granulomul piogenic apare ca o tumoretă inflamatorie pediculată sau sesilă, cu diametrul de până la câțiva centimetri, de culoare roșie-negricioasă, cu suprafața neregulată, lucitoare, adesea erodată, sângerândă, cu mici zone de necroză și cruste hemactice. Epidermul erodat formează un gulerăș la baza tumorii. Leziunea se dezvoltă rapid în câteva săptămâni sau luni.



Histopatologic granulomul piogenic se caracterizează printr-o proliferare vasculară formată din capilare de neoformație.

Diagnosticul diferențial se face cu hemangiomul, tumora glomică, sarcomul Kaposi, melanomul malign. Tratamentul constă în excizie chirurgicală sau electrocauterizare.

### **9. Piodermita vegetantă**

Piodermita vegetantă se prezintă ca un placard ovalar roșu-purpuriu, cu diametrul de câțiva centimetri, proeminent, vegetant și supurativ, cu zone erodate și cruste brune de sub care iese la presiune un puroi galben-cenușiu. Evoluția este cronică cu apariția unei cicatrici reziduale. Localizarea este în jurul unei pierderi de substanță suprainfectate pe fața dorsală a mâinilor, gambe. În apariția piodermitei vegetante un rol important îl are reactivitatea particulară a gazdei și în mai mică măsură caracterele patogenice ale agentului infectant.

Tratamentul constă în antibioterapie generală, iar local comprese umede antiseptice, incizie, drenaj al colecțiilor purulente, chiuretaj, electrocauterizare.

### **10. Acneea cheloidiană**

Această formă de acnee este o afecțiune inflamatorie cronică a foliculul pilos din regiunea cefei. Apare mai frecvent la negri, anamneza evidențiind obiceiul de radere la nivelul cefei. Afecțiunea prezintă trei stadii de evoluție fiecare cu tratament propriu: stadiul inflamator cu prezența de papulo-pustule centrate de unul sau mai multe fire de păr și însoțit de prurit, stadiul de cheloide de mici dimensiuni (papule multiple) și stadiul de cheloide de dimensiuni mari mai rar întâlnit. În practică aceste stadii se intrică.

Tratamentul constă în primul stadiu din antibioterapie generală, iar în stadiile următoare de infiltrații cu cortizon intralezional, crioterapie cu azot lichid, excizie chirurgicală.

### **11. Acneea necrotică (acneea varioliformă)**

Acneea necrotică este o foliculită stafilococică apărută ca o hipersensibilizare la antigenele microbiene cu dezvoltarea unei reacții necrotice. Clinic se prezintă ca o papulă roșietică care necrozându-se se acoperă de o crustă hemoragică aderentă. Leziunea se vindecă în 3-4 săptămâni dând naștere unei cicatrice cu aspect varioliform localizată de obicei la tâmpile și marginea scalpului. Diagnosticul diferențial se face cu tuberculidele papulo-necrotice, leziunile de sifilis terțiar, pediculoza.

Tratamentul constă în antibioterapie generală și locală.

### **12. Scarlatina stafilococică**

Erupecie cutanată de tip eritemato-papulos asemănătoare scarlatinei localizată îndeosebi la nivelul pliurilor, fără prezența bulelor. Uneori se însoțește de febră, alterarea stării generale, icter. Afecțiunea are ca și agent etiologic un stafilococ care produce o toxină eritrogenă care determină eritemul cutanat.

### **13. Sindromul șocului toxic stafilococic (Staphylococcal scalded skin syndrome, sindromul de epidermoliză stafilococică)**

Acesta prezintă o erupție cutanată de tip eritrodermic însoțită de șoc de tip toxic produsă de o infecție stafilococică. Clinic se caracterizează printr-un eritem difuz, însoțit de

o decolare epidermică superficială care începe în jurul unui focar infecțios uneori minim (nazal, ombilical sau perineal) și care se extinde rapid luând aspectul unui rash generalizat într-un context de febră înaltă, deshidratare, hipotensiune arterială, tulburări respiratorii, cianoză, stare de confuzie și prostrație, alterarea funcțiilor hepatice și renale. Semnul Nikolsky este pozitiv.

Examenul histopatologic al unui fragment de epiderm decolat arată că acesta este constituit dintr-un singur strat cornos. Cauza este o toxină exfoliantă stafilococică.

Dacă nu se intervine energic pentru înlăturarea focarului infecțios și terapie intensivă se ajunge la exitus.

## 8.2. Streptocociile cutanate

Streptocociile cutanate sunt afecțiuni ale pielii produse de infecții cu streptococi patogeni în majoritatea cazurilor beta-hemolitici. Streptococul patogen se întâlnește frecvent în stare saprofită la omul sănătos (faringe, fosele nazale, cavitatea bucală). Mare parte dintre persoane prezintă streptococi doar incidental și pe perioade scurte. Apariția leziunilor cutanate streptococice se poate face prin contact direct cu un bolnav, contactul cu un purtător sau prin creșterea patogenității streptococilor proprii.

### 1. Impetigo contagios

Impetigo contagios reprezintă o infecție cutanată superficială dată de streptococul beta-hemolitic de grup A și mai rar de stafilococul aureu. Afecțiunea este întâlnită mai ales la copiii de vârstă preșcolară și școlară fiind foarte contagioasă și evoluând sub formă de epidemii familiale sau în colectivități, impunând izolarea bolnavilor. Mai rar poate să apară și la adult de cele mai multe ori apărând pe leziuni cutanate preexistente (ex: de scabie, pediculoză). Impetigo contagios este cea mai frecventă streptococie cutanată fiind o afecțiune neimunizantă.

Sursa de infecție este constituită de purtătorii nazo-faringieni de streptococi patogeni sau de pacienții cu infecții cutanate sau ale tractului respirator superior. Streptococul colonizează tegumentul cu aproximativ 10 zile înainte de apariția bolii și după 14-20 de zile poate fi regăsit și în rinofaringe.

Diagnosticul este stabilit de aspectul clinic al afecțiunii. Debutul se face printr-o bulă superficială, subcornosă și flască, înconjurată de un halou inflamator. Bula fiind foarte fragilă se rupe ușor, fiind rareori vizibilă, și dă naștere unei eroziuni acoperite de cruste gălbui denumite „cruste melicerice” (aspectul mierii) cu extindere centrifugă. Localizarea inițială este de obicei periorificală de unde leziunile se extind adesea pe față și membrele superioare prin portajul manual. În absența complicațiilor nu există semne generale.

Examenul bacteriologic din bulă sau serozitate evidențiază streptococul beta-hemolitic sau stafilococul aureu.

Evoluția este de obicei favorabilă, vindecarea obținându-se în 2-3 săptămâni, dar noi leziuni pot să apară prin autoinoculare, boala putând evolua îndelungat mai ales la persoanele carentate. Rar pot să apară complicații precum adenolinfangita, erizipelul. Foarte rar impetigo poate fi poarta de intrare a unei infecții generale severe cu streptococ

sau stafilococ. Riscul apariției glomerulonefritei poststreptococice impune controlul proteinuriei la 3 săptămâni după episodul infecțios.

Diagnosticul diferențial se face cu varicela, herpesul tricofitic, herpesul simplex impetiginizat.

Impetiginizarea constă în apariția pe o dermatoză pruriginoasă de pustule sau de cruste melicerice. Aceasta trebuie diferențiată de simpla colonizare bacteriană.

Tratamentul local poate fi suficient în formele puțin extinse. Acesta constă în spălare cu apă și săpun și aplicarea de antiseptice sau topice cu antibiotice (acid fucidinic, mupirocin) îndeosebi unguente care înlămoie crustele ajutând înlăturarea lor.

În formele extinse și la persoanele carentate este necesară antibioterapia generală (penicilină, eritromicină, pristinamicină, acidul fucidinic) pe o perioadă de 10 zile.

Este necesară luarea unor măsuri igienice complementare precum baia zilnică, tăierea unghiilor, fierberea lenjeriei, evitarea frecventării colectivităților de copii, tratarea zonelor de portaj ale copilului și familiei în caz de recidivă.

## **2. Pemfigusul epidemic al nou-născutului**

Este o afecțiune de etiologie strepto-stafilococică caracteristică nou-născutului. Clinic se caracterizează prin bule, uneori de talie mare, pline cu un lichid seros care devine purulent, înconjurate uneori de un halou inflamator. În evoluție bula se rupe dând naștere unei cruste care eliminându-se va lăsa o pată roșietică reziduală. Netratate bulele se pot generaliza având o evoluție cronică și putând da complicații precum otite, bronhopneumonii, etc.

Diagnosticul diferențial se face cu pemfigusul luetic al nou-născutului.

Tratamentul constă în antibioterapie generală urmată de vindecare rapidă.

## **3. Torniola**

Afecțiune buloasă de etiologie streptococică localizată periunghial. Clinic se caracterizează printr-o bulă rezistentă care poate ajunge la dimensiuni mari, al cărei conținut devine rapid purulent, înconjurată de un eritem, dureroasă. Leziunea poate fi localizată și pe palme și plante.

Tratamentul constă în deschiderea bulei, dezinfectante, topice cu antibiotice și antibioterapie generală.

## **4. Prurigoul streptococic**

Afecțiune caracterizată prin prezența de papulo-vezicule la nivelul feței care în evoluție pot conduce la apariția unor placarde cu aspect eczematiform. Tratamentul constă în antibioterapie locală și generală.

## **5. Ectima**

Ectima este o leziune ulcerativă dată de *Streptococcus pyogenes* și care apare de obicei la persoanele imunodeprimite fiind localizată mai ales pe membrele inferioare. Clinic debutează ca o mică bulă impetigoidă sau pustulă localizată pe fond eritematos. În evoluție leziunile se extind și se ulcerează acoperindu-se de cruste brune aderente care îndepărtate lasă o ulcerație cu diametrul de 0,5-3 cm, fundul leziunii fiind acoperit de puroi galben-verzui iar marginile proeminente. La periferia ulcerațiilor poate persista un gulerăș

epidermic înconjurat de un halou eritemato-edematos. Leziunile se pot înmulți prin autoinoculare. În lipsa tratamentului vindecarea este lentă dând o cicatrice pigmentată sau evoluția se face spre o ulceratie cronică, rezistentă la tratament.

Tratamentul constă în igienă riguroasă, dezinfecție locală și topice cu antibiotice, antibioterapie generală.

## 6. Ulcerul streptococic

Afecțiune caracterizată printr-o pierdere de substanță cutanată fără tendință de vindecare de etiologie streptococică. Debutază de obicei ca o ectimă care ulterior se extinde în suprafață și profunzime. Afecțiunea este favorizată de ortostatismul prelungit, staza venoasă sau limfatică, debilitate.

## 7. Intertrigo streptococic

Afecțiune streptococică localizată la nivelul pliurilor (retroauricular, inghinocrural, submamar) și favorizată de existența unei iritații locale (mecanică, chimică, medicamentoasă). Clinic se caracterizează printr-un eritem difuz însoțit de edem al celor două suprafețe ale pliului, cu prezența de vezicule care vor da naștere la eroziuni secretânde acoperite pe alocuri de cruste melicerice. În fundul pliului se observă fisuri dureroase, leziunile fiind intens pruriginoase. Diagnosticul diferențial se face cu intertrigo levuric, tinea cruris.

Tratamentul local constă în badijonări cu antiseptice sau coloranți, urmate de topice cu corticoizi și antibiotice. Formele extinse necesită antibioterapie și corticoterapie generală.

## 8. Streptococia scuamoasă a pielii capului (tinea amiantaceea)

Afecțiune a pielii capului caracterizată prin formarea de scuame albe, uscate, dispuse în straturi suprapuse, difuze, în etiologia căreia este incriminată și infecția streptococică. Clinic boala debutează la vârsta de 10 ani, inițial discret prin scuame albe, detașabile, care în evoluție formează straturi groase, aderente de piele și firele de păr. Îndepărtarea depozitelor lasă o piele roșie.

Tratamentul se efectuează cu pomezii keratolitice (vaselină salicilată 3-5%), pomezii reductoare (calomel 5%, sulf precipitat 8%), pomezii cu antibiotice. În scop profilactic pomezii reductoare se vor aplica o dată pe săptămână.

## 9. Erizipelul

Erizipelul este o infecție cutanată acută afectând straturile profunde ale pielii: dermul și hipodermul, având cel mai frecvent ca agent etiologic streptococul beta-hemolitic îndeosebi de grup A. În ciuda măsurilor de igienă și dezvoltarea antibioterapiei incidența erizipelului în Europa a crescut în ultimii 20-30 de ani.

Erizipelul afectează îndeosebi adulții cu vârsta cuprinsă între 56 și 65 de ani, sex ratio bărbați/femei fiind de 0,61-1,30. Erizipelul apare mai ales la purtătorii de *Streptococcus pyogenes* favorizat de o serie de factori: diabet, alcoolism sau desocializare.

În etiologia afecțiunii este incriminat *Streptococcus pyogenes* beta-hemolitic de grup A (58-67% din tulpinile identificate), urmat de streptococul beta-hemolitic de grup G (14-25%), C (5-7%) și B (3-9%). Streptococul de grup G colonizează ulcerele de gambă.

Incubația infecției este în medie de 3 zile. Clinic afecțiunea debutează cu frison solemn însoțit de cefalee, greață, curbatură, iar la copii și de convulsii, urmate de febră (38-40°C). După 24-48 ore în zona afectată apare un placard roșu, infiltrat, dureros, bine delimitat la periferie de un burelet proeminent mai evident în localizările faciale. Edemul variază în funcție de localizare fiind important în localizările periorbitale, de la nivelul scalpului sau pavilionului urechii. În unele cazuri se poate produce o decolare buloasă superficială consecință a edemului dermic. Placardul se extinde prin periferie în primele zile atingând în final un diametru maxim de 10-15 cm, rareori mai mare. Subiectiv, pacientul acuză dureri și prurit. Limfangita și adenopatia regională sunt prezente, putând precede uneori apariția placardului.

În mod obișnuit erizipelul este localizat unilateral la nivelul membrelor inferioare (70-88%) fiind favorizat de staza venoasă, limfedem și edeme cardiace. Alte localizări sunt fața (6-19%), membrele superioare (1-9%), trunchiul și organele genitale (0,5-2%).

Au fost descrise mai multe forme clinice: reticulată (erupție cu aspect de trenee inflamatorii), necrozantă (mortificarea tegumentului), flegmonosă (puroi în cantități mari la nivelul țesutului subcutanat), purpurică (prezența de pete peteșiale pe placard), buloasă (prezența bulei pe suprafața placardului), serpiginoasă (prelungiri în diferite direcții), eratică (focare multiple la distanță de focarul inițial), albă (predomină edemul), neagră (culoare violetă-negricioasă).

Histologic în derm este prezent un edem intens însoțit de o vasodilatație marcată a capilarelor și limfaticelor și prezența unui infiltrat inflamator difuz format mai ales din neutrofile. Examinările biologice evidențiază o hiperleucocitoză importantă ( $>12.000/\text{mm}^3$ ) cu neutrofile crescute ( $>7.000/\text{mm}^3$ ), proteina C reactivă crescută precoce. Examinările bacteriologice sunt lipsite de importanță, acestea nefiind necesare în formele tipice. Hemoculturile sunt pozitive doar la 5% dintre pacienți, iar prelevările de la nivelul bulelor și/sau porții de intrare sunt pozitive la aproximativ 27% dintre pacienți. Examinările serologice nu sunt importante datorită lipsei de specificitate.

Evoluția sub antibioterapie va conduce la vindecarea erizipelului în 10 zile după o fază de descuamație superficială, apirexia survenind în 72 ore la 80% din cazuri. În lipsa tratamentului erizipelul poate evolua lent spre vindecare în 2-3 săptămâni lăsând o pigmentare discretă și o descuamare, dar cu un risc crescut al complicațiilor locoregionale sau sistemice (septicemie).

Complicațiile locale apar în 5-15% din cazuri reprezentate de abcese localizate îndeosebi superficial și mai rar profunde. Complicațiile sistemice sunt excepționale (endocardită, osteomielită). Complicația cea mai frecvent întâlnită este recidiva, favorizată de insuficiența venoasă și limfatică cronică și de persistența porții de intrare (ulcerul de gambă, tinea pedis). Mortalitatea este rară, putând fi întâlnită doar în cazul bătrânilor și copiilor țarați.

Diagnosticul diferențial la copil se face cu dermohipodermita infecțioasă cu *Haemophilus influenzae* frecvent localizată la față. La adult acesta se face la față cu eczema acută și foliculita stafilococică traumatizată, iar la nivelul membrului inferior cu tromboflebita profundă (edem infiltrat, dureros, slab delimitat, puțin sau deloc eritematos, febră moderată). Asocierea tromboflebitei profunde cu erizipelul este excepțională. Hipodermita acută poate fi confundată cu erizipelul. Alte diagnostice diferențiale se fac cu

herpesul zoster, dermohipodermitele criptococice la imunodeprimați, piomiozitele, celulita cu eozinofile, limfangita carcinomatoasă. Dificil este diagnosticul inițial al fasceitei necrozante.

Tratamentul se bazează pe antibioterapia antistreptococică: penicilina G potasică 10-12 milioane unități zilnic în administrare intravenoasă sau 2-12 milioane unități zilnic intramuscular timp de 10 zile; amoxicilina 3-4,5 g/zi, ampicilina și eritromicina per os 2 g/zi (mai puțin eficiente favorizând recidivele). Roxitromicina per os 2 x 150 mg/zi și pristinamicina per os 3 x 1 g/zi au avantajul și a acțiunii antistafilococice. În formele grave de erizipel se poate asocia la penicilina G potasică gentamicina sau clindamicina.

Discordanța între slaba încărcare microbiană a erizipelului și intensitatea manifestărilor inflamatorii au determinat utilizarea de tratamente antiinflamatorii (antiinflamatoriile nesteroidiene ar favoriza apariția fasceitei necrotizante fiind contraindicate). Tratamentul anticoagulant prin heparină calcică sau heparină fracționată în doză preventivă nu este asociat decât în caz de afecțiune tromboembolică asociată.

Prevenirea recidivelor se face prin tratarea porții de intrare (tinea pedis, ulcerul de gambă), ameliorarea tulburărilor de circulație (menținerea ridicată a gambelor, contenție elastică). În caz de recidive multiple se utilizează penicilina V per os 1-2 g de două ori pe zi sau benzatin penicilina 2,4 milioane unități intramuscular la interval de 2-3 săptămâni pe o perioadă îndelungată, uneori chiar pe tot parcursul vieții.

## **10. Celulita streptococică**

Aceasta este o infecție a țesutului subcutanat produsă de streptococi și localizată la nivelul membrelor inferioare. Debutează cu febră și constă în apariția unui placard eritematos, infiltrat, cu extindere rapidă și cu apariția zonelor de necroză.

## **11. Fasceita necrotizantă**

Aceasta este o infecție streptococică rară și gravă a țesuturilor moi care interesează primitiv fascia superficială, cu tendința de a progresa extensiv de-a lungul planului fascial și în țesuturile din jur, afectând astfel în mod secundar și tegumentul. Clinic este prezentă o indurație difuză, pete cianotice și/sau necrotice, crepitații, însoțite de durere foarte intensă. Afecțiunea este însoțită de un sindrom septic major: febră  $>39^{\circ}\text{C}$  care persistă sub antibioterapie sau hipotermie, confuzie, hipotensiune arterială, oligo-anurie.

Evoluția bolii este fulminantă cu instalarea rapidă a comei, emboliilor pulmonare, hemoragiilor gastro-intestinale.

Pentru salvarea pacientului este necesară stabilirea rapidă a diagnosticului, impunându-se explorarea chirurgicală care precizează extinderea necrozei și excizia ei chirurgicală.

### 8.3. Erizipeloidul Baker-Rosenbach

Erizipeloidul Baker-Rosenbach este cauzat de *Bacillus eryzipelatus suis* (*bacilul rujetul porcului*) care este patogen pentru porc, iepure, pește, crustacei, fiind întâlnit la persoanele care manipulează carnea (veterinari, măcelari, bucătari). După o incubatie de 2-7 zile la locul inoculării apare o placă vioacee care se extinde lent prin periferie în timp ce centrul pălește. În unele cazuri pe suprafața plăcii poate să apară o bulă hemoragică. În evoluție leziunea se poate extinde până la încheietura mâinii. Starea generală este bună iar complicațiile (artrita, limfangita, adenita) sunt rare.

Tratamentul constă în penicilină G potasică administrată intramuscular, cefalosporine, eritromicină.

### 8.4. Antraxul cutanat

Antraxul cutanat este o afecțiune determinată de *Bacillus anthracis*. Apare la om în urma contaminării de la animalele bolnave (oi, capre, cai, vaci) sau prin manipularea unor produse animaliere (piei, lână, carne). Cutanat afecțiunea prezintă două forme clinice: pustula malignă și edemul malign.

a) *Pustula malignă* debutează ca o veziculă având o bază roșie (aspect de înțepătură de insectă) localizată pe părțile descoperite ale tegumentului. După 24-48 de ore vezicula ia un caracter sero-hemoragic. Ulterior în centru apare o crustă neagră cu baza infiltrată înconjurată de vezicule dispuse în coroană. În zilele următoare leziunea se tumefiază și se indurează. Starea generală a bolnavului este foarte bună, temperatura rareori depășind 37,5°C.

b) *Edemul malign* este forma gravă a antraxului cutanat în care țesuturile vecine se edemațiază dând un edem moale gelatinos. Starea generală se alterează cu febră 39-40°C, cefalee, vărsături, diaree, fenomene septice putând să conducă la stare de colaps și deces în 8-10 zile.

Diagnosticul se pune prin examen bacteriologic: frotiu, culturi, inoculare la cobai.

Tratamentul constă în administrarea de penicilină, și mai rar sulfamide, pe cale generală și ser anticărbunos 40-100 ml/cm<sup>3</sup> timp de 4 zile.

## 9. TUBERCULOZA, LEPRA ȘI SARCOIDOZA

### 9.1. Tuberculoza cutanată

Asocierea afectării cutanate cu infecția dată de micobacterii este cunoscută de la începutul secolului XIX, când Laennec a publicat în 1826 primul caz de tuberculoză cutanată și a descris propria sa leziune pe care a numit-o „prosector wart” (veruca prosectorului). De atunci au fost publicate multe articole care au descris diferite manifestări cutanate ale tuberculozei și în care au fost subliniate dificultățile pe care le implică diagnosticul acestora.

Fiind o formă rară de tuberculoză, tuberculoza cutanată este rareori suspectată în clinică, prezentând totodată și o mare varietate morfologică. Din acest motiv este inclusă în diagnosticul diferențial al unui număr mare de afecțiuni cutanate.

Agentul etiologic al tuberculozei a fost descoperit și cultivat de Robert Koch în 1882 și a fost numit *Mycobacterium tuberculosis*. Acesta este un bacil acid-alcoolo-rezistent evidențiat prin colorația Ziehl-Nielsen. Există trei specii de *Mycobacterium* foarte patogene ce pot cauza tuberculoza cutanată: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* și *Mycobacterium avium*. *M. tuberculosis* este cel mai frecvent izolat în tuberculozele cutanate, rar *M. bovis* și excepțional *M. avium*. Pentru izolarea *M. tuberculosis* sunt necesare medii speciale precum Löwenstein-Jensen pe care apar după 2-4 săptămâni colonii rugoase, uscate și neregulate care au aspect de „miez de pâine”. În mediul Agar-Midlebosk *M. tuberculosis* se dezvoltă mai precoce și abundent.

Toate mamiferele sunt sensibile la infecția experimentală și chiar naturală cu speciile patogene de *Mycobacterium*. Cobaiul este cel mai sensibil la *M. tuberculosis*, infecția fiind mortală 100% în interval de 1,5-8 luni. Tehnic se face o inoculare subcutanată a fragmentului din leziuni cutanate tuberculoase bogate în bacili (ulcer tuberculos, gome tuberculoase) care duce la apariția unui tip de infecție denumită „Villemin” care constă în șancru de inoculare, adenopatie satelită, generalizare și exitus.

Dacă unui cobai i s-a provocat o primă infecție bacilară, iar apoi la 4-5 săptămâni după tuberculizarea sa se face o nouă inoculare subcutanată în cealaltă coapsă, are loc o reacție hiperergică cu formarea în 2 zile la acest nivel a unui nodul urmat de necroză cu eliminarea întregului conținut cazeos și cicatrizare. Reacția este cunoscută sub numele de fenomenul Koch.

Încă din 1906 von Pinquet a observat că aplicarea unei picături de tuberculină pe pielea în prealabil scarificată a unui individ atins de tuberculoză activă sau latentă este urmată după 24-48 ore de o reacție locală inflamatorie papulo-nodulară ce poate ajunge până la necroză și care dispare în 7 zile. Această observație stă la baza metodei de testare cutanată și de diferențiere a persoanelor care au suferit infecția bacilară prealabilă de cei indemni. Testarea la tuberculină se face cu tuberculină brută sau cu PPD care este un amestec bogat în proteine, hidrați de carbon și câteva lipide. La persoanele tuberculinizate (trecute prin infecție sau cu infecții evolutive) tuberculina poate da o reacție locală cu



inflamarea focarelor tuberculoase existente și transformarea lor în procese evolutive cu febră și fenomene generale.

Pentru a afirma natura tuberculoasă a unei manifestări cutanate există șase probe dintre care trei au valoare absolută, iar celelalte trei au valoare relativă.

Probele de importanță majoră sunt:

- a) Prezența *M. tuberculosis* în leziuni, constatată prin examen microscopic;
- b) Izolarea *M. tuberculosis* pe mediile de cultură speciale prin însămânțări din leziunile tuberculoase;
- c) Inocularea la cobai cu fragmente din leziunile cutanate.

În tuberculozele cutanate atipice rezultatele cercetării bacteriologice rămân în marea majoritate a cazurilor negative.

Probele cu valoare relativă sunt:

- a) Reacția focală la tuberculină sau intradermoreacția locală pozitivă;
- b) Structura histologică tuberculoasă sau tuberculoidă a leziunii;
- c) Antecedentele tuberculoase și coexistența cu alte manifestări tuberculoase au fost folosite pentru explicarea naturii tuberculoase a tuberculidelor ele neputând constitui decât un semn de prezumție.

În determinarea leziunilor tuberculoase cutanate, rolul cel mai important nu-l joacă virulența *M. tuberculosis* sau doza de germeni inoculați, ci mai ales reactivitatea organismului infectat. Tegumentul are o rezistență naturală mult mai bună față de infecția tuberculoasă decât alte organe și sisteme, primoinfecția fiind cu totul excepțională. Printre factorii cu rol important în morfogeneza și evoluția tuberculozei cutanate se numără și calea de pătrundere a *M. tuberculosis* în piele.

Infectarea tegumentului se face pe două căi, distingându-se din acest punct de vedere două forme de tuberculoză:

1. *Tuberculoza endogenă* care cuprinde manifestările cutanate în care baciliile infectanți provin din organismul bolnavului atins de leziuni tuberculoase viscerale. Infecția endogenă a pielii se face prin trei modalități: contiguitate de la un focar visceral tuberculos de vecinătate, pe cale limfatică de la o tuberculoză subiacentă și pe cale hematogenă de la un focar profund.

2. *Tuberculoza exogenă* implică contaminarea pielii cu bacili din mediul extern, deci heteroinfecție sau prin autoinoculări cu proprii bacili din focare deschise (ulcerul tuberculos al limbii și cavității bucale la ftizicii anergici cu spută baciliferă sau ulcerele tuberculoase perianale la cei cu tuberculoză intestinală activă care elimină bacili prin fecale).

Tuberculoza cutanată prezintă o mare varietate morfologică. Tabloul clinic și patogenza depind în mod fundamental de forma de infecție primară și de statusul imun al pacientului. Sunt acceptate următoarele forme clinice:

### **Șancrul tuberculos**

Șancrul tuberculos (complexul primar tuberculos la nivel cutanat) este o tuberculoză cutanată primară rezultată din inocularea exogenă a *M. tuberculosis* pe piele sau pe mucoasele externe printr-o soluție de continuitate la un individ indemn de infecția bacilară.

Afecțiunea este foarte rară întâlnindu-se la copii sub 5 ani, iar la adult îndeosebi la personalul sanitar.

În general procesul debutează ca o pustulă sau papulă de colorație roșie-maronie care prin erodare se transformă într-o ulcerăție neregulată. Aceasta este de obicei ovalară sau rotundă, având diametrul de 0,5-1 cm, iar pielea care o înconjoară poate fi normală sau de colorație albăstrui. Adenopatia satelită apare la 3-4 săptămâni după dezvoltarea ulcerăției, este inflamatorie, cu posibilitatea abcedării și deschiderii la suprafața pielii, putând fi însoțită de febră. Reacția cutanată la locul inoculării împreună cu afectarea ganglionilor limfatici regionali constituie complexul primar.

Inițial histologia este nespecifică cu prezența unui infiltrat inflamator neutrofilic, necroză și ulcerăție, iar la colorația Ziehl-Nielsen sunt prezenți numeroși bacili Koch. După 3-6 săptămâni se constituie infiltratul tuberculoid format din celule epiteloide, celule Langhans și vaste zone de necroză.

Diagnosticul diferențial se face cu șancrul sifilitic.

În ceea ce privește evoluția, fără tratament leziunile pot persista peste 12 luni. Leziunile se pot vindeca prin cicatrizare și în cazuri rare pot conduce la apariția lupusului vulgar. Cicatrizarea poate să apară de asemenea și la nivelul limfadenitei, iar în 50% din cazuri apar și calcificări.

### Lupusul tuberculos

Lupusul tuberculos sau vulgar este cea mai frecventă formă de tuberculoză cutanată din Europa. În general este vorba de o reinfecție la nivelul pielii la indivizi cu un grad înalt de sensibilitate. De obicei lupusul vulgar este rezultatul diseminării hematogene, limfatice sau de continuitate de la orice focar din organism. Cazuri rare au fost descrise și după vaccinul BCG.

Debutează în 80% din cazuri înaintea vârstei de 12 ani, apărând rar după 30 de ani. Lupusul tuberculos este mai frecvent la femei decât la bărbați și întâlnit mai des în mediul rural.

Leziunile de lupus vulgar sunt de obicei solitare, putând apărea și leziuni multiple cum este cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară. În general leziunile sunt localizate la nivelul feței (nas, obraji, urechi) și rar la nivelul extremităților și trunchiului.

Leziunea inițială este o placă netedă, asimptomatică, de colorație roșie-maronie, de consistență moale, care se extinde centrifug în decurs de ani. Ulterior se formează un placard maroniu, infiltrat și ușor supradenivelat, acoperit de scuame, cu margini difuze. Caracteristică este prezența lupomilor care sunt noduli de colorație gălbuie (ca „jeleul de mere”) evidențiați prin vitropresiunea exercitată asupra leziunii. Evoluția obișnuită a leziunii este spre ulcerare, iar cu timpul se formează cicatrici care pot produce deformări sau mutilări.

Clinico-evolutiv se disting mai multe forme de lupus tuberculos:

a) *lupusul tuberculos plan* format din plăci având suprafața netedă sau acoperită de scuame psoriaziforme și o margine neregulată sau policiclică;

b) *lupusul tuberculos hipertrofic* care prezintă tuberculi boselați, de colorație gălbuie și consistență moale, cu suprafața netedă sau hiperkeratozică, având tendința de confluație. Din această categorie fac parte *lupusul tumidus* localizat de obicei pe pielea proeminentă a nasului și *lupusul mixomatos* cu tuberculi mari cât o cireasă localizați la lobul urechii;

c) *lupusul tuberculos ulcerat* în care tuberculii se necrozează progresiv și dacă afectează nasul sau urechile produce leziuni distructive, cicatriceale;

d) *lupusul diseminat eruptiv* în care leziunile sunt constituite din numeroși lupomi izolați, localizați îndeosebi pe trunchi. Această formă apare la copii după rujeolă.

Examenul histopatologic evidențiază granuloame tuberculoide, fără sau cu zone reduse de necroză cazeoasă. În dermul superficial există un infiltrat format din celule mononucleare constând din limfocite și monocite cu extindere și densitate variabilă. Se întâlnesc frecvent modificări ale epidermului precum atrofia și ulcerarea, sau hiperplazie cu acantoză, hiperkeratoză și papilomatoză. Numărul de bacili în lupusul tuberculos este redus.

Fără tratament evoluția lupusului vulgar este cronică, leziunile extinzându-se pe parcursul mai multor ani.

Complicația cea mai gravă a leziunilor cu evoluție îndelungată este apariția carcinomului spinocelular îndeosebi în cazul leziunilor vechi tratate prin radioterapie. Rar a fost descrisă și apariția altor tumori precum sarcomul, carcinomul bazocelular și limfomul.

### **Tuberculoza verucoasă**

Tuberculoza verucoasă apare în urma inoculării cu *M. tuberculosis* la pacienții cu imunitate preexistentă. Afectează în general fața dorsală a mâinilor și degetelor traumatizate anterior, îndeosebi la persoanele cu anumite ocupații (medici veterinari, îngrijitori de vite, măcelari, tăbăcari).

Clinic leziunea inițială constă într-o mică papulă sau papulo-pustulă care se transformă într-un nodul hiperkeratozic înconjurat de un halou inflamator. Prin extindere periferică acesta se transformă într-un placard keratozic de obicei de consistență fermă. Uneori este posibilă apariția unor zone de „înmuire” în special în zona centrală din care se elimină un material keratozic. De cele mai multe ori este vorba de un placard unic, putând exista și leziuni multiple în aceeași regiune topografică sau răspândite la distanță.

Histopatologic epidermul prezintă hiperkeratoză, papilomatoză și acantoză. Pot fi observate abcese formate din limfocite și polimorfonucleare localizate în dermul superficial, papilele dermice sau în epiteliul hiperplazic. În dermul mediu și profund se observă frecvent granuloame tuberculoide cu necroză moderată precum și un infiltrat inflamator. *M. tuberculosis* nu poate fi evidențiat prin colorații speciale din leziuni.

Diagnosticul diferențial se face cu piodermita vegetantă, lichenul verucos, iodidele și bromidele vegetante, carcinomul spinocelular dezvoltat pe o keratoză actinică.

În absența tratamentului evoluția este de lungă durată (ani de zile). În general leziunile involuează spontan fiind înlocuite cu cicatrici atrofice.

### **Tuberculul anatomic**

Acesta apare la 8-10 zile după contactul infectant, îmbrăcând aspectul unei papule hiperkeratozice localizate pe fața dorsală a degetelor mâinii.

În evoluție, tuberculul anatomic poate lua aspectul de tuberculoză verucoasă tipică. În absența unui tratament antituberculos eficace, infecția bacilară se poate generaliza ducând la visceralizarea infecției.

### **Tuberculoza vegetantă și fongoasă**

Debutul afecțiunii se face prin noduli dermo-hipodermici moi ce ating după un timp dimensiunile unei nuci și apoi ulcerează. Alteori aspectul este al unui placard reliefat mamelonat, roșu-brun, moale, care în final ulcerează. Localizarea este la nivelul membrelor, mai rar pe trunchi și față.

Histopatologia evidențiază structura tuberculoidă cu celule gigante și focare de cazeificare precum și prezența *M. tuberculosis*.

Diagnosticul diferențial se face cu alte forme de tuberculoză (verucoasă și scrofuloderma), sporotricoză, blastomicoză, micozisul fungoid și sarcoamele.

### **Scrofuloderma (goma tuberculoasă)**

Este denumirea pe care o poartă leziunea produsă prin extinderea la nivelul pielii, pe cale limfatică sau prin contiguitate, a unui focar tuberculos subiacent (ganglionar sau osteo-articular latent). În general sunt afectați ganglionii limfatici de la nivelul regiunii gâtului, uni sau bilateral, dar poate apărea și la nivelul ganglionilor limfatici axilari, inghinali, presternali sau cu alte localizări. Goma tuberculoasă cutanată poate fi solitară sau multiplă.

Debutul este în general lent și nedureros, dar la persoanele cu sensibilitate crescută la tuberculină poate fi acut, cu febră și reacție periganglionară. Leziunea inițială se prezintă ca un nodul subcutanat ferm, inițial mobil și acoperit de un epiderm moale. În scurt timp nodulul crește, se inflamează, devine sensibil, aderă de piele și ia o culoare roșie-violacee. Aproape concomitent centrul devine fluctuent și se ramolește. Urmează perforarea și formarea unei ulcerații adânci, anfractuoză, cu fundul murdar, cu marginile neregulate și decolate, cu numeroase prelungiri fistuloase. Cicatricile secundare gomelor sunt neregulate, vicioase, cu bride fibroase. Scrofuloderma are o evoluție lentă în luni și ani de zile, cu pusee repetate.

Histopatologia leziunilor din scrofulodermă evidențiază ulcere și abcese superficiale în timp ce în dermul profund se observă granuloame tuberculoase cu o marcată necroză cazeoasă. *M. tuberculosis* este prezent în număr mare în leziuni.

Diagnosticul diferențial al gomei tuberculoase în faza de crudități trebuie făcut cu fibromul, chistul sebaceu și epidermoid, lipomul, iar în faza de ulcerare cu goma sifilitică și cea din sporotricoză.

### **Tuberculoza orificială (ulcerul tuberculos)**

La pacienții cu tuberculoză internă avansată pot apărea leziuni prin autoinoculare la nivelul joncțiunii muco-cutanate constituind tuberculoza orificială. Aceasta afectează bolnavii cu reactivitate redusă sau în stare de anergie și cu tuberculoză viscerală gravă. La nivelul cavității bucale localizarea preferențială este limba, în mod special vârful limbii și marginile laterale. În cavitatea bucală mai pot fi afectate parțial buzele și gingiile după o extracție dentară. În tuberculoza intestinală cea mai afectată zonă este regiunea perianală, iar în tuberculoza genito-urinară vulva, glandul și meatul urinar.

Clinic leziunea de debut este reprezentată de un mic nodul violaceu, moale, care se transformă într-o ulcerație anfractuoză, foarte dureroasă. Clasic, pe fundul ulcerațiilor sunt descrise granulații gălbui cât o gămălie de ac, denumite *granulațiile lui Trelat* care sunt

abcese miliare rezultate din tuberculi cazeificați. Ganglionii sateliți sunt tumefiați în mod constant.

Histologia este nespecifică constând în ulcerări și infiltrat inflamator nespecific. În multe cazuri este însă posibilă demonstrarea infiltratului tuberculoid cu necroză pronunțată localizată în dermul profund. Bacilii Koch sunt de obicei în număr mare și ușor de evidențiat prin colorații speciale.

Diagnosticul diferențial se face pentru ulcerările tuberculoide ale cavității bucale cu goma sifilitică ulcerată, carcinomul spinocelular, iar la nivel genital cu șancrul sifilitic și ulcerările din șancrul moale.

### **Abcesele tuberculoase metastatice**

Abcesele tuberculoase metastatice sunt rezultatul diseminării hematogene a micobacteriilor de la un focar primar în timpul unei perioade de rezistență scăzută sau de alterare a imunității pacientului, având ca urmare apariția de leziuni tuberculoase unice sau multiple.

Tabloul clinic constă în prezența de noduli subcutanați fluctuenți, care pot invada pielea supraiacentă cu formarea de fistule și ulcerări. Leziunile pot avea ca punct de plecare o tuberculoză în alte organe sau o tuberculoză miliară, dar există și cazuri în care nu se găsește un focar subiacent sugerând o bacteriemie silențioasă.

Examenul histologic evidențiază necroză masivă cu formarea de abcese, iar bacilii Koch sunt numeroși.

### **Tuberculoza cutanată miliară**

Reprezintă o formă rară de tuberculoză cutanată produsă prin diseminarea hematogenă a bacilului Koch. Apare îndeosebi la copii după infecții care deprimă mecanismele de apărare imunologică precum SIDA și rujeola, și la adulții cu răspuns imunologic slab sau absent, prin diseminarea hematogenă a unei tuberculoze pulmonare, ganglionare sau meningeene.

Clinic leziunile se pot prezenta sub formă de macule, papule sau leziuni purpurice pe care se pot dezvolta vezicule sau zone de necroză acoperite de cruste care prin desprindere lasă o mică zonă ombilicată. Pot apărea de asemenea leziuni pustuloase și noduli subcutanați.

Aspectul histologic al leziunii este de necroză focală cu formarea de abcese înconjurate de un infiltrat inflamator nespecific. Bacilii Koch sunt prezenți în cantitate mare.

### **Tuberculidele**

Termenul de tuberculide a fost introdus de Darier în anul 1986 grupând un număr de procese cutanate slab definite, de morfologie clinică foarte variată, care apar la pacienții cu tuberculoză, dar despre care se consideră că nu au legătură directă cu bacilul.

Etiologia tuberculidelor a constituit subiect de controversă în trecut, unele opinii contradictorii persistând și în prezent. Tuberculidele erau considerate inițial reacții de hipersensibilitate cutanată la *M. tuberculosis* apărute în urma diseminării hematogene de la un focar cu altă localizare (cel mai frecvent pulmonar) la pacienți cu răspuns imunologic bun față de bacil și cu test Mantoux intens pozitiv.

În prezent cu ajutorul tehnicii PCR a fost demonstrată prezența ADN-ului bacilar în diferite tipuri de tuberculide, precum tuberculidele papulo-necrotice și eritemul indurat al lui Bazin, acesta fiind motivul pentru care unii autori au propus ca aceste leziuni să fie considerate drept tuberculoză cutanată autentică. În mod clasic tuberculidele au fost împărțite în lichen scrofulosorum, tuberculide papulo-necrotice și eritem indurat al lui Bazin.

#### **a) Lichenul scrofulosorum (tuberculidele lichenoide)**

Lichenul scrofulosorum este o afecțiune rară, cu evoluție benignă. Apare la copiii și adolescenții cu tuberculoză ganglionară, osteo-articulară, pulmonară inactivă și excepțional activă. Puseul eruptiv se produce cel mai adesea după o boală infecțioasă acută precum rujeola, gripa sau scarlatina.

Clinic se caracterizează prin papule miliare, multiple, roșii-brune, cu sediul perifolicular, centrate de o mică pustulă, scuamă sau crustă. Leziunile sunt localizate pe torace, abdomen, regiunea sacrată.

Histologic în derm se evidențiază leziuni tuberculoide în care predomină celulele epiteloid, iar celulele gigante sunt foarte rare, cazeificarea lipsind.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu eczematidele foliculare, lichenul tricofitic, lichenul spinulos, keratoza foliculară, lichenul plan, pitiriazisul rubra pilar și sifilidele lichenoide.

În evoluție, după mai multe săptămâni sau câteva luni, leziunile se vindecă spontan, recidivele fiind posibile.

#### **b) Tuberculidele papulo-necrotice**

Tuberculidele papulo-necrotice afectează în mod caracteristic adulții tineri. În privința patogeniei se consideră că tuberculidele papulo-necrotice reprezintă o formă de răspuns imunologic al gazdei la produși ai micobacteriilor prezenți în circulația sanguină. Jordan și colab. au propus ipoteza conform căreia celulele prezentatoare de antigen precum monocitele, macrofagele și celulele Langerhans din leziunile existente prezintă antigenul limfocitelor T helper, rezultând o reacție de hipersensibilitate de tip IV. Aceiași autori propun ideea că tuberculidele papulo-necrotice și eritemul indurat Bazin reprezintă manifestări diferite ale aceluiași proces rezultat în urma localizării produșilor de *M. tuberculosis* în vasele mici, superficiale în cazul tuberculidelor papulo-necrotice, și în vasele de calibru mai mare și mai profunde în cazul eritemului indurat Bazin. Detectarea ADN-ului de *M. tuberculosis* în tuberculide sugerează nu numai prezența de fragmente bacteriene sau proteice așa cum se considera inițial, dar și prezența unui număr cert de bacterii cu structura intactă. Tuberculidele papulo-necrotice pot surveni și consecutiv unei vaccinări BCG.

Clinic se caracterizează prin leziuni papulo-nodulare de colorație roșie-brună, având în centru o veziculo-pustulă, care va da naștere unei cruste galben-cenușii, aderente, care acoperă o ulcerăție crateriformă. După vindecarea spontană care survine în decurs de câteva săptămâni rămâne o cicatrice ușor deprimată. Erupția evoluează în pusee dând un aspect polimorf dată fiind vârsta și evoluția în timp a leziunilor. Au fost descrise de asemenea și leziuni veziculare, lichenoide sau pustuloase. Leziunile sunt denumite *foliiclis* când sunt localizate pe membrele superioare, inferioare și fese, și *acnitis* când localizarea este pe față (frunte, obraji, zona temporală).

Histopatologic se întâlnește o zonă de necroză dermică înconjurată de un infiltrat inflamator banal, dar și cu prezența granuloamelor tuberculoide formate din celule epiteloid și gigante. Vasele dermice sunt alterate având endoteliul tumefiat și prezența chiar a trombozei cu obturarea lumenului.

Evoluția afecțiunii se face în pusee cu durată de 6-12 săptămâni, cu recidive sezoniere regulate primăvara și toamna sau mai des, alteori la intervale de 1-10 ani.

În tuberculidele papulo-necrotice se recomandă tratament cu tuberculostatice timp de minimum 6 luni.

### **c) Eritemul indurat Bazin**

Bazin a descris eritemul indurat ca o manifestare a tuberculozei, iar Montgomery a descris vasculita nodulară ca un proces fără legătură cu infecția tuberculoasă. Ulterior datorită asemănărilor clinice și histologice, majoritatea autorilor au considerat că eritemul indurat Bazin și vasculita nodulară sunt o entitate unică, dar etiologia acestor a rămas subiect de controversă.

Frigul, ortostatismul prelungit și tulburările circulatorii sunt factori favorizanți în apariția afecțiunii. Leziunea inițială este o nodozitate hipodermică, indurată, prost delimitată, cu aspectul unui placard dur, violaceu, care evoluează lent în 4-6 săptămâni, resorbindu-se și lăsând o depresiune ușor atrofică. Uneori se poate ulcera. Leziunile sunt multiple și localizate pe fața externă și posterioară a gambelor.

Histopatologic se evidențiază o paniculită lobulară, cu necroza adipocitelor și uneori vascularita asociată cu prezența de granuloame.

Recent, cu ajutorul tehnicilor de PCR, a fost identificat ADN-ul de *M. tuberculosis* în leziunile de eritem indurat Bazin.

### **Tratamentul tuberculozei cutanate**

În general tratamentul tuberculozei cutanate este similar tuberculozei altor organe. Chimioterapia este metoda de elecție, deși, uneori sunt necesare și mijloace accesorii de tratament. Medicamentele cele mai frecvent folosite sunt rifampicina (RMP), izoniazida (HIN), etambutolul (ETM), pirazinamida (PZA) și streptomycină (STM). Este necesar întotdeauna un studiu al sensibilității la diferitele substanțe, acesta fiind obligatoriu în cazurile în care se suspectează rezistența la una dintre ele.

Rifampicina și izoniazida sunt cele mai eficiente asocieri și baza schemelor mixte. Această asociere se va evita la vârstnici, etilici și hepatici. La pacienții care nu prezintă rezistență sau intoleranță la nici unul din tuberculostatice se recomandă asocierea a trei medicamente HIN+RMP+ETM, în care rifampicina se administrează în doză unică de 450-600 mg/zi, etambutolul 15 mg/kg/zi, izoniazida 5-10 mg/kg/zi în tratament continuu (7/7) timp de 2 luni, apoi se continuă cu asocierea rifampicină și izoniazidă timp de 6 sau 7 luni, în care rifampicina se administrează intermitent (2/7), iar izoniazida 5 mg/kg/zi.

O altă asociere de trei medicamente este HIN+RMP+PZM administrate timp de trei luni și continuată timp de încă 4 luni cu asocierea izoniazidă și rifampicină. La pacienții HIV pozitiv se recomandă prelungirea tratamentului clasic, dar eficacitatea terapiei standard la acești pacienți este incertă.

Alți autori utilizează tratamente cu durată de 6 luni în care sunt asociate patru tuberculostatice în primele 2 luni (HIN+RMP+ETM+PZM).

Tratamentul trebuie să țină cont și de forma clinică de tuberculoză cutanată. În lupusul vulgar și în tuberculoza verucoasă imunitatea este mai puternică, iar virulența bacilului Koch mai atenuată.

## 9.2. Lepra

Lepra este o boală infecțioasă cronică ale cărei manifestări clinice cutanate, nervoase și viscerale sunt datorate afectării sistemului reticulo-endotelial. Agentul etiologic este *Mycobacterium leprae* (bacilul Hansen). Acesta este o bacterie strict parazită a omului. Prin suprimarea reactivității imunologice (timectomie sau iradiere) la șoareci sau hamsteri se poate obține o infecție leproasă specifică hanseniană. Modelul animal pentru realizarea infecției experimentale hanseniene este rozătorul numit tatu care trăiește în America de Sud.

Sursa de contaminare este reprezentată de bolnavul lepros cu leziuni deschise, principalul produs de difuzare a bolii fiind secrețiile nazale răspândite prin strănut, tuse, vorbire, bacilii putând rămâne viabili câteva zile în mediul ambiant. Sursa de contagiune sunt și secrețiile din leziunile cutanate ulcerate, bacilii eliminați prin salivă, materii fecale, urină. În mediul ambiant germenii se vor găsi în praful de cameră, pe lenjerie și îmbrăcăminte sau alte obiecte. Prin contact direct sau indirect lepra se transmite de la om la om. Contaminarea este strâns legată de contactul direct și îndelungat cu bolnavii ce răspândesc bacili, iar aglomerările, condițiile mizere de viață și climatul cald favorizează îmbolnăvirea. Riscul cel mai mare al cotațării bolii îl prezintă copiii sub 5 ani.

Mucoasa nazo-faringiană constituie poarta de intrare obișnuită, aici apărând primele leziuni ulcerative din care se poate evidenția bacilul Hansen. Contaminarea este posibilă și pe cale cutanată, digestivă sau pulmonară. Incubația este foarte lungă, în medie 3-5 ani dar putând ajunge chiar la 10-15 ani.

În perioada prodromală apar o serie de simptome necaracteristice: curbatură, artralгии, nevralгии și apoi accese de febră intermitentă. Ulterior se instalează o coriză tenace și epistaxisuri repetate.

Clinic lepra prezintă două forme polare stabile: tuberculoidă și lepromatoasă, și două forme intermediare: indeterminată și dismorfică (sau borderline).

În perioada de invazie a bolii, indiferent de forma care va fi luată, apar cutanat în mod insidios lepridele care sunt macule de culoare roz sau roșie, rotunde, circinate, policiclice sau serpiginoase, anestezice, cu tendință la pigmentație periferică și hipopigmentare centrală, fugace, localizate pe față, membre și abdomen.

### a) Lepra tuberculoidă

Lepra tuberculoidă are un tropism cutanat și nervos și un prognostic mai bun. Clinic, la nivel cutanat, se caracterizează prin lepride, noduli emisferici izolați (leproame) sau placarde proeminente sau infiltrate, de colorație roșie-violacee, având periferia micropapuloasă sau nodulară și evoluție excentrică. Manifestările nervoase sunt precoce,



constante și importante. Sunt afectați nervul sciatic popliteu extern, nervul cubital și nervii plexului cervical, cu apariția unei disociații termo-analgezice la nivelul zonelor respective (pierderea sensibilității termice la cald și frig, a sensibilității dureroase și conservarea celei tactile). De asemenea se asociază atrofii musculare (ghiară cubitală), tulburări trofice (mal perforant plantar) sau mutilări.

Histopatologic în această formă de lepră apar granuloame tuberculoide constituite din limfocite, celule epiteloide și uneori celule gigante. Infiltratele sunt dispuse în jurul glandelor și nervilor.

### **b) Lepra lepromatoasă**

Lepra lepromatoasă reprezintă forma cea mai contagioasă și mai gravă de lepră. Clinic se manifestă prin lepride plane sau papuloase, dar îndeosebi prin noduli sau placarde difuze. Leproamele, leziuni caracteristice acestei forme, sunt reprezentate de noduli dermici sau hipodermici, reliefați, roșietic-arâmii sau bruni, nedureroși, de consistență fermă. Nodulii pot fi izolați sau confluează în placarde neregulate, infiltrative, mai puțin bine delimitate, localizate de obicei simetric. Localizarea de elecție o rezează fața: fruntea, sprâncenele, spațiile intersprâncenoase care sunt străbătute de șanțuri profunde, nasul, buzele, urechile, marginea liberă a pavilioanelor urechilor, realizând aspectul de facies leonin. Se observă o alopecie a sprâncenelor și bărbii. Leproamele pot fi localizate și pe trunchi și membre. În evoluție leproamele se pot ulcera. Pielea este uscată și fără sudorație.

Mucoasele sunt adesea afectate. Rinita și coriza sunt constante, adesea mucopurulente. Se pot produce ulceratii ale septului, perforații ale cartilajului și chiar înfundarea nasului (nas în lornietă). Afectarea mucoasei buco-faringiene și laringiene va conduce la disfonie, afonie, dispnee.

Anestezia leziunilor este inconstantă. Afectarea nervilor cubital și/sau sciatic conduce la nevralgii și tulburări trofice (ulcerații, mal perforant), mutilări.

Starea generală este alterată cu astenie și febră ușoară. Pe lângă adenopatii pot apărea orhiepididimita cronică bilaterală cu sterilitate, ginecomastie, splenomegalie, leziuni renale, endocrine, leziuni osoase (osteoporoză, osteoartrite, osteoliză).

Histopatologic în lepra lepromatoasă apare un infiltrat granulomatos insular localizat îndeosebi în derm predominant în jurul vaselor și nervilor. Nodulii sunt alcătuiți din histiocite și celule Virchow care sunt macrofage mari cu citoplasmă spumoasă sau vacuolară și în centru cu un nucleu rotund sau ovalar. Aceste celule sunt pline cu bacili Hansen.

Evoluția este letală în lipsa tratamentului. Pot apărea recrudescențe mai mult sau mai puțin grave.

Intradermoreacția la lepromină (reacția Mitsuda) este un test destinat să aprecieze rezistența organismului față de infecția cu bacilul Hansen. Are o valoare prognostică fiind un indice al stării de premunitate relativă și de rezistență antileproasă. Testul este negativ la nou-născut și în general la persoanele din regiuni indemne la lepră.

În zonele endemice contactii bolnavilor de lepră se imunizează împotriva acestei infecții. Intradermoreacția la lepromină este pozitivă la 80% dintre acești indivizi demonstrând că aceștia s-au imunizat activ. Numai un mic număr de persoane va face o infecție clinică.

Serodiagnosticul, al cărui suport îl constituie anticorpul seric evidențiat prin imunofluorescență indirectă, este util în diagnosticul precoce al bolii, în detectarea infecției subclinice și în prognosticul leprei. Testul imunoserologic este FTA-Abs.

La contactii care sunt deja infectați, identificați prin testul FTA-Abs și incapabili să dezvolte imunitatea mediată celular (Mitsuda negativă) trebuie instituită chimioprofilaxia sau imunoprofilaxia deoarece se pot dezvolta forme serioase de boală.

În lepra lepromatoasă reacția Mitsuda este negativă, bolnavii neavând capacitatea de apărare. În schimb titrul anticorpilor circulanți este ridicat, dar fără vreo eficiență.

În lepra tuberculoidă reacția Mitsuda este intens pozitivă, rezistența fiind satisfăcătoare față de infecție și existând o hipersensibilitate tardivă ridicată. Anticorpul circulant are titrul scăzut. Această formă de lepră are un prognostic mai favorabil și potențial de contagiune mai scăzut.

Puseele reacționale sunt episoade inflamatorii acute, febrile, recidivante, cu evoluție mai mult sau mai puțin prelungită, ce apar ca manifestări secundare la bolnavii cu lepră. Aceste reacții au probabil un mecanism de hipersensibilizare față de antigenele bacilare. Terapia antileproasă și în special sulfonele par a fi una dintre cauzele principale ale acestor pusee.

Tratamentul leprei se face cu: rifampicină care este cel mai activ bactericid împotriva bacilului Hansen administrată în doză de 600 mg/zi de 3 ori pe săptămână, dapsonă cu acțiune bactericidă mai scăzută, administrată în doză de 50-100 mg/zi, etionamida, clofazimina în doză de 100-300 mg/zi, sulfamidele cu eliminare lentă. Medicamentul uzual este dapsona, tratamentul începându-se cu doze mici de 10-25 mg/săptămână, crescând apoi cu 10-25 mg pe fiecare săptămână până la doza maximă de 60-300 mg/săptămână. Ca și complicații secundare ale sulfonelor pot să apară leucopenie, methemoglobinemie, anemie, dar și complicații renale, hepatice, erupții cutanate, psihoze.

### 9.3. Sarcoidoza

Sarcoidoza sau boala Besnier-Boeck-Schaumann este o afecțiune sistemică de etiologie necunoscută caracterizată prin formarea de granuloame epiteloide cu afectarea a numeroase organe și țesuturi. Principalele localizări sunt cele pulmonare, cutanate, oculare, ganglionare și hepato-splenice. Manifestările cutanate sunt prezente în 25% din cazuri.

Sarcoidoza este răspândită pe întreaga suprafață a globului, dar cu mari variații geografice. Prevalența bolii este mult mai mică în zonele tropicale decât în cele temperate. În Europa incidența bolii este crescută în țări precum Danemarca, Suedia, Norvegia ( $>50^0/0000$ ). În țara noastră prevalența sarcoidozei este relativ redusă (sub  $4^0/0000$ ). Sarcoidoza se întâlnește cu frecvența maximă în decadele 3 și 4 de viață dar poate apare și la copii sau bătrâni.

În privința etiopatogeniei bolii au fost elaborate mai multe teorii:

a) Predispoziția genetică bazată pe apariția bolii la gemeni. În privința asocierii cu un anumit tip de HLA acesta poate determina mai degrabă un anumit aspect al bolii decât apariția bolii. Tot în susținerea predispoziției genetice intervine și existența cazurilor familiale de sarcoidoză.

- b) Teoria infecțioasă cu incriminarea diverșilor agenți infecțioși (mycobacteriile, histoplasma, aspergiloza, virusul Epstein-Barr).
- c) Teoria imunologică bazată pe coexistența sarcoidozei cu alte boli autoimune.
- d) Incriminarea factorilor de mediu și ocupaționali.

### **Manifestări cutanate nespecifice**

*Eritemul nodos* reprezintă principala manifestare cutanată nespecifică întâlnită în sarcoidoză, apărând ca manifestare inaugurală în 10% din cazuri, îndeosebi la femeile tinere.

Clinic nu prezintă particularități care să-l distingă de eritemul nodos de altă cauză. Apare acut prezentându-se ca și nodozități de consistență fermă, dureroase, având dimensiuni de 1-3 cm, în număr de 4 până la 12, cu localizare cel mai adesea pe regiunile pretibiale și genunchi, uneori pe pulpe, coapse și fese și mai rar pe membrele superioare. Fiecare nodul regresează spontan după 2-3 săptămâni cu modificarea culorii. Puseele pot apărea pe o perioadă de 2-3 luni. La o femeie tânără trebuie căutate semnele sindromului Löfgren care constă în febră, poliartralgie migratoare (putând precede erupția), inconstant o uveită acută, adenopatie intratoracică (radiografia toracică permițând vizualizarea adenopatiei hilare și mediastinale, bilaterale și simetrice, necompresive, localizate de-a lungul arborelui traheo-bronșic).

Evoluția eritemului nodos este spontan favorabilă. Tratamentul este simptomatic constând din repaus și tratament antialgic și antiinflamator nesteroidian.

### **Manifestări cutanate specifice**

Sarcoidele cutanate au o serie de caractere comune:

- consistența fermă și aspectul neinflamator al leziunilor;
- culoarea care virează de la galben-roz la debut spre roșu-brun, violaceu;
- absența durerii sau pruritului;
- afectarea îndeosebi a feței (50% din cazuri) dar și posibilitatea afectării altor zone tegumentare;
- evoluție cronică timp de luni sau ani;
- la vitropresiune apare un aspect „lupoid” cu dispariția eritemului și apariția de grăunți de culoare galbenă.

### **Forme clinice**

a) *Maculo-papuloasă* cel mai frecvent aspect clinic al sarcoidozei care apare de obicei în faza acută a bolii, cu leziuni ușor infiltrate, de colorație galbenă la roșu-brun sau purpuric, având dimensiuni sub 1 cm și localizate cervico-facial (palpebral și/sau periorbital, șanțurile nazogeniene). Uneori leziunile au o dispoziție inelară.

b) *Nodulară* care poate fi sub formă de:

- *sarcoide cu noduli mici*, hemisferici, având o culoare galbenă la debut care virează ulterior spre roșu închis, suprafața netedă sau ușor scuamoasă, iar dimensiunile de 1-3 mm. Leziunile sunt localizate pe față, umeri, fețele de extensie ale membrelor și mai rar pe trunchi.

- *sarcoide cu noduli mari*, hemisferici, de consistență fermă, cu suprafața netedă, ușor scuamoasă și culoare galbenă la roșu-violaceu, având dimensiuni de la 5 la 10 mm și localizate îndeosebi pe față.

c) *Angiolupoidul Brocq-Pautrier* este observat mai ales la femeile în jurul vârstei de 40 ani și se prezintă ca o placă rotundă sau ovală, puțin reliefată, de consistență păstoasă, cu contur net și o suprafață netedă, de culoare eritemato-violacee, cu prezența de telangiectazii, persistând indefinit și localizate în unghiul intern al orbitei.

d) În *plăci (sarcoidele difuze)* rotunde sau ovalare, ușor proeminente, de consistență crescută, cu suprafața netedă și lucioasă, de colorație roșie-violacee și prezența de telangiectazii, localizate pe față, pielea păroasă a capului (alopecie cicatricială), umeri, spate și fese.

e) *Lupus pernio*, aspect foarte evocator pentru sarcoidoză este realizat de placarde indurate, lucioase, de colorație brun-violacee, nedureroase, localizate la nivelul nasului, obrazilor, buzelor și urechilor. Reprezintă o formă cronică, fibrozantă a bolii putând duce la afectarea nazo-faringiană (uneori distructivă), laringiană, respiratorie, oculară (uveită) și osoasă.

f) *Nodulară subcutanată* este forma de afectare hipodermică a sarcoidozei. Leziunile sunt diseminate, nedureroase, cu durată în general scurtă. Histologic infiltratul rămâne circumscriș, implicând și țesutul subcutanat.

g) *Infiltrarea eritematoasă a vechilor cicatrici sau tatuaje (sarcoidoza pe cicatrice)* poate conduce la diagnosticarea unei sarcoidoze uneori cu afectare viscerală.

### **Histopatologie**

Histopatologia este identică pentru toate localizările cutanate și viscerale. La nivel cutanat sunt prezenți noduli dermici și uneori hipodermici bine delimitați, situați sub un epiderm intact sau atrofic. Nodulii sunt constituiți din celule epiteloide, rotunde, printre care se pot găsi și celule gigante cu incluzii citoplasmice, înconjurate de o coroană îngustă de limfocite, fără necroză. Efectuarea de culturi pentru evidențierea unui agent microbiologic este întotdeauna negativă. Imunologic în sarcoidoză există o scădere a imunității celulare evidențiată prin scăderea sensibilității la tuberculină (negativă în 2/3 dintre pacienți). În privința imunității umorale toate clasele de imunoglobuline sunt crescute.

Căutarea afectărilor viscerale este obligatorie: mediastino-pulmonară (tomodensitometrie, profilul citologic al lichidului bronho-alveolar), oftalmologică (uveită), cardiacă, neurologică, hepatică și a ganglionilor periferici. Se caută creșterea nivelului enzimei de conversie a angiotensinei și anomaliile metabolismului calcic.

### **Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni cu structură histologică granulomatoasă: infecțioase (tuberculoză, lepră, leishmania, micoze), granulomul de corp străin, inflamatorii (rozacee, granulom inelar), boli sistemice (boala Crohn și Wegener), maligne (limfom), imunitare, iatrogene (interferon + ribavirină).

### **Evoluție și prognostic**

Evoluția sarcoidelor cutanate este lentă putând dura mai mulți ani. Pot dispărea spontan fiind de obicei puțin sensibile la tratament și constituind mai mult o jenă estetică.

Prognosticul imediat și la distanță este favorabil în majoritatea cazurilor. Cele mai multe forme clinice de sarcoidoză cutanată apar în stadiile subacute și cronice și evoluția fiind de obicei prelungită. Papulele și nodulii tind să dispară între 6 luni și 3 ani, însă plăcile persistă mai mult. Lupusul pernio este foarte persistent și este adesea acompaniat și de afectarea altor organe, prognosticul în aceste cazuri este modificat. De altfel prognosticul depinde de afectarea viscerală.

### **Tratament**

Tratamentul de referință al sarcoidozei, atât în cazul afectării cutanate extinse cât și al celei viscerale, este corticoterapia sistemică. Aceasta prin efectul său antiinflamator și antigranulos previne formarea de granuloame împiedicând extinderea leziunilor și fibroza consecutivă. Se utilizează prednison în doză de 30-40 mg/zi timp de câteva luni, cu scăderea treptată a dozei la 5-15 mg/zi, menținută în funcție de particularitatea fiecărui caz (6-18 luni). În caz de contraindicație a corticoterapiei se pot utiliza cu rezultate variabile: antipaludicele de sinteză, metotrexatul, minociclina, allopurinolul, talidomida.

În cazul formelor clinice cutanate infiltrate se pot utiliza dermocorticoizi sub pansament ocluziv sau intralezional, laser (lupus pernio).

## 10. INFECȚIILE MICOTICE CUTANEO-MUCOASE

Micozele sunt afecțiuni ale pielii cauzate de paraziți criptogamici din clasa ciupercilor, cele mai frecvente fiind produse de dermatofiți.

### Parazitologie

Ciupercile sunt socotite vegetale din grupul thalofitelor (thal – grupare de celule nediferențiate), plante inferioare heterotrofe obligate să ducă o viață saprofită deoarece neavând clorofilă folosesc pentru dezvoltarea lor substanțe organice sintetizate de alte viețuitoare.

Aparatul vegetativ este constituit din tuburi protoplasmatiche alungite, ramificate, denumite *filamente miceliene* sau *hife* al căror ansamblu formează un miceliu. Filamentele miceliene conțin protoplasmă și nuclei, conținutul fiind despărțit prin septuri transversale într-o serie de cămăruțe denumite articole miceliene. La periferie filamentele prezintă o membrană compusă dintr-o pseudoceluloză.

Dermatofiții se înmulțesc pe cale asexuată, modalitatea cea mai simplă constând din rotunjirea articolelor miceliene care pierd coeziunea de filament și apoi se desprind devenind *artrospori*. Aceștia se divid prin dihotomie dând naștere la alte filamente care urmând același procedeu de înmulțire răspândesc continuu parazitul. Alteori reproducerea se face prin spori care se formează pe aparatele sporifere (organe de fructificare) cum sunt:

- *clamidosporii* care rezultă din condensarea unora dintre celulele filamentului, putând fi situați la capătul filamentului (clamidospori terminali) sau de-a lungul lor (clamidospori intercalari);
- *aleurii (microconidii)* dispuse în spirală sau ciorchine, legate de filament direct sau printr-un pedicul;
- *fusuri (macroconidii)* de aspect fuziform, dezvoltate fie lateral, fie la capătul hifei, conținutul lor fiind despărțit în cămăruțe care germinează separat.

În leziunile cutanate dermatofiții se găsesc numai sub formă vegetativă (filamente de artrospori) în timp ce în culturi apar și organele de fructificare descrise.

Dermatofiții aparțin unuia dintre cele trei genuri: *trichophyton*, *microsporum* și *epidermophyton*. Aceste ciuperci prezintă afinitate pentru keratina stratului cornos al pielii, părului și unghiilor. Ele sunt întotdeauna patogene și responsabile de infecții cutanate superficiale ale pielii și fanerelor respectând totdeauna mucoasele.

Transmiterea poate fi interumană pentru speciile antropofile (*T. rubrum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes interdigitale*, *Achorion schoenleinii*), de la animalul infectat la om pentru speciile zoofile (*T. verrucosum* (viței, cai), *T. mentagrophytes asteroides* (șoareci, șobolani, cobai, iepuri), *M. canis* (câini, pisici)) și de pe sol la om pentru speciile geofile (telurice) (*M. gypseum*).

## 10.1. Dermatofitozele pliurilor

### Epidemiologie

Trei dermatofiți cu transmitere interumană pot afecta pliurile:

- *Trichophyton rubrum* (70-80% din cazuri),
- *Trichophyton interdigitale* (15-20% din cazuri),
- *Epidermophyton floccosum* (5% din cazuri).

### 1. Tinea pedis

Tinea pedis este o afecțiune frecventă apărând mai ales la persoanele adulte în condiții de căldură și umiditate constante în spațiile interdigito-plantare favorizate de portul încălțăminte puțin permeabile, a ciorapilor care favorizează transpirația locală și împiedică evaporarea. Transmiterea se poate face direct de la bolnav la omul sănătos, dar mai ales indirect prin folosirea de ciorapi, încălțăminte, prosoape de la bolnavi. Folosirea în comun a băilor, bazinelor de înot, ștrandurilor, sălilor de sport favorizează de asemenea transmiterea acestei boli, afecțiunea fiind numită și „boala atleților” sau „piciorul de atlet”. Afectează îndeosebi spațiile interdigitale 4 și 3.

Tinea pedis prezintă trei forme clinice:

a) *forma dishidrozică* în care pe lângă descumare, fisuri și ușoară macerare, erupția se prezintă sub formă de placarde eritemato-veziculoase având evoluție excentrică și contur relativ policiclic, având sediul pe laba piciorului îndeosebi bolta plantară și spațiile interdigito-plantare. Procesul inflamator poate lua aspect violent însoțit de edem cu leziuni de aparență buloasă mergând până la incapacitate de muncă. Agravarea survine în anotimpul cald. Se poate asocia cu o dishidroză palmară cu manifestări de sensibilizare.

b) *forma de tip intertrigo* reprezintă forma comună afectând în special spațiile interdigitale, epidermul fiind macerat, albicios, cu eroziuni având suprafața roșietică, umedă și fisuri dureroase. Erupția poate cuprinde regiunea plantară și chiar fața dorsală a piciorului. În timpul verii erupția poate lua aspect dishidrozic.

c) *forma uscată* afectează regiunea plantară, marginile tălpilor, călcâiele. Acestea sunt acoperite de scuame fine sau hiperkeratozice, cu fisuri dureroase. Atunci când piciorul este prins în întregime cu interesarea și a feței dorsale se folosește denumirea de „picior încălțat cu mocasin”.

O afectare unilaterală este în favoarea diagnosticului de dermatofitoză. Contaminarea picior-mână este posibilă (two feet, one hand).

Tinea pedis poate reprezenta poarta de intrare bacteriană pentru erizipelul de gambă.

Diagnosticul diferențial se face cu: intertrigo candidozic, intertrigo streptococic și cu bacili Gram negativ, eritasma, eczema dishidrozică, eczema de contact, eczema hiperkeratozică și psoriazisul plantar.

### 2. Tinea cruris

Tinea cruris este favorizată de condițiile de căldură și umiditate crescută, apărând mai frecvent la bărbați. O cauză favorizantă o constituie transpirația locală abundentă explicând astfel localizarea de predilecție a afecțiunii la marile pliuri și incidența crescută în

sezonul cald. Transmiterea afecțiunii se face mai ales prin lenjerie și prosoape. Transmiterea pe cale sexuală precum și contaminarea interconjugală sunt posibile dar rare.

Clinic afecțiunea debutează sub plica inghinală pe fața superioară și internă a coapselor sub forma uneia sau mai multor leziuni eritematoase, de mărimea unui bob de porumb, pruriginoase, de un roșu aprins, acoperite de o scumă fină. În evoluție leziunile se extind și confluează dând placarde eritemato-scuamoase, pruriginoase, cu centrul palid și periferia policiclică eritemato-veziculo-scuamoasă (eczema marginata Hebra). Placardele se extind centrifug prin marginile lor pe fața internă a coapsei. Localizarea poate fi uni sau bilaterală. Din regiunea inghinală leziunile se pot întinde pe scrot și șanțul interfesier.

Diagnosticul diferențial se face cu intertrigoul candidozic, eritasma, eczema de iritație, eczema de contact, psoriazisul.

În cazul afectării altor pliuri (interfesier, axilar, abdominal) aspectul este identic dar aceste localizări sunt mai puțin frecvente.

## 10.2. Dermatofitozele pielii glabre

Epidemiologic dermatofitozele pielii glabre sunt date cel mai adesea de dermatofii antropofili ai picioarelor sau zoofili provenind de la un animal parazitat (*M. canis*). Contaminarea se face prin contact direct sau indirect.

Clinic se prezintă sub forma de placarde rotunde, ovalare (anterior denumite herpes circinat) sau cu contur policiclic, unice sau multiple, afectând îndeosebi regiunile descoperite ale pielii glabre. Leziunile sunt pruriginoase având ca și caracteristică marginea eritemato-veziculo-scuamoasă cu evoluție centrifugă și centrul cu tendință de vindecare. Leziunile pot persista săptămâni și chiar ani.

Leziunile pot lua și aspect atipic de plăci eritemato-scuamoase fără aspect circinat. Atunci când dermatofitul responsabil este de origine animală sau telurică leziunile pot lua un aspect inflamator și pustulos realizând aspectul de „kerion”. Acest aspect poate apărea și după corticoterapie locală greșit aplicată.

La pacienții imunodeprimați marginea tipică a leziunilor și pruritul pot lipsi și extinderea leziunilor este rapidă.

Diagnosticul diferențial se face cu: eczema atopică, eczema numulară, psoriazisul, pitiriazisul rozat Gibert.

## 10.3. Dermatofitozele unghiale (onicomicozele)

Dermatofitozele unghiale pot fi singura manifestare a infecției dermatofitice dar de obicei se asociază cu tinea pedis, tinea manum și mai rar cu tinea capitis. Marea majoritate a onicomicozelor sunt provocate de dermatofii (70%). Agenții dermatofitici incriminați sunt *Trichophyton rubrum* (55%), *Trichophyton mentagrophytes* (26%), apoi *Trichophyton violaceum* și *Epidermophyton floccosum*. Restul onicomicozelor au ca agent etiologic în special *Candida* întâlnită mai frecvent la degetele de la mâini.

Clinic se disting patru forme de onicomicoză:

a) *Onicomicozele distale (tip I)*, cele mai frecvente, debutează la nivelul marginii libere. Inițial se produce o hiperkeratoză subunghială, unghia devenind friabilă, marginea



liberă desprinzându-se de patul ei și lăsând o cavitate caracteristică. În final unghia devine cenușie, opacă, sfărâmicioasă și în cele din urmă cade, lăsând mici fragmente aderente de patul unghial mult îngroșat realizând în final *tipul IV de onicomicoză*. Perionixisul lipsește.

b) *Onicomicozele albe superficiale (tip II)* sunt caracterizate prin insule albe, opace, bine delimitate, situate pe suprafața lamei unghiale.

c) *Onicomicozele proximale (tip III)* în care se constată invazia pliului proximal cu modificarea lunulei și apoi a întregii suprafețe unghiale.

d) *Onicomicozele distrofice (tip IV)*.

## 10.4. Pilomicozele

Pilomicozele sunt infecții dermatofitice date de parazitarea firului de păr. Sunt infecții ale copilului înainte de pubertate dar este rară sub 2 ani. Modul de contaminare poate fi direct de la copil la copil sau indirect prin obiecte sau de la animale (ex. câini, pisici). Pilomicozele se atenuază și dispar de obicei la pubertate astfel că la adult sunt rare. La acesta din urmă infecția poate fi localizată și la barbă.

### Pilomicoze ale pielii păroase a capului

#### a) Microsporia

Microsporia este o afecțiune foarte contagioasă care poate da epidemii în grădinițe și școli. Băieții sunt mai frecvent afectați.

Clinic se prezintă ca plăci alopecice rotunde, cu diametrul de la unu la câțiva centimetri, bine delimitate (ca și cum ar fi trase cu compasul), unice sau multiple (două sau trei), având o extindere centrifugă. Plăcile pot conflua în placarde cu margini policiclice fiind acoperite de scuame cu aspect târâtos iar perii sunt cenușii și rupți la același nivel la câțiva milimetri (3-4 mm) de piele, astfel încât se văd cu ochiul liber, pielea apărând ca și cum ar fi tunsă cu mașina.

Examenul la microscop arată un fir de păr intens parazitat, înconjurat pe o anumită distanță de o teacă pulverulentă, cenușie, caracteristică (ca și când părul ar fi uns cu clei și apoi trecut prin nisip), aceasta reprezentând sporii mici colonizați la periferia firului de păr (ectotrix). Pe culturi se dezvoltă colonii de *M. auduinii*, *M. canis* sau *M. ferugineum*. La lampa Wood perii parazițați dau o fluorescență verzuie, strălucitoare, caracteristică, care nu apare în tricofitii și favus.

Diagnosticul diferențial se face cu tricofitia, pitiriazisul simplu, streptocociile scuamoase, psoriazisul.

#### b) Tricofitia

Clinic tricofitia se caracterizează prin plăci alopecice de mici dimensiuni, relativ numeroase, de formă rotundă sau neregulată, izolate, acoperite de scuame uscate, aderente, furfuracee. Perii par răriți, cei parazițați sunt cenușii și răsuciți în toate sensurile, rupându-se la 1-3 mm de emergența lor, iar când se rup la orificiul extern al foliculului pilos apar ca puncte negre.

Examenul microscopic al acestor peri arată numeroși spori situați în interiorul lor (endotrix), părul parazitat apărând ca un sac plin cu nuci. Pe culturi se dezvoltă colonii de *Trichophyton violaceum* și *Trichophyton tonsurans*.

Diagnosticul diferențial se face cu: microsporia, streptocociile scuamoase ale pielii păroase a capului, eczema seboreică, psoriazisul.

Tricofitia pielii capului se însoțește frecvent și cu leziuni cutanate (herpes circinat) sau cu afectare unghială.

La adult tricofitia pielii păroase ia o evoluție cronică prezentându-se clinic ca plăcuțe ușor scuamoase, perii parazitati apărând ca puncte negre.

### c) Favusul

Favusul este o pilomicoză actualmente foarte rar întâlnită. Netratat favusul are o evoluție cronică putând persista la adolescenți și chiar la adulți, lăsând cicatrici inestetice.

Clinic debutează prin pustule gălbui, centrate de un fir de păr, care în evoluție vor da plăci alopecice caracteristice prin aspectul de discuri rotunde de colorație galbuie, ușor deprimite în partea centrală, acoperite de cruste și care sunt godeurile favice. Acestea se vor extinde și vor afecta întreaga piele a capului cu excepția unei benzi de 1-2 laturi de deget în regiunea frunții unde părul rămâne neafectat. Părul este decolorat, cenușiu și fără luciu, semănând cu părul de porc. În ultima fază a evoluției favusului apar cicatrici alopecice definitive.

La microscop firul de păr apare parazitat cu spori și filamente, iar pe culturi se dezvoltă *Achorion schoenleinii*.

Favusul poate afecta și pielea glabră formând godeurile caracteristice precum și unghiile care sunt îngroșate cu suprafața acoperită de pete gălbui circumscrie și difuze.

### d) Tricofitia inflamatorie

#### Tricofitia inflamatorie a pielii păroase a capului

Tricofitia inflamatorie a pielii păroase a capului, denumită și Kerion Celsi (Kerion – inflamație profundă), debutează clinic sub forma de placarde inflamatorii eritemato-scuamoase, cu prezența pe ele de pustule foliculare. În perioada de stare placardele, în număr de unul sau mai multe, sunt perfect rotunde, proeminente, pe suprafața lor găsindu-se orificii pilare dilatate, cu expulzarea firelor de păr și scurgerea de puroi care uscându-se dă cruste brune sau gălbui care aglutinează perii. Prin eliminarea perilor placardul devine cicatricial cu alopecie definitivă. Febra este absentă. Uneori este prezentă o adenopatie inflamatorie.

La microscop firul de păr este parazitat cu spori mici (microizi) sau mari (megaspori) dispuși în afara firului de păr (ectotrix). Pe culturi se dezvoltă specii de trichophytoni de origine animală (șoareci, șobolani, cobai, viței, cai): *Trichophyton mentagrophytes asteroides*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton quinckeanum*.

Diagnosticul diferențial se face cu psoriazisul pielii păroase a capului, eczema seboreică, falsa tinea amiantacea, lupusul eritematos cronic, alte alopecii circumscrie.

#### Tricofitia inflamatorie a bărbii

Tricofitia inflamatorie a bărbii, numită și sicozis tricofitic, interesează părțile laterale ale obrazilor, regiunea mentonieră și mustățile, prezentându-se de cele mai multe ori ca

placarde eritemato-scuamoase pe suprafața cărora se găsesc pustule inflamatorii care atunci când se grupează dau aspect de Kerion Celsi. Alteori pot să apară și noduli inflamatori de aspect furunculoid izolați sau grupați. Perii parazițați sunt ruși la emergența lor sau sunt expulzați, regiunea respectivă devenind alopecică.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu sicozisul stafilococic care este mai inflamator și cu inoculări multiple.

În tricofitiile inflamatorii apar manifestări alergice la distanță de focarul infecțios numite *tricofitide*. Acestea se prezintă ca papule roșii-palide localizate în special pe trunchi.

## Tratament

### Antifungicele locale

Antifungicele locale sunt numeroase, cei mai utilizați fiind derivații imidazolici (clotrimazol, fenticonazol, bifonazol, ketoconazol, sulconazol, tioconazol), ciclopiroxolamina 1% (Batrafen®), tolnaftatul (Miconaft®), naftifina (Exoderil®) și terbinafina (Lamisil®, Terbisil®). Forma galenică utilizată trebuie adaptată aspectului clinic: gel, loțiune, soluție, emulsie, pudră în caz de leziuni macerate sau zemuinde și cremă în caz de leziuni uscate. Frecvența aplicațiilor este de 1-2 ori/zi.

### Antifungicele generale

**Griseofulvina** acționează în tratamentul dermatofitiilor prin inhibarea diviziunii celulare interferând cu structura și funcția microtubulilor. Doza zilnică este de 1 g la adult și de 10-20 mg/kgc la copil administrată per os. Poate fi fotosensibilizantă fiind contraindicată în caz de insuficiență hepatică, porfirii, alergii specifice. Interacționează cu mai multe medicamente.

**Ketoconazolul** are un spectru larg de acțiune cuprinzând dermatofitiile, candidozele, pitiriazisul versicolor, micozele profunde. Doza utilizată per os este de 200-400 mg/zi la adult și de 10 mg/kgc/zi la copiii între 6 și 8 ani. Efectele secundare apar datorită blocajului selectiv incomplet al citocromului P<sub>450</sub> putând da afectare hepatică și interferând cu producerea de androgeni. Posibilitatea apariției hepatitei medicamentoase, cu toate că este rară, necesită o supraveghere biologică la fiecare două săptămâni în timpul primelor șase săptămâni de tratament. Ketoconazolul prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase.

**Itraconazolul** prezintă un spectru mai larg decât ketoconazolul (în particular pe *Aspergillus*) și o acțiune antifungică mai mare pe dermatofiti și levurile de tip *Candida*. Itraconazolul interacționează selectiv cu citocromul P<sub>450</sub> al ciupercii și se leagă puternic de keratină și epiderm fără să repara în circulație. Doza administrată per os este de 3-5 mg/kgc/zi la adult și de 100 mg/zi la copil. Efectele secundare sunt rare: digestive (greață, vomă), neurologice, erupții cutanate. Tratamentul pe perioade scurte nu necesită urmărirea enzimelor hepatice.

**Fluconazolul** prezintă o mare specificitate asupra citocromului P<sub>450</sub> al ciupercii. Acționează pe levuri de tip *Candida*, dermatofiti, micoze profunde (histoplasmoză, coccidiomicoză, criptocoză). Doza zilnică administrată per os este de 3-6 mg/kgc.

**Saperconazolul** este un fluorat triazolic cu mare acțiune pe *Aspergillus*.

**Alilaminele – terbinafina** este actualmente cel mai eficient fungicid pe dermatofiti. Acționează prin inhibarea squalen-epoxidazei și blocarea trecerii din squalen în squalen

epoxid. Izoenzimele citocromului P<sub>450</sub> nu sunt implicate. Doza de terbinafină administrată per os variază în funcție de greutate: 62,5 mg/zi sub 20 de kg, 125 mg/zi între 20 și 40 de kg și 250 mg/zi peste 40 de kg. Efectele secundare sunt: tulburări digestive, alergie cutanată și modificări de gust. Excepțional poate provoca toxidermii grave, hepatite, citopenii severe. Prezintă puține interacțiuni medicamentoase.

Nu este permisă utilizarea per os a niciunui antifungic la femeia gravidă.

### Scheme de tratament cu antifungice per os în dermatofitii

#### Tinea pedis

- Griseofulvina 1000 mg/zi (2x500 mg/zi) timp de 4-6 săptămâni,
- Ketoconazol 200 mg/zi timp de 4-6 săptămâni,
- Itraconazol 400 mg/zi timp de 1 săptămână sau 200 mg/zi timp de 2 săptămâni sau 100 mg/zi timp de 4 săptămâni,
- Fluconazol 150 mg/săptămână timp de 4 săptămâni,
- Terbinafina 250 mg/zi timp de 2 săptămâni.

#### Tinea cruris

- Griseofulvina 1000 mg/zi timp de 2-4 săptămâni,
- Ketoconazol 200 mg/zi timp de 2-4 săptămâni,
- Itraconazol 200 mg/zi timp de 1 săptămână, 100 mg/zi timp de 2 săptămâni,
- Fluconazol 150 mg/săptămână timp de 2-3 săptămâni,
- Terbinafina 250 mg/zi timp de 1-2 săptămâni.

#### Onicomicoze

- Griseofulvina 1000 mg/zi timp de 6 luni pentru mână și 12-18 luni pentru picior,
- Ketoconazol 200 mg/zi timp de 6 luni pentru mână și 12-18 luni pentru picior,
- Itraconazol 200 mg/zi timp de 3 luni pentru mână și 6 luni pentru picior sau puls-terapie cu 400 mg/zi o săptămână/lună timp de 2 luni pentru mână și 3-4 luni pentru picior,
- Fluconazol 150-300 mg/săptămână timp de 4-6 luni,
- Terbinafina 250 mg/zi timp de 2-3 luni pentru mână și 3-6 luni pentru picior.

**Pilomicoze**

- Griseofulvina 500 mg/zi (20-25 mg/kgc/zi) la copii timp de 4-8 săptămâni și 750-1000 mg/zi la adulți 4-8 săptămâni;
- Ketoconazolul 7 mg/kgc/zi - 100 mg/zi la copii și 200-400 mg/zi la adulți timp de 4-8 săptămâni;
- Itraconazol 3-5 mg/kgc/zi - 100 mg/zi la copii și 200 mg/zi la adulți 6 săptămâni;
- Terbinafina 3-6 mg/kgc/zi timp de 6-8 săptămâni;
- Fluconazol 3-6 mg/kgc/zi timp de 6 săptămâni.

**10.5. Candidozele cutaneo-mucoase**

*Candida albicans* face parte din ordinul levurilor care sunt ciuperci de tip superior, organisme unicelulare ce se multiplică prin înmugurire. Tulpinile patogene reprezintă o mică parte din grupul levurilor. *Candida albicans* este levura cea mai importantă din punct de vedere medical, ea fiind cauza majoră a candidomicozelor. *Candida albicans* trăiește saprofită în tubul digestiv și pe mucoasa genitală.

Simpla izolare a *Candidei albicans* din materialul clinic are o semnificație limitată din punct de vedere diagnostic. O indicație privind patogenitatea ar putea să o reprezinte dezvoltarea abundentă a *Candidei* pe mediile de cultură sub forma a numeroase colonii. În produsele patologice parazitul se prezintă sub formă de elemente rotunde sau pseudomicelii.

O serie de factori favorizează trecerea *Candidei albicans* din starea saprofită la cea de patogenitate. Astfel amintim reactivitatea gazdei (mucoasa bucală a nou-născutului și a prematurilor, mucoasa vaginală a unor femei însărcinate pot prezenta temporar o receptivitate crescută la această infecție), tulburările nutriționale, metabolice și digestive (diabetul, sindromul de malnutriție și malabsorbție, hipovitaminozele A, C și de grup B, obezitatea, hepatitele, gastritele hipo și anacide, colitele sau stările post-operatorii), tulburările hormonale (boala Addison, modificări în sfera estrogenilor), afecțiunile grave și cronice debilitante (hemopatii, tumori maligne, pemfigus vulgar, TBC, sindrom de deficit imunitar (granulomul candidozic)), acțiunea favorizantă a unor medicații (antibiotice administrate prelungit, corticoizi administrați pe cale generală, citostatice și imunosupresoare, estroprogestative de sinteză, metronidazol, topice cortizonice), profesiile (căldura și umiditatea prezente în industria de conserve și fructe, de dulciuri, în laboratoarele cofetărilor, în industria vinicolă).

**Candidozele bucale și digestive**

a) *Comisurita candidozică (perleș)*, uni sau bilaterală, poate fi secundară unei candidoze orale. Se prezintă ca o eroziune a comisurii labiale, cu epiderm macerat și prezența unui gulerăș epidermic la periferie. În fundul șanțului se observă o fisură dureroasă. Uneori *Candida albicans* poate fi asociată cu streptococul. Leziunea se poate extinde la pielea adiacentă și la restul buzei (cheilită). Diabetul, anemia feriprivă, precum și

portul defectuos de proteze dentare aplicate și purtate permanent constituie factori favorizanți. Diagnosticul diferențial se face cu perleșul streptococic, sifilitic, herpetic, nutrițional.

**b) Cheilita candidozică** poate fi acută caracterizându-se prin eritemul buzelor însoțit de edem și descuamație, uneori de eroziuni și senzație de arsură. Este des întâlnită la adulții care obișnuiesc să-și lingă frecvent buzele iritate de vânt. Cheilita candidozică cronică hiperplazică este greu de diferențiat de leucoplazia bucală.

**c) Glosita candidozică (mărgăritelul)** se prezintă sub formă de pete albe, cât un bob de linte, ușor reliefate, bine circumscrise, izolate sau confluate, constituite din depozite albe și aderente. Alteori aspectul este eritematos, limba având aspect depapilat. Diagnosticul diferențial se face cu limba geografică, limba neagră păroasă, tulburări carentiale sau metabolice.

**d) Stomatita candidozică (muguet)** se caracterizează prin eritem acoperit de depozite albicioase care raclate se îndepărtează cu ușurință. La nivelul gingiilor și palatului mucoasa poate fi roșie, strălucitoare și dureroasă. În absența tratamentului muguetul poate să se extindă la faringe cauzând disfagie. Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni inflamatorii ale mucoasei bucale, leucoplazia, lichenul plan.

**e) Candidozele gastro-intestinale** însoțesc de obicei o candidoză buco-esofagiană, putând să se manifeste prin diaree. Candidoza ano-rectală se manifestă prin prurit anal, iar examenul clinic evidențiază o anită eritematoasă, erozivă și zemuindă care se poate extinde printr-un intertrigo interfesier. Diagnosticul diferențial se face cu anita streptococică, hemoroizii, eczemele de contact.

## Intertrigo candidozic

Aspectul clinic este de obicei evocator pentru punerea diagnosticului, candidozele dând placarde eritematoase, strălucitoare, acoperite de un strat cremos, urât mirositor care reprezintă epidermul macerat, conturul acestor placarde fiind neregulat, festonat, marcat de un gulaș descuamativ sau de o margine pustuloasă. Apare de obicei prin autoinoculare de la un rezervor digestiv sau vaginal. Intertrigo candidozic este favorizat de obezitate, macerație, diabet, lipsa de igienă. Evoluția este cronică și adesea recidivantă.

### Forme clinice

**a) Intertrigo al marilor pliuri** (genito-crural, perianal și interfesier, submamar) debutează în fundul pliului cu fisuri. Afectarea pliurilor este în general bilaterală și simetrică, existând o asociere a intertrigoului cu diverse localizări. Din pliul inghinal erupția se întinde la perineu, în jurul anusului și la plica interfesieră. Uneori și îndeosebi la sugarii cu diaree punctul de plecare poate fi reprezentat de pliurile radiare ale anusului, leziunile extinzându-se la pliul interfesier, regiunea inghinogenitală, mai rar coapse, trunchi, membre.

Diagnosticul diferențial al intertrigoului marilor pliuri se face cu dermatita de contact, psoriazisul inversat, intertrigoul microbial sau dermatofitic, eritrasma.

**b) Intertrigo al micilor pliuri** (interdigital de la mâini și picioare) afectează de obicei indivizii care au un contact prelungit cu apa, cu hiperhidroză sau indivizii care poartă încălțăminte ocluzivă. La mâini este afectat în mod obișnuit al treilea spațiu interdigital. Leziunile sunt pruriginoase putându-se întinde și la celelalte spații interdigitale. La picioare

leziunile apar de obicei la ultimele două spații interdigitale având același aspect ca cele de la mâini cu deosebirea că hiperkeratoza și macerația sunt mai importante. Pot apare vezicule pe fața laterală a degetelor.

În cazul acestor afectări pruritul este frecvent și suprainfecțiile cu alți germeni este posibilă cu apariția de limfangite și adenopatii.

Diagnosticul diferențial al intertrigoului micilor pliuri se face cu: dishidroza, tinea pedis, psoriazisul.

### **Candidoza genitală**

Transmiterea sexuală a candidozelor nu este totdeauna admisă. La copil ea poate să apară în urma extinderii unei dermatite fesiere sau a unei anite candidozice.

**a) Vulvovaginitele candidozice** apar mai ales la femeile tinere și de vârstă medie, îndeosebi în timpul sarcinii. La marea majoritate a femeilor vulvo-vaginitele se manifestă prin câteva episoade acute în timpul vieții care răspund la tratamentul clasic. În alte cazuri vulvo-vaginita este recidivantă sau cronică cu impact psihic asupra pacientei, având ca și cauză proliferarea repetată și activarea colonizării vaginale saprofite și nu o veritabilă transmitere sexuală.

Clinic apar placarde eritemato-edematoase, cu margini net delimitate și suprafața acoperită de un depozit cremos, localizate pe mucoasa vaginală, pe labiile mici și mari, cât și pe fața externă cutanată a labiilor mari. Leucoreea este adesea abundentă, alb-gălbuie, prezentă în pliurile mucoasei vulvo-vaginale, producând prurit și o senzație de usturime. Leziunile se pot extinde la perineu, plicile inghino-crutale, interfesiere, ce pot deveni puternic inflamate și macerate. O cervicită erozivă sau o uretrită (disurie, polakiurie) pot fi asociate.

Diagnosticul diferențial se face cu vulvo-vaginitele bacteriene, tricomoniace, alergice, neurodermita, boala Paget genitală, psoriazisul.

**b) Balanita și balano-postita candidozice** apar îndeosebi la diabetici și partenerii sexuali ai femeilor care suferă de vaginită candidozică. Pe lângă mecanismul infecțios este incriminat și un mecanism alergic. Clinic se caracterizează printr-un eritem localizat pe gland acoperit de depozite albicioase moi, cremoase, sau pustule, ce se pot însoți de eroziuni dureroase sau ulceratii. În formele cronice eritemul poate fi acoperit de scuame.

Diagnosticul diferențial se face cu sifilisul secundar, herpesul genital, balanita de contact, eritoplazia Queyrat, lichenul plan, psoriazisul.

**c) Uretrita candidozică** masculină apare după o perioadă de incubație de 1-2 zile, manifestându-se printr-o secreție muco-purulentă abundentă, alb-verzuie, meatul fiind roșu, tumefiat, cu prezența disuriei, polakiuriei și pruritul regiunii meatului. Uretrita se poate croniciza.

### **Candidozele fanerelor**

Onicomicozele date de *Candida albicans* debutează prin perionixis sau paronichie (inflamația repliului periunghial).

**Perionixiul** este mai frecvent la sugari fiind contactat de la un muguet bucal în urma suptului degetelor, iar la adult la persoane care vin în contact cu apa: menajere, cofetari.

Perionixiul se caracterizează clinic printr-o tumefiere inflamatorie dureroasă a tegumentelor periunghiale formând un burelet în jurul unghiilor. La presiune poate apare puroi.

**Onixiul** (afectarea tăbliei unghiale) apare secundar perionixiului afectând în mod obișnuit degetele de la mâini. Clinic unghia parazitată este opacă, brună, îngroșată, friabilă, fisurată și înconjurată de un burelet roșu, dureros.

## Tratament

**Antifungice locale** active pe *Candida albicans*:

- antibiotice: nistatin, amfotericina,
- derivați imidazolici,
- familia alilaminelor: terbinafina,
- familia piridonelor: ciclopiroxolamina.

## Antifungice generale

Derivații imidazolici sunt de referință: ketoconazolul (posibilitatea hepatitei medicamentoase impune o urmărire la 2 săptămâni în primele 6 săptămâni), fluconazol, itraconazol și excepțional alte medicații: amfotericina B și flucytozina. În perioada de graviditate este contraindicat orice antifungic general.

**Candidoza bucală:** nistatin capsule supte, amfotericina B în suspensie, miconazol gel. Produsele trebuie ținute în contact cu mucoasa bucală câteva minute și la distanță de mese. Tratament adjuvant: apă de gură sau bicarbonat de sodiu (1 linguriță de cafea într-un pahar cu apă). Tratamentul general este efectuat în candidozele bucale cronice cu fluconazol 50 mg/zi timp de 15 zile sau itraconazol 100 mg/zi timp de 14 zile.

## Candidoza genitală

- vulvo-vaginita simplă: Gino-Pevaryl 1 ovul vaginal timp de 3 zile sau per os fluconazol în doză unică de 150 mg, itraconazol 200 mg/zi 3 zile sau doză unică de 400 mg.

- vulvo-vaginita recidivantă: tratament preventiv prin administrarea unui ovul antifungic cu eliberare prelungită o dată pe lună în jurul zilei 20 a ciclului timp de mai multe luni sau itraconazol per os 200 mg/zi în primele zile ale ciclului menstrual timp de 6 luni.

- în balanita candidozică se efectuează toaleta cu un săpun alcalin la care se asociază 1-2 aplicații cu o cremă antifungică. Se efectuează în caz de nevoie și tratamentul partenerii sexuale.

**Candidozele unghiale:** tratament general cu ketoconazol 200 mg/zi timp de 4-6 luni pentru unghiile de la mână și 9-12 luni pentru unghiile de la picioare sau itraconazol 200 mg/zi 3 luni pentru unghiile de la mână și 6 luni pentru unghiile de la picioare sau puls terapie 400 mg/zi 1 săptămână/lună 2 luni pentru unghiile de la mână și 3-4 luni pentru unghiile de la picioare.



## 10.6. Eritrasma

Eritrasma este o afecțiune cronică răspândită pretutindeni, mai frecventă în țările tropicale. Afectează îndeosebi bărbatul și mai ales pe cei din mediul rural. Agentul etiologic este *Corynebacterium minutissimum*, o bacterie filamentoasă Gram pozitivă.

Clinic se prezintă sub forma unui placard ovalar, cu diametrul de 3-4 cm, alteori mai mare, cu contur bine precizat, de colorație roșietică care devine apoi brună ca a cafelei cu lapte, având o suprafață fin scuamoasă fără veziculație. Când sunt mai multe leziuni acestea confluează dând placarde cu margini policiclice. Afecțiunea este nepruriginoasă.

Localizarea obișnuită este în regiunea pliului inghinal și fața internă și superioară a coapselor, de obicei bilateral. Mai rar eritrasma poate fi localizată în regiunea axilară și submamară în special la femeile obeze sau interdigital la membrele inferioare. Durata afecțiunii poate fi de ani de zile, ea putând să se extindă pe scrot, coapse, regiunea interfesieră.

La examinarea cu lampa Wood apare o fluorescență roșu-coral sau oranj.

Eritrasma se poate asocia cu dermatofitii și candidoze.

Diagnosticul diferențial principal se face cu tinea cruris de care se deosebește prin lipsa veziculelor și absența pruritului.

Tratamentul local constă în aplicații cu topicele antimicotice clasice, badijonări cu alcool iodat 1%, unguent cu eritromicină 3%. Pe cale generală se poate administra per os eritromicină 1 g/zi timp de 7 zile.

## 10.7. Pitiriazisul versicolor

Pitiriazisul versicolor este o micoză superficială frecventă, ce reprezintă doar un handicap inestetic, fiind răspândită mai ales în țările calde unde poate afecta 30-50% din populație. Este întâlnită mai ales la adolescenți.

Agentul etiologic este *Microsporum furfurum* (*Pityrosporum orbiculare* sau *ovalorum*). Acesta trăiește saprofit pe pielea umană (coeficientul purtătorilor sănătoși este de 85%). O serie de factori pot favoriza trecerea ciupercii din starea de saprofit în patogenitate. Astfel hipersecreția sudorală și umiditatea joacă un rol primordial, incidența bolii fiind ridicată în mediile în care se transpiră mult (spălătorii, băi) favorizată și de o lenjerie de corp care împiedică evaporarea sudorii și menținerea umedă a pielii. Intervin de asemenea predispoziția genetică, căldura și transpirația în timpul expunerii la soare, graviditatea, boli cașactice (tuberculoza).

Contagiozitatea afecțiunii este mică, transmiterea soț-soție fiind redusă.

Clinic se prezintă ca pete de mici dimensiuni, izolate sau confluate în placarde de diferite dimensiuni, de culoare variată: roșu, galben sau mai ales brun (variația de culoare dă denumirea de pitiriazis versicolor), cu suprafața acoperită de o scuamă fină. Afecțiunea nu este pruriginoasă.

Ca și variații clinice se poate întâlni *forma punctiformă* cu sediul folicular, *forma în placarde mari* confluate sau *forma acromică* cu leziuni albe (acromie după expunerea la soare).

Examenul microscopic direct al scuamelor evidențiază filamente scurte sau mai lungi dispuse neregulat, regulat sau flexuoase formând o rețea. La examenul cu lampa Wood apare o fluorescență galben-portocalie.

Diagnosticul diferențial se face cu rozeola sifilitică, pitiriazisul rozat Gibert, eczematidele.

Tratamentul local constă în aplicații cu soluția: Rp/ Hiposulfid de sodiu 60 g, Apă distilată ad 200 g, urmată de aplicații cu soluția: Rp/ Acid clorhidric 6 g, Apă distilată 200 g. O altă soluție utilizată în tratamentul pitiriazisului versicolor este Rp/ Rezorcină, Acid salicilic aa 4 g, Glicerină 15 g, Alcool 70° 100 g. De asemenea se pot utiliza creme cu antimicotice clasice.

Tratamentul general se poate face cu ketoconazol per os 200 mg/zi timp de 10 zile sau 2x200 mg/zi timp de 5 zile sau itraconazol în doză totală de 1000 mg administrată per os 100 mg/zi timp de 2 săptămâni sau 200 mg/zi timp de 1 săptămână.

Profilactic se poate administra ketoconazol 2 x 200 mg/zi și pe lună.

## 11. PARAZITAZE CUTANATE

### 11.1. Scabia

Scabia este o afecțiune parazitară contagioasă dată de un acarian – *Sarcoptes scabiae*, parazit obligatoriu al omului. Femela adultă măsoară 400  $\mu$  în lungime și 250  $\mu$  în lățime, masculul având dimensiuni mai mici decât aceasta. Femela prezintă un cap fără ochi, la extremitatea căruia se află un rostru (trompă) prevăzut cu dinți și folosit pentru a săpa tunelul acarian. Corpul este ovoid având pe partea ventrală patru perechi de picioare scurte prevăzute cu gheare, iar pe partea dorsală spini. Femela depune în cele câteva săptămâni de viață 40-50 de ouă la capătul șanțului săpat unde, de altfel, și moare. Larvele apar după 3-4 zile, părăsesc șanțul, transformându-se apoi în nimfe care devin mature după 10 zile. În afara gazdei sarcoptele adult nu trăiește mai mult de 24-36 de ore la temperatura mediului ambiant, în schimb ouăle rezistă în medie 10 zile.

Scabia este transmisă îndeosebi prin contact uman direct, cea mai frecventă cale de contaminare fiind cea familială, apoi vecinii sau cu ocazia raporturilor sexuale. Infestarea se face și indirect prin contactul cu hainele sau cu lenjeria de pat ale persoanei parazitare. Supraviețuirea limitată a parazitului în afara gazdei poate conduce și la o contaminare indirectă.

Scabia evoluează sub formă de epidemii ciclice mai ales în focare de persoane în vârstă. Perioada de incubație a scabiei este în medie de 14 zile, putând varia între 3 zile și 4-6 săptămâni, perioadă în care pacientul este contagios.

Pruritul reprezintă simptomul principal al bolii având câteva caracteristici specifice: exacerbare nocturnă și aspectul epidemic cu interesarea mai multor membri ai familiei sau ai unei colectivități.

Semnele obiective se împart în specifice și nespecifice. Semnele specifice sunt reprezentate de șanțul acarian și de veziculele perlate. Șanțul acarian apare ca un desen sinuos sau curb, filiform sau în zig-zag, cu lungimea de câțiva milimetri, având capătul terminal închis și ușor proeminent deasupra tegumentului. Veziculele perlate apar ca mici ridicături translucide, cu conținut lichid clar, localizate la nivelul spațiilor interdigitale de la mâini, iar la copii și pe plante.

Erupția din scabie se prezintă sub formă de papulo-vezicule și leziuni datorate gratajului reprezentate de escoriații și cruste a căror extindere este în funcție de gradul și durata infestării, igiena personală și gradul individual de sensibilizare.

Leziunile de scabie au localizări de elecție precum spațiile interdigitale ale mâinilor, fețele anterioare ale axilelor, periombilical, pliul subfiesier și fesele, la femei zona mamelonară și perimamelonară, la bărbați teaca penisului și glandul, iar la copii palmele și plantele.

Scabia poate prezenta și o serie de forme clinice particulare:

**a. Scabia incognita** este forma de scabie în care diagnosticul inițial este greșit. Igiena riguroasă a persoanelor face ca leziunile să fie în număr mic, pe prim plan situându-se

pruritul nocturn. În aceste situații pacienții pot fi tratați inițial cu alte medicații (dermatocorticoizi) care ameliorează pruritul și maschează simptomatologia bolii.

**b. Scabia nodulară** se caracterizează prin prezența de noduli roșietici, bruni, ușor infiltrați, deseori acoperiți de cruste hemactice, deosebit de pruriginoși. Nodulii pot fi asociați cu alte leziuni de scabie dar pot constitui și singura manifestare a bolii. Localizările de elecție sunt pe fese, flancuri și organele genitale (scrot, teaca penisului). Nodulii scabioși sunt considerați ca o reacție granulomatoasă la înțepătura de insectă, la resturile de artropode sau ouă, putând persista și un an de zile.

**c. Scabia crustoasă, hiperkeratozică generalizată**, impropriu denumită „norvegiană”, este foarte contagioasă îndeosebi pentru personalul medical și paramedical. Această formă rară de scabie este întâlnită la cașectici, endocrinopați și imunodepresați. În țările în care virusul HTLV-1 are o mare prevalență scabia crustoasă este un marker al infecției retrovirale. Clinic se manifestă prin leziuni scuamo-crustoase groase, dispuse pe mâini, picioare, coate, umeri, pielea capului. Scuamele pe fond eritematos pot fi generalizate iar unghiile îngroșate, hiperkeratozice. Sub scuamo-cruste se găsește o mare cantitate de paraziți. Pruritul este intens. Cazurile de scabie crustoasă generalizată trebuie internate în mediul spitalicesc cu izolare.

**d. Scabia piodermizată** este o complicație a scabiei apărută la persoanele cu igienă precară. La aceștia scabia se poate suprainfecta cu streptococi și stafilococi care vor duce la apariția de piodermite: impetigo, ectimă, foliculite, furuncule, abcese, hidrosadenite.

**e. Scabia eczematizată** poate să apară tot ca și o complicație la atopici, vechi alergici sau după tratament topic cu sulf.

Diagnosticul de scabie este îndeosebi unul clinic. Examenul parazitologic este necesar în formele atipice și/sau în absența contextului epidemiologic evocator.

Examenul parazitologic constă în identificarea microscopică a paraziților și ouălor. Se decupează cu o lamă de ras plafonul eminentei acariene sau a veziculo-papulelor și apoi produsul raclat se pune pe o lamă. Se adaugă hidroxid de potasiu 40% după care se încălzește, se acoperă cu o lamelă și se examinează la microscop. Negăsirea parazitului nu infirmă diagnosticul de scabie.

## Tratament

Tratamentul scabiei trebuie să cuprindă pacientul, lenjeria de pat și corp a acestuia, și persoanele din colectivitate. În Franța se utilizează loțiunea cu benzoat de benzil iar în Statele Unite crema cu permetrină 5%.

*Sulful* reprezintă vechiul tratament utilizat în scabie. Se utilizează în concentrație de 10% la adulți și 3-5% la copii în unguente și mixturi. Tratamentul constă în aplicații timp de trei seri consecutiv, urmate în a patra zi de baie și schimbarea lenjeriei de pat și de corp. Sulful este iritant putând cauza dermatite de contact.

*Benzoatul de benzil* are o acțiune neurotoxică pe sistemul nervos al parazitului acționând și pe ouă. Produsul este prescris în aplicație unică după o baie caldă pe pielea încă umedă. O serie de autori recomandă repetarea aplicațiilor după 24 de ore și apoi la un interval de o săptămână. La 24 după aplicație lenjeria de pat și corp trebuie schimbată.

*Piretrina* este aplicată o singură dată cu spălare după 12 ore, tratamentul putând fi reluat după o săptămână. Acest tratament poate fi utilizat și la sugar după 6 luni de viață.

*Lindanul (hexaclorciclohexanul)* necesită o singură aplicație pe pielea uscată cu durată de 12 ore. Alți autori recomandă repetarea aplicațiilor. Este mai puțin eficient decât benzoatul de benzil, fiind însă mai puțin iritant decât acesta. Datorită neurotoxicității sale și apariției rezistenței este considerat actualmente ca un tratament de a doua intenție.

*Crotamitonul* este utilizat în aplicații cu durată de 24 de ore timp de 2 zile consecutiv. Este mai puțin eficient dar este utilizat mai ales în nodulii scabioși.

*Ivermectina* este o lactonă macrolidică semisintetică derivată din *Streptomyces avermitilis* fiind activă pe numeroase insecte și paraziți care afectează omul și animalele: onchocerciază, filarioză, anguiloză, ascaridioză, trichinoză. În scabie ivermectina este utilizată în forma crustoasă și hiperkeratozică, în colectivitățile și familiile cu HIV. Ivermectina este indicată în doză unică de 200 μg/kg și care poate fi repetată după o săptămână. Ca și topic ivermectina este utilizată în concentrație de 0,8%, aplicația fiind reînnoită după 5 zile datorită ecloziunii posibile a nimfelor. A fost raportată moartea subită la pacienții în vârstă tratați cu ivermectină.

### **Modalități practice de tratament**

Individul contaminat și contactii sunt tratați concomitent. Lenjeria de pat și corp sunt decontaminate prin spălare cu mașina la 60° C. Insecticidele sub formă de pudră sunt aplicate pe lenjeria care nu se poate spăla și care este ținută în saci timp de o săptămână.

Produsul scabucid este aplicat pe toate regiunile corpului inclusiv palmele, plantele, șanțurile retroauriculare, pliul interfesier, unghiile și chiar pielea păroasă a capului (îndeosebi la copil și în caz de scabie crustoasă generalizată). Fața trebuie de asemenea tratată în formele generalizate și la copil, protejând ochii și gura. Mucoasele trebuie respectate. Unghiile care pot fi un rezervor de sarcoptes sunt tăiate cu grijă.

### **Modalități particulare de tratament a scabiei**

a. La nou-născut se folosește benzoatul de benzil în aplicație unică timp de 6-12 ore, eventual diluat cu apă de 2-3 ori. Lindanul este contraindicat la această vârstă.

b. La copilul în vârstă de peste 2 ani se aplică benzoatul de benzil pe o perioadă de 12-24 ore urmată de o a doua aplicație după 24 de ore.

c. La femeia însărcinată se utilizează topicele pe bază de piretrină, lindanul fiind contraindicat pentru suspiciunea efectului teratogen (dar care nu este dovedit).

d. În scabia eczematizată se folosesc dermocorticoizi de clasa III sau IV aplicați la 24 de ore după terminarea tratamentului scabucid, timp de 4-5 zile. Pentru evitarea eczematizării se recomandă utilizarea de emoliente.

e. La subiectul în vârstă aflat în colectivitate se recomandă ivermectina.

f. În scabia crustoasă generalizată este necesară internarea în spital cu izolarea pacientului. Tratamentul este identic cu cel al scabiei comune dar aplicațiile trebuie efectuate pe tot tegumentul inclusiv pielea păroasă a capului și fața evitând mucoasele. Tratamentul scabucid trebuie repetat. Hiperkeratoza este tratată cu vaselină salicilată 10%. Unghiile sunt tăiate și tratate cu produsul scabucid. Vindecarea este obținută după trei săptămâni. Scabia crustoasă generalizată reprezintă o indicație pentru ivermectină.

g. La pacienți HIV pozitivi datorită rezistenței la tratamentul cu piretrină se poate folosi malathionul sau ivermectina.

h. În nodulii scabioși se utilizează cu succes crotamitonul și dermatocorticoizii.

Persistența pruritului după tratamentul antiscabios pune problema: unei reacții alergice sau iritații la produsul utilizat, unui prurit psihogen (acarofobie), o recontaminare, un tratament insuficient sau rezistența la insecticid (tabelul I). Nu trebuie să se uite că pruritul poate persista timp de o săptămână de la efectuarea corectă a unui tratament scabucid.

**Tabelul I – Cauze ale pruritului postscabios**

- 
1. Prezența pruritului după tratament fără interval liber sau acesta este mai mic de 48-72 de ore:
    - iritarea tegumentului în urma tratamentului acaricid (de multe ori tratamentul a fost excesiv),
    - eczematizarea tegumentului (reacție alergică),
    - tratament insuficient,
    - acarofobie,
    - altă cauză a pruritului, mascată de scabie.
  2. Prezența pruritului după tratament la un interval mai mare de 72 de ore:
    - reinfestare precoce: subiecți de contact netratați sau zone tegumentare netratate precum pielea păroasă a capului, noduli scabioși persistenți.
- 

## 11.2. Pediculoza

Pediculoza se definește ca și infestarea corpului prin păduchi, aceștia fiind insecte lipsite de aripi, aparținând ordinului *Anoplura*, familia *Pediculidae* și care depun prin pontă ouă denumite lindine.

Genul *Pediculus humanus* și *Phtirius pubis* sunt paraziți obligatorii ai omului. Ei sunt exclusiv hematofagi și se hrănesc de cel puțin 2-3 ori pe zi. Viața păduchilor durează 6-7 săptămâni, iar rezistența lor față de căldură și uscăciune este minimă.

Există 3 tipuri de păduchi care afectează omul. *Pediculus humanus capitis* afectează pielea capului, iar *Pediculus humanus corporis* pielea corpului. *Pediculus humanus* constituie o singură specie reunind *Pediculus capitis* și *Pediculus corporis*, diferențele anatomice între cele două tipuri fiind determinate de condițiile lor de viață.

Pediculoza pubiană numită și phtiriază este dată de *Phtirius pubis*.

### Pediculoza capului

Boala este cauzată de *Pediculus humanus capitis*. Păduchii sunt în general rari, în mod obișnuit găsindu-se 10 paraziți, în schimb lindinele sunt foarte numeroase. Masculul de culoare gri măsoară în medie 1,6 mm lungime și 0,7 mm lățime; femela este mai mare măsurând 2,7 mm lungime și 1 mm lățime. Abdomenul parazitului este format din 8 segmente fiind mai îngust decât toracele, prezentând 3 perechi de picioare de mărime egală prevăzute cu gheare folosite pentru a se prinde de firul de păr.

Pentru a se hrăni, aparatul bucal al păduchelui prezintă o trompă (rostru) scurtă și puternică prin care înțepă pielea capului și aspiră sângele. Fluiditatea sângelui este menținută în timpul meselor printr-un anticoagulant prezent în saliva păduchelui. Femela se prinde de un fir de păr aproape de emergența acestuia, glandele anexe ale aparatului genital lăsând să se scurgă câteva picături de lichid chitinos numit ciment care înconjoară firul de păr fixând lindina de acesta. Cimentul în contact cu aerul ia consistența chitinei solide rezistând la apă și lichide. Femela se deplasează apoi pe un alt fir de păr depunând o altă lindină. Femela poate produce 8-10 lindine pe zi. De obicei există o singură lindină pe firul de păr localizată la emergența acestuia. Lindinele sunt ovale, cu dimensiuni de 1 mm, incolore sau gri, dar având un opercul cu mici orificii pe unde respiră larva. Larvele ies din ouă a 6-a zi după pontă devenind adulți a 18-a zi, după ce au năpârlit de 3 ori. În laborator durata de viață a păduchelui este de 30 zile, dar la om durata de viață este mult mai scurtă datorită gratajului și utilizării de șampoane.

Pediculoza capului este o afecțiune contagioasă larg răspândită în lume, fiind mai frecventă în orașe și în timp de război. Transmiterea se poate face prin contact direct de la omul parazitat la cel sănătos sau indirect prin șepci, pălării, perii, piaptăne. Pediculoza capului afectează îndeosebi copii, păduchii fiind localizați mai ales în regiunile occipitale și retro-auriculare. Păduchele de cap nu transmite nici un germene patogen.

Pediculoza capului se manifestă prin prurit a cărui intensitate variază de la un individ la altul, este difuz sau localizat în regiunea retro-auriculară și regiunea occipitală, uneori putând lipsi. În locul unde parazitul își înfinge rostrul pentru a suge sângele ia naștere o papulo-veziculă foarte pruriginoasă datorită hipersensibilității la saliva păduchelui. Dacă numărul păduchilor este crescut eritemul și pruritul se pot extinde pe ceafă și rădăcina membrelor superioare realizând un „prurit în pelerină.” Gratajul intens se traduce prin escoriații cu exsudat abundent conducând la eczematizare și piodermizare secundară cu prezența la copii a adenopatiei occipitale. Secrețiile produse de aceste leziuni se usucă și se transformă în cruste care lipesc perii între ei, iar în cazul unei infestări masive și de durată se formează o calotă formată din peri încleiați printre care se găsesc păduchi și lindine.

Lampa Wood poate ușura evidențierea lindinelor și numai acelea situate la mai puțin de 1,3 cm de emergența firului de păr sunt considerate viabile și mărturie a unei infestări recente și active. Lindinele sunt aderente de firul de păr datorită cimentului secretat de femelă în cursul ponteii, neobservându-se decât dificil și deosebindu-se astfel de scuamele de pitiriazis simplex care sunt albicioase, de formă neregulată și neaderente de firul de păr.

### **Pediculoza corpului**

Boala este determinată de *Pediculus humanus corporis* (*Pediculus vestimenti*) care trăiește pe haine trecând pe piele doar atunci când se hrănește. Numărul de paraziți care infestază omul este mai mic de 10, iar ouăle supraviețuiesc până la o lună în haine.

Păduchele de corp este turtit dorso-ventral fiind un pic mai mare decât păduchele de cap, măsurând 3 mm în lungime și 1,5 mm în lățime, având o culoare alb murdară. Ponta se face la fel ca la păduchele de cap, dar pe haine cu preferință pe îmbrăcămintea de lână și mătase, și mai puțin pe noile textile. Lindinele sunt grupate pe fața textilelor în contact cu pielea, dar pot fi prezente și pe părul pubian și axilar.

Pediculoza corpului rămâne prezentă în colectivitățile defavorizate care trăiesc în condiții de mizerie și promiscuitate. Transmiterea se face prin haine și lenjeria de corp. Păduchii pot străbate distanțe scurte în căutarea gazdei.

Pruritul este simptomul clasic cu variații individuale, localizat pe zonele acoperite, dar mai ales pe regiunile scapulare și lombare. Mușcătura parazitului va conduce la apariția de papule urmate de escoriații acoperite de cruste hemactice cu posibilitatea suprainfectării. Dacă parazitarea este masivă și de lungă durată este prezentă o erupție formată din escoriații, sechele cicatriceale depigmentate, lichenificări și o pigmentare a pielii denumită „melanodermia vagabondului” cu localizare în pelerină (umeri, gât, regiunea interscapulară, centură). Prezența păduchilor în îmbrăcăminte confirmă diagnosticul.

Păduchii de corp pot fi vectorii tifosului exantematic și febrei recurente.

Tifosul exantematic este dat de *Rickettsia prowasekii*, bacil gram negativ intracelular obligatoriu fiind transmis la om prin păduchele de corp. Inocularea se face prin dejecțiile contaminate ale păduchelui care sunt inhalate sau pătrund prin grataj.

Febra recurentă este cauzată de o spirochetă din genul *Borellia recurrentis* fiind transmisă de *Pediculus corporis* în același mod ca și tifosul exantematic.

*Pediculus humanus corporis* poate fi vehicul și pentru infecția cu *Bartonella quintana* dând o infecție cronică găsită la pacienții fără domiciliu fix. Astăzi aceste boli pot fi observate în situații socio-politice conflictuale grave unde îmbrăcăminte este păstrată timp îndelungat pe corp fără a fi schimbată ceea ce favorizează reproducerea și răspândirea păduchilor.

### **Pediculoza pubiană**

Boala este dată de *Phtirius pubis* (păduchele lat). Acesta este de culoare albă palidă, uneori gălbuie, având dimensiuni mai mici decât ceilalți păduchi, masculul măsurând în jur de 1 mm lungime, iar femela 1,5 mm. Este înzestrat cu 3 perechi de picioare prevăzute cu gheare foarte puternice care-i permit să se fixeze pe firele de păr. Femela depune circa 40 de ouă. Trăiesc de obicei pe părul din regiunea pubiană și perineului, dar se pot extinde și pe părul de pe coapse, torace, abdomen, axile, mustață, barbă, gene, sprâncene. În schimb pielea capului nu este afectată.

*Phtirius pubis* este mai puțin mobil decât *Pediculus humanus*. El se fixează pe două fire de păr adiacente introducând rostrul într-un capilar de unde se hrănește intermitent pentru un timp îndelungat.

Lindinele sunt fixate aproape de rădăcina firului de păr. Larvele ies din ouă în a 7-a zi și devin adulți după 15 zile. Femela depune în cursul vieții circa 40 de ouă.

Pediculoza pubiană este cosmopolită, transmiterea se efectuează prin contact sexual, dar și indirect prin lenjerie de corp și pat. Contaminarea nou născuților se face de la mamă, iar prezența *Phtirius pubis* la copil suspicionează abuzurile sexuale.

Pruritul regiunii pubiene este simptomul revelator, fiind mai intens noaptea decât ziua, cu prezența de escoriații post grataj care se pot suprainfecta. La locul înțepăturii se pot evidenția papulo-vezicule cu sau fără prezența unor pete albăstrui hemactice rotunde sau lenticulare denumite „pete umbrite” ce nu dispar la presiune. În cazul când păduchele se fixează pe gene conduce la apariția blefaritei a cărei diagnostic etiologic este uneori dificil.



Prezența lindinelor la rădăcina firelor de păr pubian confirmă diagnosticul, dar trebuie controlate toate zonele piloase.

## Tratament

Medicațiile utilizate în tratamentul pediculozei trebuie să fie pediculicide și mai ales lenticide.

Malationul este principalul reprezentant al organofosforicelor fiind pediculicid și lenticid. Malationul are o acțiune anticolinesterazică ireversibilă blocând conducerea sinaptică a sistemului nervos al paraziților. Teoretic malationul ar putea provoca intoxicații grave la om cu semne digestive (greață, vărsături, diaree) și muscarinice (mioză, hipersialoree, hipotensiune, bradicardie), dar în practică apariția lor este excepțională, riscul putând apărea doar în cazul administrării profilactice pe perioade îndelungate.

Piretrinele și piretridinele naturale și de sinteză au acțiune pediculică și lenticică, fiind cele mai recomandate datorită efectelor secundare minime. Acestea li se poate asocia butoxidul de piperonil cu efect sinergic care ameliorează stabilitatea și încetinește inactivarea piretrinelor prin enzime hepatice.

Organocloruratele reprezentate prin lindan (hexaclor-ciclohexan) și DDT sunt pediculicide, dar slab lenticide. Acționează prin efect neurotoxic asupra parazitului. Actualmente nu mai sunt utilizate datorită eficienței slabe și efectului neurotoxic asupra omului.

Petrolul este pediculicid prezentând însă riscul unor arsuri grave.

Observații din ce în ce mai numeroase au semnalat apariția rezistenței la diferite insecticide. Rezistența la lindan este cunoscută de multă vreme. În ultimul timp au fost descrise și apariția rezistenței la piretrine și mai puțin la malation.

Sensibilitatea păduchilor la medicație depinde de natura produsului utilizat, explicând diferențele geografice ale eficienței tratamentului. În practică în caz de eșec la un tratament bine condus francezii recomandă în primul rând schimbarea clasei farmacologice înainte de a lua în considerare alte cauze de eșec ale terapiei (tabelul I).

În privința modului de utilizare al medicației loțiunile constituie forma cea mai indicată cu atenție de a nu se scurge pe mucoase. Aerosolii trebuie evitați la astmatici și utilizați cu atenție, pulverizarea trebuind efectuată într-o cameră bine aerisită, evitând pulverizarea în direcția ochilor, nasului și gurii.

Cremele pot fi și ele utilizate, dar aplicarea lor este mai ușoară decât utilizarea loțiunilor. Șampoanele sunt mai puțin eficiente datorită contactului insuficient și diluției, putând favoriza apariția rezistenței. Pudrele sunt utilizate doar pentru tratarea lenjeriei.

Ivermectina în aplicații topice poate fi utilizată în tratamentul pediculozei. Produsul a fost utilizat și pe cale sistemică, dar rezultatele au fost decepționante spre deosebire de cele obținute în tratamentul scabiei.

În pediculoza capului loțiunile sunt aplicate pe cărări în cantitate suficientă pentru a înmuia toată pielea păroasă a capului. Pentru piretrine durata aplicației este de 5-10 minute, 1 oră, până la 12 ore, iar frecvența aplicațiilor poate fi unică sau reînnoită ziua următoare și/sau după 8 zile. Malationul este aplicat de obicei o singură dată cu durata de 8-12 ore.

La sugari aplicația piretrinelor are o durată de 10 minute cu clătirea ulterioară cu un șampon neterapeutic. Aplicația se repetă la 8 zile. Organo-fosforicele sunt evitate înainte de 6 ani datorită unei eventuale toxicități neurologice.

Pentru școlari piretrinele sunt aplicate pe o perioadă de 1-12 ore în funcție de tipul acesteia. Ulterior produsul este îndepărtat prin spălare cu șampon neterapeutic, iar părul este pieptănat (periat) cu un piaptăn des, tratat în prealabil cu oțet încălzit și purtat de la extremitatea distală a părului spre pielea capului. Este necesară decontaminarea piaptănelor, perilor, pălăriilor, șepcilor și lenjeriei (cearșafuri și perne) prin pudrarea cu hexaclorciclohexan sau spălare la 60° în mașina de spălat. Nu este necesară tratarea sistematică a întregii familii. Colectivitățile trebuie informate pentru ușurarea depistării altor cazuri. Întreruperea cursurilor nu este necesară dacă tratamentul este început în seara stabilirii diagnosticului.

### *Cauze de eșec ale tratamentului pediculozelor*

- factori umani: neînțelegerea modului de aplicare a tratamentului
- ignoranța sau neglijența
- costul ridicat al medicației
- reinfestarea
- durata și/sau frecvența insuficientă a aplicațiilor
- aplicarea unei cantități insuficient lenticide
- câștigarea rezistenței la insecticidele utilizate

Pe gene se pot aplica creme de permetrină 1% timp de 10 minute.

În cazul pediculozei de corp după o serie de autori dezinfectarea lenjeriei și a hainelor ar fi suficientă. Alți autori consideră că este necesară aplicarea pe corp de piretrine sau malation timp de 12-24 ore. Rasul perilor este necesar în caz de lindine abundente. Este necesară depistarea și tratarea unei eventuale boli infecțioase asociată transmisiei prin înțepătura de păduche.

Pediculoza pubiană necesită tratarea pacientului și a partenerului sexual la fel ca și pediculoza capului. Este preferabil de a fi tratate în întregime zonele păroase ale trunchiului și coapselor. Pielea păroasă a capului nu este tratată. În caz de lindine numeroase este necesară raderea părului. Hainele sunt dezinfectate. Eventualele boli cu transmitere sexuală concomitentă sunt depistate și tratate.

O eventuală piodermizare asociată va fi tratată cu antibiotice pe cale locală și generală.

## 12. BOLI CU TRANSMITERE SEXUALĂ

### 12.1. Sifilisul

Sifilisul este o boală venerică de mare gravitate pe plan social și individual care a constituit de-a lungul veacurilor unul din cele mai mari flagele ale omenirii. Este o afecțiune neimunizantă și foarte contagioasă.

#### Etiologie

Agentul etiologic al sifilisului este *Treponema pallidum*, un microorganism care face parte din ordinul *Spirochetales*, germeni larg răspândiți în natură, majoritatea lor fiind saprofiți. Ordinul *Spirochetales* se împarte în două familii: *Spirochetaceae* și *Treponemataceae*. Ultima familie cuprinde 3 genuri: *Treponema* (patogene pentru om și animale și saprofite la om), *Borellia*, *Leptospira*.

#### Epidemiologie

Transmiterea sifilisului este pe cale sexuală putând fi contactat după orice raport sexual neprotejat, inclusiv felație. Leziunile mucoase foarte contagioase sunt șancrul primar și sifilidele erozive ale sifilisului secundar. Transmiterea materno-fetală are loc mai ales după luna a 5-a de sarcină. Transmiterea post-transfuzională sau după grefe de organ este posibilă, dar foarte rară.

#### Clasificarea sifilisului

Se disting:

1. *Sifilisul recent* care cuprinde sifilisul primar, sifilisul secundar și sifilisul serologic precoce (cu durată de mai puțin de 1 an);
2. *Sifilisul tardiv* care cuprinde sifilisul terțiar și sifilisul serologic tardiv (nedatabil sau cu durată de peste 1 an).

#### Sifilisul primar

Incubația este cuprinsă în medie între 21 și 25 de zile sau mai mult dacă bolnavul a primit antibiotice în perioada de incubație. Sifilisul primar se caracterizează prin șancrul sifilitic, apărut la locul de inoculare a treponemei, și adenopatie satelită.

##### 1) Șancrul sifilitic (sifilomul)

Acesta este o leziune foarte contagioasă. În perioada de stare care survine după 8-12 zile de la apariția lui, șancrul se prezintă ca o eroziune sau ulcerăție rotundă sau ovalară, net circumscrisă (ca și cum ar fi „trasă cu compasul”), având diametrul în medie de 5-15 mm, de culoare roșu închis (roșu muscular), cu suprafața netedă, curată, acoperită de o serozitate clară, care uscându-se dă sifilomului un luciu special. Șancrul este nedureros, iar baza sa este indurată. Acest din urmă caracter este singurul semn semiologic evocator, el constând în imposibilitatea de plisare între degete a suprafeței ulcerăției care face corp comun cu

indurația subiacentă. În general leziunea este unică, rareori putând fi multiplă, survenind în acest caz simultan (concomitent) sau succesiv.

Localizarea șancrului sifilitic este îndeosebi genitală. La bărbat este localizat mai ales în șanțul balano-prepușial și mai rar pe gland, prepuș, meat sau teaca penisului. La femei localizarea mai frecventă este pe fața externă a vulvei (labiile mari, labiile mici, clitoris), dar poate fi localizat și în vagin (în acest caz putând trece ușor neobservat). La ambele sexe șancrul poate fi localizat și la nivelul regiunii cefalice (buze, limbă, bărbie) sau în regiunea perigenitală (coapse, regiunea pubiană, mucoasa ano-rectală).

În evoluție șancrul se epidermizează spontan după 4-6 săptămâni lăsând o pată pigmentată ce va dispărea spontan. În șancrulele ulcerose vindecarea se face prin cicatrizare. Indurația poate persista încă 2-3 luni după vindecarea șancrului.

O serie de complicații pot apărea în evoluția șancrului precum: fimoză, parafimoză, balano-postita sau infecția mixtă cu *Treponema pallidum* și bacilul Ducrey.

## 2) Adenopatia satelită

Șancrul sifilitic este însoțit întotdeauna de o adenopatie satelită, aceasta însoțind șancrul ca și umbra pe om. Adenopatia apare la 7-8 zile după apariția șancrului, fiind poliganglionară, cel mai adesea unilaterală, mobilă, dură, neinflamatorie, nedureroasă și rezolutivă. Durata adenopatiei este de câteva luni, iar sediul este în funcție de topografia șancrului (de obicei inghinală), pentru anumite localizări (col uterin, rect) nefiind vizibilă clinic.

## Diagnosticul diferențial clinic al sifilisului primar

În stadiul de șancru diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte ulcerații genitale. Trebuie să ne gândim la sifilis în fața oricărei ulcerații mucoase genitale, anale sau buco-faringiene.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- *herpesul* în care ulcerațiile sunt superficiale, cu margini policiclice și dureroase;
- *șancrul moale* apare la subiecți africani, caracterizându-se prin ulcerații multiple, având margini neregulate și fundul murdar, dureroase și însoțite de adenopatie inflamatorie;
- *donovanoza* întâlnită la subiecți africani, leziunile fiind granulomatoase și dureroase;
- *limfogramulomatoza benignă* (boala Nicolas-Favre) apare la subiecți africani, homosexuali, manifestându-se ca anorectite, ulcerații anogenitale, diarei înșelătoare;
- *balanita erozivă circinată* având sediul pe gland și fiind cauzată de bacili gram negativi;
- alte diagnostice diferențiale se fac cu *eroziunile traumatice, scabia, sifilidele secundare, aftele genitale, carcinoamele*.

În evoluție șancrul dispărea spontan și fără tratament. Dacă pacientul nu este tratat el este doar aparent vindecat, evoluția putând fi spre stadiile următoare de sifilis. Se estimează că 30% dintre pacienții cu șancru sifilitic vor prezenta semne de sifilis secundar. Pacienții netratați pot evolua și spre stadiile de sifilis tardiv (neurosifilis) fără a prezenta semne de sifilis secundar.

## Sifilisul secundar

Sifilisul secundar se caracterizează prin succesiunea mai multor erupții cutaneo-mucoase, întrerupte de faze asimptomatice cu durata de câteva săptămâni sau luni, întinzându-se pe o durată de mai puțin de 1 an (2 ani). Manifestările generale și viscerale sunt prezente în sifilisul secundar, fiind mărturia difuzării sistemice a treponemelor.

### 1) Simptome generale

Erupțiile de sifilis secundar sunt o mărturie a diseminării infecției putând să se însoțească de semne generale uneori severe precum: febră până la 39-39,5°C (preeruptivă sau esențială), cefalee cu caracter nocturn (difuză sau localizată), dureri osteocope, dureri de tip nevralgic (interesând nervii intercostali, nervul sciatic, plexul brahial), sindrom meningean, poliadenopatie, hepatosplenomegalie (cu hepatită citotoxică sau colestatică), manifestări oftalmice (irită, keratită interstițială, coroidită, nevrită optică).

### 2) Manifestări cutanate ale sifilisului secundar

Leziunile cutanate ale sifilisului secundar se numesc sifilide având următoarele caracteristici: nepruriginoase, nedureroase, neinflamatorii, de culoare roză, roșu intens sau arămiu, spontan rezolutive, diseminate, mai mult sau mai puțin generalizate cu tendința de a deveni circumscrise pe măsură ce apar mai târziu.

#### a) Rozeola sifilitică

Rozeola sifilitică este prima erupție cutanată din sifilisul secundar apărută la 42 de zile după apariția șancrului sifilitic. Ea poate trece adesea neobservată, fiind puțin intensă și având un caracter tranzitor.

Clinic rozeola sifilitică se prezintă ca macule eritematoase de culoare roză (ca floarea de piersic), rotunde sau ovalare, cu diametrul de 5-15 mm, nescuamoase, nepruriginoase, localizate pe fețele laterale ale toracelui și fața posterioară a axilelor. Durata rozeolei sifilitice este de 4-5 săptămâni cu remitere spontană.

Diagnosticul diferențial al rozeolei sifilitice se face cu bolile febrile (rujeola, rubeola), toxidermiile (rozeola medicamentoasă), alergiile alimentare, pitiriazisul rozat Gibert și pitiriazisul versicolor.

#### b) Sifilidele papuloase

Sifilidele papuloase prezintă un aspect semiologic polimorf, dar leziunea elementară este totdeauna papula. Cel mai frecvent aspectul clinic este de sifilide papuloase lenticulare care apar în lunile 4-12 ale bolii, urmând imediat rozeolei sau separate de aceasta printr-o perioadă de latență. Papulele sunt rotunde, cu diametrul de 3-4 mm, infiltrate, puțin numeroase, de culoare roșie-arămie, acoperite de o scuamă care se desprinde în partea centrală rămânând numai la periferie sub forma unui gulerăș epidermic (gulerășul lui Biett). Leziunile sunt diseminate având diverse localizări în special față, trunchi și membre. La față leziunile pot fi localizate pe frunte și șanțul nazo-genian unde iau aspect seboreic sau pe menton unde aspectul este acneiform. Pe palme și plante papulele sunt turtite și hiperkeratozice, fiind situate de elecție pe pliurile palmare. La nivel genital și perianal sifilidele sunt papule hipertrofice, infiltrate, erodate, nepruriginoase, izolate sau confluate, acoperite de o secreție purulentă urât mirositoare (condiloma lata).

Histopatologic la nivelul dermului este prezent un infiltrat limfo-plasmocitar localizat în jurul vaselor atinse de panvascularită.

Diagnosticul diferențial la nivelul feței trebuie făcut cu dermatita seboreică, acneea și psoriazisul. Sifilidele papuloase impun diagnosticul diferențial și cu lichenul plan, prurigo, eritemul polimorf, erupțiile de tip ide.

#### **c) Sifilidele pigmentate**

Sifilidele pigmentate se prezintă ca o rețea hiperpigmentată în ochiurile căreia se găsesc zone depigmentate dând aspectul de leucodermie, având localizarea de obicei în jurul gâtului (colierul venerei). Diagnosticul diferențial se face cu vitiligo și pitiriazisul versicolor.

#### **d) Sifilidele ulcerative**

Sifilidele ulcerative sunt erupții tardive ale sifilisului secundar localizate pe trunchi și membrele inferioare.

#### **e) Sifilidele mucoaselor**

Sifilidele mucoase afectează îndeosebi mucoasa bucală și mucoasa genitală și mai rar mucoasa laringo-faringiană, nazală și anală.

Clinic, la nivelul mucoasei bucale sifilidele pot fi localizate pe amigdale, istm, mucoasa jugală, limbă și buze, având diverse aspecte clinice:

- *eritematoase* – pete roșii intens, rotunde, care pot conflua realizând *sifilidele anginoase*. Extinderea leziunilor la laringe va da laringita caracterizată printr-o voce nazonată.

- *erozive* sau *ulcerative* foarte contagioase;

- *papulo-erozive* sau *papulo-hipertrofice* ultimele localizate mai ales pe fața dorsală a limbii, dând un aspect asemănător cu spatele de broască.

Diagnosticul diferențial al sifilidelor mucoasei bucale trebuie făcut cu leziunile traumatice (dinți cariati, substanțe caustice, arsuri), herpesul, eritemul polimorf, aftele bucale, pemfigusul vulgar, stomatitele, lichenul plan, leucoplazia.

Aspectul clinic al sifilidelor mucoasei genitale este identic cu cel al sifilidelor mucoasei bucale.

#### **f) Leziunile de sifilis secundar la nivelul anexelor pielii**

Acestea afectează perii și unghiile:

- la nivelul părului apare *alopecia sifilitică* care poate fi difuză sau insulară (alopecia în luminișuri). La sprâncene se poate observa alopecia porțiunii externe (semnul omnibuzului). Diagnosticul diferențial se face cu alopecia seboreică, alopecia postinfecțioasă, pelada.

- la unghii se poate constata *onixul sifilitic* (friabilitatea lamei unghiale) și *perionixul sifilitic* caracterizat prin inflamația torpidă a regiunii periunghiale.

O caracteristică a sifilisului secundar este că în recidivele tardive leziunile au tendința de a afecta teritorii mai limitate și să se grupeze circinat, realizând aspecte de cerc, cercuri concentrice, arciforme, corimbiforme.

## Sifilisul terțiar

După încetarea perioadei secundare urmează o perioadă de liniște de ani de zile, după care pot apărea leziunile perioadei terțiare. Cu cât sifilisul este mai vechi cu atât teritoriile cutanate lipsite de imunitate, apte să permită dezvoltarea spirochetelor, sunt mai restrânse. De asemenea fenomenele alergice ating apogeul în perioada terțiară.

Leziunile perioadei terțiare se pot localiza pe orice organ: cutaneo-mucos, sistem nervos central, plămân, ficat, oase, rinichi, etc.

### 1) Sifilisul terțiar cutanat

Acesta se poate prezenta sub forma sifilidelor nodulare sau a gomei sifilitice.

#### a) Sifilidele nodulare

Sifilidele nodulare (tuberculoase) se prezintă ca noduli rotunzi, duri, de colorație roșie-arămie, cu dimensiuni de aproximativ 1 cm, localizați pe față (nas, frunte, sprâncene, buza superioară), pielea capului, trunchi, membre. Nodulii se pot grupa realizând figuri geometrice: cerc complet (inelar), cercuri concentrice, segmente de cerc, sub formă de buchet sau împușcături de alice.

Histopatologic la nivelul corionului este prezent un infiltrat compus din plasmocite, limfocite, epiteloide și uneori celule gigante situate în jurul vaselor atinse de endo, mezo și perivascularită cu tromboza vasului.

Diagnosticul diferențial se face cu lupusul tuberculos.

#### b) Goma sifilitică

Goma sifilitică este o nodozitate bine delimitată, indoloră, dură, neinflamatorie și mobilă (stadiul de crudităte) pentru ca ulterior să se ramolească, luând o nuanță roșie-violacee și dând o senzație de fluctuență (stadiul de ramolire). În evoluție goma va fistuliza și ulcera cu eliminarea unei mase compacte (burbionul) asemănătoare cărnii de morun, cu formarea unei ulcerații rotunde sau ovalare, având marginile tăiate drept și fundul neted, acoperit de resturile albe-gălbui ale burbionului (stadiul de ulcerație). Ulcerația se va vindeca prin cicatrizare (stadiul de cicatrizare).

Goma este în general unică, dar poate fi și multiplă, izolată sau confluată. Localizarea gomei poate fi oriunde pe tegument.

Diagnosticul diferențial se face cu fibromul în stadiul de crudităte, cu furunculul și goma tuberculoasă în stadiul de ramolire, cu goma tuberculoasă ulcerată, carcinomul, ulcerul de gambă în stadiul de ulcerație.

### 2) Sifilisul terțiar al mucoaselor

La nivelul cavității bucale goma sifilitică poate fi localizată pe fața dorsală sau laterală a limbii, la nivelul palatului dur cu perforarea acestuia sau la nivelul palatului moale.

### 3) Sifilisul terțiar osos

În perioada terțiară oasele sunt afectate în proporție de 18 %. Sifilisul terțiar osos se poate manifesta ca:

a) *osteoperiostita plastică* cu afectarea oaselor lungi, îndeosebi tibia;

*b) osteoperiostita și osteomielite gomoasă* care afectează atât oasele lungi, cât și pe cele late. Afectarea nasului duce la modificarea aspectului acestuia cu apariția nasului în șă (afectarea oaselor nazale), în lorgnietă (afectarea locului de inserție a cartilajului de osul nazal), în cioc de papagal (afectarea septului nazal).

#### **4) Sifilisul terțiar visceral**

Acesta poate da:

- a) manifestări cardiace: aortita și arterita sifilitică;
- b) manifestări nervoase: tabes, paralizie general progresivă;
- c) manifestări oculare: nevrita optică, keratita.

### **Sifilisul congenital**

Infecția mamei reprezintă izvorul principal de transmitere al sifilisului moștenit, infectarea fătului făcându-se din luna a 5-a de sarcină. După intensitatea infecției sifilisului matern pot exista următoarele posibilități: avorturi spontane, nașteri premature când infectarea mamei este severă sau sifilis congenital precoce și sifilis congenital tardiv când infecția sifilisului mamei este mai puțin severă.

Sifilisul congenital este de la început generalizat de unde importanța manifestărilor viscerale și gravitatea evoluției. Sifilisul congenital poate fi precoce sau tardiv.

#### **1) Sifilisul congenital precoce**

Sifilisul congenital precoce reprezintă manifestările cu care se naște nou-născutul sau care apar mai târziu în cursul primilor 2 ani de viață. Acesta poate prezenta manifestări cutanate, mucoase, viscerale și osoase.

##### **a) Manifestările cutanate**

-*Pemfigusul palmo-plantar* apare de la naștere și 2-3 zile după naștere, caracterizându-se prin bule cu conținut seros sau sero-sanghinolent localizate palmo-plantar.

-*Sifilida infiltrativă difuză* apare în luna 2-3 de viață fiind localizată perioral. Clinic tegumentul buzelor este lucios, edematos, infiltrat, mișcările buzelor producând fisuri adânci, perpendiculare pe orificiul oral. Sifilida infiltrativă poate fi localizată și în regiunea anală și perianală.

-*Sifilidele eritematoase și papuloase* care apar sunt asemănătoare celor din perioada secundară a adultului.

##### **b) Manifestările mucoase**

*Coriza sifilitică* apare după 2-3 săptămâni de la naștere. Mucoasa nazală este roșie, tumefiată, erodată și acoperită de cruste hematice care astupă orificiul nazal.

##### **c) Manifestările viscerale**

- splenomegalia care este palpabilă, dură și scleroasă;
- hepatomegalia este de consistență dură și poate ajunge până la ombilic.

##### **d) Manifestările osoase**

Interesează mai ales craniul și oasele lungi:

- *craniotabesul* se caracterizează printr-o moliciune a oaselor calotei craniene;



- leziunile sifilitice ale oaselor lungi și late sunt reprezentate de:

- *osteocondrita diafizo-epifizară* este dată de leziunile sifilitice localizate la nivelul metafizei, producându-se o adevărată fractură diafizo-epifizară, membrele superioare atârând inerte;
- *osteoperiostita sifilitică* este tradusă prin îngroșări ale suprafeței oaselor. Este afectată mai ales tibia care ia formă de iatagan.
- *osteita și osteomielita sifilitică* afectează oasele lungi și late.

## 2) Sifilisul congenital tardiv

Această formă de sifilis cuprinde manifestările care apar după doi ani și în tot cursul existenței individului. Simptomatologia cuprinde manifestări active proprii terțiarismului și stigmatate.

### a) Manifestări proprii terțiarismului

- manifestări cutaneo-mucoase care se suprapun cu cele ale sifilisului terțiar dobândit, fiind caracterizate de sifilide nodulare, gome cutanate și cele ale cavității bucale;
- manifestări osoase și articulare: osteoperiostita plastică, osteoperiostita gomoasă, osteomielita gomoasă, hidartroza și artrite;
- manifestări oculare cu afectarea corneei și irisului;
- tulburări auditive datorate afectării urechii mijlocii și interne manifestându-se ca otoree cronică și surditate;
- leziuni testiculare: orhita gomoasă și orhita sclerogomoasă.

### b) Stigmatatele sifilisului congenital tardiv

*Stigmatatele propriu-zise* sunt reprezentate de cicatricile peribucale, sechele ale sifilidei infiltrative și cicatricile lombo-fesiere.

*Distrofiile* pot fi generale și parțiale:

- *Distrofiile generale* sunt datorate îndeosebi atingerii glandelor endocrine interesând sistemul osos și muscular, fiind traduse clinic prin infantilism, gigantism sau sindromul adipo-genital.

- *Distrofiile parțiale* dintre care cele mai importante sunt cele dentare. Acestea sunt reprezentate printr-o serie de anomalii privind structura, forma, volumul și rezistența dinților. Sunt afectați mai ales incisivii, caninii și primul molar. Anomaliile structurale sunt reprezentate de eroziuni dentare datorate lipsei depunerii de dentină în anumite teritorii. Eroziunile pot fi coronariene sau cuspidiene ducând la modificarea aspectului dinților. Astfel primul molar ia aspect de dinte în platou, caninii de dinte în șurubelniță, iar incisivii, mai ales cei mediani superiori, aspect de dinte în fierăstrău, dinte laminat sau dinte cu scobitura semilunară. Dinții Hutchinson au următoarele caracteristici: sediul pe incisivii mediani superiori, oblicitatea convergentă a axelor acestora și stenoza marginii libere. Dinții Hutchinson împreună cu keratita parenchimotoasă și surditatea constituie triada Hutchinson revelatoare pentru sifilisul congenital. Pot să se întâlnească și anomalii de volum (microdonție, nanism sau gigantism dentar), de formă (dinți răsuciți, dinți triunghiulari, dinți în formă de corn sau tricorn) sau vulnerabilitate dentară.

## Sifilisul latent

În sifilisul latent sunt încadrate cazurile de sifilis asimptomatic clinic având antecedente specifice sigure de sifilis, reacții serologice pozitive sau parțial pozitive, LCR negativ, iar cordul și aorta normale.

Sifilisul latent este recent când survine în primii 2 ani de la începutul infecției sau tardiv când este vorba de o latență ce a depășit această perioadă.

Sifilisul latent recent este o formă importantă din punct de vedere epidemiologic, o parte din acești pacienți fiind contagioși.

## Diagnosticul biologic al sifilisului

Diagnosticul de sifilis necesită punerea în evidență a treponemelor la microscop pe fond întunecat sau indirect prin evidențierea anticorpilor specifici.

**1. Microscopia pe fond întunecat** reprezintă metoda cea mai rapidă de diagnostic în sifilis. Ultramicroscopul este un microscop obișnuit prevăzut cu un condensator special compus din două părți: una de metal în partea centrală și alta de cristal la periferie. Lumina pătrunde lateral, iar pe câmpul negru apar treponeme albe, refringente, cu mișcări caracteristice.

### 2. Diagnosticul serologic

Această metodă este foarte importantă în sifilis mai ales în perioadele de latență.

Treponemei i se recunosc trei fracțiuni antigenice: o fracțiune lipoidică situată la suprafața corpului, o fracțiune protidică și una polizaharidică situate în profunzimea corpului spirochetei. Aceste fracțiuni antigenice dau naștere la două feluri de anticorpi.

- *anticorpii antitreponemici*, denumiți imunanticorpi, destinați distrugerii în umori a treponemelor, dintre aceștia făcând parte aglutininele, precipitinele, opsoninele induse de fracțiunea protidică, și imobilizinele induse de fracțiunea polizaharidică;

- *anticorpii diagnostici* lipsiți de acțiunea antitreponemică directă având rol de mărturie serologică, a solicitării antigenice exercitate de fracțiunea lipoidică. Aici sunt incluși anticorpii denumiți reagine de natură globulinică cu rol în reacțiile de hemoliză și de floclare.

Nu există reacții serologice care să diferențieze anticorpii din sifilis de cei ai treponematozelor endemice neveneriene.

În sifilis reacțiile serologice pot fi împărțite în specifice, care utilizează ca antigen *Treponema pallidum*, și nespecifice, care folosesc ca antigen: antigenul Bordet-Ruelens, cardiopina sau antigenul treponemic Reiter.

### 1) Reacții treponemice

Aceste reacții utilizează ca antigen *Treponema pallidum*.

#### a) Testul de hemaglutinare pasivă cu *Treponema pallidum* (TPHA)

Are ca și obiectiv evidențierea în serul pacientului a anticorpilor dirijați strict contra treponemelor patogene omorâte, fiind o reacție specifică.

Antigenul este constituit din hematii de berbec sau curcan sensibilizate cu *Treponema pallidum* fragmentată prin ultrasunete. Acestea sunt puse în contact cu serul

pacientului. În caz de sifilis imunoglobulinele specifice din ser produc aglutinarea hematiilor sensibilizate. Reacția nu permite diferențierea de anticorpii care apar în alte treponematoze patogene (pian, bejel, pinta).

TPHA se pozitivează la 4 săptămâni după contaminare sau 8-10 zile de la apariția șancrului, iar intensitatea rezultatului este notată în cruci. El atinge rapid +++ și în absența tratamentului rămâne +++ până la sfârșitul vieții. Deci rezultatul este +++ în timpul sifilisului secundar și după 8-10 zile de la apariția șancrului, TPHA rămânând pozitiv tot restul vieții.

Titrul TPHA nu este un marker corect al evoluției bolii și nici al efectuării corecte a tratamentului. Numai TPHA calitativ 0 sau +++ rămâne interesant prin pozitivarea sau negativarea sa.

### **b) Testul de imunofluorescență (FTA-ABS)**

Pune în evidență în serul pacienților anticorpi anti-treponema pallidum omorâte, fiind o reacție specifică.

Antigenul este reprezentat de un frotiu de treponeme patogene fixate și tratate într-un prim timp cu serul de cercetat, apoi cu serul antiglobulină umană marcat cu fluoresceină. Prezența fluorescenței reprezintă rezultatul pozitiv al reacției.

Testul se pozitivează în săptămâna a treia după infecție și rămâne pozitiv la un titru ridicat la pacienții netratați în faza primo-secundară. Interesul pentru acest test este limitat la nou născut în caz de suspiciune a transmiterii sifilisului în perioada de sarcină (FTA-IgM) și în sifilisul primar la debut când testele TPHA și VDRL sunt negative.

### **c) Testul de imobilizare al treponemelor (TIT)**

Acest test numit și testul Nelson folosește ca antigen *Treponema pallidum* vie. Pentru efectuarea testului antigenul folosit este o suspensie de treponeme din sifiloamele de iepure care sunt puse în contact cu serul de cercetat și complement. Reacția este pozitivă când se produce o imobilizare a 50% din treponeme.

Testul se pozitivează după 40-45 de zile de la infectare și după 15 zile de la pozitivarea reacțiilor reaginice. Testul este constant pozitiv în sifilisul latent și tardiv.

## **2) Reacțiile serologice netreponemice (reaginice)**

### **a) VDRL sau Venereal Disease Research Laboratory**

Testul evidențiază anticorpii anticardiopinicici în serul pacienților. Antigenul cardiopinic este prezent în toate treponemele patogene, dar de asemenea în numeroase celule animale sau vegetale. VDRL nu este o reacție specifică treponematozelor.

VDRL se pozitivează în medie la 8-10 zile după apariția șancrului. Titrul crește apoi rapid, pentru a atinge un platou în timpul fazei secundare, fiind situat de obicei între 256 U și 1024 U. VDRL rămâne intens pozitiv pe tot timpul fazei secundare. Urmărirea biologică și eficiența tratamentului se face urmărind scăderea VDRL cantitativ. O reinfecție sifilitică (boala nu este imunizantă) poate fi diagnosticată nu numai clinic, dar de asemenea și pe creșterea semnificativă a VDRL cantitativ (creșterea titrului de cel puțin 4 ori).

### **b) Reacția de fixare a complementului (Reacția Bordet-Wassermann)**

Această reacție cuprinde 2 timpi:

-serul bolnavului inactivat se pune în contact cu antigenul cardiolipinic și cu complement;

-adăugarea după incubare a sistemului hemolitic (ser de iepure imunizat în prealabil cu hematii de berbec, ser care conține deci hemolizine și hematii de berbec).

Reacția este negativă dacă se produce hemoliză și pozitivă dacă nu se produce hemoliză. Rezultatele se notează cu +++++, +++, ++, +, ±.

### **Reacții fals pozitive**

Aceste reacții pot să apară în cursul reacțiilor reaginice (VDRL, reacția de fixare a complementului). Reacțiile fals pozitive pot avea cauze diferite:

-infecțioase: bacteriene (lepra, tuberculoza, infecții pneumococice, leptospiroze, borelioze, scarlatina), virale (varicela, oreion, mononucleoza infecțioasă, hepatita virală, HIV), parazitare (paludism).

-neinfecțioase: sarcină, toxicomanie intravenoasă, hepatita cronică, gamapatii monoclonale, lupus eritematos sistemic, sindromul anticorpilor antifosfolipidici, neoplazii).

Reacțiile fals pozitive acute au durata scurtă, dispărând spontan în 6 luni, iar titrul lor este scăzut. Reacțiile fals pozitive cronice persistă mai mult de 6 luni uneori toată viața.

### **Rezultatele testelor TPHA, VDRL în cursul diferitelor stadii de sifilis**

a. În cursul sifilisului primar TPHA și VDRL sunt negative în primele 7 zile de șancru. După acest interval TPHA devine rapid pozitivă, iar VDRL crește progresiv atingând maximum în lunile 3-6 de boală.

b. În cursul sifilisului secundar TPHA și VDRL sunt intens pozitive.

c. În sifilisul visceral tardiv TPHA și VDRL sunt pozitive, dar uneori VDRL poate fi negativ.

### **Diagnosticul diferențial serologic**

TPHA pozitiv (+++) înseamnă că pacientul a contactat o treponematoză. În acest caz se face un VDRL a cărui pozitivitate și titru dau o idee asupra evoluției bolii. Un titru ridicat (16 unități de exemplu) indică o boală evolutivă (în afară de cazul că a fost tratată și titrul este în descreștere).

TPHA negativ indică că subiectul nu prezintă o treponematoză sau s-a vindecat. În acest caz VDRL este negativ. În cazul că VDRL este pozitiv este vorba de o falsă reacție pozitivă.

Există o excepție și anume în primele 7 zile de existență a șancrului când cele două teste VDRL și TPHA sunt negative se impune efectuarea FTA.

### **Tratamentul sifilisului**

Recomandările generale aparțin Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Astfel în cazul existenței unei ulcerării genitale, nu trebuie să se aștepte rezultatele TPHA și VDRL pentru începerea tratamentului. De asemenea examenul microscopic pe fond întunecat nu trebuie să întârzie tratamentul.

Dacă este evocat diagnosticul de sifilis precoce:

-se va face un examen clinic atent (se vor căuta îndeosebi semnele neurologice);

-se va căuta o altă boală cu transmitere sexuală (gonococ, Chlamydia trachomatis, HIV, hepatita B);

-efectuarea TPHA și VDRL:

-tratamentul să se facă imediat și pacientul să fie revăzut cu rezultatul TPHA și VDRL;

-pacientul să fie revăzut având rezultatul (mai ales în caz de sifilis secundar);

-control interdisciplinar în caz de paciente însărcinate, pacient cu HIV, alergie la penicilină;

-examen oftalmologic efectuat sistematic în caz de sifilis secundar.

Tratamentul sifilisului se bazează pe penicilină folosită pentru prima oară în sifilis de Mahoney în 1943. Aceasta acționează numai în faza de diviziune a spirocheților prin fixarea ireversibilă de o transpeptidă cu rol în sinteza peretelui treponemei ajungându-se astfel la moartea și liza celulei. Acțiunea optimă a penicilinei, și prin aceasta și o vindecare biologică completă, nu este posibilă decât dacă activitatea transpeptidazei este importantă precum în sifilisul recent primo-secundar. Penicilina trebuie să prezinte o concentrație minimă în plasmă de 0,03 UI/ml. Ritmul de diviziune al *Treponemei pallidum* este de 30-33 ore, interval în care toate treponemele ar trebui să se dividă.

Ca și peniciline se utilizează penicilina cristalină (benzyl-penicilin potasium și benzyl-penicilin sodium), efitarul (procain penicilina + penicilina G potasică) și benzatin benzyl-penicilinum (Moldamin).

În absența alergiei la penicilină tratamentul sifilisului recent se face cu benzatin penicilină  $2,4 \times 10^6$  UI im, iar în sifilisul tardiv benzatin penicilină  $2,4 \times 10^6$  UI im pe săptămână timp de 3 săptămâni.

În caz de alergie la penicilină se poate utiliza doxicilina 2x100 mg/zi (dimineața și seara), una sau mai multe cure cu durata de 15 zile, sau tetraciclina 500 mg/zi timp de 14 zile. Acestea traversează bariera hemato-encefalică, dar au efecte secundare precum: tulburări digestive, impregnarea și colorarea oaselor și dinților mai ales la copii, anemie hemolitică și efect teratogen. Se poate utiliza și eritromicina (2 g/zi), dar aceasta nu difuzează în LCR și nu trece prin placentă, sau ceftriaxona 250 mg im o dată pe zi.

Cu excepția streptomiceinei, kanamicinei, rifampicinei și trobicinului cea mai mare parte a antibioticelor sunt mai mult sau mai puțin antitreponemice.

Eficacitatea tratamentului trebuie urmărită clinic și biologic la intervale de 3 luni până la o perioadă de cel puțin 2 ani de la începerea tratamentului. Urmărirea biologiei se face prin VDRL cantitativ. Scăderea rezultată a titrului anticorpilor denotă eficiența tratamentului. În sifilisul primar negativarea VDRL se poate obține după o perioadă de 6-12 luni de la terminarea tratamentului.

Ideal este de dorit examinarea clinică și efectuarea serologiei tuturor contacturilor sexuale, ținându-se cont că dacă contactul este recent (sub 1 lună) serologia poate fi negativă. Dacă acest lucru nu este posibil se poate propune tratament sistematic al contacturilor cu o injecție de 2,4 MUI benzatin penicilină.

La femeia însărcinată riscul este de sifilis congenital. Tratamentul sifilisului este identic într-un anumit stadiu al bolii ca și la femeia neînsărcinată. Este necesară urmărirea clinică și serologică. Supravegherea ecografică este necesară pentru găsirea semnelor unei fetopatii. În caz de alergie la penicilină este necesară desensibilizarea pentru că tetraciclina sunt contraindicate, iar macrolidele nu traversează bariera placentară.

La pacienții seropozitivi pentru HIV tratamentul constă în trei injecții de 2,4 MUI benzatin penicilină într-o săptămână. Tetraciclinele nu sunt indicate la pacienții HIV seropozitivi.

### **Efectele secundare ale penicilinoterapiei în sifilis**

În cursul penicilinoterapiei în sifilis pot apare o serie de incidente și accidente:

-*reacții dureroase locale* asociate cu infiltrații nodulare la locul injectării intramusculare a preparatelor de penicilină depozit;

-*reacții febrile* datorate efectelor piretogene ale unor impurități conținute în loturi de benzatin penicilină;

-*Reacția Jarisch-Herxheimer* apare în sifilis datorită lizei brutale a unui număr mare de treponeme, cu eliberarea unei mari cantități de endotoxine. Apare în sifilisul primar, sifilisul secundar și sifilisul latent recent. Clinic se manifestă prin febră (care poate trece neobservată), cefalee, mialgie, accentuarea nu prea accentuată a manifestărilor cutanate. Manifestări pasive ale reacției Jarisch-Herxheimer pot apărea în luesul congenital al nou născuților sau la gravidele cu sifilis.

-*Paradoxul terapeutic Wille* are o evoluție dramatică spre exitus. Riscul constă în reactivarea unor atingeri neuro-senzoriale sau cardio-aortice datorate resorbției prea rapide a infiltratului specific prin terapie spirocheticidă puternică. Clinic se manifestă prin paralizii, convulsii, insuficiență aortică dublată cu anevrism aortic disecant, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.

-*Sindromul Hoigné* este o manifestare pseudoanafilactică datorată trecerii în circulație a unor particule de benzatin-penicilină. Clinic se manifestă prin tahicardie, hipertensiune, dispnee, stare anxioasă cu senzația de moarte iminentă, prurit, vomă, diaree. Lipsesc simptomele caracteristice manifestărilor de sensibilitate.

-*Angiodermita livedoidă și gangrenoasă* a fost descrisă de Nicolau apărând după injecții intramusculare cu soluții uleioase de săruri de bismut. Clinic afecțiunea debutează prin dureri violente în fesa injectată, urmată de apariția aspectului livedoid al tegumentului și ulterior necroză cu vindecare lentă prin cicatrizare.

-*Reacțiile alergice* la penicilină sunt de obicei de tip I în clasificarea Gell-Coombs. Acestea pot fi imediate, apărând după 10-30 de minute până la 2 ore de la injecție și se manifestă ca șoc anafilactic, urticarie acută, edem Quincke, astm, sau accelerate, apărând la 2-48 ore după injecție cu aceleași manifestări clinice ca și cele imediate, dar mai atenuate. Șocul anafilactic este excepțional.

-În cursul accidentelor alergice pot să apară și reacții de tip II cu apariția de reacții imunocitotoxice (leucopenie, trombocitopenie, anemie) sau reacții de tip III mediate de complexe imune de tip boala serului după 3-5 zile până la 28 zile de la injecție.

## 12.2. Șancrul moale

Îmbolnăvirea se produce cel mai adesea în timpul unui contact sexual neprotejat cu o prostituată purtătoare asimptomatică. Incubația este scurtă între 2 și 5 zile, rar peste 10 zile.

Contagiozitatea mare a leziunilor explică faptul că ulcerările sunt multiple prin autoinoculare. Șancrul moale se observă în 90% din cazuri la bărbat fiind localizat de preferință pe partea cutanată a organelor genitale (prepuț, mai ales fren și teacă) și șanțul balano-prepuțial. La femeie sunt afectate mai ales labiile mari și mici, comisura posterioară și vestibulul.

Clinic șancrul este o ulcerare dureroasă, bine delimitată, profundă, cu fundul purulent și necrotic. Baza ulcerăției este împăstată, infiltrată, dar fără a da senzația de indurație cartilaginoasă a șancrului sifilitic. Marginile sunt nete, dezlipite, având un aspect caracteristic al dublei margini (semnul lui Petges): fâșie galbenă, necrotică, mărginită la exterior de o fâșie roșie hemoragică.

Adenopatia inghinală apare la 30-50% dintre cazuri. Aceasta este observată la 7-15 zile după apariția șancrului, adesea unilaterală, dureroasă cu prezența periadenitei. În lipsa efectuării unui tratament evoluția se face spre fistulizare cu evacuarea unui puroi gros brun-ciocolatiu.

Șancrul moale este o infecție loco-regională care nu dă manifestări sistemice. Complicațiile apar în lipsa tratamentului și sunt rar întâlnite în prezent: limfangita dorsală a penisului (4% în experiența cameruneză), fagedism (ulcerații extinse afectând de obicei regiunile inghino-crutale însoțite de hemoragii), șancrul mixt (asocierea cu sifilis) și riscul coinfectiei cu HIV.

### Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin evidențierea bacilului Ducrey (*Haemophilus Ducreyi*) la examenul direct al frotiurilor realizate prin ștergerea marginilor ulcerățiilor sau prin puncția-aspirație a ganglionilor. Acești bacili Gram negativi, dificil de cultivat, sunt caracterizați în colorația Giemsa bipolară printr-un aspect de ac de siguranță.

### Tratament

Asocierea trimetoprim-sulfametoxazol timp îndelungat este tratamentul de elecție, dar în ultimii ani au apărut sușe rezistente mai ales în Asia de Sud-Est. În acest context se poate utiliza ca primă intenție eritromicina (2 g/zi timp de 7 zile), ceftriaxonul (500 mg/zi timp de 3 zile intramuscular) sau azitromicina care prezintă avantajul prizei unice de 1 g per os. Amoxicilina asociată cu acid clavulanic și ciprofloxacina reprezintă o alternativă terapeutică.

Examenul și tratamentul sistematic al tuturor partenerelor sexuale ale pacientului, chiar asimptomatice, sunt indispensabile pentru a întrerupe cât mai rapid lanțul contaminării acestei infecții care nu conferă imunitate.

### 12.3. Limfogranulomatoza veneriană

Limfogranulomatoza veneriană sau boala Nicolas-Favre este o boală cu transmitere sexuală endemică în zonele tropicale și subtropicale dar rareori prezintă și în Europa. Agentul etiologic este *Chlamydia trachomatis* tipurile L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> care prezintă tropism pentru căile limfatice. Purtătorii asimptomatici constituie un rezervor important pentru serotipurile incriminate.

Manifestările clinice sunt localizate la locul de inoculare apărând la 3-30 zile după contactul sexual infectant. Se disting trei faze evolutive care nu sunt observate sistematic:

a) *Șancrul de inoculare* de talie mică, indolor și fugace trece deseori neobservat. Mai rar o uretrită sau o rectită acută pot de asemenea constitui prima fază a infecției.

b) La bărbat, bolnavul este descoperit de obicei în stadiul de *adenopatie inghinală* (izolată). Aceasta se prezintă ca o adenopatie foarte inflamatorie, dureroasă, puțin mobilă și de obicei unilaterală. Compresia mediană a placardului inghino-crural de către ligamentul lui Poupart dă semnul balansoarului observat la 20% dintre pacienți cu caracter patognomonic discutabil.

Aceste adenopatii evoluează spontan spre fistulizare la piele în formă de stropitoare lăsând să se scurgă puroi din care se pot izola sușele de *Chlamydia trachomatis* pe mediile celulare sau în lipsa acestuia prin imunofluorescența directă. În acest context serologia are rol important în stabilirea diagnosticului în cazul unui titru  $\geq 1/64$  și cu creșterea titrului de anticorpi după 15 zile.

Adenopatia inghinală este posibilă la femeie în cazul afectării inițiale a clitorisului și labiilor mari. De multe ori însă stadiul secundar este cel mai adesea asimptomatic (adenopatie pelvină și/sau retroperitoneală) ca în cazul contactului anorectal. Manifestările sistemice pot să se observe în mod excepțional.

c) În absența tratamentului adenopatiile stadiului secundar regresează după mai multe luni, dar *complicațiile tardive* sunt secundare distrucțiilor și remanierilor structurilor limfoganglionare locoregionale apărând după 1-2 ani de evoluție. Elefantiazisul genital reprezintă complicația cea mai caracteristică: estiomenul vulvar și limfedemul peno-scrotal. Au fost descrise de asemenea fistule genito-rectale sau vezico-rectale și anorectitelor proliferante și stenozante.

#### Tratament

Ciclonele reprezintă tratamentul de elecție (doxiciclină 200 mg/zi timp de 1 lună) care este cu atât mai eficient cu cât este început mai devreme. Este recomandată puncția evacuatorie a adenopatiilor în locul inciziei pentru a evita fistulizarea. În caz de existență a sechelelor este indicată intervenția chirurgicală.



## 12.4. Infecția gonococică sau blenoragia

Denumirea de gonoree a fost dată de Galenus și provine din limba greacă (gone – sâmbânță, rhoia – scurgere), iar termenul de blenoragie a fost creat de Swediaur (1784) cu proveniență tot din greaca veche (blenos – mucus, rhegnyai – a curge).

Agentul etiologic este gonococul – *Neisseria gonorrhoeae*, descris de Neisser (1879), un diplococ încapsulat Gram negativ, dispus în perechi sau în tetrade intra- și extracelular. Transmiterea este aproape în totalitate pe cale sexuală, gonococul rezistând foarte puțin în afara organismului pe obiecte. Riscul unui bărbat sănătos de a contacta boala de la o femeie infectată, la o primă expunere, este de aproximativ 20%. Boala este mai zgomotoasă și de patru ori mai frecventă la bărbați.

În România incidența gonoreei era de 71,8/100.000 locuitori, scăzând în anii care au urmat. Actualmente este observată rezistența la peniciline prin producerea de  $\beta$ -lactamază, la ciline și mai recent la ciprofloxacina.

Incubația este scurtă între 36 ore și 5 zile, în medie 3 zile. Gonococul produce la bărbat o uretrită acută. Debutul este prin prurit la nivelul fosetei naviculare și inflamația meatului cu prezența unei mici secreții limpezi, filante. În faza de stare secreția devine groasă, vâscoasă, galben-verzuie, disuria și polakiuria sunt intense, erecțiile sunt frecvente și dureroase, iar meatul este roșu închis, edemațiat. În mai puțin de 10% din cazuri nu sunt prezente decât semne funcționale (prurit intrauretral, arsuri la micțiune) și în mai puțin de 1% din cazuri pacienții sunt asimptomatici.

În cazul neefectuării tratamentului adecvat procesul inflamator va cuprinde și uretra posterioară, secreția diminuând în intensitate, micțiunile fiind frecvente, imperioase, însoțite de tenesme și prezența hematuriei terminale.

Uretrita gonococică cronică, actualmente rară, se caracterizează prin prurit de-a lungul uretrei și jenă perineală, iar obiectiv prin prezența unei secreții puțin abundente, redusă uneori la picătura matinală.

Gonococul poate fi izolat și de la nivelul faringelui. Acest portaj este mai ales asimptomatic, uneori fiind cauza unei faringite. Transmiterea în aceste cazuri se face prin contacte oro-genitale neprotejate.

Gonococul poate fi responsabil de o ano-rectită tradusă printr-o secreție mucopurulentă anală. Portajul ano-rectal este uneori asimptomatic.

Complicațiile sunt esențial loco-regionale reprezentate prin litrite, cowperite, balanite, fimoze, parafimoză, periuretrite, stricturi uretrale (actualmente rare), epididimite și prostatite. În rare cazuri gonococul poate fi responsabil de un tablou septicemic subacut caracterizat prin febră asociată cu manifestări articulare (mono- sau oligoartrite), cutanate (papule sau papulo-pustule izolate cu topografie particulară) sau ale organelor interne (pelviperitonită, perihepatită, meningită, miocardită, endocardită, pericardită).

La femeie manifestările clinice sunt mai puțin specifice. De obicei debutul este acut traducându-se printr-o leucoree abundentă verzuie-galbenă, însoțită de cistalgii, sindrom uretral și dispareunie. Meatul uretral este roșu tumefiat, vulva este congestionată, iar colul uterin este roșu, sângerând. Alteori secreția este moderată sau redusă. Netratată infecția

trece în stare de latență. Complicațiile locale sunt reprezentate de bartolinite, salpingite și anexite, rare actualmente.

Gonococul poate fi responsabil de conjunctivita neonatală purulentă care apare de la prima zi până la 14 zile după naștere putând conduce la cecitate. Prevenirea se face prin instilații conjunctivale de nitrat de argint sau antibiotice aplicate la naștere.

### Diagnostic

Diagnosticul biologic la bărbat se face prin recoltarea primei picături matinale cu o ansă flambată prin presiunea fosetei naviculare sau din secreția uretrală anterioară. La femeie recoltarea se face din colul uterin (endocol) sau din uretră. Se efectuează un frotiu colorat Gram care va evidenția sau nu diplococi colorați Gram negativ. Însămânțarea se face pe mediu cu geloză-ciocolată permițând identificarea gonococului după 24-48 ore și efectuarea antibiogramei.

### Tratament

Este necesară identificarea partenerului contaminator și a celor contaminați propunându-le stabilirea diagnosticului și tratamentului. Se va insista asupra riscului de recontaminare. Se vor interzice contactele sexuale neprotejate în timpul perioadei de tratament. Pacienții vor fi educați în privința bolilor cu transmitere sexuală. Este necesar să se efectueze serologia HIV, TPHA și VDRL, serologia pentru hepatita B.

Antibiotice:

- Ceftriaxona (Rocephine<sup>®</sup>) injecție unică intramusculară de 250 mg. Reprezintă antibioticul de elecție a uretritei gonococice și a faringitei gonococice fiind eficientă în aproape 100% din cazuri.

- Spectinomycin (Tobricine<sup>®</sup>, Kirin<sup>®</sup>) 2 g în injecție unică intramuscular la bărbat și 4 g la femeie. Acest aminoglicozid este eficient în 90% din uretritele gonococice. Este puțin eficient în faringita gonococică.

- Cefixime (Oroken<sup>®</sup>) – o doză orală unică de 400 mg. Are marele avantaj de a putea fi administrat pe cale orală. Este la fel de eficient ca și ceftriaxona în infecția gonococică.

- Cefaloridina în doză unică 2 g injectabil intramuscular.

- Cefradina două injecții intramusculare la 8 ore.

- Cefprozim 500 mg injectabil intramuscular.

- Ciprofloxacin în priză unică de 500 mg și pefloxacin 800 mg în doză unică. În ultimul timp se remarcă o rezistență la aceste tratamente.

În caz de uretrită gonococică trebuie sistematic asociat și un tratament antibiotic activ pe *Chlamidia trachomatis*.

Controlul postterapeutic se va efectua la bărbat după 7 zile prin efectuarea probei la bere și examen bacteriologic după 12 ore. La femeie examenul bacteriologic se efectuează după 3 zile, 7 zile și imediat după menstruație.

În caz de eșec clinic se impune:

- căutarea unei slabe complianțe a tratamentului,

- a se evoca o recontaminare,

- să se recurgă la examinări biologice și adaptarea tratamentului la rezultate.

Dacă examenul HIV este negativ trebuie repetat după 3 luni.

## 12.5. Infecția urogenitală cu *Chlamydia trachomatis*

*Chlamydia trachomatis* este o bacterie obligatoriu intracelulară, serotipurile D și K fiind responsabile de infecțiile urogenitale cu transmitere sexuală. Infecția cu *Chlamydia trachomatis* a devenit de 50-80 de ori mai frecventă decât gonoreea, ajungând actualmente să fie prima boală cu transmitere sexuală în țările industrializate (prevalența fiind estimată între 2 și 10% la subiecții tineri).

Epidemia tinde să diminueze în țările din Europa unde se desfășoară programe de sănătate și control activ. Distribuția infecțiilor cu *Chlamydia trachomatis* nu se suprapune cu gonoreea, afectând mai ales femeile aparținând claselor sociale favorizate. Vârsta tânără și numărul de noi parteneri sexuali sunt asociate acestui risc.

Frecvența crescută a portajului asimptomatic favorizează răspândirea infecției în populația generală.

La bărbat *Chlamydia trachomatis* este principalul agent al uretritelor negonococice (între 20-30%). Incubația este variabilă, între câteva zile și câteva luni, de cele mai multe ori fiind greu de precizat. Portajul asimptomatic al *Chlamydia trachomatis* la nivelul uretrei masculine poate fi de 10% în anumite populații (adulți tineri, subiecți consultați în centre de BTS).

Clinic secreția uretrală este prezentă în 50% din cazuri. Aceasta poate fi abundentă, alb-gălbuie și chiar hemoragică, însoțită de disurie. Alteori se traduce printr-o scurgere filantă minimă, translucidă, însoțită sau nu de manifestări subiective uretrale. În formele cronice infecția se traduce printr-o picătură matinală persistentă sau autoîntreținută. Prezența de simptome uretrale izolate este raportată în 20-50% din cazuri.

Netratată uretrita poate dura 6-8 săptămâni, recidivând des. Datorită deselor evoluții asimptomatice uretrita cu *Chlamydia trachomatis* poate evolua spre complicații: balanite, prostatite, dar cel mai des orhiepididimite acute.

*Chlamydia trachomatis* poate fi responsabilă și de localizări extragenitale precum keratoconjunctivite și arterite. *Chlamydia trachomatis* este implicată și în sindromul Fiessinger-Leroy-Reiter. Acesta apare după o uretrită mai ales la bărbatul tânăr (sex ratio 50/1), constând din asocierea la uretrită a unei conjunctivite bilaterale, a poliartritei asimetrice acute sau subacute care afectează mai ales articulațiile membrelor inferioare (adesea asociate cu o afectare axială) și a semnelor cutaneo-mucoase (balanita circinată, leziuni psoriaziforme palmo-plantare).

La femei infecția cu *Chlamydia trachomatis* se manifestă mai ales printr-o cervicită tradusă clinic printr-o leucoree galben-verzuie sau albicioasă, cistalgii și sindrom uretral. În 50% din cazuri infecția poate fi complet asimptomatică. De multe ori este depistată prin examenul ginecologic impus de uretrita partenerului sexual sau de un comportament sexual cu risc. La examenul ginecologic cu specul este prezentă o fragilitate a colului uterin și secreții mucopurulente.

Complicația majoră este salpingita. Aceasta este de cele mai multe ori subacută sau cronică manifestându-se prin dureri abdominale vagi, mai ales în perioada de menstruație. La examenul ginecologic există o durere la tușeul vaginal și o împăstare a unui fund de sac vaginal. *Chlamydia trachomatis* este responsabilă de 50% din salpingitele femeilor tinere și de 70% din sterilitatea tubară, fiind o cauză a sarcinii extrauterine.

*Chlamydia trachomatis* poate fi responsabilă la nou-născuți de conjunctivite purulente și de pneumopatii.

### Diagnosticul biologic

La bărbat se face o prelevare din primul jet de urină după cel puțin 2 ore de la ultima micțiune, *Chlamydia trachomatis* fiind căutată apoi printr-o tehnică de amplificare genică (PCR). Această metodă este folosită indiferent dacă este prezentă sau nu secreția uretrală.

La femeie, prelevarea se face cu ajutorul unui tampon de la nivelul endocolului și eventual de la uretră prin căutarea *Chlamydia trachomatis* prin PCR.

Simplul diagnosticul de uretrită negonococică se stabilește dacă la bărbat s-au găsit în secreția uretrală 5 sau mai multe polimorfonucleare pe câmp, pe frotiul colorat Gram, iar la femeie 30 sau mai multe polimorfonucleare pe 3-5 câmpuri. Dacă diagnosticul se face pe sedimentul urinar este obligatoriu să se găsească 15 polimorfonucleare pe câmp în urma primei micțiuni matinale.

### Tratament

Antibioticele eficiente în infecția cu *Chlamydia trachomatis* sunt ciclilinele, macrolidele și mai ales unele chinolone. Medicamentul de primă intenție este azitromicina (Zithromax<sup>®</sup>, Sumamed<sup>®</sup>) care are avantajul administrării în doză unică.

Alternativa este reprezentată de tetraciclină 1 g/zi timp de 14-20 de zile, doxiciclina 200 mg/zi în priză unică timp de 10-15 zile, minociclina 100 mg/zi timp de 7 zile, eritromicina 2 g/zi (4 x 500 mg/zi) timp de 7 zile. Dintre chinolone, ofloxacina (Oflocet<sup>®</sup>) 2 x 300 mg/zi timp de 7 zile este cea mai eficientă.

Eșecurile terapeutice sunt datorate recontaminărilor și mai ales unei slabe complianțe terapeutice.

## 12.6. Trichomonioza urogenitală

Agentul cauzal este *Trichomonas vaginalis* un protozoar unicelular, flagelat, lung de aproximativ 30 μ, de formă ovoidă, mobil. Parazitul rămâne mobil mai multe ore la temperatura camerei.

Modul de transmitere al bolii este îndeosebi sexual, femeia constituind rezervorul de parazit, iar bărbatul vectorul. Transmiterea indirectă este posibilă datorită persistenței suficient de îndelungate a parazitului pe obiecte (prosoape umede).

Clinic la bărbat infecția este de obicei asimptomatică, rareori fiind prezentă o secreție purulentă alb-gălbuie însoțită de simptome subiective (prurit, arsuri uretrale). Pot fi întâlnite și complicații precum epididimite, cistite.

La femeie incubanța variază între 4 și 20 de zile (în medie 7 zile). Clinic manifestarea principală este o cervicită tradusă printr-o leucoree abundentă, alb-gălbuie, aerată, fluidă și fetidă. Netratată, în formele cronice leucoreea scade cantitativ, devenind lactescentă și intens fetidă. La examenul ginecologic vaginul este eritematos, cu prezența de puncte hemoragice, iar pe col se evidențiază eroziuni. Se poate constata eritem și edem vulvar și al coapselor, escoriații liniare secundare pruritului.

La femeie o serie de condiții precum tulburările endocrine, hipovitaminezele sau modificările pH-ului vaginal favorizează cronicizarea infecției.

Ca și complicații pot apare bartholinite, skenite, uretrite, cistite și salpingite.

### **Diagnosticul biologic**

Parazitul poate fi evidențiat prin examen microscopic direct din secreția vaginală recoltată perimenstrual la 48 de ore după ultimul contact sexual. La bărbat recoltarea se face la aproximativ 10-12 ore de la ultima micțiune, de obicei prin raclarea peretelui uretral.

### **Tratament**

Tratamentul se face cu metronidazol (Flagyl<sup>®</sup>) în doză de 750-1000 mg/zi timp de 7-10 zile. La femeii concomitent cu tratamentul oral se administrează intravaginal ovule (comprimate) cu metronidazol de 500 mg timp de 15-20 de zile. În caz de eșec tratamentul este repetat după 4-6 săptămâni. Tratamentul este contraindicat în primul trimestru de sarcină. În perioada de sarcină se pot utiliza comprimate vaginale conținând 100 mg clotrimazol timp de 7 zile. La femeia care alăptează se administrează doza unică de 2 g metronidazol, dar alăptarea va fi întreruptă timp de 24 de ore de la administrarea medicamentului.

Se mai pot utiliza tinidazolul (Fasygin<sup>®</sup>) doza unică de 2 g iar la copii doza unică de 50-75 mg/kgc, nitrofurantoinul 5-10 mg /kgc timp de 10 zile sau ornidazol (Tiberal<sup>®</sup>), nimorazol (Naxogyn<sup>®</sup>), secnidazol (toate în doză unică de 1,5 g sau pe durate de 3-5 zile).

## **12.7. Manifestări cutaneo-mucoase în infecția cu HIV**

Modul de transmitere al infecției HIV se face prin contact sexual sau expunerea la contact cu sânge infectat (transmitere materno-fetală, toxicomanie pe cale intravenoasă, expunere profesională). Riscul transmiterii în timpul contactului depinde de încărcătura virală a contaminatorului și de existența unei soluții de continuitate cutanate și/sau mucoase a celui contaminat. Infecțiile cu transmitere sexuală reprezintă un factor de risc major dat pe de o parte de comportamentul sexual cu risc, dar și ca o cauză a existenței eroziunilor mucoase care favorizează pătrunderea HIV.

Izolarea virusului și eventual cultivarea sa presupun metode și tehnologii sofisticate și costisitoare. Anticorpii sunt detectați în sânge după un interval de timp (latență) de 3-12 săptămâni de la contaminare.

În privința detectării antigenelor specifice, proteina p24 din miezul HIV este detectată după 2 săptămâni de la contaminare și este decelabilă în sânge până în luna a 3-a de la contaminare apoi dispărând. Disparația sa coincide cu momentul integrării virusului în genomul celulei gazdă, unde va rămâne în stare de latență sub formă de provirus ani de zile. După un număr de ani virusul se activează în genomul celulei parazitare și începe să se multiplice și să reinvadeze organismul gazdei cu distrugerea masivă a limfocitelor T auxiliare. În acest moment în sânge reappare antigenul p24 reprezentând un indicator de evoluție a bolii și de prognostic vital nefavorabil pentru pacient.

În privința anticorpilor mai importanți pentru diagnostic sunt cei anti-proteină p24 (proteină din miezul virusului) și antiglicoproteină gp41 (din capsula virusului). Astfel,

anticorpilor anti-gp41 apar la 6 săptămâni după infecție, își sporesc titrul către luna a 3-a și apoi rămân constanți ca titru pe toată perioada de evoluție a bolii. Anticorpilor anti-p24 apar la 2 luni după infecție, își sporesc titrul până către sfârșitul lunii a 3-a, rămân în platou până la reparația antigenului p24, putând dispărea în etapele finale de SIDA.

Cele mai utilizate teste pentru decelarea anticorpilor serici anti-HIV, numite și teste de evaluare în masă (screening), sunt probele ELISA, reacția de aglutinare, testul western blot, testul RIPA (Radio Immune Precipitin Assay).

Perioada de incubație a bolii este de 5-12 săptămâni, perioadă în care pacientul nu are nici un fel de suferințe clinice. Testele de laborator care caută prezența anticorpilor specifici anti-HIV în sângele pacientului sunt constant negative. Pe tot parcursul perioadei de incubație din sângele pacientului și din țesuturile sale poate fi izolat virusul HIV sau componente specifice din structura sa.

După 5-12 săptămâni apar manifestări acute ale bolii cu HIV asemănătoare mononucleozei infecțioase.

Simptomele generale se traduc printr-un tablou gripal cu febră (38-39,5°C), transpirații, astenie, slăbiciune generală, artralгии și mialгии, cefalee, dureri faringiene uneori simptomatologie digestivă. Poate fi prezentă o poliadenopatie. Simptomatologia nervoasă este deseori prezentă fiind reprezentată prin sindrom meningeal, tulburări de comportament, mai rar encefalită, crize convulsive sau poliradiculonevrite.

Eruptia cutanată este prezentă la 60-70% din cazurile simptomatice. De obicei este vorba de un eritem generalizat care apare între prima și a 5-a zi de simptomatologie generală. Eruptia este de obicei morbiliformă fiind formată din maculo-papule cu diametrul cuprins între câțiva milimetri și 1 cm, rotunde sau ovale, bine delimitate, neconfluate, nescuamoase, localizată cel mai adesea pe trunchi, rădăcina membrilor, gât și uneori pe față. Leziunile pot afecta palmele și plantele. Pruritul este rar și moderat. Durata erupției este de 5-10 zile. Mai rar pot fi întâlnite erupții de tip urticarian, veziculo-pustulos sau localizate strict palmo-plantar.

Manifestările mucoase se prezintă ca enantem al mucoasei bucale cu prezența de eroziuni având diametrul de 5-10 mm. Afectarea buco-faringiană este însoțită de durere la deglutiție. Pot fi prezente ulcerări esofagiene, frecvent putând fi observate și ulcerări genitale sau anale.

Examinările biologice evidențiază de obicei o limfopenie. Un sindrom mononucleozic este posibil. Este prezentă o scădere a raportului limfocitelor CD4/CD8 și o creștere a limfocitelor CD8. O trombopenie moderată este frecventă la fel ca și citoliza hepatică.

### **Diagnostic pozitiv**

Diagnosticul se bazează pe:

- pozitivitatea antigenului p24 care este tranzitorie putând fi fals negativă,
- încărcarea virală plasmatică HIV este crescută.

În acest stadiu serodiagnosticul este în general negativ sau slab pozitiv în ELISA și western blot. El trebuie repetat după 3-4 săptămâni când este de obicei pozitiv.

Diagnosticul diferențial se face cu toate eritemele generalizate și febrile ale adultului. Eroziunile mucoase sunt evocatoare pentru diagnosticul de primoinfecție HIV. Alte

diagnostice diferențiale sunt cele cu: sifilisul secundar, primoinfecțiile cu virusurile Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simplex tip 6, parvovirus B19, rubeola, rujeola, toxoplasmoza și febra butonoasă mediteraneană. De asemenea diagnosticul diferențial se face și cu exantemul medicamentos (precedat de priza unui medicament) și de pitiriazisul rozat Gibert (neacompaniat de semne generale).

Evoluția este spre vindecare spontană în 1-3 săptămâni. În caz de limfopenie marcată pot apare infecții oportuniste. Severitatea primoinfecției este considerată drept marker prognostic de evoluție a infecției spre sindromul de imunodeficiență acută, justificând tratamentul antiretroviral precoce.

Înainte trecerii spre stadiile de pre-SIDA și apoi spre SIDA indivizii infectați beneficiază de o perioadă relativ lungă de timp de sănătate aparentă în care ei sunt contagioși pentru partenerii lor sexuali. Nu există semne clinice de boală dar testele de laborator evidențiază anticorpii anti-HIV în ser și virusul HIV în țesuturile pacientului.

Înainte de a atinge stadiul de SIDA pacienții parcurg o perioadă de timp variabilă cunoscută sub numele de pre-SIDA sau în limba engleză de ARC (AIDS-Related Complex). În această perioadă pacienții pot suferi de afecțiuni cu aspect clinic variabil între care predomină infecțiile bacteriene, virale sau micotice, mai mult sau mai puțin grave, care se vindecă dificil. Pacienții cu ARC sunt contagioși pentru partenerii lor sexuali sau pentru cei care vin în contact cu sângele lor. Majoritatea pacienților cu pre-SIDA vor evolua în timp spre SIDA, fază în care apare scăderea ponderală cu peste 10% din greutatea corporală, diaree cronică, febră prelungită peste o lună. La aceste semne evocatoare de SIDA se adaugă simptome la nivelul pielii, ganglionilor, mucoasei bucale și faringiene, o vulnerabilitate la infecții cu germeni oportuniști, infecții care conduc frecvent la moarte într-un interval de timp de aproximativ doi ani din momentul punerii diagnosticului de SIDA.

Tabel – *Manifestări cutaneo-mucoase în infecția cu HIV*

Ținând cont de clasificarea CDC:

- grupa I: primoinfecție
- grupa II: infecție asimptomatică
- grupa III: limfadenopatie
- grupa IV:
  - C1 – infecții oportuniste majore: herpes cronic, criptococoză, mycobacterioză,
  - C2 – candidoză orală, leucoplazie, herpes zoster
  - D – sarcom Kaposi, limfoame nehodgkiniene

Manifestările grupei IV, C1 și D sunt criteriile SIDA adevărate.

În SIDA manifestările cutanate pot fi clasificate în:

1. Infecții cutaneo-mucoase: microbiene, virale, parazitare;
2. Tumori reprezentând sarcomul Kaposi și limfoamele nehodgkiniene;
3. Reacții autoimune precum trombocitopenia care poate realiza o purpură.

## 1. Infecții cutaneo-mucoase

### a) Infecții virale

*Infecția cu virus herpes simplex.* În caz de deficit imunitar herpesul poate fi grav. Herpesul cronic mai ales de tip 2 poate evolua prin pusee subintrante caracterizându-se prin prezența concomitentă de vezicule, ulcerații și cruste. Forma ulcerativă se prezintă ca plăci ulcerative cu caracter policiclic, suprainfectate. Tratamentul se face cu aciclovir. În caz de rezistență la aciclovir se poate utiliza vidarabina și foscarnetul.

*Infecția cu virusul varicelo-zosterian.* Varicela evoluează cu leziuni diseminate, buloase, apoi necrotice, impetiginizate într-un context febril. Complicațiile neurologice și viscerale sunt posibile. Herpesul zoster este deseori prima manifestare a infecției cu HIV observată în faza de seroconversie. De aceea nu trebuie să se ezite în efectuarea testului de depistare a HIV la toți adulții tineri cu herpes zoster. În acest context pot să apară forme grave de herpes zoster cu extindere pe mai multe metamere, recidivante. Tratamentul se face cu aciclovir în doze crescute iar în formele grave sau oculare administrarea este parenterală.

*Leucoplazia păroasă a limbii* se prezintă ca un strat alb, aderent, striat, nedureros, cu margini slab delimitate având sediu de predilecție pe marginile laterale ale limbii. În general evoluția este în pusee cu regresii spontane, dar agravarea se face paralel cu deficitul imunitar. Leucoplazia este dată de atingerea keratinocitelor de către virusul Epstein-Barr ducând la hiperacantoză și hiperkeratoză. Jena este psihică iar tratamentul constă în aplicații locale de tretinoin 0,01%.

*Infecțiile cu papilomavirusuri* se caracterizează prin frecvență, întindere, caracter rebel la tratament și potențial evolutiv. Papiloamele cornoase multiple ale bărbii foarte recidivante reprezintă un semn al SIDA. Condilomatoza genitală și anală este caracteristică la imunodeprimați. Este vorba de leziuni profuze în suprafață putând să se întindă la toată sfera ano-genitală, recidivante după tratament indiferent de tehnică. Condiloamele de pe col și anus au posibilitate de evoluție displazică.

*Moluscum contagiosum* dat de poxvirus se manifestă prin leziuni multiple la imunodeprimați cu localizare în sfera genitală și pe față. Tratamentul de elecție este distrugerea prin crioterapie.

### b) Infecțiile bacteriene și sifilisul

Pacientul cu HIV chiar în stadiul IV prezintă puține infecții bacteriene cu piogeni. Foliculitele sunt frecvente dar ele sunt de origine mixtă: microbiene, parazitare, micotice. În privința sifilisului pot apărea șancre ulceroase, sifilide ulcerative, sifilide palmo-plantare keratodermice și neurosifilis precoce. La pacienții cu HIV serologia poate fi negativă sau fals pozitivă.

Mycobacteriile tuberculoase pot da granuloame sau ulcerații.

*Angiomatoza bacilară* este o infecție oportunistă rară dată de *Bartonella henselae* sau *quintana*. Clinic leziunile au adesea aspect angiomatos sau din contră atipice: noduli subcutanați incolori, uneori cu aspect tumoral, mase profunde ale țesuturilor moi. În 50% din cazuri sunt prezente semne generale și localizări viscerale care pot conduce la deces în lipsa tratamentului. Acesta se face cu macrolide (eritromicină 2-3 g/zi) sau cicliline timp de 8-12 săptămâni sau mai mult în caz de afectare viscerală.



### c) Infecții parazitare și fungice

*Ectoparazitoze.* Scabia este frecventă cu prezența de forme hiperkeratozice. *Demodex folliculorum* poate da foliculite și eritem al feței.

*Dermatmicoze.* *Tricophyton rubrum* poate fi responsabil de foliculite ale fesei și coapsei. Candidoza este frecventă în infecția cu HIV. Aceasta poate fi banală ca și glosita saburală, stomatita eritematoasă, perleș. Afectarea limbii și vălului palatin este martorul unei agravări a infecției. În evoluție este atins și esofagul. Intertrigo interfesier apare mai ales la homosexuali.

### d) Infecții mai rare

Pneumocistoza afectează mai ales conductul auditiv extern sub forma de noduli extensivi iar criptococoza se manifestă ca papule cutanate erozive.

## 2. Patologia tumorală

d) *Sarcomul Kaposi* se manifestă prin afectare cutaneo-mucoasă, digestivă, ganglionară și pulmonară.

e) *Limfoamele nehodgkiniene* în majoritatea cazurilor fiind vorba de limfoame tip B. Localizările cutaneo-mucoase (în particular orale) sunt prezente în 10-15% din cazuri. Tratamentul constă în polichimioterapie.

## 3. Patologia cutaneo-mucoasă și medicamentoasă

La pacienții cu HIV apar forme severe de toxidermie: sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell.

## 4. Alte afecțiuni cutanate

a) *Dermatita seboreică* prezintă câteva particularități: este profuză întinzându-se pe trunchi, pliuri realizând intertrigo în particular retroauricular, este mai rar inflamatorie (papuloasă și pseudolupică), este mai rezistentă la tratamentul cu ketoconazol. Etiologia sa este multifactorială: infecțioasă (rolul *Pitiriosporum ovalorum*), imunologică, psihologică (rolul stresului în declanșarea puseului). Tratamentul este decepționant la ketoconazol în formele severe utilizându-se dermocorticoizii.

b) *Xerodermia* pe flanc și membre. O alterare a părului este deseori întâlnită: alopecie difuză, păr fin, caniție. Întârzierea cicatrizării.

c) *Pruritul* este difuz, sine materia, cu leziuni de grataj, rezistent la terapia cu antihistaminice sedative. Se poate propune PUVA-terapia.

## 13. DERMATOZE ERITEMATO-SCUAMOASE

### 13.1. Psoriazisul

Psoriazisul este o dermatoză eritemato-scuamoasă, necontagioasă, de cauză necunoscută, având o evoluție cronică. Psoriazisul afectează 2% din populație.

Psoriazisul este caracterizat prin modificarea homeostaziei epidermice (hiperproliferare și tulburări ale diferențierii keratinocitare) și prin fenomene inflamatorii dermo-epidermice complexe. Înoirea accelerată a epidermului poate fi indusă de factori de proliferare extrakeratinocitari sau poate fi rezultatul unei anomalii intrinseci a keratinocitului.

Factorii extrakeratinocitari pot fi produși de polimorfonuclearele neutrofile, care migrează în stratul cornos participând la conturarea aspectului histologic al psoriazisului și secretă proteaze, sau de limfocitele CD4 care după activarea prin antigenele clasice sau prin superantigene produc diverse citokine care stimulează turn-overul keratinocitelor. Ipoteza activării limfocitelor T apropie psoriazisul de bolile autoimune explicând marea eficiență terapeutică a ciclosporinei în psoriazis.

Factorii intrakeratinocitari sunt reprezentați de anomalii ale membranei și nucleului (proteinkinazele A și C, nucleotide ciclice). Se constată o creștere a expresiei diferiților receptori pentru epidermal growth factor (EGF), diverse anomalii ale moleculelor de adeziune, o perturbare a diverșilor factori de creștere și de diferențiere a keratinocitelor (transforming growth factor alfa – TGF $\alpha$ , IL-6) și diverselor anomalii ale genelor implicate în răspunsul la vitamina D și la vitamina A care participă la proliferarea și diferențierea epidermică.

#### Factori etiologici

Factorii de mediu (stress, climat, infecții, traumatisme) favorizează apariția psoriazisului la persoanele cu predispoziție genetică. Alcoolul și tabacul sunt considerați factori de gravitate și rezistență terapeutică.

*a. Predispoziția genetică* este dovedită prin existența cazurilor familiale (30% din cazuri) și apariția frecventă a dermatozei la gemenii monoziгоți. A fost raportată asocierea frecventă a psoriazisului cu antigenele de histocompatibilitate HLA CW6 și DR7. Ozawa și colaboratorii în 1986 au demonstrat posibilitatea existenței unui pleomorfism genetic în psoriazis.

*b. Factori infecțioși.* Debutul psoriazisului în copilărie după o infecție rino-faringiană îndeosebi streptococică este dovedit, aceasta putând de asemenea agrava un psoriazis existent. Rolul antigenelor bacteriene sau a superantigenelor în stimularea limfocitelor T este discutat. Apariția sau agravarea psoriazisului în SIDA aduce în discuție implicarea retrovirusurilor în această afecțiune.

*c.* O serie de *medicamente* pot induce sau agrava psoriazisul. Dintre acestea cele mai cunoscute sunt sărurile de litiu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, interferonul

$\alpha$ , antipaludicele de sinteză, antiinflamatorile nesteroidiene, betablocantele, digoxina, clonidina, tetraciclinele.

*d. Factori psihologici.* Este cunoscut rolul șocurilor emotive și al traumelor afective în declanșarea bolii sau în apariția puseelor. Stresul psihologic acționează prin intermediul unei secreții crescute de neuromediatorii și hormoni suprarenalieni.

### **Manifestări clinice**

Psoriazisul vulgar debutează cel mai frecvent în jurul vârstei de 20 de ani, putând însă debuta la orice vârstă, inclusiv la copii. Leziunile se prezintă sub formă de plăci și placarde eritemato-scuamoase, plane sau ușor reliefate, rotunde, ovalare sau policiclice, uneori înconjurate de un halou albicios (inelul lui Voronoff). Scuamele sunt superficiale, de colorație albă-sidemie (asemănătoare cu mica), pluristratificate, groase sau dimpotrivă parțial decapate acoperind eritemul subiacent. Scuamele se pot detașa strat cu strat prin gratajul metodic al lui Brocq punându-se astfel în evidență semnul lui Auspitz (mici puncte hemoragice sângerânde care apar la detașarea scuamei în totalitate) patognomonic pentru boală. Dimensiunile leziunilor sunt variabile de la forme punctate (eflorescențe punctiforme), gutate (dimensiuni sub 1 cm), numulare (elemente rotunde cu diametrul de unu sau mai mulți centimetri), la plăci și placarde. Se pot întâlni și forme figurate cu plăci policiclice, inelare, circinate sau girate.

Cel mai adesea leziunile sunt multiple și simetrice, uneori difuze. Localizările caracteristice sunt mai ales pe zonele expuse frecării: coate, marginea cubitală a antebrățelor, genunchi, regiunea lombo-sacrată. Pot fi afectate și pielea păroasă a capului, palmele și plantele. Localizările la nivelul mucoaselor sunt rare. Fața de regulă este respectată. În psoriazis semnul Köbner este prezent. Pruritul este de obicei absent.

### **Diagnostic**

Diagnosticul psoriazisului este clinic rareori efectuându-se examenul anatomo-patologic. Atunci când este efectuat acesta va arăta o hiperkeratoză cu parakeratoză considerabilă și alternândă, o acantoză a epidermului prin proliferarea excesivă a keratinocitelor. Crestele interpapilare sunt adâncite sub formă de clopot. Papilele dermice sunt vascularizate și alungite în formă de deget de mânășă (papilomatoză). În rest epidermul este sediul unor microabcese formate din polinucleare (microabcesele Munro-Sabouraud). În derm există un infiltrat format din limfocite T CD4.

### **Forme clinico-topografice**

*a. Psoriazisul pielii păroase a capului* se prezintă sub formă de placarde circumscrie, de diferite mărimi, rotunde, bine delimitate sau sub forma unei carapace acoperind toată calota. Scuamele stăbătute de fire de păr pot fi groase și onctuoase, ușor detașabile sau fine și uscate, dispuse pe fond eritematos viu. Eritemul apare după îndepărtarea scuamelor sau la periferia placardelor, uneori la linia de inserție a părului când leziunile cuprind toată calota. Localizarea occipitală este frecventă. În regiunea anterioară, la liziera pielii păroase a capului, leziunile sunt adesea inflamatorii realizând o coroană seboreică. De obicei părul nu prezintă alterări iar leziunile nu sunt pruriginoase.

*b. Psoriazisul inversat (al pliurilor)* este găsit în pliuri în special interfesier, inghinal, axilar, submamar și ombilical. Placa psoriazică este infiltrată și bine delimitată, macerată, fără prezența de scuame dar cu prezența de fisuri.

*c. Psoriazisul palmo-plantar* se prezintă de obicei ca plăci hiperkeratozice albe-sidefii realizând o keratodermie în insule sau difuză. O formă clinică particulară este pulpita keratozică.

*d. Psoriazisul unghiilor* este frecvent întâlnit asociat leziunilor cutanate dar poate să apară și izolat. Poate să se prezinte ca depresiuni punctate cupuliforme (unghie în degetar) sau să realizeze o onicoliză cu decolare distală și zona proximală de culoare arămie. Se pot găsi de asemenea șanțuri longitudinale, hiperkeratoză subunghială, îngroșări de colorație gălbuie, hemoragii filiforme sau paronichie.

*e. Psoriazisul mucoaselor* se manifestă doar prin afectarea glandului sub forma de plăci eritematoase, nescuamoase, bine delimitate.

*f. Psoriazisul feței* este rar întâlnit, putând lua aspectul unei dermatite seboreice (sebopsoriazis). Localizările la nivelul concăi și conductului auditiv extern sunt clasice.

*g.* În *psoriazisul universal* aproape toată suprafața cutanată este afectată cu păstrarea caracterelor clinice ale psoriazisului vulgar.

### **Forme grave de psoriazis**

*a. Psoriazisul eritrodermic* se caracterizează printr-o generalizare a erupției cu prinderea a mai mult de 90% din tegument, inclusiv a acelor zone care în mod normal sunt respectate (de exemplu fața).

Psoriazisul eritrodermic poate să apară d'emblee (de novo) sau să fie provocat de tratamentele inadecvate cu cignolin, gudroane, săruri de aur sau corticoterapie pe cale generală. Eritrodermia se poate complica cu suprainfecții, tulburări de termoreglare și hidroelectrolitice impunând internarea pacientului.

*b. Psoriazisul pustulos* poate să apară d'emblee (de novo) sau pe fondul unui psoriazis deja cunoscut în urma acțiunii declanșatoare a unor factori iritabili locali (terapie topică iritantă) sau generali (infecții acute respiratorii, stress psihic, sarcină, hipocalcemie).

-*Psoriazisul pustulos localizat palmo-plantar* se manifestă prin vezicule și pustule galbene care devin în evoluție brune, afectând îndeosebi femeile de vârstă medie. Localizările mai frecvente sunt eminența tenară, bolta plantară, bilateral și simetric. Pruritul este constant și sever. Evoluția este cronică cu pusee imprevizibile.

-*Psoriazisul pustulos generalizat (von Zumbusch)* debutează brutal cu alterarea stării generale, febră și placarde roșii-vii acoperite de pustule superficiale, albe, nefoliculare, care pot conflua formând „lacuri” întinse localizate în special pe trunchi. Pliurile sunt primele interesate. Mucoasele bucală și linguală sunt sediul unor leziuni pustuloase și erozive. În câteva zile survine o descuamație fină, scarlatiformă, dar noi pustule pot să apară. Evoluția este gravă punând în joc prognosticul vital. *Impetigo herpetiform* este o formă rară de psoriazis pustulos generalizat întâlnit la femeia gravidă.

Unicitatea celor două forme de psoriazis pustulos este histologică cu prezența pustulei spongiforme multiloculare și aseptice, diferențiindu-se astfel de pustula de origine infecțioasă.

*c. Psoriazisul artropatic* se întâlnește la 20% dintre pacienții cu psoriazis putând realiza diverse tablouri clinice:

- Forma oligoarticulară asimetrică poate afecta articulațiile interfalangiene distale, proximale, metacarpofalangiene, șoldurile sau genunchii;
- Forma simetrică este asemănătoare poliartritei reumatoide dar cu reacția Waaler-Rose negativă;
- Forma ce interesează predominant sau exclusiv articulațiile interfalangiene distale, prezentându-se de obicei ca oligoartrite și se asociază cu modificări unghiale;
- Forme mutilante cu interesarea mai multor articulații mici de la nivelul mâinilor, picioarelor, coloanei vertebrale;
- Reumatismul psoriazic axial cu afectarea vertebrală și sacro-iliacă apropiată de o spondilartrită anchilopoietică dar în care asocierea cu antigenul HLA B27 este mai puțin frecventă.

*d. Psoriazisul copilului.* Psoriazisul nou-născutului este adesea localizat la nivelul scutețelor („napkin psoriazis”). Psoriazisul copilului este adesea acut, în picătură, și poate urma unei infecții rino-faringiene streptococice. Afectarea feței este mai frecventă decât la adult.

*e. Psoriazisul și infecția cu HIV.* În cursul infecției cu HIV psoriazisul este mai grav și refractar la terapia convențională. Poate îmbrăca aspectul psoriazisului clasic, pustulos sau eritrodermic diferențiindu-se greu de dermatita seboreică profuză.

### Diagnosticul diferențial

*a. Pitiriazisul rozat Gibert* – aspect de plăci și medalioane ușor scuamoase, rotunde sau ovale cu centrul mai clar dând aparența de vindecare. Inițial apare o placă mai mare denumită „placa inițială Brocq”. Eruptia rămâne în general limitată pe trunchi și rădăcina membrelor. Tendința de vindecare spontană în 6-8 săptămâni stabilește diagnosticul.

*b. Dermatita seboreică* este de obicei localizată la față (pliurile nazogeniene), pielea păroasă a capului și regiunea medio-toracică. Prezența leziunilor de psoriazis la distanță ușurează diagnosticul. O reacție izomorfică în dermatita seboreică poate fi originea leziunilor de psoriazis.

*c. Dermatita atopică* are o topografie diferită (față și pliuri), fiind asociată cu rinita alergică, astmul bronșic și creșterea Ig E.

*d. În sifilisul secundar* sunt leziuni papuloase infiltrate de culoare arămie.

*e. În pemfigusul seboreic Senear-Usher* alături de macule eritematoase acoperite de scuame seboreice se pot evidenția și bule.

*f. Parapsoriazisul* se caracterizează printr-un polimorfism al erupției cu prezența și de papule acoperite de scuame aderente.

*g. Micozisul fungoid* la debut poate lua aspect psoriazisform.

În formele particulare:

*a.* Psoriazisul pliurilor trebuie diferențiat de *intertrigo* de origine bacteriană sau micotică.

*b.* Psoriazisul palmo-plantar trebuie deosebit de *keratodermiile palmo-plantare* de cauze diverse (genetice sau dobândite).

c. Psoriazisul unghiilor pune probleme de diagnostic diferențial cu *pelada*, *onicomicoza* și *lichenul plan*.

d. Eritrodermia psoriazică are ca și diagnostic diferențial *alte eritrodermii* (*toxidermii*, *limfoame*, *eczema*, *ihzioza lamelară*, *pitiriazis rubra pilar*).

e. *Psoriazisul pustulos palmo-plantar* are ca și diagnostic diferențial principal *pustuloza palmo-plantară*, iar psoriazisul pustulos generalizat pune problema *toxidermiilor pustuloase* (*pustuloza exantemică acută generalizată*).

f. Psoriazisul artropatic este dificil de diferențiat de *poliartrita reumatoidă* și de *spondilita anchilopoietică* în cazurile în care nu este asociat cu leziuni cutanate de psoriazis.

## **Evoluție și complicații**

Boala debutează de obicei la adolescent și adultul tânăr. În general psoriazisul cu debut precoce este familial fiind asociat cu antigene de histocompatibilitate și având o evoluție mai gravă decât psoriazisul cu debut mai tardiv.

Evoluția psoriazisului este cronică, făcându-se prin pusee întrerupte de remisii în timpul cărora leziunile sunt absente sau minime. Remisiunile sunt mai ales vara, razele ultraviolete având un efect benefic. Puseele, adesea imprevizibile, pot fi declanșate de factori psihologici, medicamente și/sau infecții ORL.

Traumatismele cutanate (zgârieturi, vaccinări, chirurgie) pot induce apariția leziunilor (fenomenul Köbner). Suprainfecțiile bacteriene sau cu *Candida albicans* (la nivelul pliurilor) pot induce sau agrava leziunile.

Sensibilizarea la topicele aplicate poate induce apariția pruritului și a eczematizării.

Psoriazisul, chiar în afara formelor grave (eritrodermică, pustuloasă și artropatică), poate afecta profund calitatea vieții putând să împiedice desfășurarea activităților cotidiene.

## **Tratament**

### **Principii generale**

- buna colaborare medic-pacient,
- trebuie să se înțeleagă de către pacient că tratamentele actuale nu pot vindeca definitiv psoriazisul, dar permit dispariția tranzitorie mai mult sau mai puțin completă a leziunilor,
- a se lua în considerare în alegerea terapiei nu numai gravitatea și întinderea leziunilor ci și prejudiciile funcționale, estetice, profesionale, relaționale, de afectare psihologică a pacientului și de dorința lui de vindecare,
- să se ia în considerare efectele secundare potențiale pe termen scurt și lung,
- necesitatea susținerii psihologice a pacientului,
- psoriazisul foarte limitat și/sau psihologic bine acceptat de pacient nu necesită tratament,
- nu trebuie uitat că tratamentele majore au efecte secundare importante și nu trebuie utilizate decât într-un număr redus de cazuri.

## Tratamentele locale

Tratamentele locale sunt cele mai utilizate cu ajutorul lor realizându-se albirea leziunilor în majoritatea cazurilor.

1. *Agenții keratolitici* sunt utilizați la începutul tratamentului pentru decaparea scuamelor. Cel mai des utilizat este acidul salicilic în concentrații de la 2 la 10% într-un excipient gras (vaselină). Este contraindicat la copil (risc de intoxicație salicilică) și nu trebuie depășită concentrația de 10% (20% doar în caz de utilizare limitată la palme și plante).

Tot în pomadă poate fi utilizată și ureea în concentrație de 5-10% în localizările palmo-plantare.

2. *Gudroanele* sunt utilizate pentru efectul lor reductor. Se pot utiliza trei tipuri de gudroane: de huiă, de roci bituminoase și vegetale. Cele mai des utilizate sunt gudroanele vegetale și anume acidul crisofanic (ditranol, cignolin) cu puternică acțiune antimitotică asupra stratului bazal prin blocarea sintezei de ADN. Tratamentul se începe cu concentrații mici în pomadă (0,1-0,2%) crescându-se progresiv. Se utilizează „minut terapia” cu menținerea cignolinului 15-20 de minute strict pe leziune. Cignolinul nu se aplică pe pliuri și mucoase. În urma tratamentului poate să apară o pigmentație reziduală.

Cignolinul poate fi asociat cu acidul salicilic, dermocorticoizi și ultraviolete (metoda Ingram).

3. *Dermocorticoizii* sunt utilizați mai ales în pomadă, cremele fiind rezervate pentru pliuri și loțiunile pentru pielea păroasă a capului. Datorită posibilității de apariție a efectelor secundare este de recomandat tratamentul cu durată limitată și controlarea cantității utilizate. Se recomandă:

- începerea tratamentului în afara feței cu dermocorticoizi de clasa I,
- o singură aplicație pe zi este suficientă,
- după albirea leziunilor aplicațiile se răresc sau se folosesc dermocorticoizi de clasa II,
- optimizarea eficienței lor prin utilizarea pansamentelor ocluzive,
- asocierea cu alte tratamente utilizate în psoriazis: acid salicilic, uree, cignolin, calcipotriol,
- inconvenientul acestei terapii este pericolul recăderii în momentul întreruperii tratamentului.

4. *Analogi ai vitaminei D<sub>3</sub>* sunt reprezentați de calcipotriol (Daivonex<sup>®</sup>) și tocalcitol (Apsor<sup>®</sup>).

Tratamentul constă în:

- două aplicații pe zi (calcipotriol) și o aplicație pe zi (toalcitol),
- asocierea posibilă cu dermocorticoizi,
- nu trebuie depășită doza de 100 g topic pe săptămână.

Analogii vitaminei D<sub>3</sub> au o acțiune asemănătoare corticoizilor dar mai lentă, nu mai prezintă efect secundar atrofiant dar produc iritație mai ales la nivelul feței și pliurilor.

5. *Tazarotenul* (Zorac<sup>®</sup>) este un retinoid topic utilizat în psoriazisul cu leziuni limitate (<10% din suprafața tegumentului). Poate produce iritație locală și este contraindicat în sarcină.

6. *Băile și emolientele* sunt utilizate pentru decaparea leziunilor și îndepărtarea pruritului.

### 7. *Fototerapia*

Sunt utilizate diferite metode de fototerapie:

a. *PUVA terapia* constă în asocierea unui psoralen fotosensibilizant 8-methoxy-psoralen (Meladinine<sup>®</sup>) sau 5-methoxy-psoralen (Psoralen<sup>®</sup>) și apoi iradierea cu UVA. Moleculele de psoralen sunt activate de ultraviolete, legându-se de ADN-ul nuclear și mitocondrii. În urma acestei legături diviziunea celulelor epidermice este încetinită. Este utilizată în psoriazisul cu afectare a peste 30% din suprafața tegumentului, fiindu-i necesare în medie 20 de ședințe (3 ședințe pe săptămână).

b. *Fototerapia UVB* cu bandă îngustă nu necesită administrarea de psoralen. Eficiența este comparatorie cu a PUVA terapiei. În medie sunt necesare 20 de ședințe (3 ședințe pe săptămână).

Precauții în utilizarea fototerapiei:

- contraindicată în caz de antecedente de cancer cutanat,
- trebuie să se țină seama de doza cumulată de ultraviolete,
- este necesar să se urmărească pe o perioadă prelungită tegumentele pacienților tratați,
- este contraindicată la femeia gravidă,
- este necesară protecția organelor genitale,
- efectuarea unui examen oftalmologic prealabil (contraindicație în caz de cataractă).

Efecte secundare:

- pe termen scurt apariția unui eritem cutanat mai mult sau mai puțin intens (supradozare, administrarea concomitentă de medicamente fotosensibilizante),
- pe termen lung ultravioletele produc îmbătrânirea prematură a pielii și favorizează apariția cancerelor cutanate (carcinoame, melanoame).

Rezultatele obținute sunt comparabile cu cele două metode: remiterea în 80% din cazuri după 20-30 de ședințe.

### **Tratamente generale**

a. *Retinoizii pe cale generală* (derivați de sinteză ai vitaminei A).

Retinoizii se administrează per os o dată pe zi în doză de 1 mg/kgc/zi pentru etetrinat (Tigason<sup>®</sup>) și de 25-30 mg/zi pentru acitretin. După albirea leziunilor se trece la tratamentul de întreținere cu 0,4 mg/kgc/zi etetrinat și de 10-20 mg/zi acitretin.

Efectele secundare sunt de obicei benigne și dependente de doză:

- clinic: cheilită, uscăciunea cutaneo-mucoasă, descuamație, căderea părului, prurit,
- biologic: hiperlipidemie, creșterea transaminazelor, făcând necesară urmărirea regulată a pacienților care se găsesc sub tratament.

Contraindicații ale retinoizilor aromatici:

- sarcina, perioada de alăptare, femeia în perioada de procreere care nu utilizează metode de contracepție eficientă, anomalii biologice hepatice și lipidice;



-risc teratogen făcând necesară efectuarea testului de sarcină înainte începerii tratamentului la toate femeile în perioada de activitate genitală și începerea contracepției înainte tratamentului, apoi pe toată durata tratamentului și 2 ani după oprirea sa.

*b. Metotrexatul* este utilizat în doză unică săptămânală de 12,5-25 mg fiind administrat în 3 prize egale la 8 sau 12 ore interval. După 4-6 săptămâni leziunile se șterg în marea lor majoritate. Administrarea poate fi făcută și intramuscular.

Este necesară o supraveghere biologică strictă:

- hematologică: risc de citopenie, de monocitoză;
- pulmonară: risc de fibroză;
- hepatică: transaminazele;
- în cazul unor tratamente îndelungate cu metotrexat se indică efectuarea biopsiei hepatice datorită riscului de apariție a fibrozei hepatice.

Datorită efectelor secundare metotrexatul trebuie rezervat numai adultului pentru formele severe și articulare, evolutive și rezistente la terapia clasică. Metotrexatul este contraindicat în caz de anomalii ale hemogramei, ale bilanțului hepatic, de insuficiență renală, existența unei infecții evolutive, antecedente neoplazice, etilism cronic.

*c. Ciclosporina* este utilizată în doză de 5 mg/kgc/zi administrată per os.

Efectele secundare sunt reprezentate de:

- nefrotoxicitate cu atât mai frecventă cu cât tratamentul este de mai lungă durată;
- hipertensiune arterială;
- rol favorizant în apariția limfoamelor și carcinoamelor.

În cursul tratamentului trebuie urmărite tensiunea arterială și creatinemia.

Ciclosporina este contraindicată în caz de hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență renală, antecedente neoplazice, infecție cronică.

La fel ca și metotrexatul, ciclosporina trebuie administrată doar în cazurile grave de psoriazis și pe perioade limitate.

#### *d. Medicația biologică*

Terapia biologică se bazează pe utilizarea unor modulatori ai răspunsului biologic care interferează cu activarea și funcționarea limfocitelor T responsabile de efectele inflamatorii din psoriazis. Acești modulatori sunt proteine rezultate prin tehnici de recombinare ADN, înalt selective, care pot fi: anticorpi monoclonali (infliximab, efalizumab, adalimumab), proteine de fuziune (alefacept, etanercept, onercept) și citokine sau factori umani de creștere recombinati.

Efalizumab (*Raptiva*<sup>®</sup>) este un anticorp monoclonal Ig G<sub>1</sub> recombinat și umanizat îndreptat împotriva subunității CD<sub>11a</sub> a LFA-1 împiedicând legarea LFA-1 la ICAM-1 și blocând astfel activarea și migrarea limfocitelor T în piele. Este indicat în formele moderate și severe de psoriazis care nu au răspuns la alte opțiuni terapeutice, în doză de 1 mg/kgc administrată subcutanat săptămânal. Efalizumab-ul este bine tolerat, efectele adverse posibile fiind cefaleea, greața, starea pseudogripală. În tratamentul artritei psoriazice sunt indicați adalimumabul (*Humira*<sup>®</sup>) și etanerceptul (*Enbrel*<sup>®</sup>).

## 13.2. Pityriazisul lichenoid

Pityriazisul lichenoid este o dermatoză eritemato-scuamoasă a cărei denumire este dată de asemănarea clinică cu psoriazisul în picătură.

Afecțiunea apare îndeosebi la copiii și tinerii de sex masculin.

În etiopatogenia pityriazisului lichenoid este incriminată o patologie inflamatorie de tipul reacției de hipersensibilitate față de diverse antigene, îndeosebi infecțioase: bacteriene sau virale. Concepția reacției de hipersensibilitate se bazează pe existența unui focar infecțios streptococic, îndeosebi ORL, și vindecarea erupției după un tratament antibiotic prelungit, în special cu macrolide, sau după exereza unui focar infecțios cronic amigdalian. Descrierea de cazuri familiale vin în sprijinul ipotezei infecțioase. Alte argumente vin în sprijinul ipotezei limfoproliferative bazându-se pe asemănarea cu papuloza limfomatoidă.

Se disting trei forme clinice principale ale pityriazisului lichenoid: cronică, acută (varioliformă) și supraacută ulcero-necrotică hipertermică.

*a) Forma cronică (pityriasis lichenoides chronica)* este cea mai frecventă, caracterizându-se prin mici papule neconfluente, asimptomatice, ce evoluează spre o leziune plată acoperită de o scuamo-crustă gri caracteristică, iar apoi într-o maculă hiper sau hipopigmentată putând persista sau să dispară treptat. Leziunile apar pe o perioadă îndelungată, dând un aspect polimorf evocator. Erupția este localizată îndeosebi pe trunchi și rădăcina membrelor, respectând regiunea palmo-plantară, fața și mucoasele.

*b) Forma acută varioliformă sau pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA)* este mai rară afectând acut și prezentând leziuni variceliforme destul de omogene, difuze sau localizate. Papulele sunt înconjurate de un halou eritematos, uneori purpuric, având centrul veziculo-purpuric, apoi necrotic acoperit de o crustă brun-neagră, aderentă, a cărei îndepărtare evidențiază un crater necrotic, ulcerat, evoluând spre o cicatrice varioliformă. Erupția la fel ca în forma cronică este localizată îndeosebi pe trunchi și rădăcina membrelor, dar sunt posibile localizări cefalice sau pe mucoase. Leziunile sunt însoțite de senzația de arsură sau prurit. Pot fi prezente manifestări sistemice precum subfebrilități, stări de slăbiciune, artralгии, cefalee. Evoluția se face în pusee care se succed la intervale diferite astfel încât aspectul erupției este polimorf. Evoluția spontană a bolii se întinde pe durata a câteva săptămâni sau luni existând posibilitatea trecerii în forma cronică.

*Forma hipertermică ulcero-necrotică* este foarte rară apărând mai ales la adult. Erupția poate să apară de novo sau să urmeze formei clinice cronice. Leziunile sunt ulcero-necrotice, numeroase și dureroase, acoperite de o crustă. Starea generală este alterată, cu febră 40-41°C, astenie, mialgii, artralгии, cefalee, confuzie. Evoluția se face în pusee putând să dureze câteva luni, terminându-se fie prin vindecarea bolii, fie prin trecerea în forma cronică sau decesul pacientului.

Histopatologic în pityriazisul lichenoid aspectul este similar în forma acută și cronică diferind doar prin intensitatea leziunilor tisulare. Epidermul prezintă insule de parakeratoză, alterări ale stratului bazal, necroză keratinocitară și exocitoză de limfocite, macrofage și eritrocite. În derm există un infiltrat limfo-histiocitar localizat îndeosebi perivascular.

Tratamentul propus de autori este diferit, existând și posibilitatea evoluției spontane spre vindecare a afecțiunii. Antibioterapia a fost propusă pe baza ipotezei fiziopatologice

„post infecțioase” a bolii. Se utilizează tetraciclină, eritromicină, spiramicină pe o perioadă prelungită. De asemenea este importantă căutarea și eradicarea unui focar infecțios, îndeosebi din sfera ORL. Fototerapia (PUVA și UVB cu bandă îngustă și helioterapie) sunt utilizate mai ales în formele de intensitate medie și evoluție prelungită.

În formele acute se utilizează corticoterapia generală în doză de atac ce poate ajunge la 1 mg/kg/zi cu descreștere progresivă. Dapsona (Disulonul) în doză de 100-150 mg/zi este utilizată atât în formele acute, cât și în cele cronice. Se menționează de asemenea utilizarea metotrexatului și pentoxifilinei.

### **13.3. Pitiriazisul rozat Gibert**

Pitiriazisul rozat Gibert este o dermatoză inflamatorie benignă, acută, frecvent întâlnită, cu evoluție spontan rezolutivă. Asocierea ocazională cu simptome prodromale și creșterea incidenței afecțiunii în timpul iernii și primăverii sugerează rolul unui agent infecțios în patogenia afecțiunii. Au fost incriminați streptococi, spirochete, fungi și virusuri precum herpes simplex tip 7.

Incidența pitiriazisului rozat Gibert este de 6,8 la 1000 de pacienți cu afecțiuni dermatologice. Afectează îndeosebi vârstele între 10 și 35 ani.

#### **Clinic**

Debutează printr-o placă unică numită „placa inițială Brocq” sau „placa vestitoare”, eritemato-scuamoasă, ovalară, bine delimitată, localizată de obicei pe torace. După 4-15 zile de la apariția plăcii inițiale se produce puseul eruptiv care constă în apariția de noi leziuni sub formă de pete eritematoase acoperite de scuame fine, cu dimensiuni de până la 1 cm, mai mici decât placa inițială, dar și din plăci sau medalioane cu diametrul de 1-3 cm, localizate pe trunchi, baza gâtului și rădăcina membrelor. Afecțiunea este de obicei asimptomatică, pruritul apărând mai ales la pacienții care au urmat tratamente intempestive. Există și forme atipice: papuloase, purpurice, urticariene, etc.

#### **Histologie**

Aspectul histopatologic este de eczemă cu prezența parakeratozei, spongiozei și a unor mici vezicule, iar în derm prezența unui infiltrat mononuclear localizat perivascular.

#### **Evoluție**

Pitiriazisul rozat Gibert are o evoluție spontan rezolutivă în decurs de 4-8 săptămâni. De obicei nu recidivează.

#### **Tratament**

Pitiriazisul rozat Gibert fiind o afecțiune ușor iritabilă, tratamentul trebuie efectuat cu prudență. În general în această afecțiune tratamentul nu este necesar. Totuși în formele cu prurit intens sau eczemalizare se utilizează topice cortizonice.

## 14. DERMATOZE PAPULOASE

### 14.1. Lichenul plan

Lichenul plan este o afecțiune cutaneo-mucoasă cu evoluție cronică, recidivantă, cu răspândire în întreaga lume, fără predispoziție rasială (dar totuși mai frecventă la populația romă). Incidența în populația generală este mai mică de 1%. Apare îndeosebi la adulții de vârstă medie, mai ales la femei.

Etiopatogenia lichenului plan este discutabilă fiind incriminați:

*a. Factori genetici* – există o predispoziție genetică în lichenul plan fiind cunoscută prevalența mai mare (80%) a formelor cu leziuni generalizate la persoanele purtătoare ale HLA A3, HLA A4 și HLA DR1.

*b. Factori imunologici* - există date contradictorii cu privire la creșterea sau scăderea Ig G sau Ig M în lichenul plan. Este incriminată implicarea limfocitelor T dermale cu rol în inițierea și stimularea mecanismelor patogenice din lichenul plan, cu participarea keratinocitului activat indusă de multipli agenți fizico-chimici (iradierea cu UV), biologici (endotoxine), factori iritanți, alergici, mediatori ai inflamației.

Keratinocitul activat are proprietăți diferite față de cel în repaus: produce citokine și câștigă funcții noi, prin exprimarea antigenelor ICAM-1 și HLA DR care au ca efect stimularea migrării și reglarea celulelor inflamatorii, angieneză, cicatrizare cu reepitelizare, sinteza de proteine din matricea extracelulară. În procesul inflamator interacțiunea keratinocit–limfocit este cea mai importantă. ICAM-1 (90 kD) este primul ligand cunoscut al antigenului limfocitar LFA-1. Apariția lui pe keratinocit în urma acțiunii IFN $\gamma$  sau a altui stimulant este un fenomen rapid care depinde de starea de diferențiere a celulei (celulele bazale cele mai puțin diferențiate sunt mai sensibile). Keratinocitul activat exercită o acțiune de atracție în special asupra limfocitelor T CD4, CD8 și a monocitelor cu care interacționează. Permite aderarea limfocitelor citotoxice la keratinocite conducând apoi la distrugerea acestora.

Rolul HLA DR asupra keratinocitului nu este clarificat. Asupra celulelor prezentând antigenul clasic molecula HLA DR permite prezentarea antigenului limfocitului T prin interacțiunea cu receptorul T, urmată de activarea celulară. Keratinocitul HLA DR pozitiv nu pare capabil să activeze limfocitul T, dar ar putea fi responsabile de o prezentare particulară conducând la o stare de toleranță. Prezența keratinocitului activat în pielea patologică este martorul producerii IFN  $\gamma$  de către celulele T ale infiltratului inflamator.

Keratinocitul activat este implicat și în psoriazis, în reacția grefă contra gazdă, limfoamele cutanate, mycosis fungoides, lupusul eritematos.

*c. Stresul* poate duce la apariția dar mai ales la recidiva lichenului plan.

*d. Factorii infecțioși* – bacteriile, virusurile sau candida pot avea rol în exacerbarea leziunilor bucale de lichen.

*e. Fumatul,*

*f. Alcoolul.*

## Manifestări clinice

La nivel tegumentului în lichenul plan pot fi întâlnite papule rotunde sau ovalare, emisferice sau aplatizate, eritematoase de nuanță violacee, cu suprafața strălucitoare, cu dimensiuni de la o gămălie de ac până la 1 cm, izolate sau grupate în plăci, desenând linii, cercuri sau fiind diseminate pe suprafețe întinse. Papulele pot fi acoperite de o scumă subțire, transparentă, descriindu-se pe suprafața lor linii și puncte albe, dispuse în rețea, formând „*striile lui Wickham*”. Leziunile sunt pruriginoase. Și în lichenul plan apare fenomenul *Köbner* care constă în apariția de leziuni izomorfe pe cicatrice de escoriații sau traumatisme. În evoluție papulele se aplatizează și sunt înlocuite de pete pigmentate (pigmentație cu atât mai accentuată cu cât persoanele au pielea mai hiperpigmentată). Pe măsură ce unele leziuni involuează altele pot apărea.

Leziunile se pot localiza pe orice regiune tegumentară dar de elecție sunt încheietura mâinii, regiunea lombosacrată, tibia și gleznela, în ultimele două localizări leziunile putând lua un aspect hipertrofic.

Palmo-plantar pot apărea papule keratozice gălbui, izolate, ferme sau cu aspect de keratodermie punctată sau difuză.

Uneori leziunile pot lua aspect eritematos, pigmentat, bulos, eroziv-ulcerativ, atrofic, hiperkeratozic-verucos.

În localizările leziunilor de lichen plan la nivelul mucoaselor cel mai frecvent este afectată mucoasa bucală, îndeosebi la femei, asociate leziunilor cutanate sau izolate. Debutul este insidios, dar uneori și brutal, sub forma de leziuni leucokeratozice dispuse în rețea, ca linii punctate, inelar, în plăci sau cu aspect dendritic de „frunză de ferigă”, localizate simetric pe mucoasa jugală în dreptul ultimilor molari, în repliurile vestibulare gingivo-jugale, fața dorsală și marginile limbii, buze, cu apariție în pusee succesive. Simptomatologia este absentă sau discretă sub forma unui disconfort, usturime, durere, accentuate de unele alimente sau băuturi.

Pot fi afectate și mucoasele genitală, anală, laringiană, esofagiană, timpanică sau conjunctivală.

1% până la 16% dintre pacienții cu lichen plan prezintă modificări unghiale cu lamele unghiale subțiate sau îngroșate (pahionichie), cu creste și depresiuni, fisurate (onicoschizie) sau cu topirea unghiei (onicomadeză). Părul este mai rar afectat, în forma de lichen folicular formându-se zone de alopecie cicatricială ireversibilă (pseudopelada Brocq) prin distrugerea foliculilor piloși de către infiltratul inflamator.

## Forme clinice particulare ale lichenului plan

*a. Lichenul hipertrofic* prezintă papule mari, hipertrofice, hiperkeratozice, verucoase, pruriginoase, la nivelul membrelor inferioare pe gambe și în jurul gleznelor.

*b. În lichenul folicular* papulele au un aspect folicular ce vor lăsa zone de alopecie ireversibilă la nivelul scalpului și alopecie reversibilă axilară și pubiană (sindrom Graham-Little-Lasseur).

După aspectul leziunilor lichenul poate fi: *eritematos, pigmentat, atrofic, veziculo-bulos* (uneori poate fi întâlnit paraneoplazic).

După dispoziția leziunilor au fost descrise *lichenul liniar* cu leziuni dispuse liniar sau zoniform de-a lungul unui membru, și *lichenul inelar* cu papule dispuse inelar mai ales pe scrot și teaca penisului.

### **Examenul histopatologic**

Examenul histopatologic în lichenul plan evidențiază un strat cornos moderat îngroșat, cu hiperparakeratoză, cu acantoză neregulată, discontinuă și hipergranuloză focală. Papilele dermice sunt lărgite „în cupolă” iar crestele interpapilare neregulate, alungite și ascuțite cu aspect de „dinți de fierăstrău”. Infiltratul exclusiv limfocitar este dispus în bandă în dermul papilar, dar poate pătrunde și în epiderm, cu distrugerea stratului bazal (*Civatte bodies* – keratinocite degenerate la joncțiunea dermo-epidermică).

### **Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial al leziunilor cutanate din lichenul plan trebuie făcut cu erupțiile lichenoide postmedicamentoase (inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, beta-blocantele, sărurile de aur, antimalaricele de sinteză, tiazidele, mepacrina, PAS, streptomina, izoniazida, metil-DOPA, revelatorii fotografici - parafenildiamina), cu psoriazisul, granulomul inelar, lichenul simplex cronic (neurodermita), sifilidele lichenoide, verucile plane, lichenul nitidus, pitiriazisul rozat gibert. Lupusul eritematos cronic cu stare alopecică și cheilită este dificil de diferențiat clinic, iar uneori chiar și histopatologic de lichenul plan.

Pentru leziunile bucale diagnosticul diferențial se face cu keratozele reacționale posttraumatice, din galvanism sau tabagism, cu candidoza cronică leucoplaziformă, lupusul eritematos cronic, stomatita lichenoidă medicamentoasă.

Uneori lichenul plan se asociază cu alte afecțiuni: hepatite cronice cu virus B sau C (mai frecvent în lichenul eroziv bucal), afecțiuni maligne, boli autoimune (lupus eritematos – sindrom over-lap lupus eritematos-lichen plan, sindrom Sjogren, sclerodermia, dermatomiozita, tiroidita Hashimoto, pelada, vitiligo, timom, ciroza biliară primitivă, colita ulcerativă), diabet zaharat, HTA.

### **Prognostic**

Lichenul plan este o afecțiune benignă, cronică, recidivantă, cu involuție spontană sau cu evoluție trenantă timp de 6-9 luni în lipsa tratamentului. Ocazional vindecarea este spontană în câteva săptămâni.

Sub tratament pruritul dispare primul ca semn al eficienței tratamentului. Papulele se aplatizează lăsând pete hiperpigmentate reziduale.

Căderea părului este definitivă lăsând o stare pseudopeladică.

Lichenul plan este considerat o precanceroză datorită riscului de transformare în carcinom spinocelular a leziunilor cutanate, dar mai ales a celor mucoase, lucru discutabil după unii autori.

Recidivele în lichenul plan sunt mult mai rare decât în psoriazis. Aproximativ 2/3 din cazuri se vindecă spontan în 8-12 luni. După vindecare boala poate recidiva la 12-20% din cazuri. Formele verucoase și cele cu localizare bucală involuează mai lent (17 luni până la 4-8 ani) fiind mult mai rezistente la tratament.

### **Tratamentul lichenului plan**

Lichenul plan prezintă o involuție spontană dar tratamentul grăbește vindecarea și previne recidivele sau complicațiile.

Ca tratament profilactic trebuie evitate traumatismele mucoaselor prin colți dentari, proteze dentare, bruxism și se interzice consumul de alcool și fumatul.

### **Tratamentul sistemic**

Tratamentul sistemic constă în corticoterapie în doze moderate (prednison 15-30 mg/zi ca doză de atac și consolidare timp de 6 săptămâni, urmată de scăderea lentă a dozelor timp de încă 6 săptămâni).

Griseofulvina poate fi utilizată pentru acțiunea sa cortizon like în doză de 500 mg/zi timp de 3-6 luni.

Retinoizi aromatici sunt de preferat îndeosebi în tratamentul leziunilor leucokeratozice bucale, atât în administrarea sistemică cât și în cea topică (etetrinat doză de atac de 1 mg/kgc/zi, acitetrin 25 mg/zi).

Ciclosporina induce o remisiune rapidă în formele extinse și rezistente la tratament.

Antihistaminicele sunt utile pentru ameliorarea pruritului.

PUVA terapia este indicată în formele generalizate de lichen plan sau rezistente la terapia topică.

### **Tratamentul local**

Dacă leziunile sunt limitate se poate încerca doar tratament local cu dermocorticoizi potenți. În cazul leziunilor hipertrofice se aplică pansamente ocluzive sau infiltrații intralezionale cu corticoizi sau crioterapie.

În afectările mucoase corticoterapia sistemică trebuie să fie de mai lungă durată și în doză mai mare, asociată cu topice cu corticoizi (orabase) sau injecții intralezionale cu corticoizi, îndeosebi în formele erozive. Retinoizii aromatici sunt utilizați în leziunile mucoase neerodate.

Cremele sau mixturile calmante pot fi utilizate pentru ameliorarea pruritului.

## **14.2. Prurigo**

Prurigo este o afecțiune pruriginoasă caracterizată prin erupții papulo-veziculoase având etiologie multiplă. După evoluție prurigo poate fi acut sau cronic.

### **Prurigo acut**

La copil prurigo acut, cunoscut și sub numele de *prurigo strophulus*, apare între 6 luni și 6 ani, după această vârstă dispărând spontan în majoritatea cazurilor.

Papulo-vezicula este foarte pruriginoasă fiind înconjurată de o mică placă urticată. Vezicula are dimensiuni ce diferă de la aceea abia perceptibilă până la o bulă. Pe măsură ce unele elemente se rup altele reapar, erupția luând un aspect polimorf. Localizarea este pe trunchi și membre, dar frecvent și palmo-plantar.

Etiologia prurigoului acut la copil incriminează o serie de factori: alimente (ouă, carne, lapte), dispepsii acute, parazitoze intestinale, erupții dentare, înțepături de insecte, pneumoalergene.

La adult prurigo acut se manifestă printr-o erupție papulo-veziculoasă pruriginoasă, leziunea având baza infiltrată și în vârf o mică veziculă plină cu lichid serocitrin. În urma scărpinatului ia naștere o crustă. Evoluția se face de obicei într-un singur puseu.

Etiologia este în general alergică: alimentară, infecțioasă sau medicamentoasă.

Tratamentul constă în suprimarea factorilor cauzali și administrarea de antihistaminice. Local se fac aplicații cu dermocorticoizi sau antipruriginoase.

## **Prurigo cronic**

### ***a) Prurigo cronic al copilului***

**Prurigo Besnier** debutează în prima copilărie ca o erupție papulo-veziculoasă localizată la nivelul pliurilor și cu evoluție spre lichenificare. Cu timpul se formează placarde de lichenificare pe zone electiv: pliul popliteu, pliul cotului, articulația cotului, degete, organele genitale. Este considerat ca o formă cronică a dermatitei atopice.

Erupția se atenuează spontan la pubertate sau la vârsta adultă, dar bolnavul este supus la repetate pusee de eczemă.

**Prurigo Hebra** debutează prin prurit violent urmat de apariția de papule infiltrate, localizate pe fețele de extensie ale genunchilor sau antebrățelor și mai rar pe trunchi. Pielea este îngroșată iar firele de păr sunt în mare parte căzute. Boala are evoluție cronică cu pusee în timpul iernii. Adenopatiile regionale însoțesc erupția. Cu timpul prurigo se atenuează și dispare.

Etiologia este neclară cu agravare datorită denutriției și igienei defectuoase.

### ***b) Prurigo cronic al adultului***

Apare la persoanele între 40 și 60 de ani. Papulo-veziculele sunt localizate mai ales pe părțile de extensie ale membrilor, torace și fese. Evoluția se întinde pe ani și conduce la lichenificarea pielii.

Tratamentul constă în antihistaminice și PUVA-terapie.



## 15. SINDROMUL SEBOREIC, ACNEEA ȘI ROZACEEA

### 15.1. Dermatita seboreică

Dermatita seboreică este o dermatoză cronică destul de frecventă. Sebumul se pare că nu joacă decât un rol secundar favorizând proliferarea *Malasseziei furfur* (*Pityrosporum ovale*) o levură lipofilă a pielii.

Dermatita seboreică apare în zonele seboreice, dar nu s-au găsit diferențe cantitative sau calitative ale lipidelor la pacienți față de martori. Rolul *Malasseziei furfur* a fost suspectat datorită localizării preferențiale a dermatiei seboreice pe zonele cutanate unde ciuperca este bine reprezentată. Eficiența tratamentelor antifungice constituie de asemenea un argument în acest sens. Mecanismul de acțiune al *Malasseziei furfur* este necunoscut, posibil alergic fără a se cunoaște determinanții alergici responsabili. Se presupune că antifungicele ar interveni nu numai prin acțiunea antimicotică dar și prin efecte imunologice. Nu există o relație direct proporțională între gravitatea bolii și densitatea florei levurice la imunocompetenți.

Se discută legătura dintre dermatita seboreică și psoriazis. La adult și sugar cele două dermatoze se aseamănă și uneori par să se succedă.

Alți factori care pot favoriza dermatita seboreică sunt:

- igiena neadaptată pielii prea fragile și iritabile;
- condițiile climaterice (iarna, umiditatea);
- condițiile nutriționale (alcoolismul cronic);
- stressul și drogurile psihotrope la pacienții cu boala Parkinson și sindrom extrapiramidal iatrogen;
- tulburările endocrine cu secreție crescută de androgeni sau progesteron;
- la pacienții tratați pentru carcinom al căilor aeriene superioare;
- deficite imunitare în special pacienții infectați cu HIV: la 40% din pacienții seropozitivi și până la 80% din cei cu SIDA. La aceștia rolul *Malasseziei furfur* este mult mai clar demonstrat.

Diagnosticul dermatitei seboreice este clinic fără a fi nevoie de biopsie sau de alte examinări biologice.

Se descriu mai multe forme clinice ale dermatitei seboreice:

**Dermatita seboreică a adultului** afectează îndeosebi adulții de sex masculin. Este agravată de stress și se ameliorează pe timpul verii.

a. La nivelul feței, localizarea cea mai frecventă, apare ca plăci eritematoase acoperite de scuame groase, grăsoase, aderente, localizate în zonele unde predomină seboreea: șanțul nazo-labial, sprâncenele, zona intersprâncenoasă, liziera anterioară a pielii păroase a capului. În formele extinse poate cuprinde întreaga regiune peribucală și marginile ciliare ale pleoapelor (blefarita seboreică).

b. Afectarea pielii păroase a capului poate fi și izolată fără afectare facială. În formele puțin severe, cele mai frecvente, pielea capului este acoperită de mici scuame neaderente,

realizând pitiriazis capitis (mătreața). În general leziunile sunt asimptomatice, uneori pacientul acuzând prurit sau arsuri.

În formele severe se formează plăci eritematoase slab delimitate acoperite de scuame grăsoase, ce aderă la firele de păr. Leziunile sunt situate în special pe partea anterioară a pielii capului coborând sub lizieră și formând un cordon eritemato-scuamos denumit „coroana seboreică”. Leziunile se pot întinde și în pliul retroauricular deseori apărând o fisură pe fundul pliului. În formele severe se formează depozite albicioase, groase, dând aspectul de cască (falsa tinea amiantacee).

Evoluția este cronică și netratată poate determina alopecie seboreică.

c. Afectarea toracelui se prezintă sub formă de plăci eritematoase inelare sau circinate cu margini scuamoase, localizate presternal și mai rar interscapulo-vertebral – „eczematidele figurate mediotoracice”.

d. Alte afectări posibile sunt regiunile piloase și regiunea genitală.

**Dermatita seboreică a nou născutului și sugarului** se manifestă după două săptămâni de la naștere până în luna a 3-a în cadrul crizei seboreice a nou-născutului. În formele tipice aspectul este cel de cruste gălbui (cruste de lapte) care acoperă pielea capului, uneori în totalitate, putând să se întindă pe frunte, sprâncene, obraji sau gât. În formele extinse poate surveni eritrodermia (Leiner-Moussous). Evoluția este cel mai adesea spontan favorabilă.

### **Diagnostic diferențial**

- Psoriazisul regiunilor seboreice („sebopsoriazis”). Dermatita seboreică și psoriazisul pielii păroase a capului și feței sunt aproape imposibil de diferențiat clinic. Localizările extrafaciale și antecedentele permit separarea celor două entități.

- Dermatita atopică. La nou născut o eritrodermie Leiner-Moussous poate reprezenta debutul unei dermatite atopice sau a unui psoriazis. La adult diagnosticul este uneori dificil când dermatita atopica rămâne localizată doar la cap și gât. Dermatita atopică depășește localizările tipice ale regiunii seboreice.

### **Tratament**

Pacientului cu dermatită seboreică trebuie să i se explice:

- este vorba despre o afecțiune cronică, scopul tratamentului fiind obținerea unei remisiuni clinice și nu o vindecare definitivă;
- sunt necesare tratamente pe perioade lungi;
- pot surveni efecte secundare în urma unor tratamente excesive.

Dermocorticoizii prezintă o eficacitate rapidă dar cu efecte secundare importante: foliculite, cuperoză atrofică, dermatita periorală, recidive la întreruperea tratamentului. Vor fi utilizați dermocorticoizii cu activitate medie și numai pentru 4-5 zile ca tratament de atac. În caz de recidive tratamentul cu dermocorticoizi poate fi reluat, dar trebuie limitat la 3-4 luni. La nivelul pielii păroase a capului se prescriu loțiunile utilizarea lor fiind mai puțin limitată.

Antifungicele, imidazolul dar mai ales ketodermul, au pe lângă acțiunea antifungică și una antiinflamatorie. Antifungicele topice sunt folosite în tratamentul de întreținere fiind

de dorit să fie utilizate sistematic de 2-3 ori pe săptămână preventiv cu rol în evitarea recidivelor. Peroxidul de benzoil este folosit pentru acțiunea sa pe *Pityrosporum ovale* în concentrație de 2,5%. Toleranța este bună pentru imidazol și variabilă pentru peroxidul de benzoil.

Numai în formele profuze sau rezistente se face apel la tabletele cu ketoconazol 1 tabletă/zi timp de 1 lună. În dermatita seboreică din SIDA antifungicele locale sunt decepționante și numai corticoterapia locală este eficace.

## 15.2. Acneea

Acneea este o afecțiune cutanată multifactorială în apariția căreia intervine un complex de factori generali și locali. Acneea este privită ca o disfuncție a foliculului pilo-sebaceu la care se adaugă un proces inflamator cu exacerbări periodice.

Acneea este cel mai ades primitivă, cu debutul de obicei la pubertate. Prevalența acneei este de aproximativ 100% în cursul adolescenței dar gravitatea diferă de la un individ la altul.

### Fiziopatologia acneei

În geneza leziunilor elementare de acnee intervin în principal trei factori: seboreea, keratinizarea infundibulului pilar răspunzătoare de retenția sebacee, acțiunea florei microbiene și alți mediatori ai inflamației foliculare.

*a. Seboreea.* Hipersecreția sebacee reprezintă condiția necesară dar nu și suficientă în apariția acneei, aceasta fiind androgenodependentă. Sinteza androgenilor are loc la nivelul testiculelor și corticosuprarenalei la bărbat și ovarelor și corticosuprarenalei la femei cu producerea de testosteron,  $\Delta$ -androstendion și dehidroepiandrosteron.

Androgenii circulanți sunt prezenți în acnee de obicei la nivele normale, acneea rezultând datorită unei sensibilități particulare a glandei sebacee la androgeni, în parte cauzată de o hiperactivitate locală a  $5\alpha$ -reductazei. Frațiunea liberă a testosteronului este transformată de către  $5\alpha$ -reductaza în dihidrotestosteron, metabolitul mai activ al testosteronului. Acesta se leagă de un receptor citosolic care îl conduce la nucleul celulei sebacee unde intervine în procesele de stimulare a mitozelor și hiperplazia celulelor sebacee. Sulfatul de dehidroepiandrosteron este responsabil de acneea prepubertară.

O serie de factori pot limita seboreea:

- proteina de transport a testosteronului (SHBG), numai frațiunea liberă a testosteronului (1-2%) fiind metabolizată în dihidrotestosteron;
- progesteronul care intră în competiție cu testosteronul pentru situsurile  $5\alpha$ -reductazei;
- substanțe antiandrogenice care pot influența nivelul de transport intracelular al dihidrotestosteronului blocând transferul acestuia pe receptorii celulari.

*b. Keratinizarea infundibulului pilar* va conduce la blocarea și obstruarea porilor. Formarea comedonului are ca și cauză procesul de keratinizare a porțiunii profunde a infundibulului foliculului pilo-sebaceu. Hiperkeratoza va conduce la obstrucția foliculului

cu reținerea de sebum în amonte. Keratinizarea anormală a foliculului pilo-sebaceu determină formarea de acizi grași liberi cu mare potențial comedogen.

*c. Acțiunea florei microbiene și a mediatorilor inflamatori.* Flora anaerobă a foliculilor sebacei (*Propionibacterium acnes*) este responsabilă de inducerea procesului inflamator prin diverse mecanisme: hidroliza trigliceridelor în acizi grași liberi comedogeni, inducerea de anticorpi, activarea complementului și chimiotactismului polinuclearelor neutrofile. Alte microorganisme implicate sunt: *Staphylococcus epidermidis*, *Pityrosporum ovalae*.

## Diagnostic

Acneea este o afecțiune polimorfă al cărei diagnostic este clinic. Fața este interesată în 99% din cazuri cu afectarea frunții, nasului, regiunii mentoniere și obrazilor și mai puțin toracele posterior (aria interscapulo-vertebrală 60%) și toracele anterior (aria presternală 15%). Leziunile din acnee nu coboară sub centură și nu ating membrele inferioare. La bărbații tineri afectează predominant fața și apoi spatele.

Leziunile elementare din acnee sunt reprezentate de:

*a. Microchistele* sunt mici proeminente albicioase cu dimensiuni de 2-3 mm, putând trece deseori neobservate. Ele corespund acumulării de sebum și keratină amestecate cu colonii bacteriene într-un folicul dilatat prin obstrucția canalului excretor. Aceste microchiste reprezintă veritabile „bombe cu explozie întârziată”: ele pot să se deschidă și să evolueze ca și comedoane sau să ducă la ruperea peretelui și pătrunderea conținutului lor în dermul adiacent provocând o inflamație mai mult sau mai puțin gravă care va conduce la constituirea papulelor, pustulelor și în cazuri mai grave a nodulilor și chistelor.

*b. Comedoanele* sunt „punctele negre” sau mici dopuri cornoase de 1-3 mm în dimensiune, situate în orificiile foliculilor pilosebacei. Sunt constituite din mici filamente groase, compacte, de colorație galbenă cu extremitatea neagră. Ele pot fi eliminate spontan nefiind decât rareori sediul fenomenelor inflamatorii.

*c. Papulele* sunt leziuni inflamatorii cu diametrul sub 5 mm, de obicei apărute dintr-un microchist. Clinic se prezintă ca proeminente roșii, ferme, uneori dureroase, putând evolua spre resorbție sau formarea de pustule.

*d. Pustulele* se prezintă de obicei ca și papulo-pustule prezentând la vârf un conținut purulent galben.

*e. Nodulii* sunt leziuni inflamatorii profunde având o evoluție spre abcedare și formarea de cicatrice. Un nodul din acnee, prin convenție, are un diametru peste 5 mm.

*f. Cicatricile* – nodulii în evoluție vor lăsa cicatrici vizibile și persistente.

## Forme clinice

*a. Acneea retențională* asociază seboreea cu numeroase comedoane și microchiste. Comedoanele pot apărea la fete la vârsta de 7-8 ani și ceva mai târziu la băieți completându-se în timpul anilor următori cu papule și pustule. Dispare de obicei după pubertate. Gravitatea potențială a acestei forme de acnee este subestimată.

*b. Acneea papulo-pustuloasă* reprezintă forma cea mai frecventă de acnee. Papulele și pustulele sunt leziunile elementare dominante existând însă și comedoane și microchiste.

*c. Acneea nodulară* sau *acneea conglobata* este mai frecventă la bărbatul adult, cu localizare mai ales pe trunchi și având o evoluție cicatricială. Sunt prezente toate leziunile elementare de acnee cu prezența de microchiste, noduli inflamatori, abcese și fistule. Evoluția este cronică cu formarea de cicatrici, uneori cheloizi, și comedoane cu orificii multiple.

*d. Acneea fulminantă* (acneea nodulară acută, febrilă și ulcerosă) este excepțională, având un debut brutal și fiind însoțită de afectarea stării generale cu febră 39-40°C, artralgie și hiperleucocitoză. Leziunile inflamatorii și supurative sunt foarte numeroase putând evolua spre ulceratii necrotice și hemoragice.

*e. Acneea polimorfă* este mai frecventă la tineri fiind cunoscută sub numele de acnee polimorfă juvenilă. Leziunile sunt reprezentate de comedoane, microchiste, papule și mai rar papulo-pustule. Evoluția se desfășoară în pusee care se răresc spre vârsta de 18-20 de ani.

### Forme etiologice particulare

*a. Acneea neonatală* afectează îndeosebi băieții, apărând în jurul vârstei de 3 luni și putând persista până la 5 ani. Este cauzată de androgenii de origine maternă. Acești pacienți pot dezvolta o acnee severă la adolescență.

*b. Acneea prepubertară* este de obicei retențională putând precede pubertatea genitală cu câțiva ani.

*c. Acneea adultului* apare la bărbat pe față și spate, fiind alcătuită din noduli dermici supurativi lăsând în evoluție cicatrici inestetice. La femeia adultă apare o acnee microchistică sau nodulară cu localizare de elecție în zona mentonieră având o evoluție cronică și rezistentă la tratament.

*d. Acneea medicamentoasă* este monomorfă, papulo-pustuloasă, puțin comedoniană, cu evoluție rapidă. Medicamentele pot agrava de asemenea o acnee preexistentă. Medicamentele implicate sunt androgeni, progestative de sinteză, contraceptive estro-progestative, corticoizi, antiepileptice, tuberculostatice, vitamina B<sub>12</sub>, halogeni, sărurile de litiu, medicamente imunosupresoare (azatioprina, ciclosporina), inhibitori ai epidermal growth factor.

*e. Acneea exogenă* apare după contactul prelungit cu uleiuri minerale, gudroane, clor, DDT, fiind localizată pe coapse și brațe la șoferi, mecanici, frezori. Acneea la cosmetice, rară actualmente, apare datorită uleiurilor vegetale concentrate sau parafinei semifluide.

*f. Acneea care evidențiază o endocrinopatie* trebuie suspectată în cazul:

- unei acnei feminine grave și rezistentă la tratament,
- unei acneiacompaniate de semne de hiperandrogenism (hirsutism, alopecie, tulburări de menstruație).

În aceste cazuri se pot efectua explorări hormonale: dozarea testosteronului, a 17 OH-progesteron, a sulfatului de dehidroepiandrosteron și a  $\Delta$ 4-androstendion. Cauza cea mai frecventă este boala ovarelor polichistice.

*g. Acneea escoriată* este întâlnită aproape exclusiv la femei. Majoritatea leziunilor sunt provocate de manipularea agresivă a leziunilor minime de acnee. Această formă este o mărturie a dificultăților psihologice, cel mai adesea benigne.

*h. Acneea necrotică* (acneea cu cicatrici deprimare Brocq) apare ca o reacție de sensibilizare a foliculului pilosebaceu față de *Staphylococcus aureus*. Sediul este pe frunte, tâmples, cu posibilitatea de extindere pe ceafă și pielea păroasă a capului. Leziunile sunt reprezentate de papule mici în centrul cărora apar vezicule, pustule ce se usucă și lasă după ele cruste brune aderente care acoperă mici ulcerări. În final se formează cicatrici inestetice.

*i. Acneea cheloidiană* apare la nivelul cefei la limita cu pielea păroasă. Se manifestă ca o foliculită cu evoluție lentă cu formarea de noduli fibroși, scleroși și placarde cicatriciale.

**Diagnosticul diferențial** se face cu:

- foliculita cu Gram negativi și rarele foliculite cu *Candida*;
- foliculita cu *Pityrosporum ovale* localizată la nivelul spatelui cu răspuns la ketoconazol;
- pseudofoliculita bărbii;
- rozaceea;
- dermatita periorală;
- verucile plane;
- adenoamele sebacee;
- sarcoidoza.

## **Tratament**

Tratamentul depinde de gravitatea acneei. În cazul acnelor retenționale este indicat un tratament local, pe când acneile inflamatorii, tratate inițial local, necesită mai mult sau mai puțin rapid un tratament pe cale generală.

Pacientului cu acnee trebuie să i se ofere o serie de informații:

- comedoanele nu trebuie stoarse;
- curățirea pielii nu poate reprezenta decât o completare a tratamentului;
- este inutilă aplicarea de antiseptice pe leziuni sau efectuarea unei toalete energice;
- cosmeticele pot favoriza acneea, trebuind adaptate;
- soarele poate reduce temporar caracterul inflamator al leziunilor, dar favorizează comedogeneza, ameliorarea estivală fiind urmată de puseul de acnee de toamnă;
- efectele tratamentului nu apar rapid fiind necesară o durată de mai multe luni pentru obținerea unui rezultat apreciabil.

## **Tratamentul local**

*a.* O serie de substanțe precum *sulfur* în concentrație de 3-10%, *acidul salicilic* în concentrație de 3-6% și *rezorcina* în concentrație de 1-3% au acțiune keratolitică având ca scop ramolirea și înlăturarea comedoanelor printr-un proces de dizolvare a keratinei. Este important ca în timpul aplicării acestor substanțe să fie evitat contactul cu ochii, pleoapele, regiunea peribucală, aripile nasului, gât, mucoasele.

*b.* *Peroxidul de benzoil* (Brevoxyl<sup>®</sup> cremă) este utilizat în concentrație de 2,5-5%. Acesta are o ușoară acțiune comedolitică și puternic antibacteriană. Tratamentul este recomandabil să fie început cu concentrații slabe de peroxid de benzoil pentru evitarea iritațiilor. Un alt efect secundar este fotosensibilitatea.

### c. Topicele cu retinoizi

Retinoizii reprezintă medicamentele esențiale în tratamentul acneei. *Acidul retinoic (tretinoinul)* în concentrații de 0,01-0,1%, *acidul 13-cis-retinoic (izotretinoinul)* și *adapalenu* în concentrație de 0,1% acționează în principal ca și keratolitice (comedolitice) pe comedoane și microchiste, adapalenu având și o acțiune antiinflamatorie. Efectele secundare sunt reprezentate în principal de iritația locală imprimând astfel posologia și ritmul de aplicare.

d. *Acidul azelaic (Skinoren®)* în concentrație de 20% are un efect antibacterian asupra *Propionibacterium acnes*, influențând și diferitele etape ale keratinizării. Devine activ după 4 săptămâni de aplicare.

e. *Alfa-hidroxiacizii* sunt utilizați în concentrație de 8-15% în tratamentul ambulator sau în concentrație de 50-70% în peeling.

f. *Antibioticele locale* utilizându-se: eritromicina în concentrație de 1,5-4% și clindamicina în concentrație de 1-2%. Ele acționează asupra florei bacteriene dar și ca antiinflamatorii nespecifice. Tratamentul durează 4-20 săptămâni. Acțiunea lor este destul de modestă existând și riscul apariției rezistenței bacteriene.

### g. Combinații de topice:

- tretinoinul crește penetrarea produselor asociate: antibioticelor locale sau peroxidului de benzoil;
- adăugarea zincului la eritromicină crește efectul antiinflamator al acesteia;
- asocierea peroxidului de benzoil cu eritromicina scade riscul apariției rezistenței la ultimul.

## Tratamentul general

a. *Antibioticele generale* au indicație principală acneea papulo-pustuloasă și trebuie administrate pe o durată de cel puțin 3 luni. De preferință se utilizează o ciclină în posologia următoare:

- doxiciclina 100 mg/zi;
- limeciclina 300 mg/zi;
- tetraciclina 1 g/zi;
- minociclina 100 mg/zi (în a doua intenție).

Ciclinele acționează prin activitate antibacteriană și antiinflamatorie. Sunt contraindicate la femeia gravidă și copilul mic. În caz de contraindicație a ciclinelor se poate utiliza eritromicina 1 g/zi dar s-a observat creșterea rezistenței *Propionibacterium acnes* la eritromicină.

b. *Gluconatul de zinc* are o acțiune antiinflamatorie inferioară ciclinelor dar poate să le înlocuiască în caz de contraindicație. Nu induce rezistență bacteriană și poate fi folosit și în timpul sarcinii. Doza este de 30 mg pe zi (1 tabletă = 15 mg) administrată în doză unică dimineața.

c. *Hormonoterapia* este rezervată sexului feminin asociind un estrogen (etinil-estradiol) unui antiandrogen (acetat de ciproteron). Eficacitatea este limitată și lentă. Poate fi utilizată în acneea ce nu necesită tratament sistemic și se dorește o contracepție (evitându-se progestativele care au o activitate androgenică marcată).

*d. Isotretinoinul* este un inhibitor ne hormonal al secreției sebacee fiind un tratament antiretențional și moderat antiinflamator. Este cel mai puternic medicament sebostatic. Isotretinoinul este indicat în formele grave de acnee: acneea nodulo-chistică, acneea conglobata, acneea rezistentă la terapia sistemică anterioară. Mai poate fi utilizat și în acneea papulo-pustuloasă cu evoluție cicatricială și în acneea cu depresie severă și dismorfofobie.

Posologia optimă este cuprinsă între 0,5-1 mg/kgc/zi, doza de 1 mg/kgc/zi fiind administrată timp de 4 luni. Tratamentul trebuie continuat până la o doză cumulativă de 120-150 mg/kgc. După un tratament eficace cu remiterea completă a leziunilor poate apărea o recădere la 20-40% dintre pacienți. În aceste cazuri se poate recurge la cure suplimentare sau în formele minore doar la antibioterapie sistemică.

Isotretinoinul prezintă o serie de efecte secundare:

- uscăciunea cutaneo-mucoasă doză-dependentă cu cheilită, xeroză cutanată, conjunctivită (să nu se poarte lentile de contact), rinită uscată, epistaxis prin fragilitatea mucoasei nazale;
- afectarea unghiilor și căderea părului;
- entesopatie, resorbție periostală, osteoporoză;
- exacerbaria acneei în primele patru săptămâni de tratament;
- creșterea transaminazelor (aspartat-aminotransferaza și alanin-aminotransferaza) și hiperlipidemie (colesterol total și trigliceride);
- risc de hipertensiune intracraniană în caz de asociere cu ciclone (contraindicație);
- riscul de teratogenitate fiind interzisă prescrierea la femeia în perioada de procreare decât numai sub o strictă contracepție. Contracepția trebuie făcută cu o lună înaintea tratamentului, urmată pe toată perioada tratamentului și o lună după terminarea lui.

## 15.3. Rozaceea

Rozaceea este o afecțiune facială frecventă afectând îndeosebi adulții după vârsta de 20 de ani. A fost confundată timp îndelungat cu acneea, vechiul termen de acnee rozacee trebuie să fie abandonat. Rozaceea afectează cel mai frecvent subiecții cu pielea clară, cu ochii de culoare deschisă și părul blond sau roșcat. Este mai des întâlnită la femei, frecvența maximă a bolii situându-se între 40 și 60 de ani.

### Fiziopatologie

La apariția rozaceei se presupune că ar sta o anomalie a vascularizației faciale care se manifestă prin bufeuri vasomotorii, eritem permanent și cuperoză. Pacienții care urmează tratament cu vasodilatatoare pot prezenta în timp o rozacee. Factorul declanșator al vasodilației din rozacee rămâne necunoscut. Rezultă un edem permanent al dermului care ar favoriza colonizarea crescută cu *Demodex folliculorum* și *brevis*. *Demodex folliculorum* este un parazit care colonizează de obicei foliculul pilo-sebaceu. El este prezent la orice vârstă, cu excepția nou-născutului, putând fi evidențiat pe întreaga suprafață cutanată. Fața, în special regiunea nasului, șanțul nazo-genian și marginea pleoapelor, reprezintă zona de



elecție. Parazitul ar putea declanșa fenomene inflamatorii care se traduc clinic prin papule și pustule. Asupra rolului patogen al *Demodexului* în rozacee înclină o serie de observații:

- obstrucția mecanică a foliculului pilos cu hiperplazie epitelială consecutivă;
- scheletul chitinos al *Demodexului* ar putea fi responsabil de o reacție granulomatoasă de corp străin cu apariția rozaceei granulomatoase;
- *Demodexul* ar putea fi vectorul bacteriilor prezente pe suprafața sa;
- imunitatea gazdei are importanță în apariția reacției la *Demodex*; paraziții sunt numeroși în cazul rozaceei induse de dermocorticoizi;
- răspunsul bun la acaricide.

De asemenea în apariția rozaceei este incriminat și *Helicobacter pylori*. Acesta este o bacterie Gram negativă prezentă în stomac și duoden. Datele obținute au condus la următoarele concluzii:

- rozaceea ca și pusele ulceroase sunt mai frecvente primăvara,
- metronidazolul per os este eficient în ambele afecțiuni la fel ca și tetraciclina per os.

În contradicție cu constatările anterioare sunt:

- 60% din populație ar fi purtătoare a *Helicobacter pylori*;
- metronidazolul topic este eficient în rozacee.

### Diagnosticul pozitiv

Rozaceea evoluează în mai multe stadii, dar trecerea prin toate stadiile nu este obligatorie. Diagnosticul este clinic, examenul cutanat și anamneza fiind suficiente pentru punerea diagnosticului în marea majoritate a cazurilor.

*a. Stadiul de prerozacee* în care pacienții prezintă episoade paroxistice de eritem al feței și gâtului, cu senzația de căldură, dar fără semne sistemice. După crizele cu durată de câteva minute pielea feței devine normală. Aceste flashuri sunt declanșate de schimbări ale temperaturii (însoțite uneori de termofobie), ingestia de alcool, băuturi calde sau alimente condimentate.

Evoluția se poate face spre rozaceea oculară sau spre rozaceea vasculară permanentă.

*b. Rozaceea vasculară permanentă (rozaceea eritemato-telangiectazică)* asociază o eritroză difuză și permanentă a feței cu edem și telangiectazii (numite și cuperoză). Leziunile sunt localizate pe obraji, nas, bărbie și partea mediană a frunții. Telangiectaziile formează o rețea care predomină pe obraji și aripile nasului. Rozaceea eritemato-telangiectazică este asociată sau nu cu bufeurile vasomotorii.

*c. Stadiul inflamator papulo-pustulos* reprezintă stadiul următor caracteristic rozaceei cu apariția de papule și pustule inflamatorii pe un fond eritematos permanent. Leziunile pot fi foarte extinse dar respectă zona peribucală și perioculară. Nu sunt prezente comedoane și cicatrici.

*d. Stadiul tardiv de fima* va afecta în special bărbații (peste 95% din cazuri) în general după 50 de ani. Cea mai frecventă este rinofima în care nasul este crescut în volum, roșu difuz, iar orificiile foliculare sunt dilatate. Pielea se îngroașă progresiv, devine fibroasă, nasul luând aspectul clasic de „cocean” fără ca alcoolul să fie factorul cauzator. Fima poate avea și alte localizări precum otofima, gnatofima, metofima sau blefarofima.

*Rozaceea oculară* este prezentă între 3% și 58% dintre pacienții cu rozacee, manifestându-se îndeosebi sub forma blefaritei și conjunctivitei. În cazurile severe neovascularizația corneei și apariția de cicatrici la acest nivel pot conduce la orbire.

*Rozaceea granulomatoasă* se caracterizează prin prezența a numeroase papule brune sau noduli cu aspect histologic granulomatos. Leziunile sunt simetrice afectând obrajii, nasul, fruntea, bărbia și pleoapele putându-se observa asocierea și a altor leziuni de tip pustulă, eritem și telangiectazii.

### **Diagnostic diferențial**

-Rozaceea indusă de corticosteroizi apare în urma utilizării dermocorticoizilor forte pe o perioadă îndelungată la nivelul feței. Ea se caracterizează printr-o dependență majoră față de corticoizi, un eritem descuamativ și numeroase telangiectazii. Afectează îndeosebi zona peribucală și/sau perioculară.

-Lupusul eritematos este un alt diagnostic diferențial în fazele precoce de rozacee. În lupusul eritematos bufeurile vasomotorii la fel ca și papulele și pustulele sunt absente. Lupusul eritematos se caracterizează în schimb prin atrofie și hiperkeratoză absente în rozacee.

-Acneea este o afecțiune care apare la vârste mai tinere. Componentele de retenție (comedoane, microchiste, noduli) și seboreea prezente în acnee sunt absente în rozacee.

-Dermatita seboreică prezintă plăci eritematoase acoperite de scuame grase cu localizări diferite de cele ale rozaceei: aripile nasului, sprâncene, liziera anterioară a pielii păroase a capului.

### **Evoluția**

Evoluția rozaceei este cronică cu apariția de papule și pustule fără existența unui factor declanșator. Climatul rece, munca în căldură, expunerea la soare sunt incriminate în declanșarea fazelor inițiale dar nu și ale fazei de stare. Fazele inflamatorii au tendința de dispariție cu vârsta. Rinofima odată instalată nu va retroceda nefiind sensibilă la nici un tratament medical.

### **Tratament**

Eritemul și cuperoza nu răspund la tratamentele medicale. Cuperoza poate fi tratată cu laser vascular sau electrocauterizare.

În stadiul papulo-pustulos antibioterapia generală prin ciclone este tratamentul cel mai indicat. Acestea acționează prin efectul antiinflamator (inhibarea migrării leucocitelor) și mai puțin prin efect antibacterian. Doxiciclina și minociclina ar diminua în vitro și în vivo angiogeneza. Astfel se poate utiliza clorhidratul de tetraciclină în doză de 1,5 g/zi în trei prize extraprandiale timp de 2-3 săptămâni, singură sau în asociere cu metronidazolul topic, apoi în doză de 0,5 g/zi într-o singură priză timp de 1-2 luni, apoi 0,25 g/zi ca tratament de întreținere pe mai multe luni. Doxiciclina este utilizată în doză de 100 mg/zi, singură sau în asociere cu metronidazolul topic, cu administrare mai ales seara în timpul mesei, timp de 2-3 luni, urmată de 50 mg/zi ca și tratament de întreținere.

Eficacitatea metronidazolului per os în rozacee este cunoscută de mult timp însă o serie de efecte secundare (tulburări digestive, neutropenie, neuropatie periferică) îi limitează

prescrierea. Acest fapt motivează utilizarea cu preponderență a metronidazolului topic. Acesta este utilizat sub formă de gel sau cremă în concentrație de 0,75% în două aplicații zilnice timp de 3 luni de zile. Poate fi inițial asociat ciclinelor iar apoi să fie utilizat singur în tratamentul de întreținere al rozaceei. O alternativă terapeutică locală o reprezintă acidul azelaic în concentrație de 15% în gel.

Oprirea tratamentului este urmată la majoritatea pacienților de recidivă. De aceea se indică un tratament de întreținere cu topice de metronidazol care la rândul lor vor fi oprite treptat în funcție de rezultatele obținute.

Alte tratamente recomandate sunt: tretinoinul sub formă de cremă 0,025%, peroxidul de benzoil mai puțin eficient și tolerat în rozacee, antibioticele utilizate sub formă de topice și izotretinoinul per os în doză de 10 mg/zi în formele moderate și 0,5-1 mg/kgc/zi în formele severe.

Rinofima poate fi redusă chirurgical sau cu laser CO<sub>2</sub>.

Pentru igiena locală se evită topicele grase și fondurile de ten ocluzive. Toaleta cu apă caldă este suficientă urmată de aplicarea unui emolient fluid. Dermatocorticoizii sunt contraindicați în rozacee.

## 16. DERMATOZELE BULOASE

Dermatozele buloase autoimune constituie un grup heterogen de afecțiuni rare și cu prognostic variabil. Ele apar în urma alterării diferiților constituenți ai pielii: epiderm, joncțiunea dermo-epidermică (JDE) sau dermul superficial. Leziunile sunt reprezentate de bule cutanate sau ale mucoaselor externe și apar în urma unei reacții autoimune.

### Fiziopatologie

Coeziunea pielii și în mod particular a epidermului este asigurată prin două sisteme de adeziune:

- coeziunea epidermului este asigurată prin desmozomi care asigură adeziunea keratinocitelor între ele;
- joncțiunea dermo-epidermică asigură buna adeziune între epiderm și dermul subiacent; aceasta este o regiune macromoleculară complexă care prezintă de la suprafață spre profunzime: hemidesmozomi, filamente de ancorare, lamina densa și fibrilele de ancorare.

Astfel dermatozele buloase autoimune se împart după locul de clivaj în:

- Dermatozele buloase subepidermice cu pierderea adeziunii dermo-epidermice prin alterarea joncțiunii dermo-epidermice cauzată de autoanticorpi;
- Dermatoze buloase intraepidermice (grupul pemfigusului) în care pierderea coeziunii keratinocitelor (acantoliză) este dată de alterarea desmozomilor în urma acțiunii autoanticorpilor.

### Examinări complementare

Anamneza și examenul clinic permit în majoritatea cazurilor un diagnostic de probabilitate. Totuși stabilirea diagnosticului de certitudine impune o serie de examinări complementare:

1. Citodiagnosticul Tzank este obținut prin întinderea unui frotiu din produsul de raclaj al planșeului bulei colorat May-Grünwald-Giemsa.
2. Biopsia unei bule intacte și recente pentru efectuarea examenului histopatologic.
3. Biopsia din pielea peribuloasă sau chiar din pielea normală congelată în azot lichid pentru efectuarea imunofluorescenței directe. Se vor utiliza seruri conținând anticorpi anti-Ig G, anti-Ig A, anti-Ig M și anti-C<sub>3</sub> uman marcați cu fluoresceină.
4. Prelevări sanguine pentru detectarea anticorpilor antiepiderm la imunofluorescența indirectă. Acest examen permite căutarea anticorpilor care acționează cu joncțiunea dermo-epidermică (anticorpi anti-membrană bazală) sau cu membrana keratinocitului precizând clasa imunoglobulinei (Ig G, Ig M) și titrul lor. Se utilizează ca substrat piele umană sau esofag de maimuță. Substratul este pus în contact cu diluții diferite de ser de bolnav iar apoi în contact cu anticorpi antiimunoglobulină umană marcați cu fluoresceină. În caz de test pozitiv apare o fluorescență la nivelul spațiilor intercelulare ale mucoasei esofagului. Diluția cea mai mare a serului care dă fluorescența indică titrul anticorpilor.

5. Formula sanguină efectuată în căutarea unei eozinofilii.

În cazuri dificile se pot utiliza:

6. Imunofluorescența indirectă pe piele umană clivată. Acest examen realizat cu ser de pacient permite localizarea anticorpilor antimembrană bazală pe pielea umană clivată. Clivajul membranei bazale prin soluție 1 M de NaCl se realizează printr-o liză chimică la nivelul laminei lucida, zona cea mai fragilă a membranei bazale, cu formarea unei bule. Această liză situează antigenele porțiunii superioare a laminei lucida de partea epidermică iar antigenele sublaminei lucida, a laminei densa (colagen tip IV) și sublaminei densa (colagen tip VII) de partea dermică a separației. Scindarea membranei bazale permite separarea antigenului pemfigoidului bulos (găsit în plafon în zona epidermică) de antigenele epidermolizei buloase câștigate (găsite în planșeu de partea dermică a zonei de sciziune).
7. Imunomicroscopia electronică directă pe biopsia cutanată.
8. Imunotransferul (sinonim: imunoblot, Western-Blot) studiază reactivitatea serului de pacient pe proteinele extrase din pielea normală. Permite caracterizarea autoanticorpilor serici în funcție de greutatea moleculară a antigenelor recunoscute.
9. ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) poate diferenția epitopii țintă prin autoanticorpii serici.

Diagnosticul diferențial se face cu alte dermatoze buloase non-autoimune care sunt eliminate pe baza aspectului clinic, evoluției și mai ales negativitatea examenelor imunopatologice îndeosebi a imunofluorescenței directe cutanate.

La adult diagnosticul diferențial se poate face cu:

- Toxidermia buloasă (eritemul pigmentat fix bulos, sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică) are un debut brutal cu evoluție rapidă și afectarea frecventă a mucoaselor și semne generale impunând internarea.
- Porfirie cutanată tardă afecțiune caracterizată prin apariția de bule ale regiunilor descoperite cu evoluție cicatricială, fragilitate cutanată, hiperpigmentare, hiperpilozitate temporo-malară; diagnosticul se bazează pe nivelul ridicat al uroporfirinelor în urină.
- Dermatoză buloasă prin agenți externi: fizici (arsuri solare, fitofotodermatoze) sau chimice (dermite caustice, înțepături de insecte), diagnosticul bazându-se pe anamneză.

La copil:

- Eritemul polimorf bulos caracterizat clinic prin leziuni cutanate eruptive „în cocardă” sau „în țintă” cu localizare pe coate, genunchi, mâini, față, cu evoluție spontană spre vindecare în 2-3 săptămâni. Leziunile mucoase buloase sau erozive sunt frecvente. De obicei apare portinfectios (după un herpes recidivant).
- Epidermoliza stafilococică dată de o toxină stafilococică apărută în context infecțios.
- Epidermoliza buloasă ereditară cu debut în perioada neonatală, cu o fragilitate cutanată responsabilă de apariția de bule mai ales pe zonele de frecare sau traumatizate.

## 16.1. Pemfigusul

Inițial termenul de pemfigus însemna ansamblul dermatozelor buloase. În 1943 Civatte prin studiile sale histopatologice a adus argumente decisive în separarea pemfigusului ca entitate separată. Ulterior Tzanck și Melki prin citodiagnostic, dar mai ales Besnier și Lever prin evidențierea autoanticorpilor antiepidermici prin imunofluorescență au adus noi dovezi în diagnosticul pozitiv și diferențial, precum și în patogenia și terapeutica bolii.

Pemfigusurile reprezintă boli autoimune rare care afectează pielea și mucoasele. Autoanticorpii prezenți în serul pacienților sunt dirijați împotriva componentelor desmozomului și sunt responsabili de acantoliza și clivajul intraepidermic. Se disting trei tipuri mari de pemfigus: *pemfigus vulgar* unde clivajul este suprabazal, *pemfigus superficial* unde clivajul este subcornos, și *pemfigusul paraneoplazic* adesea asociat unei hemopatii maligne. Asocierea pemfigusului cu alte boli autoimune este posibilă: miastenie, lupus eritematos, sindromul Gougerot-Sjogren, poliartrita reumatoidă, boala Basedow, glomerulonefrite.

### Pemfigusul vulgar

Pemfigusul vulgar afectează în mod obișnuit persoanele trecute de 40 de ani, mai rar adolescenții și copiii. Debutul este de obicei insidios cu leziuni la nivelul mucoasei bucale. Bulele sunt rareori surprinse leziunile prezentându-se sub formă de eroziuni neregulate, dureroase, localizate îndeosebi la nivelul buzelor și obrazilor, afectând însă deseori și gingiile. Eroziunile cu suprafața roșie sunt mărginite de un coleret epitelial. În evoluție eroziunile vor conflua dând naștere unor ulcerații acoperite de lambouri albicioase sau de depozite difteroidice.

Afectarea cutanată apare de obicei după câteva săptămâni sau luni de la apariția leziunilor mucoase. Se caracterizează prin bule cu conținut clar, sub tensiune, localizate pe piele sănătoasă. Destul de repede conținutul devine tulbure, iar bula ia un aspect flasc, rupându-se și lăsând locul unor eroziuni postbuloase înconjurată de un gulerăș epidermic și acoperite ulterior de cruste brune-cenușii. În perioada de stare erupția buloasă este generalizată și devine polimorfă cu prezența concomitentă de bule, eroziuni și cruste. Semnul Nicolsky, ce constă în decolarea unei foițe epidermice translucide asemănătoare unei foițe de țigară, la frecarea tegumentului ce acoperă un plan osos, este pozitiv indicând fragilitatea cutanată. Epidermizarea suprafețelor denudate, spontan sau sub tratament, va duce la formarea de pete pigmentate reziduale și tranzitorii fără formarea de cicatrici. Afectarea genitală, oculară, esofagiană, vaginală sau rectală este de asemenea posibilă.

*Pemfigusul vegetant* este o formă clinică caracterizată printr-o evoluție vegetantă a leziunilor localizate în special în marile pliuri. Boala debutează cu leziuni buloase mucoase sau cutanate, dar la nivelul leziunilor erozive postbuloase se formează leziuni de tip vegetant la compresia cărora se exteriorizează o secreție purulentă. La nivelul mucoasei bucale sunt prezente tot leziuni de tip vegetant.

## **Pemfigusul superficial**

Pemfigusul superficial este format din pemfigusul seboreic, care este o formă localizată a bolii, și pemfigusul foliaceu sporadic și endemic brazilian (*fogo selvagem*) care reprezintă forma diseminată.

În *pemfigusul seboreic* debutul se face prin bule fugace și inconstante înlocuite de leziuni scuamo-crustoase, uneori pruriginoase, localizate pe zonele seboreice: torace, față, pielea păroasă a capului, regiunea interscapulară. Afectarea mucoasei bucale este rareori prezentă. Semnul Nicolsky este frecvent pozitiv în vecinătatea plăcilor scuamo-crustoase.

În *pemfigusul foliaceu* apar bule flașce, superficiale, care rupându-se dau naștere la eroziuni cu dimensiuni mari, acoperite de scuame și cruste. Evoluția este lentă, în decurs de câțiva ani tabloul clinic fiind de eritrodermie scuamoasă. Descuamația este intensă și însoțită de un miros fetid. În pielea sănătoasă semnul Nicolsky este net pozitiv. Mucoasele în general nu sunt afectate.

## **Pemfigusul paraneoplazic**

Pemfigusul paraneoplazic este o formă excepțională de pemfigus asociată cu diferite tipuri de proliferare malignă, îndeosebi hemopatii limfoide.

### **Examinări complementare**

Citodiagnosticul va arăta prezența unor celule mari, rotunde sau poligonale, cu bazofilie intensă, cu nucleul voluminos, de formă bizară, cu numeroși nucleoli.

Examenul histopatologic dintr-o bulă recentă confirmă diagnosticul. În pemfigusul vulgar clivajul are loc intraepidermic suprabazal, iar în pemfigusul superficial în stratul granulos. Clivajul va conduce la formarea bulei prin acantoliză în lichidul căreia plutesc celule acantolitice (keratinocite desprinse) izolate sau grupate.

Imunofluorescența directă efectuată pe biopsia de piele peribuloasă arată depozite de Ig G și C<sub>3</sub> dispuse pe membrana keratinocitelor luând aspectul de rețea cu mare valoare diagnostică chiar în absența unei acantolize histologic detectabile.

Examenul serului în imunofluorescență indirectă va arăta prezența de autoanticorpi circulanți din clasa Ig G dirijați împotriva suprafeței keratinocitare, a căror titru este corelat cu activitatea bolii.

Tehnicile de imunotransfer și ELISA permit detectarea antigenelor care sunt recunoscute de autoanticorpii circulanți: desmogleina 3 cu GM de 130 kD în pemfigusul vulgar și desmogleina 1 cu GM de 160 kD în pemfigusul superficial.

### **Prognostic**

Pemfigusul, îndeosebi cel vulgar, este o afecțiune gravă care înainte de introducerea corticoterapiei conducea la decesul pacienților într-un interval de 14 luni. Actualmente mortalitatea este considerată în jur de 5%. În condițiile terapeutice actuale prognosticul depinde în primul rând de răspunsul bolnavilor la corticoterapie și complicațiile pe care aceasta le poate induce.

## Tratament

Corticoterapia generală rămâne stâlpul principal al terapiei din pemfigus. Utilizarea dozelor mari este sursa unor efecte secundare inevitabile și uneori mortale necesitând de aceea o evaluare clinică înainte de începerea tratamentului. Se începe cu o doză de atac care permite controlul activității bolii și care este menținută pentru consolidarea rezultatului până la vindecarea leziunilor. Ulterior se efectuează tratamentul de întreținere cu scăderea progresivă a dozelor până la doza care menține remisia clinică și imunologică (dispariția autoanticorpilor circulanți).

Corticoterapia se începe cu doza de 1-1,5 mg/kgc/zi de prednison. Dozele de prednison vor fi treptat scăzute, fiind necesar un tratament de întreținere pe o perioadă de mai mulți ani. Întreruperea tratamentului ar fi posibilă în 50% din cazuri atunci când autoanticorpii serici circulanți sunt absenți și imunofluorescența directă pe o zonă prealabil lezată este negativă.

Tratamentele imunosupresoare: azatioprina, ciclofosfamida sau ciclosporina pot fi asociate corticoterapiei în caz de rezistență sau contraindicație a tratamentului cu cortizon.

Precocitatea tratamentului, la mai puțin de 6 luni de la debut, este un factor de prognostic bun.

Leziunile mucoase sunt mai rezistente necesitând un tratament mai îndelungat, cicatrizarea putând fi grăbită prin injecții intralezionale cu corticoizi.

**Pemfigusul medicamentos** este declanșat de medicamente care conțin gruparea thiol: D-penicilamina, captopril, dar de asemenea și de alte substanțe: piroxicam, betablocante, fenilbutazonă, rifampicină. Acantoliza poate fi secundară acțiunii directe a medicamentului, în aceste cazuri imunofluorescența directă este negativă și după oprirea administrării medicamentului evoluția este favorabilă. De obicei însă, medicamentele declanșează un pemfigus autoimun, în aceste cazuri imunofluorescența directă arătând un marcaj de tip pemfigus și existând riscul unei autonomizări a bolii în ciuda opririi tratamentului respectiv, fiind necesară corticoterapia.

## 16.2. Dermatita herpetiformă Duhring-Brocq

Dermatita herpetiformă a fost izolată de Duhring în 1948 care a desprins-o de pemfigus, iar Brocq a descris caracterele ei clinice. Este o afecțiune care debutează la adolescent sau adultul tânăr. Evoluează prin pusee întrerupte de remisiuni spontane. În dermatita herpetiformă ar interveni o hipersensibilitate la gliadina conținută în gluten la fel ca și în boala celiacă cu care deseori este asociată.

Boala debutează de obicei prin prurit difuz, care timp îndelungat este izolat. Urmează apariția de leziuni de tip urticarian sau herpetiform situate pe un fond eritematos. În perioada de stare erupția este constituită din bule și vezicule grupate în inele sau medalioane și localizate simetric pe coate, genunchi și fese. Afectarea mucoaselor, inclusiv a celei bucale, este rară.

Diagnosticul este stabilit de:

- numărarea formulei sanguine: hipereozinofilie;



- citodiagnosticul Tzank evidențiază eozinofile;
- histologia cutanată arată un clivaj subepidermic asociat cu microabcese situate în vârful papilelor dermice și formate din neutrofile și mai puține eozinofile;
- imunofluorescența directă evidențiază în 90% din cazuri depozite de Ig A cu aspect granular localizate în papilele dermice (uneori la vârf);
- anticorpii circulanți antireticulină, antiendomysium și antigliadină sunt adesea regăsiți.

Dermatita herpetiformă Dühring-Brocq este asociată cu enteropatia la gluten adesea asimptomatică. Biopsia intestinului subțire evidențiază o atrofie vilozitară caracteristică.

Evoluția bolii este cronică. Riscul evolutiv major, dar rar, este reprezentat de apariția unui limfom al intestinului subțire.

Tratamentul dermatitei herpetiforme se bazează pe regimul alimentar fără gluten și pe disulon. Dozele uzuale de disulon variază între 100-200 mg/zi iar doza de întreținere între 25-50 mg/zi putând fi menținută ani de zile. Efectele secundare principale ale disulonului sunt methemoglobinemia și anemia hemolitică care impun întreruperea tratamentului.

Alte medicații care se pot utiliza în dermatita herpetiformă Dühring-Brocq sunt sulfapiridina (3-4 g/zi) și sulfametoxipiridina.

### 16.3. Pemfigoidul bulos

Pemfigoidul bulos Lever este cea mai frecventă dermatoză buloasă autoimună. Este o afecțiune asemănătoare cu pemfigusul dar cu caractere histologice, imunologice, evolutive și terapeutice proprii.

Termenul de pemfigoid a fost creat de Brocq (1888) pentru denumirea formei buloase a bolii Dühring. În 1953 Lever separă pemfigoidul bulos de dermatita herpetiformă Dühring-Brocq.

Pemfigoidul bulos este o dermatoză mai ales a oamenilor vârstnici, 80% dintre pacienți având peste 60 de ani, vârsta medie a apariției bolii fiind de 65-75 ani. Boala are o incidență egală la toate rasele, sex ratio fiind 1/1.

#### Manifestări clinice

Boala poate debuta prin prurit generalizat sau prin placarde eczematiforme și urticariene. Erupția caracteristică apare după 1-3 săptămâni sau câteva luni fiind formată din bule, uneori de dimensiuni mari, aflate sub tensiune, cu conținut clar și situate pe o bază eritematoasă dar și pe tegument aparent normal. Conținutul bulei se tulbură, bula putând să se resoarbă sau să se spargă dând naștere la eroziuni acoperite de cruste. Semnul Nicolsky este negativ. Pruritul este intens. Evoluția este spre vindecare lăsând zone inflamatorii sau pigmentate reziduale.

Leziunile sunt localizate simetric cu predilecție pe zonele de flexie și rădăcina membrelor, fața anterointernă a coapselor și abdomen. Afectarea mucoasei bucale este prezentă la 40% dintre pacienți, îndeosebi a mucoasei zonelor mobile: obraji, palatul moale, limbă.

Pemfigoidul bulos poate prezenta mai multe forme clinice: veziculară, vegetantă, dishidroziformă și localizată.

La 2-7% dintre pacienți pemfigoidul bulos poate fi asociat unei neoplazii fiind considerat o afecțiune paraneoplazică.

Diagnosticul se face bazându-se pe următoarele examinări:

- numărarea formulei sanguine: hipereozinofilie frecventă;
- citodiagnosticul Tzank evidențiază eozinofile;
- examenul histopatologic: bulă subepidermică ce conține eozinofile, fără acantoliză sau necroză a keratinocitelor, fiind asociată cu un infiltrat inflamator polimorf conținând eozinofile, localizat în dermul superior.
- imunofluorescența directă: depozite liniare de Ig G și/sau de C<sub>3</sub> dispuse de-a lungul membranei bazale a epidermului. Uneori se pot evidenția și depozite de Ig M și Ig A;
- imunofluorescența indirectă standard: anticorpi antimembrană bazală (Ig G) prezenți în 80% din cazuri în titruri variabile nelegate de severitatea sau întinderea bolii.
- imunofluorescența indirectă pe piele clivată: anticorpii se fixează pe plafonul zonei de clivaj;
- imunotransferul arată că autoanticorpii reacționează cu două proteine ale hemidesmozomilor: antigenul major al pemfigoidului bulos (230 kD) și/sau antigenul minor al pemfigoidului bulos (180kD).

### **Evoluție și prognostic**

Pemfigoidul bulos rămâne o afecțiune gravă, cu evoluție cronică, chiar dacă în unele cazuri există o limitare spontană a apariției leziunilor. Pacienții decedeză în principal prin complicațiile infecțioase (septicemie, pneumopatii) sau cardiovasculare (insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral) adesea favorizate de tratamentul cu corticoizi și imunosupresoare.

### **Tratament**

Tratamentul comportă o serie de măsuri precum băi antiseptice, hidratare și nutriție pentru a compensa pierderile hidroelectrolitice și proteice.

Corticoterapia generală reprezintă tratamentul de bază trebuind să fie începută imediat după stabilirea diagnosticului. Se începe cu prednison în doză de 0,5-1 mg/kgc/zi cu scădere treptată până la o doză de întreținere de 10-15 mg/zi menținută timp de luni de zile pentru evitarea recidivelor.

Tratamentul imunosupresor cu azatioprină, ciclofosfamidă sau micofenolat de mofetil este indicat în caz de rezistență la corticoterapie. O serie de autori au propus asocierea tetraciclinei în doză de 1 g/zi cu niacinamida timp de 6-8 săptămâni.

Studii recente au arătat că o corticoterapie forte locală utilizând propionatul de clobetazol (cremă Dermovate<sup>®</sup> 40 g/zi) ar avea o eficacitate similară corticoterapiei generale cu o toleranță mai bună.

Urmărirea supravegherii toleranței tratamentului corticoid este importantă ținându-se cont de morbiditatea și mortalitatea iatrogenă majoră la acești pacienți în vârstă.

## 16.5. Porfirie cutanată tardivă

Porfiriile sunt afecțiuni determinate de tulburări congenitale sau dobândite ale metabolismului porfirinelor, relativ frecvente și agravate mult de expunerea la soare. Porfirinele sunt pigmenți care intră în structura hemului component de bază al hemoglobinei. Metabolismul porfirinelor poate fi întrerupt la una sau alta din verigile acestui proces. Astfel defectul de uroporfirinogen-sintetază duce la creșterea porfirinogenului cu apariția porfiriei acute intermitente, iar același defect cu lipsa de acțiune a unei cosintetaze duce la apariția bolii Günther.

Porfiriea cutaneo-hepatică (porfiriea cutanată tardivă) reprezintă forma cea mai frecventă de porfirie, fiind dată de absența uroporfirinogen-decarboxilazei care va conduce la acumularea de uroporfirine. În 80-90% din cazuri boala apare la bărbați debutând de obicei după vârsta de 50 de ani. În apariția bolii sunt incriminați o serie de factori favorizanți în special alcoolul, apoi afecțiuni infecțioase hepatice (hepatite, paludism) sau combinarea acestora. Sunt incriminați și o serie de factori toxici în special medicamente (estrogeni, griseofulvină, barbiturice, hidantoina, meproamat, săruri de bismut sau de arsenic), intoxicații cu fungicide (hexaclorbenzen). Porfiriea cutanată tardivă prezintă și o formă familială cu absența sau deficiența înăscută a uroporfirinogen-decarboxilazei transmiterea fiind autozomal-dominantă.

### Clinic

Clinic există o fragilitate cutanată cu formarea de ulcerații la traumatisme minime. Bulele apar după traumatisme, apariția lor fiind precedată de senzația de arsură sau prurit. Bulele cu un conținut clar sau sero-hematic se rup după 2-3 zile și dau naștere la ulcerații acoperite de cruste aderente. Vindecarea se realizează prin cicatrice. Paralel apar noi bule astfel că aspectul erupției este polimorf: bule, eroziuni, cruste, cicatrici, pete pigmentate, chiste cornoase. Leziunile sunt localizate pe părțile descoperite, apariția lor fiind mai accentuată în sezonul cald.

În porfiriea cutanată tardivă apare de asemenea o hipertricoză temporo-malară (peri pe pomeți, regiunea temporală sau periorbitală), discromie de tip *pitiriazis versicolor like*, hiperpigmentare uneori cu aspect poikilodermic pe zonele expuse la soare, aspecte sclerodermiforme mai ales pe față, gât, mâini și modificări ale țesutului elastic cu aspect de tentă ceroasă și infiltrată a feței și gâtului luând diverse forme clinice. Hepatomegalia cu perturbări ale funcției hepatice este frecvent întâlnită la fel ca și tulburări digestive minore: diaree, constipație, meteorism.

### Histopatologic

Histopatologic este prezentă o bulă subepidermică cu planșeul format din papile dermice. În lichidul din bulă nu există celule iar în derm infiltratul este absent.

### Examinări biologice

Uroporfirinele sunt crescute ajungând la 200-300  $\mu\text{g/l}$ , fiind un amestec de uroporfirină I și III în proporții variabile. Coproporfirinele urinare și porfirinele eritrocitare

sunt normale. Fierul seric este crescut la valori de 170-320  $\mu\text{g/dl}$  în 60% din cazuri, iar hiperglicemia este prezentă la 25-50% din cazuri.

### **Evoluția**

Evoluția este în general cronică. Forma familială are un prognostic mai bun. Cazuri sporadice pot să conducă la insuficiență hepatică.

### **Tratament**

Tratamentul constă din evitarea factorilor toxici hepatici (alcool, medicamente hepatotoxice, alimente grase), medicamente hepatoprotectoare, chelatori de fier, sângerări (200-500 ml/săptămână 1-2 luni, apoi la 2 săptămâni 3-6 luni), antimalarice de sinteză, alcalinizare metabolică.

## 17. MANIFESTĂRI CUTANATE ÎN COLAGENOZE

### 17.1. Lupusul eritematos sistemic

Lupusul eritematos diseminat reprezintă fenotipul bolilor autoimune fiind o conectivită frecventă, cu expresie clinică foarte diferită, caracterizată prin producerea de anticorpi antinucleari și în mod particular a anticorpilor anti-ADN nativ. Poate fi de asemenea asociată cu prezența anticorpilor antifosfolipidici și cu manifestările clinice ale sindromului anticorpilor antifosfolipidici caracterizat prin tromboze recidivante.

#### Epidemiologie

Lupusul eritematos sistemic apare în 85% din cazuri la femeie, de obicei în perioada de activitate genitală. Prevalența este cuprinsă între 15 și 50 de cazuri la 100.000, fiind mai crescută la subiecții negri.

#### Patogenie

Lupusul este rezultatul interacțiunii genelor susceptibile și a factorilor de mediu. Această interacțiune are ca și consecință un răspuns imun anormal comportând o hiperactivitate a limfocitelor T și B care nu poate fi blocată prin mecanismele de imunoreglare conducând la producerea de anticorpi în particular a anticorpilor antinucleari și anticorpi anti-ADN.

Argumentele în favoarea predispoziției genetice a bolii sunt: frecvența crescută a bolii la gemenii monoziгоți și afectarea unui membru al familiei în 10% din cazuri. Posibil că sunt implicate mai multe gene. Cei câțiva markeri genetici evidențiați prezintă puțin interes practic cu excepția deficitului fracțiunii C<sub>4</sub> a complementului.

Factorii de mediu care pot declanșa pusee ale bolii lupice sunt necunoscuți, cu excepția razelor ultraviolete B (280-320 nm). Numeroase medicamente pot induce o boală asemănătoare lupusului dar există diferențe clinice și imunologice între lupusul indus medicamentos și lupusul spontan.

Sexul feminin reprezintă un factor de susceptibilitate evident prevalența în rândul femeilor la vârsta de procreere fiind de 7-9 ori superioară față de bărbat, pe când sex ratio femeii/bărbați în cursul perioadei pre- și postmenopauză este de 3/1.

#### Manifestări clinice

Polimorfismul afecțiunii face imposibilă descrierea unei forme tipice. Afectarea viscerelor se asociază în cursul puseelor cu semne generale: febră, astenie, scădere ponderală.

**1. Leziunile cutanate** cel mai frecvent observate în cursul LES sunt cele de lupus eritematos acut și mult mai rar cele de lupus subacut sau cronic. Diferitele tipuri de lupus se pot asocia la același pacient ele diferind prin aspectul clinic, histologic și evolutiv.

*a.* În *lupusul eritematos acut* leziunile au aspect eritematos, mai mult sau mai puțin edematos, scuamos și mai rar papulos. Leziunile sunt situate în principal pe obraji și nas în

formă de vesperilio, cu respectarea șanțurilor nazo-geniene și pleoapelor, cu extindere pe frunte, gât și zona decolteului, având marginea fărâmițată.

În formele difuze leziunile predomină în general pe zonele fotoexpușe realizând o erupție morbiliformă, papuloasă, eczematiformă sau buloasă. Pe dosul mâinilor leziunile lupice afectează mai ales zonele interarticulare. Leziunile mucoase de lupus acut sunt în special bucale sub forma unor eroziuni.

Diagnosticul diferențial se face cu rozaceea, dermatomiozita, eczema sau cu o erupție virală.

*b.* Leziunile de *lupus cutanat subacut* sunt observate în 7-21% din cazurile de LES, îndeosebi în cazurile cu prezența anticorpilor anti-Ro (anti SS-A). Clinic lupusul cutanat subacut se manifestă inițial prin leziuni maculo-papuloase eritematoase luând fie un aspect inelar cu contur policiclic și margini eritemato-scuamoase, fie unul psoriaziform, predominând pe zonele fotoexpușe ale jumătății superioare a corpului.

Diagnosticul diferențial se face cu *tinea corporis*, eritemul polimorf, psoriazisul, pitiriazisul rozat Gibert și vitiligo în formele depigmentate.

*c.* Leziunile de *lupus eritematos discoid* sunt observate în 15-25% din cazurile de LES. De cele mai multe ori ele sunt izolate nefiind însoțite de manifestări viscerale. În absența anomaliilor biologice clare probabilitatea ca leziunile de lupus eritematos discoid să anunțe un LES sunt foarte slabe. Plăcile bine delimitate prezintă trei elemente: eritem de obicei bine delimitat străbătut de telangiectazii fine, scuame groase fixate în orificiile foliculare și atrofia cicatricială. Leziunile adesea multiple și simetrice sunt localizate pe față cu aspect de „aripă de fluture”. Urechile ca și pielea păroasă a capului pot fi afectate.

*d.* Alte aspecte mai rar observate în LES sunt:

- lupus tumidus în care placardul este infiltrat și nescuamos,
- lupus cu aspect de degerătură a extremităților,
- paniculită lupică care debutează ca și noduli lăsând atrofii cicatriciale pe brațe și coapse.

### Aspecte histopatologice

Examenul anatomopatologic al unei leziuni cutanate lupice evidențiază: hiperkeratoză, atrofie epidermică, degenerescența keratinocitelor bazale, îngroșarea membranei bazale, edem și infiltrat limfocitar dermic. Aspectul este evident în leziunile discoide și uneori minim în formele superficiale.

**Imunofluorescența directă** a unei leziuni lupice pune în evidență depozite granuloase de imunoglobuline (Ig G, Ig A sau Ig M) și/sau complement ( $C_{1q}$ ,  $C_3$ ) la joncțiunea dermo-epidermică în 90% din cazurile de lupus acut și cronic și 60% în cazurile de lupus subacut. Această bandă lupică este prezentă în 30% din cazurile de LES.

**Evoluția** leziunilor cutanate de lupus eritematos acut este paralelă cu puseele sistemice, dispărând odată cu ele fără cicatrice. Leziunile de lupus subacut au adeseori o evoluție diferită de manifestările sistemice dispărând de cele mai multe ori fără cicatrice. Leziunile de lupus eritematos discoid au o evoluție cronică și cicatricială fără paralelism cu puseele viscerale.

e. Leziuni cutanate vasculare:

- Fenomenul Raynaud este prezent la 15-45% dintre pacienți putând precede cu mulți ani LES. Apariția necrozei digitale suspectează o tromboză sau o vascularită asociată.
- Eritemul palmar, telangiectaziile periunghiale și hemoragiile subunghiale.
- Livedo este asociat îndeosebi cu prezența anticorpilor antifosfolipidici, cu afectarea cardiacă și manifestările vasculare ischemice cerebrale, fiind localizat pe membre și trunchi.
- Purpura poate fi martorul unei vascularite sau a trombozelor vasculare. Prezența necrozei justifică căutarea anticorpilor antifosfolipidici.
- Ulcerul de gambă este observat la 3% dintre pacienții cu LES fiind superficial și cauzat de o vascularită sau de o tromboză cutanată.
- Vascularitele urticariene apar la 4-13% dintre pacienții cu LES corespunzând histologic unei vascularite leucocitoclastice a vaselor superficiale dermice.

f. Alte leziuni cutanate: alopecie difuză, leziuni buloase.

**2. Manifestările reumatologice** apar constant, de la debutul bolii, apărând ca artromialgii sau mai ales artrite adevărate (oligo- sau poliartrite acute febrile, bilaterale și simetrice, artrite subacute și mai rar artrite cronice). Mai rar se pot observa tenosinovite sau artrite septice.

**3. Manifestările renale** prezintă o importanță majoră în prognosticul bolii. Frecvența lor este de 35-58%. Puncția biopsie renală este indicată în caz de proteinurie superioară a 0,5 g/24 ore. Se disting leziuni active dar cu posibilitate de regresie sub tratament și leziuni inactivate ireversibile. În cazul în care tratamentul nefritei lupice este inefficient se ajunge la insuficiență renală terminală.

**4. Manifestările neurologice** privesc în special sistemul nervos central. Clinic se pot manifesta prin crize comițiale generalizate sau localizate, accidente vasculare cerebrale (ambele manifestări impun investigarea anticorpilor antifosfolipidici), neuropatie craniană, meningită limfocitară, migrene. Pot exista și tulburări psihice (20%): depresie, accese maniacale, sindrom confuzional.

**5. Manifestările cardiace** pot afecta toate cele trei tunici putând să se manifeste clinic prin: pericardită, afectarea miocardului manifestată prin insuficiență cardiacă congestivă și tulburări de ritm sau de conducere, endocardita Libman-Sacks, precum și cazuri de insuficiență coronariană.

**6. Manifestările vasculare** sunt reprezentate prin hipertensiune arterială și vascularită. În cazurile de LES în care există anticorpi antifosfolipidici sunt prezente tromboze venoase sau arteriale.

**7. Manifestările respiratorii** sunt reprezentate de pleurezia lupică (30%) uni- sau bilaterală sau de afectarea pulmonară (tuse, hemoptizie, dispnee, uneori anomalii auscultatorii). Radiologic aspectul cel mai frecvent este de infiltrate bilaterale. Hipertensiunea pulmonară este rară.

**8. Manifestări diverse:** adenopatii mai ales periferice și mai rar splenomegalie, hepatomegalie moderată, afectare oculară (retinită, nevrită optică, tromboze ale vaselor retiniene), asociere cu sindromul Gougerot-Sjogren.

### **Sindromul biologic**

Puseele de lupus sunt în general acompaniate de un sindrom inflamator net: creșterea VSH, hiperfibrinemie, hiper- $\alpha_2$ -globulinemie. Proteina C reactivă crește puțin.

Hematologic este prezentă o anemie cel mai adesea inflamatorie, leucopenie moderată, trombopenie periferică (10-20% din cazuri), tulburări de hemostază dominate de prezența anticorpilor antiprotrombinază (anticoagulant circulant de tip lupic).

Anomaliile serologice sunt dominate de factorii antinucleari (FAN). În cursul lupusului pot fi întâlnite diferite tipuri de fluorescență: omogenă, periferică, pătată și rar nucleolară. Prezența FAN nu constituie decât un test de orientare fiind indispensabilă precizarea specificității lor. Anticorpul anti-ADN nativ sunt corelați cu existența unei afectări renale grave și cu evoluția LES. Se mai disting și alte tipuri de anticorpi: anticorpi anti-ENA (anticorpi specifici ai antigenelor nucleare solubile), anticorpi anti-Sm (puțin frecvenți dar foarte specifici pentru LES), anticorpi anti-SS-A (anti-Ro), anticorpi anti-RNP. Pot fi întâlniți diverși autoanticorpi nespecifici de organ: anticorpi antifosfolipidici, factor reumatoid, anticorpi antihematii (test Coombs) și antiplachetari.

### **Diagnosticul pozitiv**

Diagnosticul de LES se bazează pe o serie de argumente clinice și biologice. Este necesar un număr minim de 4 criterii pentru susținerea diagnosticului de LES.

### **Criteriile ARA de diagnostic al LES**

1. Rash malar,
2. Lupus discoid,
3. Fotosensibilitate,
4. Artrite neerozive afectând cel puțin două articulații periferice,
5. Ulcerații orale sau nazofaringiene,
6. Pleurezie sau pericardită,
7. Proteinurie  $>0,5$  g/zi sau cilindrurie,
8. Convulsii sau psihoze,
9. Anemie hemolitică sau leucopenie  $<4.000/\mu\text{L}$  constatată la două examinări sau limfopenie  $<1.500/\mu\text{L}$  constatată la două examinări sau trombocitopenie  $<100.000/\mu\text{L}$  în absența medicamentelor citopeniante,
10. Anticorpi anti-ADN nativ sau anticorpi anti-Sm, sau serologie sifilitică disociată constatată la două examinări în 6 luni, sau anticoagulant circulant de tip lupic sau anticorpi anticardioliipide (Ig G sau Ig M),
11. Titru anormal al factorilor antinucleari în absența medicamentelor inductoare.



## **Evoluție și prognostic**

Boala lopică evoluează prin pusee succesive întrerupte de perioade de remisie cu durată variabilă. Există forme benigne în principal cutaneo-articulare și forme grave care asociază diferite afectări viscerale.

Urmărirea biologică a LES impune examinări biologice uzuale, căutarea regulată a proteinuriei, dozări repetate ale anticorpilor anti-ADN și complementului (CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>).

Prognosticul LES s-a ameliorat considerabil în ultimii 30 de ani îndeosebi prin diagnosticul formelor fruste și datorită progreselor terapeutice. Supraviețuirea la 10 ani este de 90%.

## **Tratament**

Tratamentul trebuie adaptat la gravitatea bolii. Lupusul în perioada de liniște nu necesită decât o simplă observație.

Tratamentul formelor minore cutaneo-articulare se bazează pe aspirină (2-4 g/zi), antiinflamatorii nonsteroidiene și antimalarice de sinteză.

Modul de acțiune al antimalaricelor de sinteză este puțin cunoscut. Hidroxiclorochinul (Plaquenil<sup>®</sup>) este utilizat în doză de 400 mg/zi, eficacitatea apărând după 3 luni de tratament. Principalul efect secundar este toxicitatea retiniană impunând oprirea tratamentului. Alte efecte secundare sunt neuromiopia, agranulocitoza, blocul atrio-ventricular. Persistența simptomelor articulare poate necesita o doză de 5-10 mg/zi de prednison. În schimb persistența leziunilor cutanate nu necesită corticoterapie dar se poate încerca altă terapie (talidomida).

Tratamentul formelor viscerale se bazează pe corticoterapie, prednisonul fiind corticoidul de referință. Dozele de prednison utilizate sunt de 1 mg/kgc/zi în formele grave (glomerulonefrita proliferativă difuză, anemie hemolitică) și de 0,5 mg/kgc/zi în serozite. Trebuie avută grijă la apariția efectelor secundare ale corticoterapiei.

Corticoterapia de atac este prescrisă pe o durată de 4-6 săptămâni. Scăderea dozelor se face progresiv cu diminuarea cu 10% a dozei anterioare la 10-15 zile. Administrarea dozelor forte de cortizon pe cale venoasă este utilizată în tratamentul puseelor grave îndeosebi cele cu afectare renală și neurologică. Administrarea „în bolus” constă în injectarea zilnică a 1 g metilprednisolon (Solumedrol<sup>®</sup>) intravenos în 60 de minute 3 zile consecutiv.

Utilizarea imunosupresoarelor este limitată la formele viscerale grave sau corticodependente. Se poate utiliza ciclofosfamida (Endoxan<sup>®</sup>) în doză de 2-3 mg/kgc/zi, azatioprina (Imuran<sup>®</sup>) în doză de 2-4 mg/kgc/zi. Ciclofosfamida expune la riscul de cistopatie și cancer visceral.

## **17.2. Lupusul eritematos cronic**

Lupusul eritematos cronic reprezintă forma localizată și totodată cea mai frecventă a lupusului eritematos. Leziunile sunt localizate strict cutanat îndeosebi pe zonele expuse radiațiilor ultraviolete. Starea generală nu este afectată.

Clinic leziunile de lupus eritematos cronic se caracterizează prin triada formată din eritem, scuame și atrofie cicatricială. Se disting două forme clinice principale de lupus eritematos cronic.

a. *Lupusul eritematos fix* sau *discoïd* care se caracterizează prin plăci eritematoase rotunde, bine delimitate, acoperite de scuame groase, de culoare cenușie, aderente, prezentând pe fața internă prelungiri cuneiforme comparate cu „stalactitele” sau cu „limba de pisică”. Leziunile se extind foarte încet sau rămân neschimbate pe perioade lungi de timp. În fazele tardive se instalează cicatrici deprimare, bine delimitate, uneori profunde, inestetice, stăbătute de telangiectazii. Plăcile sunt multiple și simetrice localizate îndeosebi pe obraji și pe dosul nasului dar și pe urechi, gât, pielea păroasă a capului și mâini.

b. *Lupusul eritematos centrifug* (sau centrifug simetric Bielt) la care predomină eritemul localizat pe obraji cu aspect de „fluture” sau „liliac” (*vesperilio*). Sub tratament se poate rezorbi fără a lăsa cicatrice.

c. Alte forme clinice:

- *Lupusul eritematos tumidus* la care eritemului îi este asociat un edem important.
- *Lupusul eritematos cretaceu* în care scuama este groasă, predominantă.

### **Histopatologie**

Examenul histopatologic evidențiază la nivelul epidermului hiperkeratoză cu ortokeratoză și formarea de dopuri cornoase foliculare, atrofie epidermică importantă și degenerescența hidropică a stratului bazal. La nivelul dermului este prezent un infiltrat limfocitar perivascular, degenerescența collagenului și leziuni vasculare.

### **Imunofluorescența**

Imunofluorescența directă evidențiază depozite granuloase de Ig G sau Ig M și complement ( $C_{1q}$ ,  $C_3$ ) sub aspectul unei benzi situate sub membrana bazală în pielea afectată, banda lupică. Fluorescența poate fi întâlnită și în jurul vaselor și anexelor pielii.

### **Evoluție și prognostic**

Evoluția este cronică cu recidive frecvente, în special după expunerea la soare, primăvara și vara. Prognosticul este bun în afară de 7,3% din cazuri care se pot transforma în lupus eritematos acut.

### **Tratament**

Antipaludicele albe de sinteză (clorochin și hidroxiclороchin) constituie tratamentul de bază, având ca efect principal protejarea acizilor nucleici și stabilizarea membranei lizozomale față de radiațiile ultraviolete. Doza este de 500-600 mg/zi urmată timp de 6 săptămâni, continuându-se cu o doză de întreținere de 200 mg/zi timp de 2-3 ani. Corticoterapia generală în doze moderate de 30-40 mg/zi asociată cu antipaludicele de sinteză duce mai rapid la albirea leziunilor.

Tratamentele locale se fac cu dermocorticoizi cu rezultate bune dar tranzitorii. Se pot face și infiltrații cu corticoizi sau aplicații de zăpadă carbonică în formele hiperkeratozice.

În scop preventiv se interzice expunerea la soare și se impune aplicarea obligatorie a pomezilor fotoprotectoare sau cremelor ecran.

### 17.3. Sclerodermia sistemică

Sclerodermia sistemică sau sclerodermia progresivă este o afecțiune rară, de etiologie necunoscută, întâlnită în special la femei (de 3-10 ori mai frecventă decât la bărbați).

Debutul este insidios la majoritatea cazurilor fără o cauză aparentă. La un număr de cazuri debutează după stări febrile, șocuri alergice sau după traumatisme.

**Leziunile cutanate** sunt întâlnite la 91% din cazuri:

a. Crizele vasospastice de tipul *sindromului Raynaud* se însoțesc de edeme și infiltrații ale degetelor, dureri și tumefacții ale articulațiilor interfalangiene sau poliartralgi.

b. *Scleroza tegumentară* se instalează progresiv de la nivelul degetelor, cuprinzând apoi mâna și realizând aspectul de mână sclerodermică caracterizată prin degete cu vârful ascuțit, sclerozat, cu piele uscată și articulații tumefiate, anchilozate și rigide. O parte dintre degete sunt fixate în semiflexie sau flexie forțată. Unghiile sunt distrofice iar la nivelul pulpei degetelor apar ulcerații cronice dureroase, greu vindecabile, ce lasă cicatrici retractile „în rosătură de șoarece”.

La nivelul feței pielea se sclerozează și se infiltrează, aderă la oasele feței, pliurile sunt șterse și fața ia aspectul de „icoană bizantină”. Buzele devin subțiri, retractate, dezvelind arcada dentară superioară. Nasul este subțiat iar pleoapele retractate. Scleroza avansează de la față la nivelul gâtului și rădăcinii membrelor superioare, pielea luând aspectul de „cuiasă”.

c. *Telangiectaziile* sunt localizate îndeosebi la nivelul feței. Sindromul care asociază telangiectazii cu sclerodactilie, calcinoză cutanată, afectare esofagiană și sindrom Raynaud poartă denumirea de sindromul CREST.

d. *Calcinoza cutanată* apare sub formă de noduli subcutanați dispuși la nivelul pulpei digitale, pe marginea cubitală a antebrațului, la coate, genunchi sau axilă. Eliminarea calciului conduce la apariția de ulcerații.

e. *Ulcerații cutanate* secundare ischemiei cronice.

f. *Tulburări de pigmentație* – pigmentație maronie difuză sau alteori luând un aspect reticulat sau punctiform.

**Atingerile viscerale** sunt mai importante decât cele cutanate:

a. *Afectarea cardiacă*: cardiopatie ischemică, tulburări de ritm cardiac, hipertrofie de ventricul stâng.

b. *Atingerile digestive* interesează în grade diferite toate segmentele tubului digestiv: leziuni bucofaringiene, leziuni esofagiene (disfagie, radiologic esofag „în tub de sticlă”), gastrice, intestinul subțire (cu manifestări fie de ocluzie, fie de malabsorbție), colonul (constipație, diaree, simptome de colită ulceroasă).

c. *Atingerile renale* apar în fazele tardive ale bolii cu manifestări de albuminurie, azotemie și hipertensiune renală.

d. *Manifestări pulmonare* în fazele avansate cu insuficiență respiratorie cronică (radiologic se întâlnește aspectul de plămân scleros).

e. *Atingeri osteoarticulare*: poliartralgi, aspecte clinice și radiologice de poliartrită reumatoidă.

*f. Atingeri musculare* cu modificări minore depistate doar electromiografic, până la forme grave cu miozită difuză.

*g. Atingeri ale sistemului nervos:* meningoencefalită, infarct cerebral, scleroză difuză.

*h. Atingeri vasculare:*

- crize vasospastice de tipul sindromului Raynaud;
- leziuni organice vasculare în special vasele mijlocii și mici;
- vasele mari sunt mai rar afectate și pot îmbrăca aspectul clinic al arteriopatiilor cronice.

## **Diagnostic**

VSH moderat crescută și hipergamaglobulinemia apar în cazurile aflate în puseu evolutiv. Celulele lupice sunt prezente în 10% din cazuri. Anticorpilor antinucleari sunt evidențiați în 60-70% din cazuri, iar crioglobulinele în 15-30% din cazuri. Factorul reumatoid este prezent în 15-20% din cazuri.

Imunofluorescența evidențiază la 80% din cazuri prezența de anticorpi antinucleari care dau o fluorescență de tip pătat. Caracteristici sclerodermiei sistemice sunt anticorpilor anti-Scl 70 (anti-topoizomerază I) și anticentromer.

## **Examen histopatologic**

În faza inițială fibrele colagene sunt îngroșate, omogene și separate de edem, cu prezența unui infiltrat limfocitar. În stadiile avansate fibrele colagene sunt mult hipertrofiate, anexele pielii sunt atrofiate și dispărute în cea mai mare parte. Vasele dermului au pereții îngroșați cu diminuarea considerabilă a lumenului.

## **Evoluție și prognostic**

Netratată sclerodermia sistemică se agravează progresiv, apar leziuni viscerale urmate de deces. În urmă cu câteva decenii durata medie de supraviețuire era între 7 și 10 ani. Astăzi cazurile corect tratate au o durată medie de viață de peste 20 de ani.

## **Tratament**

Tratamentul sclerodermiei sistemice se face cu vasodilatatoare și medicamente antiagregante (dextran 40, aspirină, dipiridamol). Medicația imunodepresoare (azatioprina 100-150 mg/zi, ciclofosfamida) și antinflamatorie este utilizată doar în faza de activitate a bolii. Corticoterapia generală este indicată la aproximativ 1/3 dintre bolnavi. În formele grave se dau doze moderate (30-40 mg/zi) până la normalizarea constantelor biologice. În formele cu manifestări articulare se indică salicilați și antimalaricele de sinteză (cloroquin, hidroxicloroquin).

Medicația antifibroasă (D-penicilamina, colchicina, vitamina E) scade sinteza colagenului și favorizează maturizarea și solubilitatea lui.

Metodele de fizioterapie: ultrasunete sau ionizări cu Hiason sunt efectuate în special la nivelul mâinilor.

Uneori poate fi util tratamentul psihologic.

## 17.4. Sclerodermia circumscrisă (morfeea)

În sclerodermia circumscrisă leziunile sunt localizate strict cutanat, fără afectarea organelor interne iar evoluția este benignă. Este de trei ori mai frecvent întâlnită la femei decât la bărbați, afectând în special vârstele de la 20 la 40 de ani.

### Etiopatogenie

- Teoria bolii de colagen – în zonele afectate are loc o acumulare importantă de colagen imatur, embrionar. Este vorba de o sinteză în exces a colagenului de către fibroblaști sau de un deficit de colagenază.

- Teoria bolii autoimune este susținută de prezența anticorpilor antinucleari, a celulelor lupice, a complexelor imune circulante, a factorului reumatoid, a incluziilor de tip mixo-paramixovirusuri.

- Predispoziția terenului genetic la purtătorii de HLA B<sub>8</sub>, HLA DR<sub>5</sub>. Prezența HLA B<sub>8</sub> creează posibilitatea ca acesta să aibă o structură antigenică asemănătoare cu a unui antigen infecțios (viral, bacterian – *Borrelia burgdorferi*). Infecția cu agentul respectiv ar declanșa procesul imunologic care apoi continuă independent prin prezența antigenului HLA B<sub>8</sub> (teoria mimetismului molecular). Prezența antigenului DR<sub>5</sub> predispune la defecte în mecanismul de apărare imunitară. Pe acest teren diferiții factori declanșatori (virali, bacterieni, alergici) acționează pe sistemul imunitar inducând formarea de autoanticorpi: unii nespecifici bolii cu acțiune pe diverse organe interne, alții specifici sclerodermiei sistemice și anume anticorpii antiscleroproteine nucleare și anticentromer.

### Manifestări clinice

Clinic sclerodermia circumscrisă se manifestă sub formă de plăci și placarde rotunde sau ovalare prezentând trei faze evolutive:

a. *Stadiul eritematos* sub formă de plăci roșii, ușor edemațiate;

b. *Stadiul de stare sau de indurație cutanată* în care tegumentul este infiltrat și scleros, cu suprafața netedă și strălucitoare, de colorație galben-ceroasă, aderent la planurile profunde;

c. *Stadiul tardiv sau de atrofie* în care plăcile apar ușor deprimare, cu firele de păr dispărute.

La majoritatea leziunilor se întâlnesc toate cele trei stadii: în centrul leziunii zona atrofică, la mijloc zona scleroasă, iar la periferie zona eritematoasă formând un chenar roșu-liliachiu, edematos („liliac ring”).

În sclerodermia circumscrisă plăcile prezintă o mare varietate: de număr (de la o singură leziune până la zece), de mărime (de la 1 cm la 30-40 cm), de formă (ovalară, rotundă, patrulateră). Localizarea cea mai frecventă este pe torace.

### Forme clinice

- În *sclerodermia superficială* este interesat numai dermul superficial, faza scleroasă trecând repede, cu instalarea atrofiei și a tulburărilor de pigmentație.

- În *sclerodermia profundă* procesul de scleroză poate interesa musculatura sau chiar oasele subiacente.

- În *sclerodermia în bandă* sau *forma liniară* procesul de scleroză are o dispoziție liniară, cu localizare la nivelul membrelor îndeosebi a celor inferioare. Când este localizată la frunte este denumită „sclerodermia în lovitură de sabie”. În evoluție această formă lasă sechele inestetice.

- Sclerodermia inelară* are o dispoziție circulară fiind localizată îndeosebi la nivelul membrelor. Localizarea la nivelul degetelor conduce la strangularea circulației urmată de amputație spontană (ainhum).

- În *sclerodermia în picături* leziunile sunt mici, de dimensiunile unei gămălii de ac.

- În *morfeea generalizată* plăcile sunt multiple, diseminate, dar fără afectarea stării generale.

### Aspect histopatologic

Examenul histopatologic evidențiază în faza de debut fascicule colagene omogene, separate de edem. Un infiltrat moderat inflamator se găsește în jurul vaselor și mai rar printre fibrele colagene. În stadiul de scleroză întreg dermul este cuprins de blocuri de colagen, foliculii piloși și glandele fiind atrofiate și dispărute.

### Evoluție

Netratată morfeea se poate vindeca și spontan dar de cele mai multe ori lasă sechele: plăci atroifice, hiperpigmentații, ulceratii locale sau depuneri calcare.

### Tratamentul

Tratamentul general se face cu penicilină cristalină în doză de 30-40 milioane u.i, griseofulvină timp de 6-12 luni care acționează prin efect antiinflamator sau vitamina E. În formele cu tendință la extindere se poate utiliza corticoterapia generală în doze moderate de 30 mg/zi în cure prelungite timp de câteva luni.

Local se pot utiliza infiltrații cu hidrocortizon acetat sau triamcinolon o dată la 3-4 săptămâni. Tratamentul se completează cu ionizații de hialuronidază (o ședință la 2 zile, în total 15 ședințe) sau cu iodură de potasiu. Ultrasunetele sunt precedate de aplicații de unguent cu hidrocortizon acetat 10 ședințe. Vindecările se obțin lent, după luni sau ani având deseori tendința la recidive.

## 17.5. Dermatomiozita

Dermatomiozita este o afecțiune rară (0,4 cazuri la 100.000 locuitori) întâlnită îndeosebi la femei cu vârsta cuprinsă între 20 și 60 de ani și numai rareori la copil. Dermatomiozita prezintă forme clinice multiple: cu simptomatologie de frontieră (forme de trecere spre lupus eritematos și sclerodermie) sau cu simptomatologie incompletă sau frustă.

### Clasificarea dermatopolimiozitelor

- 
- Dermatomiozita copilului
  - Dermatomiozita adultului
  - Dermatopolimiozita adultului
  - Dermatopolimiozita în cadrul sindroamelor overlap
  - Dermatopolimiozita asociată cu o neoplazie
  - Dermatomiozita strict cutanată
- 

### Etiopatogenie

Etiopatogenia este necunoscută cu incriminarea unei afectări primitive vasculare mediate de un mecanism umoral care poate fi responsabil de ischemia musculară din dermatomiozita subiectului tânăr. Se discută și afectarea primitivă a fibrelor musculare mediată de un mecanism celular citotoxic dirijat selectiv împotriva fibrelor musculare și implicat în polimiozita adultului. Originea infecțioasă a fost evocată pe baza identificării ARN-ului viral în polimiozită și dermatomiozită. Au fost incriminați virusul Coxackie B, enterovirusuri, adenovirusuri, virusul hepatitei B, virusul influenței, dar și paraziți precum toxoplasma.

### Manifestări clinice

Clinic debutul se face în 50% din cazuri prin instalarea unui sindrom muscular care se manifestă prin oboseală accentuată la cele mai mici eforturi fizice, tulburări de fonatie și deglutiție. Alături de acesta apar erupții cutanate diverse: eritem însoțit de edem periorbital, rashuri cutanate pasagere, purpură, livedo reticular, leziuni de tip poikilodermic sau atingeri articulare de tip pseudoreumatismal. Starea generală este alterată fiind prezente: febra, astenia, inapetență, scăderea ponderală.

În faza de stare sindromul muscular se manifestă prin fatigabilitate accentuată până la imposibilitatea de deplasare, tulburări de vedere, accentuarea fenomenelor de fonatie și de deglutiție, mialgii difuze spontane și accentuate la presiune, modificări ale masei musculare: infiltrată și împăstată în faza inițială a bolii, scleroasă și retractată în fazele avansate, uneori cu depuneri calcare.

Sindromul cutanat cuprinde:

-*Leziuni cutanate specifice* precum eritemul și edemul heliotrop care realizează aspectul „în lunetă” sau „în ochelari”. Eritemul cu nuanță liliachie poate lua și aspectul de „vespertilio” putând să se întindă și la nivelul decolteului sau să se găsească pe extremități

pe fețele de extensie ale articulațiilor: coate, articulații metacarpofalangiene sau interfalangiene (semnul Gotron).

-*Leziuni cutanate nespecifice*: plăci și placcarde eritematoase diseminate pe torace și abdomen, plăci de tip poikilodermic, erupții foliculare parakeratozice, leziuni de tip bulos, sufuziuni cutanate, telangiectazii periunghiale, livedo reticularis, sindrom Raynaud.

Mucoasele pot fi afectate cu prezența de leziuni de tip eritematos, leucokeratozic sau aftoid. În evoluție sunt afectate organele interne cu prezența tulburărilor cardio-vasculare, gastro-intestinale, renale, articulare, nervoase și pulmonare, cu scădere în greutate și febră.

## Diagnostic

Stabilirea diagnosticului se face și prin prezența:

-Sindromului biochimic cu VSH crescută, leucocitoză cu neutrofilie, sideremie scăzută, hipergamaglobulinemie, creatina urinară crescută, transaminaze serice crescute (creatinfosfokinaza). Sunt prezenți o serie de anticorpi: anticorpi antiproteine musculare (anticorpi antimiozină și antimioglobină), anticorpi anti RNP, anticorpi anti SSA, anticorpi anti SSB, anticorpi anti Ku, anticorpi PM-SCL observați în sclerodermatomiozite, anticorpi evocatori ai miopatiei inflamatorii.

-Biopsia musculară constituie un criteriu esențial de diagnostic în miozite. Anomaliile musculare asociază o triadă caracteristică constituită din zone de necroză a fibrelor musculare, cu focare de regenerare și infiltrat inflamator interstițial format din celule mononucleare.

-Electromiograma cu modificări de tip miozitic.

-Capilaroscopia cu evidențierea capilarelor cu bucle mari.

## Evoluție și prognostic

Fără tratament boala are o evoluție severă, mortalitatea ajungând până la 75% din cazuri, durata medie de supraviețuire fiind la bărbați de 2 ani și la femei de 5 ani. Tratamentele moderne au modificat mult prognosticul: 33% din cazuri vindecându-se fără sechele, 33% din cazuri vindecându-se cu sechele, iar 34% ar deceda în primii 2 ani. Introducerea citostaticelor a îmbunătățit și mai mult prognosticul. Pacientul va fi consultat atent pentru depistarea unei neoplazii.

## Tratament

Corticoterapia generală constituie medicația de elecție care trebuie administrată cât mai precoce. Doza de prednison este de 1-3 mg/kgc, criteriul de urmărire a eficienței tratamentului fiind sindromul de citoliză. Atunci când a dispărut creatina urinară și transaminazele s-au normalizat se începe reducerea progresivă a dozelor cu 5-10 mg de prednison la 1-2 săptămâni. Doza de întreținere este de 10-15 mg/zi trebuind să fie continuată 6 luni până la câțiva ani. Citostaticile: metotrexatul, azatioprina, ciclofosfamida pot fi asociate corticoterapiei. Se mai pot utiliza antimalaricele albe de sinteză (clorochin, hidroxiclrochin), hormoni anabolizanți, vitamina E.

În formele cronice sechelare se pot face fizioterapie, balneoterapie, gimnastică medicală.



## 17.6. Periarterita nodoasă (boala Kussmaul-Maier)

Descrisă în 1866, periarterita nodoasă este o vascularită necrotică sistemică rară, cu evoluție acută sau subacută, interesând atât tegumentul cât și organele interne. Etiopatogenia, ca și în vascularite, nu este precizată incriminându-se complexe imune și limfocitele T helper. Afectează mai frecvent bărbații decât femeile (sex ratio 3/1), fiind întâlnită la toate vârstele dar dominând la adult.

### Clinic

Debutul poate fi brutal, îmbrăcând tabloul clinic al unei boli grave, dar și insidios, imitând o multitudine de boli. Manifestările generale sunt prezente: febră persistentă, însoțită de astenie, mialgii, poliartralгии, transpirații, inapetență, scădere progresivă în greutate.

Leziunile cutanate sunt prezente în 20-50% din cazuri dar nu sunt evocatoare pentru boală. Acestea sunt reprezentate de noduli cutanați dermici și mai ales hipodermici, superficiali, de culoare roșie, proeminând pe suprafața pielii, sau profunzi descoperiți numai la palpare, situați pe traiecte vasculare îndeosebi pe membre, cu evoluție fugace și resorbție spontană. Mai pot apărea sufuziuni hemoragice, livedo de tip racemosa, purpură, erupții de tip eritem polimorf, urticarii, ulceratii ale mucoaselor.

Afectarea viscerală este reprezentată de sindrom neuro-muscular (polinevrite: nerv sciatic, nervi cranieni, nerv popliteu extern; polimiozite, simple mialgii, crize convulsive, hemipareze, hemiplegii, paraplegii, semne de iritație meningeală), tulburări cardio-vasculare (HTA, infarcte miocardice, insuficiență cardiacă stângă), manifestări renale (glomerulonefrite, scleroză renală), afectare pulmonară (infiltrate parenchimotoase cu eozinofile, crize astmatiforme), tulburări digestive (dureri abdominale difuze, ileus paralic, perforații intestinale, melenă).

### Histopatologic

Histopatologic se constată prezența unei panarterite degenerative și inflamatorii care interesează arterele și arteriolele de calibru mijlociu. Lumenul este de obicei obstruat de un tromb, iar în tunicile vasului se găsește un infiltrat difuz polimorf de tip granulomatos, asociat cu zone de necroză fibrinoidă, edem și exsudat. Pot apărea microanevrisme locale.

### Evoluție și prognostic

Înainte de utilizarea corticoterapiei supraviețuirea la 5 ani era întâlnită doar la 15% din cazuri, crescând ulterior la 50%. Asocierea la corticoterapie a citostaticelor a condus la prelungirea supraviețuirii la 5 ani la 80% din cazuri, durata medie de viață fiind de 149 luni.

### Tratamentul

Corticoterapia sistemică reprezintă stâlpul terapiei la care se pot asocia citostaticele (ciclofosfamida, azatioprina).

## 18. DERMATOZE ALERGICE

### 18.1. Urticaria

Urticaria este o dermatoză inflamatorie frecventă având posibilitatea unei evoluții cronice dar amenințând rar viața pacientului. Diagnosticul este de regulă ușor bazându-se pe anamneză și examen clinic.

Urticaria poate fi acută, cronică sau recidivantă, putând conduce la tulburări ale somnului, vieții sociale sau emoționale.

#### Fiziopatologie

Mediatorul principal este histamina. Aceasta poate fi endogenă (eliberată în special de bazofile și mastocite) sau să fie adusă de alimente, fiind factorul principal responsabil de vasodilatație și edem. Alături de histamină în urticarie intervin și alți mediatori preformați: serotonină, proteaze neutre mastocitare (triptaze, chimaze, carboxipeptidaze) și proteoglicani (heparină, condroitin sulfat E). În urticarie intervin și mediatori neoformați precum prostaglandine (PG D<sub>2</sub>), leucotriene (LT C<sub>4</sub>), kinine, neuropeptide (substanța P), anafilatoxine (C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>).

Se disting două mecanisme de producere a urticariei: imunologic (cu o sensibilizare prealabilă) și neimunologic (depinzând de susceptibilitatea individuală).

- a) Mecanismele imunologice sunt reprezentate prin trei tipuri de reacții:
  - reacții de tip 1 prin fixarea antigenului pe Ig E sau Ig G<sub>4</sub>, ele însele fixate pe mastocite și bazofile, provocând degranularea acestora și eliberarea de histamină. S-a constatat că histamina mastocitară este implicată mai ales în reacțiile imediate pe când în reacțiile tardive histamina este eliberată de bazofile;
  - reacții de tip 3 prin activarea complementului de către complexe imune și apariția de anafilatoxine;
  - activarea complementului prin endotoxine, proteaze, venin de cobră, uneori levuri.
- b) Mecanismele neimunologice:
  - degranularea directă „farmacodinamică” a bazofilelor și mastocitelor de către compuși chimici sau naturali;
  - aportul exogen de histamină (alimentar) sau producerea intestinală prin fermentare.

#### Clinic

##### a) Urticaria superficială

Aceasta reprezintă forma comună de urticarie caracterizându-se prin prezența de papule sau plăci eritematoase a căror număr, talie și formă sunt variate. Leziunile sunt pruriginoase, tranzitorii și fugace, dispărând în mai puțin de 24 de ore, putând apărea pe

orice zonă tegumentară. Fiecare leziune este constituită dintr-o parte centrală palidă, edematoasă, înconjurată de un halou eritematos.

În urticaria acută simptomele dispar la câteva ore sau zile de la apariția lor. În schimb în urticaria cronică simptomele apar zilnic persistând mai mult de 6 săptămâni, trebuind diferențiate de urticaria acută recidivantă care prezintă recidive din când în când și pe perioade de timp limitate.

### **b) Urticaria profundă**

În acest caz este vorba de angioedem sau de edemul Quincke care reprezintă o îngroșare edematoasă a părților profunde ale pielii și țesutului subcutanat, nepruriginoasă, de obicei asociată unei urticarii și având un mecanism fiziopatologic apropiat acesteia. Leziunea este o tumefacție fermă, slab delimitată, de colorația pielii normale, provocând o senzație de tensiune dureroasă.

Angioedemul poate fi generalizat iar la față afectează în special pleoapele și buzele. Prognosticul este condiționat de afectarea orolaringiană. Apariția disfoniei, hipersalivației și tulburărilor de deglutiție pot să preceadă asfixia dacă edemul este localizat pe glotă.

### **c) Șocul anafilactic**

Acesta combină urticaria generalizată cu angioedem important și prezența prăbușirii tensiunii arteriale cu detresă respiratorie, amenințând viața pacientului. Șocul anafilactic poate apărea d'emblee sau să fie inaugurat de un angioedem sau chiar de o urticarie aparent banală.

Pruritul reprezintă semnul cel mai precoce afectând tegumentul pe ansamblu. Particulară este localizarea inițială palmo-plantară a acestuia. Urmează apariția unui eritem difuz și ulterior a papulelor urticariene. Se instalează o stare de slăbiciune generală însoțită de dificultatea în exprimare. Adeseori sunt prezente raluri sibilante iar afectarea laringiană se poate traduce prin stridor inspirator, jenă la deglutiție sau modificarea timbrului vocal până la afonie. Pot apărea și manifestări digestive: vomă sau diaree. Semnele cardiovasculară trebuie căutate cu atenție: prăbușirea tensiunii arteriale, puls filant anunțând pierderea conștienței. Toate semnele prezentate indică o reacție severă permițând diferențierea anafilaxiei de o urticarie benignă.

### **d) Sindromul oral**

Sindromul oral reprezintă o urticarie de contact (de exemplu la un aliment) limitată uneori la senzația de prurit dezagreabil la nivelul mucoasei bucale. Alteori însă este mult mai intensă cu edem local și însoțită de rinită, conjunctivită, lăcrimare, astm putând fi primul simptom al șocului anafilactic. Acest risc justifică depistarea simptomelor bucale minore la un alergic.

### **Manifestări asociate urticariei**

În cursul urticariei pot apărea o hipertermie moderată, dureri abdominale sau artralгии.

### **Variante morfologice ale urticariei**

- Formele veziculo-buloase sunt rare dar posibile când edemul este foarte important.

- Formele micropapuloase sunt evocatoare de urticarie colinergică.

## Forme evolutive

### Urticaria acută

În general este vorba de un episod unic și rapid rezolutiv. Nu este necesară nici o examinare complementară. Anamneza trebuie orientată pentru depistarea unui element declanșator în orele care au precedat apariția erupției. Principalele cauze declanșatoare ale unei urticarii acute sunt medicamentoase ( $\beta$  lactamine, anestezice generale, antiinflamatoare nesteroidiene, seruri și vaccinuri) și alimentare (pește, ouă, crustacee, porc, lapte, roșii, arahide, alune, ciocolată, alcool, fructe exotice, coloranți).

### Urticaria cronică

Urticaria este definită ca și cronică dacă puseele, cel mai adesea zilnice, durează de peste 6 săptămâni. Marea majoritate a urticariilor cronice sunt idiopatice. După eșecul unui tratament antihistaminic corect administrat se poate efectua un bilanț minim constând din hemoleucogramă și VSH. Un bilanț complementar constă în căutarea unei proteinurii, hematurii, dozarea thyroid-stimulating hormone (TSH), căutarea anticorpilor antitiroidieni și antinucleari, electroforeză, dozarea complementului, serologie hepatică, biopsie cutanată cu efectuarea examenului histologic și imunofluorescenței directe.

Un număr mic de urticarii au o origine alergică. În caz de suspiciune a unei cauze alergice a urticariei se pot utiliza teste *in vitro* (dozarea Ig E specifice prin radioalergosorbent test – RAST) sau *in vivo*: teste de contact, prick test, uneori intradermoreacția (IDR), teste de reintroducere. Testele *in vivo* prezintă risc de șoc anafilactic.

## Diagnosticul diferențial

Acesta se face rareori cu eczema acută a feței, pemfigoidul bulos sau dermatita herpetiformă în stadiul urticarian prebulos, eritemul polimorf.

## Cauze de urticarie

### • Urticarii fizice

O serie de urticarii sunt declanșate de stimuli fizici. Aceștia trebuie căutați prin anamneză (factori declanșatori, topografia leziunilor) și provocați prin teste fizice realizate după oprirea oricărui tratament antihistaminic (cu cel puțin 4 zile înainte).

### • Dermografism

Dermografismul poate apărea imediat sau tardiv, folicular sau nu, izolat sau asociat unei urticarii. Numită încă și urticarie factică este declanșată de frecarea cutanată. Clinic se caracterizează prin apariția de strii urticariene edematoase, albe, pe zonele de grataj. Trebuie înlăturați factorii agravanți precum: stressul, agenții vasodilatatori (băi calde, ingestie de alimente și băuturi calde).

### • Urticaria întârziată la presiune

Urticaria întârziată la presiune se traduce clinic printr-un edem dermic și subcutanat, dureros, apărut cel mai adesea după 3-12 ore de la exercitarea pe piele a unei presiuni

puternice. Durata de evoluție este variabilă de la câteva săptămâni la mai mulți ani. Diagnosticul este confirmat prin reproducerea leziunilor după portul timp de 20 de minute a cel puțin 6 kg pe umăr, braț și/sau coapse. Citirea testului este tardivă.

- **Urticaria colinergică**

Leziunile sunt caracteristice prezentându-se ca mici papule urticariene cu diametrul de 1-5 mm, înconjurată adesea de un halou vasoconstrictor, localizate pe trunchi. Leziunile sunt provocate de căldură, sudoare, emoții sau efort, iar durata lor nu depășește 30 de minute.

- **Urticaria la frig**

Apare îndeosebi pe mâini și față, fiind provocată de apa sau aerul rece, ploaie, zăpadă, băi. Această urticarie este cel mai ades idiopatică sau legată de o viroză, dar trebuie căutată o disglobulinemie, crioglobulinemie, crio-fibrinogenemie sau aglutinine la rece. Diagnosticul se bazează pe reproducerea leziunilor prin testul cubului de gheață.

- **Urticaria acvagenică**

Apare în urma contactului pielii cu apa. Leziunile se aseamănă cu cele din urticaria colinergică, putând fi provocate prin aplicarea unei comprese umede la 37°C timp de 30 minute.

- **Urticaria solară**

Urticariile solare sunt foarte rare apărând la câteva minute după expunerea la lumină și/sau ultraviolete a zonelor de obicei acoperite și dispar la 1 oră după acoperirea lor.

- **Urticaria la cald**

- **Urticaria vibratorie**

• **Urticariile** pot să apară și după înțepături de insecte sau în cursul virozelor (hepatită B, mononucleoză infecțioasă, citomegalovirus). Parazitozele (giardiază, ascaridiază, toxocaroză) sunt mai ales răspunzătoare de urticarie cronică.

- **Urticaria vasculitică**

În această formă elementele urticariene sunt de talie mică, puțin sau deloc pruriginoase, înconjurată de un halou vasoconstrictor, sunt fixe, rămânând pe același loc mai mult de 24 de ore. Se pot asocia cu o purpură care lasă o pigmentare postlezională tranzitorie.

Pot fi prezente: hipertermie, artralгии, tulburări digestive. Pot apărea și manifestări pulmonare, renale, oculare.

Examenle biologice evidențiază VSH crescut și hipocomplementemie la jumătate din cazuri.

Histologic este prezentă o vascularită cu necroză fibrinoidă a micilor vase dermice. Imunofluorescența directă evidențiază adesea depozite de Ig G, Ig M și C<sub>3</sub> în peretele vascular.

- **Edemul angioneurotic**

Acesta este legat de un deficit cantitativ și mai rar calitativ al inhibitorului C<sub>1</sub>-esterazei. Clinic se caracterizează prin episoade recidivante de angioedem fără urticarie superficială. Episoadele sunt evocatoare atunci când respectă pleoapele predominând pe

extremități și organele genitale externe. Prognosticul este condiționat de afectarea laringiană. În declanșarea lui intervin o serie de factori: traumatisme (chirurgie, endoscopie), anumite medicamente (estrogeni).

Marea majoritate a cazurilor au o transmitere autosomal dominantă, dar există și forme dobândite (neoplazii, infecții).

Diagnosticul se bazează pe dozarea  $C_1$  inhibitorului și fracțiunilor  $C_2$  și  $C_4$  ale complementului care sunt scăzute, pe când  $C_3$  este normal.

### **Tratamentul urticariei**

Trebuie evitată cauza posibilă: evitarea unui medicament, a unuia sau mai multor alimente, supresia unui factor fizic declanșator, tratamentul unei infecții sau a unei boli sistemice asociate.

Tratamentul propriu-zis cuprinde patru obiective esențiale:

- A. Diminuarea sintezei de histamină,
- B. Blocarea efectelor histaminei,
- C. Împiedicarea degranulării mastocitelor,
- D. Acțiune asupra altor mediatori decât histamina.

#### **A. Diminuarea sintezei de histamină**

Aceasta se poate realiza prin administrarea tritoqualinei 600-900 mg/zi, un inhibitor al L-histidin- $\Delta$ -carboxilazei, care împiedică formarea histaminei endogene. Tritoqualina nu prezintă efecte secundare și poate fi utilizată ca adjuvant al tratamentului antihistaminic.

#### **B. Blocanți ai efectelor histaminei reprezentați de:**

##### **1. Antihistaminice** care sunt anti- $H_1$ și anti- $H_2$ ,

*a) Antihistaminice 1 (anti- $H_1$ )* acționează prin blocarea acțiunii histaminei pe receptorii  $H_1$  dar și prin inhibarea eliberării acesteia de către mastocite.

*Antihistaminicele  $H_1$  clasice*, de generația I, sunt de asemenea și anticolinergice și sedative: dexclorfeniramin, hidroxizin, mequitazin. Sunt bine absorbite la nivelul tubului digestiv devenind active după 30 de minute de la administrare. Durata de acțiune este de 4-6 ore fiind nevoie de 3-4 prize zilnice. Injectarea lor parenterală nu le grăbește acțiunea datorită intervalului de timp minim necesar saturării receptorilor  $H_1$ .

Efectele secundare ale antihistaminicelor 1 clasice apar îndeosebi datorită lipsei de selectivitate și difuzării lor la nivelul sistemului nervos central ducând la scăderea vigilenței, somnolență și vertij. Sunt contraindicate în caz de glaucom și adenom de prostată. Trebuie evitată asocierea mequitazinei cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO).

*Antihistaminicele  $H_1$  moderne*, de generația a II-a, prezintă avantaje care țin de eficiență, farmacocinetică și efecte secundare mai reduse. Concentrația maximă sanguină este obținută după 1-4 ore de la administrarea orală, iar timpul de înjumătățire variază după molecula folosită de la 8 ore la 20 de ore, reducând astfel posologia la una sau două prize pe zi. Sunt puțin sau deloc sedative, fiind prescrise în primă intenție: cetirizin (Zyrtec<sup>®</sup>), levocetirizin (Xyzal<sup>®</sup>), fexofenadin (Telfast<sup>®</sup>), loratadina (Claritine<sup>®</sup>), desloratadina (Aerius<sup>®</sup>), mizolastin (Mizollen<sup>®</sup>), oxotomid (Tinget<sup>®</sup>), ebastin (Kestin<sup>®</sup>).

La copilul sub doi ani pot fi prescrise doar mequitazin și oxotomid. După doi ani se pot administra cetirizinul și loratadina. În perioada sarcinii majoritatea antihistaminicelor  $H_1$

sunt contraindicate. Dexclorfeniraminul poate fi administrat în primele două trimestre de sarcină. Cetirizinul poate fi utilizat în ultimele două trimestre de sarcină.

Asocierea antihistaminicelor  $H_1$  este posibilă dar cu grijă de a evita asocierea moleculelor ce pot acționa pe celula miocardică. Cetirizinul și fexofenadinul nu acționează pe miocard.

### **b) Antihistaminice $H_2$ (anti $H_2$ )**

Acestea au un efect redus sau nul în urticarie atunci când sunt utilizate singure. Cimetidina (în doză de 800 mg/zi), ranitidina, famotidina (40 mg/zi) pot fi indicate în completarea tratamentului cu anti- $H_1$  când acesta nu este suficient. O serie de autori le utilizează în forme speciale de urticarie precum urticaria la frig. Trebuie să se țină seama de contraindicațiile anti- $H_2$ : administrarea la femeia însărcinată, efectele secundare digestive, hematologice, endocrine, neuropsihice.

## **2. Antidepresive triciclice**

Antidepresivele triciclice posedă o triplă acțiune: anti- $H_1$ , anti- $H_2$  și uneori anticolinergică. Doxepinul în doză de 25 mg/zi s-a dovedit eficient în urticariile cronice idiopatice, cauzând somnolență. Prescrierea doxepinului trebuie să țină cont de contraindicațiile anticolinergicilor și pericolul asocierii cu IMAO.

## **C. Medicații care blochează degranularea mastocitară**

Ketotifenul este utilizat în asociere cu anti- $H_1$  și poate fi folosit într-o serie de urticarii colinergice. La nivelul pielii ketotifenul este activ într-o singură priză seara în doză de 1-2 mg/zi. Efectele secundare sunt reprezentate de sedație și creșterea poftei de mâncare.

Cromoglicatul de sodiu este un antialergic care stabilizează membranele. Utilizat pe cale orală nu traversează aproape deloc bariera intestinală. Acțiunea sa este limitată doar în urticariile alimentare.

## **D. Medicații cu acțiune asupra altor mediatori decât histamina**

Antagoniștii leucotrienelor precum montelukast (Singulair<sup>®</sup>) au efect comparabil cu cele ale anti- $H_1$ .

Medicația anticalcică precum nifedipina în doză de 10 mg/zi fără a depăși 20 mg poate fi utilizată în asociere cu anti- $H_1$  și anti- $H_2$ . Efectele secundare observate în 20% din cazuri precum cefalee, amețeală, greață, flush, hipotensiune arterială le limitează utilizarea.

Corticosteroidii pot fi prescriși în asociere cu anti- $H_1$  pe o scurtă perioadă (3-5 zile) în urticariile acute extinse și foarte pruriginoase sau în formele grave cu edem laringian. Corticosteroidii nu trebuie utilizați în urticaria cronică.

## **Indicații de tratament**

### **Urticaria acută**

Urticaria acută reprezintă indicația de elecție pentru anti- $H_1$  moderne care sunt eficiente în majoritatea cazurilor. În aceste forme de urticarie se impune:

- evitarea unui medicament cauzal, trofoalergen, pneumoalergen, agent urticarian sau alergizant de contact, factor infecțios (bacterian, micotic, parazitar), etc.;
- tratamentul unei boli sistemice, hemopatii, distiroidii;

- dietă pentru evitarea unei false alergii alimentare, tratamentul colitei, litiazei biliare, dispepsiilor;

- tratament psihologic în cazul unei urticarii de stress (sedative de tipul hidroxizinului, antidepressive de tipul doxepinei). Uneori este necesară asocierea unui tratament psihiatric.

Administrarea corticoterapiei generale în primele zile de tratament în scopul de a grăbi remiterea leziunilor urticariene prezintă riscul favorizării evoluției spre cronicizare sau a unei infecții virale concomitente.

În urticaria acută tratamentul este menținut cel puțin 15 zile, iar în caz de angioedem asociat cel puțin 1 lună.

### **Urticaria cronică idiopatică**

Tratamentul ei constă în menținerea unei acalmii complete și durabile. Anti-H<sub>1</sub> din noua generație reprezintă tratamentul de elecție al urticariilor cronice. Fiind mult mai eficiente în scop preventiv decât curativ ele sunt prescrise în doze profilactice. Eficacitatea și buna toleranță a anti-H<sub>1</sub> evită explorările în cazul urticariilor cronice puțin severe.

În caz de eșec se pot utiliza și alte medicații cu acțiune antihistaminică: doxepin, anti-H<sub>2</sub> și ketotifenul. Asocierea anti-H<sub>2</sub> la anti-H<sub>1</sub> este mai eficientă decât anti-H<sub>1</sub> izolate.

În urticariile cronice este necesar un tratament de fond cu evitarea diverșilor factori agravanți:

- alimente histaminoeliberatoare și bogate în histamină, alimente iritante și fermentate, alcool, cafea, etc. Ajutorul unui dietetician poate fi prețios.

- derivați de codeină, betablocante, aspirină și antiinflamatorii nesteroidiene.

Tratamentele sunt mult mai eficiente în caz de rezolvare a problemelor afective sau profesionale ale pacientului. Colaborarea cu un psihiatru, redarea încrederii pacientului și renunțarea la multiplele încercări de tratamente ineficiente este de multe ori necesară. Utilizarea corticoterapiei generale (injectabil sau per os) trebuie evitată fiind cauzatoare de dificultăți ulterioare.

Oprirea tratamentului este dificilă și nu trebuie făcută înainte de 6 luni din momentul dispariției complete a simptomelor. Descreșterea terapeutică este progresivă cu posibilitatea înlocuirii medicației mai active cu alta mai blândă. În cazul asocierii de medicamente acestea sunt retrase treptat. Restricția alimentară trebuie să fie gradată evitându-se excesele. Dacă este necesar pacientul poate purta la el un anti-H<sub>1</sub>.

### **Șocul anafilactic**

Șocul anafilactic reprezintă o urgență absolută necesitând un tratament imediat. Se impune o anamneză succintă și un examen fizic rapid estimându-se timpul scurs de la debutul semnelor, evaluarea manifestărilor clinice, respiratorii, măsurarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale.

Șocul anafilactic este un șoc hipovolemic. Inițial se administrează adrenalina 0,25-0,50 mg subcutanat repetată la nevoie după 10 minute. Existența tulburărilor de ritm cardiac impun prudență la administrarea adrenalinei. Se administrează imediat oxigenoterapie și se corectează hipovolemia prin perfuzii iv în 10-15 minute a 100-200 ml soluție Ringer-lactat și de coloizi (gelatină, amidon).



Injectarea de corticosteroizi metilprednisolon (Solumedrol<sup>®</sup>) 60-120 mg iv la adult, eventual repetat și a antihistaminicelor au rol în împiedicarea efectelor histaminei și a altor mediatori reducând efectele tardive ale anafilaxiei.

Dezobstrucția căilor respiratorii poate fi necesară impunându-se intubație sau chiar traheotomie. Masajul cardiac și respirația gură la gură pot fi necesare în caz de apariție brutală a stopului cardio-respirator.

Chemarea serviciului de ambulanță și transportarea în mediul spitalicesc se impun chiar în condiții de ameliorare rapidă, șocul putând recidiva rapid sau în orele următoare.

### **Angioedemul acut**

Se tratează după schema de tratament a șocului anafilactic fiind necesară uneori intubația sau traheotomia în mediul specializat. Aceste accidente trebuie să conducă atât la evitarea alergenului precum și tratament cu anti-H<sub>1</sub> pentru a contracara hiperactivitatea organismului care urmează crizei acute.

## **18.2. Eczema de contact**

Eczema de contact este o dermatoză foarte frecventă. Ea este dată de apariția unei sensibilizări la o serie de molecule netolerate sau alergice în contact cu pielea.

### **Fiziopatologie**

Eczema de contact este dată de o reacție de hipersensibilitate întârziată mediată celular declanșată de contactul tegumentului cu o substanță exogenă. Evoluția se desfășoară în două faze:

#### **a) Faza de sensibilizare**

Produsul de sensibilizare exogen este cel mai adesea o haptentă care pătrunde în piele asociindu-se cu o proteină și formează cuplul haptentă-proteină care constituie alergenul. Acesta este preluat de celulele dendritice ale epidermului (celulele Langerhans) care traversează membrana bazală, ajung în derm de unde migrează spre zona paracorticală a ganglionilor limfatici. În timpul migrării celulele Langerhans suferă o maturare care le face capabile să activeze limfocitele T native. Aceste limfocite T proliferază diferențiindu-se în limfocite „cu memorie” circulante. Această primă fază este clinic asimptomatică.

#### **b) Faza de declanșare**

Această fază apare la un subiect deja sensibilizat, la 24-48 de ore după un nou contact cu alergenul. Limfocitele T cu memorie prezintă pe suprafața lor molecule de adeziune care favorizează migrarea lor spre piele. Aceste limfocite recunosc alergenul prezentat de celulele Langerhans. Ele vor prolifera și secreta citokine (IL-1, TNF $\alpha$ ) care atrag celulele inflamatorii, apoi citokine care reglează negativ fenomenele inflamatorii (IL-10). Eczema de contact reprezintă o hipersensibilitate celulară întârziată de tip Th1.

### **Diagnostic**

Diagnosticul eczemei de contact este clinic.

**a) Forma acută** se caracterizează prin prezența de plăci și placarde cu margini fărâmițate. Eczema acută evoluează urmând patru faze succesive adeseori intricate:

-*faza eritematoasă* se prezintă ca un placard eritematos însoțit de prurit,

-*faza veziculoasă* cu apariția de vezicule proeminente conținând un lichid clar, confluate uneori în bule și dispuse în plăci și placarde pruriginoase,

-*faza de zemuire* în care veziculele se rup spontan sau după grataj, iar pe suprafața pielii se formează picături de lichid clar,

-*faza de cruste sau descuamație* – inițial tegumentul este „neted și lucios” de culoare roșie, dar în scurt timp se acoperă de cruste, apoi de scuame alb-cenușii, uscate, urmate de vindecare fără cicatrice.

Ca și formă topografică eczema poate lua un aspect edematos la nivelul feței, în mod particular la pleoape și pe organele genitale. Pe mâini și picioare eczema acută se prezintă sub formă de vezicule pruriginoase, dure, inclavate (aspect de dishidroză).

### **b) Forma cronică**

În care se disting:

-*eczema lichenificată* în care gratajul va conduce la îngroșarea și pigmentarea pielii, cadrilajul natural fiind mult accentuat, cu formarea de pseudo-papule între pliuri. Zona afectată este acoperită de o scuamă subțire, alb-cenușie, aderentă, leziunea fiind pruriginoasă.

-*eczema cronică a palmelor și plantelor* în care leziunile sunt adesea fisurate și hiperkeratozice ducând la formarea unei keratodermii palmo-plantare.

-*eczema numulară* se prezintă ca o placă eritemato-scuamoasă rotundă sau ovalară, de aspectul unei monede, cu diametrul de câțiva centimetri. Nu are ca și cauză totdeauna o alergie de contact.

### **Histologia**

Aceasta va arăta leziuni specifice la nivelul epidermului care constau în spongioză, caracterizată prin prezența unei serozități între celulele stratului malpighian. Edemul îndepărtând celulele va conduce la formarea de vezicule intraepidermice. Este prezentă și o exocitoză reprezentată de celule mononucleate migrate printre keratinocite. În derm se găsește un edem și un infiltrat bogat în limfocite predominant perivascular.

### **Diagnostic diferențial**

*a) Dermatita de iritație (ortoergică)* apare în urma acțiunii iritante directe a substanțelor fizice sau chimice asupra tegumentului, fără intervenția mecanismelor imunologice specifice. Este localizată cel mai frecvent pe mâini. Tabelul arată principalele elemente de diagnostic diferențial între eczemă de contact și dermatita de iritație.

*b) Eczema atopică* realizează un tablou clinic diferit în privința topografiei leziunilor și evoluției cronice. La adult diagnosticul diferențial este dificil.

*c) Dishidroza (eczema dishidrotică)* se caracterizează prin prezența de vezicule mari, cu lichid clar, profunde, aflate sub tensiune, localizate pe fețele laterale ale degetelor de la mâini și picioare cu extindere uneori pe palme și plante. Evoluția este în pusee, îndeosebi estivale, cauza fiind în general idiopatică.

**Tablul** - Elemente de diagnostic diferențial între eczema de contact și dermatita de iritație

	<b>Eczema de contact</b>	<b>Dermatita de iritație</b>
<b>Leziuni cutanate</b>	Margini fărâmițate	Margini nete
<b>Topografie</b>	Depășind puțin zona de contact cu alergenul	Limitată la zona de contact
<b>Simptomatologie</b>	Prurit	Arsură
<b>Epidemiologie</b>	Afectați doar câțiva subiecți care au venit în contact cu produsul	Afectează majoritatea subiecților care au venit în contact cu produsul
<b>Histologie</b>	Spongioză, exocitoză	Necroză epidermică
<b>Testul epicutan</b>	Pozitiv (leziune de eczemă)	Negativ sau leziuni de iritație

d) *Edemul feței* presupune diagnosticul diferențial cu celelalte edeme ale feței.

e) *Erizipelul* se prezintă ca un placard inflamator delimitat de un burețel, localizat unilateral, rareori prezentând vezicule sau bule. Apariția placardului este precedată de frison și febră.

f) *Angioedemul* sau *edemul Quincke* se caracterizează printr-un edem palid, indolor, fără prurit sau febră. Adesea este însoțit de tulburări de deglutiție sau respiratorii și urticarie.

g) *Zona zoster* în care erupția este formată din vezicule grupate herpetiform pe fond eritematos, cu topografie unilaterală și segmentară, însoțită de durere.

## **Diagnosticul etiologic**

**1. Anamneza** reprezintă un element foarte important al anchetei etiologice, permițând să se suspecteze alergenul și orientând testele epicutane. Se vor căuta următoarele elemente:

-topografia inițială, leziunile fiind localizate inițial la zona de contact cu alergenul, chiar dacă ulterior au tendința de extindere. Topografia inițială a leziunilor are o mare valoare de orientare.

-condițiile de declanșare precizându-se activitățile care ar fi putut duce la contactul cu un alergen, cu 24 ore înainte de apariția leziunilor: grădinărit, vopsit, aplicații de cosmetice sau parfumuri.

-cronologia - prezentându-se evoluția leziunilor în cursul timpului, ameliorarea sau agravarea lor în timpul sfârșitului de săptămână, vacanței sau întreruperii muncii.

-tratamentele locale aplicate înainte sau după apariția dermatozei la fel ca și aplicarea produselor de igienă, parfum sau cosmetice.

## **2. Examenul clinic**

Anumite localizări ale eczemei au o valoare diagnostică astfel: eczema lobului urechii, pumnului și ombilicului evocă sensibilizarea la nichel, eczema feței și pleoapelor orientează spre o alergie la cosmetice sau la produse volatile (parfum, vopsele vegetale), eczema picioarelor orientează spre un component al încălțăminte (crom pentru dosul piciorului, cauciucul pentru plante).

**3. Testele epicutane** sunt indispensabile pentru a se cunoaște cu certitudine alergenul incriminat, a cărui evitare este obligatorie. Ele trebuie orientate prin anamneză și examen clinic fiind efectuate la distanță de puseul de eczemă. Alergenele sunt aplicate ocluziv pe spate. Citirea se face la 48 ore, la 15 minute după îndepărtarea testului. O a doua citire se face la 72-96 ore, chiar 7 zile pentru anumite alergene (corticoizi de exemplu).

Citirea este următoarea:

- test negativ → piele normală,

- test pozitiv → reproduce leziunile de eczemă, diferențiindu-se de o simplă reacție de iritație:

+ eritem,

++ eritem, papulă și veziculă,

+++ eritem, papulă, numeroase vezicule confluențe, veziculo-bule.

Un rezultat negativ nu exclude formal un alergen de contact.

### Principalele etiologii

1) *factori predispozanți* reprezentați de susceptibilitatea înăscută a persoanelor datorită posibilității scăzute de neutralizare a alcalinelor și de fixare și neutralizare a histaminei;

2) *factorii determinanți* sunt foarte diferiți:

a. metale: cromul sub formă de săruri (bicromatul de potasiu la constructori dând eczema de ciment), nichelul (robinete, bijuterii, obiecte casnice), cobaltul;

b. vegetale: flori (crizanteme, lalele, primule), fructe (lămâia, portocala), legume (morcovi, usturoi, ceapă), extrase vegetale;

c. cauciucul (mănuși, pneuri);

d. medicamente: anestezice locale, sulfamide, antibiotice (penicilina, streptomicina, neomicina), antifungice;

e. mase plastice;

f. detergenți;

g. substanțe chimice;

h. cosmetice: parfumuri, excipienți, lacul de unghii, deodorante, șampoane, balsamul de Peru (roșu de buze, creme), parafenilendiamina (coloranți pentru păr);

i. fotoalergenele sunt anumite alergene care induc eczeme de contact numai după expunerea la radiațiile ultraviolete. Leziunile apar și predomină pe zonele fotoexpuse (față, urechi, decolteu, dosul mâinilor). Numeroase medicamente topice pot induce reacții de fotosensibilitate (antiinflamatorii nesteroidiene, fenotiazine) la fel ca și vegetalele.

### Evoluție și complicații

Evitarea alergenului duce la vindecarea eczemei în 7-15 zile fără cicatrice. În absența suprimării alergenului eczema evoluează spre cronicizare.

Suprainfectarea (piodermizarea) leziunilor este bănuită când crustele devin galbene, fiind uneori asociate cu adenopatie și febră.

Eritrodermia apare în caz de generalizare a leziunilor sub formă de eritem diseminat, pruriginos, scuamos sau veziculos.

Eczema de contact, îndeosebi a mâinilor, poate reprezenta un handicap profesional impunând reorientarea profesională.

### Tratament

Aplicarea de dermocorticoizi puternici timp de 1-2 săptămâni. Nu este necesară o corticoterapie sistemică. Antihistaminicele sunt inefficiente. În caz de piodermizare a leziunilor este necesară antibioterapia.

Evitarea alergenului este obligatorie pentru vindecare nefiind posibilă desensibilizarea în eczema de contact.

## 18.3. Dermatita atopică

Dermatita atopică (sau eczema constituțională) este o formă particulară de eczemă determinată genetic și caracterizată prin tulburări ale reglării imunitare, leziunile de tip eczematiform debutând din copilărie și fiind asociate cu alte manifestări alergice: astm, rinita vasomotorie, urticaria, febra de fân, etc.

Creșterea incidenței dermatitei atopice în ultimul deceniu este explicată prin influența factorilor de mediu, în special a urbanizării.

### Fiziopatologie

Termenul de alergie este utilizat pentru orice răspuns imunologic neadaptat față de o moleculă denumită alergen. Atopia este o predispoziție personală și/sau familială de a produce anticorpi de tip imunoglobuline E (Ig E) în cursul expunerii la alergene proteice (acarieni, păr sau salivă de la animale, polen, alimente). Manifestările terenului atopic variază de la un pacient la altul și pot fi afectate diferite organe țintă cum este pielea (dermatita atopică), mucoasele ORL (rinita alergică) sau bronșiile (astm alergic). Organele afectate de boala atopică pot fi sediul proceselor inflamatorii dacă sunt expuse la alergenii la care pacientul este sensibilizat, dar și dacă ei sunt expuși la iritanți. Declanșarea proceselor de dermatită atopică este multifactorială: factori genetici, psihologici și de mediu.

1. *Factori genetici* – posibil este vorba de o afectare poligenică. Astfel două treimi dintre pacienții cu dermatită atopică au o rudă de gradul I cu dermatită atopică, astm sau rinită alergică. Există un anumit grad de specificitate a organului țintă în transmiterea atopiei, pacienții cu dermatită atopică au 50% dintre copiii lor cu dermatită atopică și până la 80% dintre copii dacă ambii părinți au dermatită atopică.

2. *Factori psihologici* sunt reprezentați de stress. Schimbarea de obiceiuri sau reflexe terapeutice permit uneori să se asiste la regresii spectaculoase. Ticul gratajului poate întreține sau să conducă la leziuni autonome care pot lua aspecte de neurodermită sau veritabilă patomimie.

3. *Factorii de mediu* sunt reprezentați de:

a. Alergeni și iritanți de contact - capacitatea adultului de a se sensibiliza la utilizarea prelungită de topice, antiseptice, antibiotice locale. Factorii profesionali conduc la localizarea frecventă a eczemei la mâini.

b. Microorganismele cu incriminarea în principal a *Stafilococcus aureus* sau susceptibilitatea față de infecțiile virale cutanate. De asemenea levurile pot juca rol important în special *Pitirosporium orbicularum*.

c. Pneumalergenele (acarieni și polen îndeosebi) pot induce alergie imediată la nivelul mucoasei respiratorii, eczeme de contact la nivelul pielii. Acarienii pot pătrunde și direct în piele. Desensibilizarea este discutabilă.

d. Trofalergenele (pseudoatopie) induc leziuni pruriginoase cronice mai frecvent la adult. Pacienții prezintă o sensibilizare la metale: crom, nichel, cobalt, reflectată prin patch-test și testele de provocare orală. Un regim sărac în metale duce la ameliorarea simptomelor.

e. Medicamente precum beta-lactamine, sulfamide, neomicină, corticoizi.

f. Elemente climatice și mediul ambiant. Soarele are efecte bune, dar la adult poate exista o fotosensibilizare. În schimb frigul și căldura excesivă sunt factori de agravare.

## Diagnostic

Diagnosticul de dermatită atopică este clinic și anamnestice, nefiind necesare examinări complementare. O eozinofilie și o creștere a Ig E sunt frecvent observate, dar căutarea lor nu este indispensabilă.

Criteriile de diagnostic ale dermatitei atopice după United Kingdom Working Party:

Criteriu obligatoriu: dermatoză pruriginoasă asociată cu cel puțin 3 dintre criteriile următoare:

- antecedente personale de eczemă a pliurilor de flexiune (pliurile antebrățelor și poplitee, fața anterioară a gleznei, gât) și/sau obraji la copilul sub 10 ani;
- antecedente personale de astm sau febră de fân sau antecedente de astm, dermatită atopică sau rinită alergică la o rudă de gradul I a unui copil sub 4 ani;
- antecedente de piele uscată generalizată (xeroză) în cursul ultimului an;
- eczema marilor pliuri vizibilă sau eczema obrazilor, a frunții și convexitatea membrelor la copilul de mai puțin de 4 ani;
- debutul semnelor cutanate înaintea vârstei de 2 ani (criterii utilizate numai la cei de peste 4 ani).

## Diagnosticul pozitiv

### a) Dermatita atopică a sugarului și copilului sub 2 ani

Dermatita atopică debutează din primele luni (între 1 și 6 luni) de la naștere. Pruritul este adesea accentuat și însoțit de tulburări ale somnului din primele luni de viață. Sunt afectate simetric convexitățile membrelor și fața, cu respectarea netă a regiunii medio-faciale. Pe trunchi afectarea pliurilor poate să apară de la această vârstă, iar pe cap unii dintre copii prezintă inițial o afectare „seboreică” cu prezența de scuame gălbui, grase. Leziunile acute sunt slab delimitate, zemuinde, apoi crustoase, adesea piodermizate. Xeroza poate lipsi la copiii sub 1 an, dar apoi este constantă. În formele minore leziunile sunt puțin inflamatorii și palpabile sub forma de rugozități ale convexităților.

### b) Dermatita atopică la copilul cu vârsta peste 2 ani

Leziunile sunt localizate cel mai adesea la nivelul pliurilor (gât, coate, genunchi) sau sunt localizate în zone „bastion”: mână, pumn, gleznă, mamelon, fisuri subauriculare, care evoluează cronic și uneori izolat. Puseele sezoniere apar îndeosebi toamna și iarna. Predomină lichenificarea. În formele severe se poate observa: generalizarea leziunilor, prurigo al membrelor, o afectare inversă cu prinderea fețelor de extensie ale membrelor.

Se pot observa și semne minore precum pigmentarea infraorbitară sau a pliurilor subpalpebrale. Xeroza cutanată este constantă necesitând aplicații de emoliente pe perioada iernii. Prezența de eczematide „dartres” acromice pe față, dispuse rar și difuz, constituie motiv de consultație, îndeosebi după trecerea verii.

### **c) Dermatita atopică la adolescent și adult**

Dermatita atopică poate avea o recrudescență la adolescent, adesea cu ocazia conflictelor psihoafective și stressului. Debutul dermatitei atopice tardiv la vârsta adultă este rar. Dermatita atopică la adult păstrează aspectul de la copilul peste 2 ani.

Formele severe pot realiza aspectul de eritrodermie, dar mai ales a unui prurigo lichenificat localizat îndeosebi pe membre.

### **Diagnostic diferențial**

La sugar trebuie făcută diferențierea de dermatita seboreică, scabie sau psoriazis. În caz de prezență a infecțiilor cutanate superficiale și/sau profunde repetate, anomaliilor de creștere, purperei, febrei fără cauză, sunt necesare examinări imunologice complementare pentru căutarea unui sindrom genetic însoțit de un deficit imunitar.

La copil, adolescent și adult diagnosticul diferențial se face cu dermatita de contact și psoriazisul. Testele alergologice pot fi utile.

### **Evoluție**

Dermatita atopică a sugarului poate prezenta forme extinse, dar evoluția este spontan bună, cu remitere completă în majoritatea cazurilor. Formele care persistă în copilărie sunt mult mai localizate. Reapariția la adolescent sau la adultul tânăr este posibilă.

Se poate întâmpla să apară manifestări respiratorii (astmul apare la 2-3 ani, apoi rinita) mai ales dacă există antecedente familiale de gradul I. Nivelul Ig E serice crește proporțional cu gravitatea dermatitei atopice.

### **Complicații**

În orice stadiu pot să apară suprainfecții cutanate bacteriene (*stafilococul aureu* colonizează de obicei pielea atopicului) sau virale. Prezența de veziculo-bule neobișnuite evocă diagnosticul. Herpesul (îndeosebi HSV 1) este responsabil de pusee acute uneori dramatice (pustuloza diseminată Kaposi-Juliusberg). O modificare rapidă a aspectului leziunilor și/sau prezența de veziculo-pustule, în asociere cu febra, trebuie să sugereze această complicație necesitând introducerea tratamentului antiviral.

O întârziere de creștere poate fi asociată cu dermatita atopică gravă, dar dispare odată cu tratamentul eficient al dermatitei.

Complicațiile oftalmologice sunt rare și sunt reprezentate de keratoconjunctivite și cataractă.

Dermatita de contact: există riscul sensibilizării la compușii produselor topice aplicate pe piele după contactul de lungă durată. De aceea se recomandă utilizarea limitată a topicelor cu potențial de risc (neomicină, parfumuri) sau contactul cu metale îndeosebi nichelul.

## Tratament

O serie de observații generale precum mediul de viață, alimentația infantilă și factorii adjuvanți precum tabagismul pasiv fac obiectul unui consens.

Se pare că diversificarea alimentară precoce crește incidența dermatitei atopice și secundar sensibilizarea la aeroalergenii. La copilul sub 1 an diversificarea alimentară trebuie să fie lentă. Introducerea de alimente conținând ulei de arahide, ou, pește sau fructe exotice trebuie întârziată.

Ținta esențială a prevenirii primare și secundare o reprezintă aeroalergenii din mediu cu rol atât în astmul bronșic, cât și în simptomele cutanate unde pot interveni și ca alergeni de contact.

Ca și măsuri nespecifice se recomandă evitarea textilelor iritante (lână, sintetice) preferându-se bumbacul și inul, evitarea expunerii la tutun, menținerea unei temperaturi optime în camera de dormit, efectuarea de exerciții fizice și sportive, dușuri și emoliente în particular după înot (iritarea provocată de dezinfectantele clorurate), creșterea aplicării emolientelor pe timp rece și uscat, evitarea contagiunii herpetice, vaccinarea normală. Se impune și luarea unor măsuri specifice la sugari: alăptarea prelungită la sân, evitarea diversificării precoce a alimentației, evitarea contactului cu animalele domestice (pisici, câini, cobai), atenție la acarienii domestici, mușegaiuri: îndepărtarea prafului (aspirare, burete umede), umiditate controlată printr-un ventilator.

### Tratamentul în cursul puseului

Local se utilizează dermocorticoizi cu acțiune antiinflamatorie puternică sau moderată într-o singură aplicație pe zi, timp de 4-8 zile, până la o ameliorare evidentă. Se îndepărtează crustele și se efectuează dezinfecția pielii. Se pot utiliza soluții antiseptice (clorhexidin) timp de câteva zile (atenție la iritație). Tratamentul antibiotic local se poate aplica de 2 ori pe zi timp de 2-3 zile. Antihistaminicele singure sunt insuficiente în tratamentul dermatitei atopice. Ele pot fi indicate timp de câteva zile pentru ameliorarea pruritului.

Ca și tratament de întreținere se folosesc emoliente zilnic (pentru a combate uscăciunea pielii), fiind evitate în timpul puseelor. În privința dermocorticoizilor dacă este necesar pot fi aplicați intermitent pe zonele inflamatorii de 3 ori pe săptămână putând fi utilizate 15-30 g/lună dermocorticoid fără apariția efectelor adverse sistemice sau cutanate. Pimecrolimusul (*Elidel*<sup>®</sup>) este un macrolid cu efect antiinflamator acționând prin inhibarea eliberării de citokine inflamatorii de către limfocitele T și mastocitele din țesutul cutanat. Pimecrolimusul scade nevoia utilizării corticoizilor și are avantajul lipsei efectelor secundare ale acestora din urmă.

Tratamentul poate fi completat în formele severe cu fototerapie (UVA+UVB combinat) ca și tratament de întreținere adjuvant la adult și uneori la copiii școlari (peste 7-8 ani) timp de 6 săptămâni. Ciclosporina este utilizată uneori la adult și foarte rar în formele grave la copil. Este utilizată în doze mici, maxim 5 mg/Kg/zi.



## 19. DERMATOZE ERITEMATOASE

### 19.1. Eritemul polimorf

Eritemul polimorf este un sindrom plurietiologic format dintr-o erupție papulo-eritemato-edematoasă uneori veziculo-buloasă.

#### Clinic

Se prezintă sub mai multe forme:

*a) forma eritemato-papuloasă* caracterizată prin macule eritematoase de culoare roz pal la roșu-violet și papule eritemato-edematoase, ușor proeminente, de culori diferite, precum și prin elemente eruptive tipice în formă de „cocardă”.

*b) forma veziculo-buloasă (herpes iris)* poate lua de la început acest aspect sau se dezvoltă pe elemente maculo-papuloase preexistente.

Leziunile sunt localizate îndeosebi pe față, mâini, coate și genunchi. La nivelul mucoaselor, îndeosebi a mucoasei bucale, bulele se rup dând naștere la eroziuni dureroase.

Elementele eruptive au o evoluție ciclică, pălind și dispărând în decurs de 8-10 zile, în timp ce alte elemente își fac apariția. Uneori leziunile se însoțesc de prurit local. Starea generală este bună.

#### Histopatologie

La examenul histopatologic în epiderm apare o discretă exocitoză din polinucleare și veziculație. În papilele dermice este prezent un infiltrat moderat cu polinucleare, vasodilatație și edem. În cazul formelor buloase, bula este localizată subepidermic.

#### Etiologia

Etiologia este multifactorială: virală (în special herpes simplex, adenovirusuri, virusul Coxackie, echovirusuri, virusuri hepatitice), infecții bacteriene (streptococ, stafilococ), spirochete (Treponema), fungice (candida, trichophyton), parazitare, medicamente (antibiotice, anticoagulante), boli de collagen (lupus eritematos), factori fizici (frig, lumina solară), neoplazii (leucemii, cancere viscerale).

#### Evoluție și prognostic

În general vindecarea este spontană, cu evoluție benignă. Există cazuri cu recidive sezoniere.

#### Tratament

În formele ușoare tratamentul nu este necesar. În formele severe se poate utiliza corticoterapia generală în doze mici și medii timp de câteva zile.

## 19.2. Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson sau ectodermoza erozivă pluriorificială Fiessinger-Rendu este o formă gravă de eritem polimorf. Starea generală este alterată, debutul fiind brusc cu febră și sindrom toxiinfecțios secundar (obnubilare, delir, deshidratare, hipotensiune, tahicardie), însoțite de catar oculo-nazal, tuse uscată, dureri abdominale difuze, artralгии, mialгии.

### Clinic

Cutanat apar aspecte necaracteristice cu prezența de macule, papule, bule, purpură, cu localizările eritemului polimorf. La nivelul mucoasei bucale apar bule care rupându-se dau naștere la eroziuni acoperite de pseudomembrane, sângerânde, localizate pe mucoasa jugală, gingii, limbă sau vălul palatin. De asemenea leziuni erozive apar și pe conjunctivă și mucoasa genitală (balanită, vulvită).

Afectarea organelor interne se poate manifesta ca: pneumonie, tulburări digestive, afecate renală sau miocardică.

### Etiologie

Sunt incriminate: medicamente, alimente, infecții (bacteriene, virale).

### Evoluție

Evoluția este în general favorabilă, tratamentul corect efectuat conducând la remisiunea afecțiunii în 8-10 zile, vindecarea obținându-se după 3-6 săptămâni.

### Tratament

Acesta constă în corticoterapie sistemică asociată antibioticelor cu spectru larg. Este necesară reechilibrarea hidroelectrolitică și susținerea stării generale.

## 19.3. Sindromul Lyell

Sindromul Lyell sau necroliza epidermală toxică este o afecțiune gravă cu alterarea stării generale. Debutul se face prin febră, alterarea stării generale, facies toxic, eritem cutanat difuz, inapetență, vărsături. După 24-48 ore apar simptomele caracteristice.

### Clinic

La nivel cutanat apar bule mari, aflate sub tensiune sau flasce, cu extindere rapidă și interesarea unor mari suprafețe cu tendință la generalizare. După câteva zile bulele se sparg dând naștere unei decolări epidermice extinse (>30% din suprafața cutanată), bolnavul luând aspectul unui mare ars.

Leziunile mucoaselor se prezintă ca eroziuni și decolări extrem de dureroase, afectând mucoasa bucală, faringiană sau esofagiană, cu disfagie importantă. Pot fi prezente conjunctivita și keratita.

Pierderea de lichide va conduce la tulburări ale altor organe traducându-se prin oligurie, hemoconcentrație, retenție azotată și hiperproteinemie.

### **Histopatologie**

Aceasta evidențiază o decolare epidermică la nivelul joncțiunii dermo-epidermice cu necroză întinsă a epidermului.

### **Etiologie**

Sunt incriminate la adult îndeosebi medicamentele: fenilbutazonă, piramidon, penicilină, anticonvulsivante, iar la copii îndeosebi etiologia infecțioasă: stafilococi grup 2 fagic 71, 51, piocianic.

### **Evoluție**

Evoluția este în general nefavorabilă cu mortalitate cuprinsă între 30-60% din cazuri.

### **Tratament**

Tratamentul trebuie făcut în funcție de forma clinică:

- în cea medicamentoasă corticoterapia generală și reechilibrarea hidro-electrolitică;
- în cea stafilococică antibioterapie conform antibiogramei și reechilibrarea hidro-electrolitică.

## **19.4. Eritemul nodos**

Eritemul nodos este o hipodermită septală, adică o afectare inflamatorie a țesutului conjunctiv hipodermic care separă lobulii adipoși unul de altul.

### **Clinic**

Debutul este prin febră sau subfebrilități, cefalee, artralгии, angină eritematoasă, urmate după 2-3 zile de apariția nodulilor inflamatorii cu localizare hipodermică, acoperiți de un tegument roșu-viu, având temperatura crescută. Nodulii au diametrul cuprins între 1 și 4 cm, consistență elastică, fiind dureroși spontan sau la palpare. Numărul lor variază de la câțiva la mai multe zeci, fiind localizați pe partea anterioară a gambelor și mai rar pe coapse sau alte regiuni.

În evoluție leziunile se resorb spontan după câteva săptămâni, lăsând local o descumație reziduală și o pigmentație. Pe măsură ce unele elemente se resorb altele apar.

### **Histologie**

Examenul histopatologic evidențiază în hipoderm un infiltrat inflamator format inițial din polinucleare neutrofile, iar în fazele tardive din limfocite localizate în septurile interlobare ce apar astfel lărgite.

### **Etiopatogenie**

Sunt incriminate:

- infecții bacteriene: streptococice (10-60% din totalul eritemelor nodoase), tuberculoza, infecții digestive (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*), pneumonii (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), infecții genitale (*Chlamydia trachomatis*);
- infecții virale cu virusul Epstein-Barr, citomegalovirus, virusul hepatitei B și C, HIV;

- parazitoze: blastomicoza, coccidioidomicoza, tricofitii, amoebiaza, parazitoze intestinale, toxoplasmoza;
- medicamente: bromuri, cefalosporine, D-penicilamina, ioduri, estroprogestative, penicilina, sulfamide;
- sarcoidoza, boala Crohn, rectocolita hemoragică, limfomul Hodgkin, lupusul eritematos.

### **Explorări biologice**

Se efectuează un bilanț sistemic: leucocite, VSH, ASLO, exsudat faringian, IDR, radiografie toracică, eventual scaner toracic. În caz de dubiu se poate face biopsia cutanată.

Se poate efectua și un bilanț orientativ constând în efectuarea de serologii virale sau bacteriene, coprocultură, endoscopie (gastroscopie, colonoscopie).

**Evoluția** este trenantă cu pusee de acutizare repetate.

### **Tratament**

Tratamentul este etiologic la care se asociază medicație antiinflamatorie (corticoizi, aspirină, salicilați), iodura de potasiu (2 x 0,5 g/zi), comprese umede.

## 20. VASCULARITE

### 20.1. Purpura

Purpura este o pată hemoragică produsă prin extravazarea sângelui în derm și care nu dispare la vitropresiune. Purpura apare ca urmare a unui număr mare de cauze fiziopatologice având gravitate diferită.

Purpura se poate prezenta sub formă de:

- peteșii: leziuni cu aspect punctiform sau lenticular;
- echimoze: suprafețe de dimensiuni mari de colorație albastru-violaceu;
- vibices: leziuni cu aspect liniar.

Purpura este localizată îndeosebi pe membrele inferioare și regiunile declive evoluând de obicei prin pusee. În evoluție leziunile își schimbă culoarea din violaceu în brun și apoi gălbui. Pot coexista leziuni cu vechime diferită. Leziunile dispar fără sechele sau lasă o discromie brună în caz de recidive multiple sau o cicatrice albă atunci când purpura este necrotică.

Diagnosticul diferențial al purperei trebuie făcut cu: eritemele, angioamele sau telangiectaziile care dispar la vitropresiune, sau cu boala Kaposi (leziuni violacee sau brune de obicei nodulare și de obicei asociate cu un edem dur al membrelor inferioare).

În cazul unei purpuri trebuie căutate semnele de gravitate: purpura echimotică extinsă și necrotică, purpura peteșială acută asociată cu sindrom septic și hemoragii ale mucoaselor precum și purpurele trombocitopenice.

Examenul clinic precizează:

a. Caracteristicile semiologice ale purperei:

- aspectul de maculă sau caracterul infiltrat;
- localizarea la nivelul membrelor inferioare sau diseminate;
- izolate sau asociate cu alte leziuni cutanate polimorfe: vezicule, pustule, bule, necroze.

b. Semne clinice extracutanate asociate cu purpura:

- alterări ale stării generale;
- sindrom tumoral hematopoietic (hepatomegalie, splenomegalie, adenopatie periferică);
- semne sistemice (fenomene Raynaud, manifestări articulare, respiratorii, neurologice, etc).

### Diagnostic etiologic

a. În caz de urgență:

- un sindrom septic fie grav cu febră ridicată, fie discret în stadiu inițial, dar evocând o infecție invazivă cu meningococ;
- un sindrom hemoragic - în caz de trombocitopenie majoră prognosticul este legat de riscul de hemoragii viscerale.

- vascularite cutaneo-sistemice în caz de afectare digestivă (risc hemoragic), renală (proteinurie, hematurie) sau neurologică.
- b. În afara urgenței:
  - purpura hematologică îndeosebi prin trombocitopenie;
  - purpura vasculare:
    - prin afectarea peretelui vascular (vascularite, capilarite);
    - prin afectare intraluminală (trombi intracapilari).

### **Purpurele vasculare**

Purpurele vasculare sunt dominate de vascularitele cutanate caracterizate clinic printr-o purpură infiltrată (și deci palpabilă) și un polimorfism al leziunilor cutanate. Histologic există o inflamație a peretelui vascular al vaselor cutanate de calibr mic și mai rar mediu. Clasificarea lor depinde de talia vaselor afectate, de frecvența organelor afectate sau de existența anomaliilor biologice sau imunologice.

- a. Semne cutanate evocatoare:
  - purpura peteșială infiltrată (palpabilă);
  - polimorfism lezional: asocierea de maculo-papule edematoase, veziculo-bule ulterior necrotice, livedo, ulcerații, noduli dermici;
  - localizare pe părțile declive și pusee favorizate de ortostatism.
- b. Manifestările sistemice asociate trebuie căutate sistematic suspectându-se o vasculită cutaneo-sistemică:
  - semne generale;
  - afectare microvasculară: fenomen Raynaud;
  - artralгии;
  - afectare renală (hematurie microscopică, proteinurie);
  - semne digestive (dureri abdominale, melenă);
  - semne neurologice (mononevrite, polinevrite, semne centrale).

### **Histologic**

Examenul histologic evidențiază prezența de leucocite în interiorul și în jurul vaselor (în general polinucleare neutrofile); liza celulară dând naștere prafului nuclear (leucocitoclazie). Prezența unui granulom asociat caracterizează vascularitele granulomatoase.

### **Examinări complementare:**

- biopsia cutanată;
- în prezența febrei: hemocultură, ecografie cardiacă;
- hemoleucograma, trombocite;
- VSH;
- creatinemie;
- hematurie microscopică;
- proteinuria în 24 de ore;
- bilanț hepatic;

- electroforeza;
- radiografie toracică.

În caz de vascularita cronică sau vascularită cutaneo-sistemică se completează cu:

- crioglobuline;
- serologia pentru hepatita B sau C;
- anticorpi antinucleari, antițesut;
- ANCA (anticorpi anticitoplasmă a polimorfonuclearelor neutrofile);
- Latex, Waaler-Rose;
- complement și fracțiuni C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>;
- imunelectroforeza sanguină și urinară;
- anticorpi antifosfolipidici;
- anticorpi anticardioline și anti β<sub>2</sub>-glicoproteina.

### **Etiologia purpurelor vasculare**

- Infecții de origine bacteriană (endocardita subacută sau cronică), virală sau parazitară;
- Boli sistemice: poliartrita reumatoidă, boala lupică, sindromul Gougerot-Sjögren, policondrita cronică atrofiantă, sindromul anticorpilor antifosfolipidici.
- Hemopatii maligne, crioglobulinemie, gamapatii monoclonale;
- Medicamente: mai ales la subiecții cu polimedicație;
- Vascularite sistemice granulomatoase cu ANCA prezenți (boala Wegener, boala Churg-Strauss), periarterita nodoasă, enterocolopatii inflamatorii;
- În 30-50% dintre purpurele vasculare etiologia nu poate fi stabilită;
- Evidențierea depozitelor Ig A prin imunofluorescența directă poate orienta spre o purpură reumatoidă (sindrom Schönlein-Henoch);
- La copil purpurele alergice corespund cel mai adesea purpurei reumatoide (boala Schönlein-Henoch). Aceasta afectează preferențial venulele, capilarele și arteriolele caracterizându-se prin depozite vasculare formate din complexe imune compuse îndeosebi din Ig A. Boala debutează cel mai adesea după o infecție respiratorie. Manifestările cele mai frecvente sunt purpura, artralgiile, durerile abdominale de tip colicativ și glomerulonefrita. Adulții de obicei prezintă o evoluție mai gravă a bolii decât copiii cu afectare renală mai frecventă necesitând tratament cu corticoizi și imunosupresoare. Prognosticul este foarte bun (remisie completă, spontană la 95% dintre copii și 90% la adulți).

## 20.2. Vascularita Gougerot-Ruiter

### Etiologie

Etiologia vascularitei Gougerot-Ruiter este multiplă: infecțioasă (bacteriană, virală, ricketsoniană, parazitară), reacții toxico-alergice.

### Clinic

Se prezintă clinic ca o erupție eritemato-papuloasă cu dispoziție în cocardă, noduli subcutanați, purpură, bule cu lichid sero-citrin sau sanghinolent, ulcerații necrotice, localizată îndeosebi la nivelul membrelor inferioare.

### Histologie

Histologic se evidențiază un infiltrat cu polimorfonucleare localizat perivascular cu prezența leucocitoclaziei.

### Tratament

Tratamentul constă în asanarea focarelor infecțioase prin antibioterapie, întreruperea administrării de medicamente, la care se adaugă corticoterapia generală.

## 20.3. Vascularita nodulară

Bazin (1855) a descris-o inițial sub numele de eritem nodos conferindu-i o etiologie tuberculoasă. În 1945 Montgomery și colab. individualizează „nodular vasculitis”, afecțiune învecinată clinic cu eritemul nodos, iar Degos vorbește de „hipodermita cu coci”.

Afecțiunea interesează aproape exclusiv femeile (90-95%), vârsta medie a primului puseu fiind de 41 ani. Vascularita nodulară nu poate fi asociată cu alte afecțiuni. Gambele acestor paciente sunt îngroșate sub formă de „stâlp”, cu pierderea reliefului și cu o hiperkeratoză foliculară discretă.

Afecțiunea poate fi precedată de prodrome precum senzația de greutate în gambe, febră, astenie, slăbire generală.

### Clinic

Vascularita nodulară se caracterizează prin apariția de noduli sau placarde hipodermice, eritematoase sau violacei, mai mult sau mai puțin dure la palpare, cu dimensiuni cuprinse de la 1 cm la mai mulți centimetri, sensibili la palpare, chiar dureroase împiedicând mersul și persistând senzația de picioare grele. Când sunt foarte inflamatorii se poate observa o ușoară descumare. Numărul leziunilor variază de la una la zece, având o repartiție bilaterală și asimetrică. Localizarea electivă este partea inferioară a gambelor îndeosebi pe partea posterioară. Mai pot fi localizate și pe coapse și excepțional pe antebrate și fese.

Evoluția se face în 30-45% din cazuri spre ulcerare. După vindecare persistă o mică cicatrice discromică.



### **Histologie**

Aceasta evidențiază imaginea paniculitei lobulare asociate unei atingeri a marilor vase hipodermice. Celulele inflamatorii vor da naștere granulomului intra sau perivascular cu obstrucția lumenului vascular.

Alte **examinări** includ: VSH, leucogramă, crioglobuline, acid uric, IDR, ASLO.

### **Etiopatogenie**

Nu poate fi incriminată o etiologie precisă. Rareori poate fi incriminată etiologia tuberculoasă sau excepțional administrarea de sulfamide. A fost incriminată afectarea vaselor hipodermice prin complexe imune cu antigen de cele mai multe ori necunoscut (fenomen Arthus local) sau incriminarea unui mecanism de hipersensibilitate întârziată de tip IV.

### **Diagnostic diferențial**

Acesta se face cu hipodermita subcutată migratorie Vilanova și Pinol, boala Buerger, iar în caz de ulcerare a leziunilor cu gomele sifilitice și tuberculoase.

**Evoluția** se caracterizează prin recidive mai mult sau mai puțin frecvente, în majoritatea cazurilor fiind declanșate de frig. Afectiunea rămâne localizată cutanat cu evoluție pe timp de 20 de ani fără afectare generală.

### **Tratament**

Repausul influențează favorabil durata bolii diminuând semnele funcționale.

Medicația administrată constă în iodură de potasiu 500-900 mg/zi, corticoterapie generală pe perioade foarte scurte.

Asupra recidivelor nici o terapie nu s-a dovedit eficientă. Se poate încerca administrarea antimalaricelor de sinteză sau sulfonele.

## 21. ULCERUL DE GAMBĂ

Ulcerul de gambă se definește ca o pierdere de substanță localizată la nivelul membrelor inferioare, cu afectarea epidermului și dermului, având o evoluție cronică și recidivantă, fără tendință spontană de vindecare.

În marea majoritate a cazurilor (>90%) constituie complicația unei boli vasculare subiacente care condiționează prognosticul și conduita terapeutică. Alte cauze ale ulcerelor de gambă sunt: de natură infecțioasă (ectima, goma TBC, goma sifilitică, lepra, rar micobacterii, leishmanioza, micoze profunde, ulcerările cu citomegalovirus și virusuri herpetice din SIDA, rickettsioze), de natură hematologică (anemii hemolitice, poliglobulii, trombocitoze), de natură neurologică (mal perforant plantar), ulcerările din colagenoze și vascularite (poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermie, dermatomiozită, boala Wegener, boala Behçet), edeme (de origine cardiacă, renală, hepatică), tumori (carcinom, sarcom, melanom, limfom), traumatisme fizice.

Există trei forme ale ulcerelor de origine vasculară:

- ulcere de origine venoasă sau mixte arterio-venoase dar predominant venoase (70-80% din cazuri);
- ulcere de origine arterială sau mixte arterio-venoase dar cu predominanță arterială (20%);
- angiodermita necrotică.

### Ulcerale de origine venoasă

Incidența ulcerului venos crește cu vârsta fiind maximă la vârsta de 60-80 de ani. Astfel 72% din persoane prezintă primul ulcer la vârsta de 60 de ani, 12% îl prezintă la vârsta de 40 de ani, iar 13% înaintea vârstei de 30 de ani.

Fiziopatologie

Ulcerul venos reprezintă faza tardivă de evoluție a insuficienței venoase cronice. Aceasta poate fi secundară varicelor cu reflux pe rețeaua venoasă superficială sau de origine posttrombotică (reflux și/sau obstrucție prin tromboza slab repermeabilizată a trunchiurilor venelor profunde). Mult mai rar cauza este o insuficiență valvulară profundă primitivă. Hiperpresiunea venoasă va conduce la dilatări permanente ale venelor dermale care devin vizibile prin epiderm. Aceste vase numite telangiectazii au o culoare roșie sau albastruie în funcție de gradul de dilatare și de profunzimea la care se găsesc, fiind dispuse în evantai, stea sau cu aspect angiomasos.

Hiperpresiunea venoasă este responsabilă de distensia capilară cu trecerea în spațiul interstițial a plasmiei, macromoleculilor și celulelor. Capacitatea de absorbție a vaselor limfatice este în cele din urmă depășită facilitând apariția edemelor care comprimă și deformează capilarele cu tulburări ale microcirculației.

Fibrina formată din fibrinogenul care este polimerizat formează veritabile manșoane în jurul capilarelor care împiedică schimburile nutriționale.

Încetinirea fluxului sanguin la nivelul capilarelor favorizează agregarea hematiilor care pot obstrua lumenul capilar. Leucocitele aderă la peretele vasului iar activarea lor va

duce la eliberarea de radicali liberi, enzime proteolitice, citokine (TNF $\alpha$ ), leucotriene, responsabile de hiperpermeabilitatea capilară și suferința capilară și tisulară.

### Clinic

Ulcerul venos debutează ca o mică ulcerăție, înconjurată de vezicule, care treptat se mărește. În faza finală ulcerul venos are o formă ovală sau de „hartă geografică”, cu dimensiuni variabile, putând cuprinde întreaga circumferință a membrului. Marginile ulcerului venos sunt neregulate, netede sau ușor ridicate. Fundul leziunii este de obicei puțin adânc și rareori este acoperit de o escară necrotică sau să se vizualizeze tendoanele. Inițial fundul ulcerăției este de aspect fibros, gălbui, cu apariția ulterioară a țesutului de granulație. Poate să existe o secreție bogată a ulcerăției de colorație verzuie, urât mirositoare (bacilul piocianic), care să cauzeze pruritul tegumentului periulcerativ.

De obicei ulcerul venos este o leziune unică dar uneori și multiple, localizate cel mai frecvent la nivelul maleolei interne sau perimaleolar, putând însă să fie localizat oriunde pe membrul inferior și picior. Ulcerul venos este localizat în 44% din cazuri la nivelul membrului inferior stâng, în 35% la membrul inferior drept, iar în 25% din cazuri la ambele membre inferioare.

Ulcerul venos de obicei nu este dureros, în schimb ulcerele profunde îndeosebi cele localizate perimaleolar sau ulcerele mici apărute pe atrofia albă Milian sunt cele mai dureroase. În cazul în care durerea este severă trebuie luată în discuție posibilitatea infecției sau a altor cauze de ulcerăție datorate vasculopatiei. De obicei pacientul acuză greutate și durere la nivelul gambelor, agravate de ortostatism precum și prezența edemului vesperal.

Pielea periulcerativă

În periferie pielea prezintă stigmatul insuficienței venoase cronice care asociate pot fi prezente la același pacient:

*Dermatita de stază* este reprezentată de plăci eritemato-scuamoase, pruriginoase, debutând adesea la nivelul maleolei interne cu extindere apoi pe gambă. Denumirea de eczemă varicoasă este improprie.

*Dermatita pigmentată purpurică (ocră)* este cea mai frecventă formă de capilarită observată la acești pacienți. Boala debutează cu macule roșii-violacei care confluează în largi placarde localizate la nivelul maleolei interne și feței anterioare a gambei. În evoluție culoarea devine brună datorită depozitelor de hemosiderină.

*Atrofia albă Milian* corespunde obstrucției micilor vase dermice. Se prezintă ca mici plăci nete, neregulate, scleroase, de culoare albă, străbătute de fine telangiectazii. Adesea sunt dureroase având o importantă tendință de ulcerare.

*Hipodermita acută și subacută* se manifestă ca și placarde eritemato-edematoase, infiltrate, slab delimitate, dureroase, cu apariție progresivă, localizate deasupra maleolei cel mai frecvent intern. Aceste forme de hipodermită se pot dezvolta și în absența semnelor evidente de insuficiență venoasă cronică favorizând diagnostice greșite precum morfeea, celulita, eritemul nodos și alte paniculite. În evoluție episoadele de inflamație vor conduce la apariția lipodermatosclerozei care poate să apară însă și insidios d'emblee. Aceasta se manifestă ca o retracție tegumentară prezentându-se ca o placă de scleroză indurată, pigmentată, care strangulează treimea inferioară a gleznei dând aspectul de sticlă răsturnată. Lipodermatoscleroza poate să preceadă apariția ulcerăției.

Un *edem* de origine venoasă poate fi asociat tulburărilor trofice. În cazul unui sindrom postflebitic vechi edemul gambei devine cronic și dur.

### Explorări paraclinice

Ecografia Doppler a venelor membrelor inferioare va căuta următoarele elemente:

- existența sau nu a unui reflux semnificativ (durata >1 s) pe trunchiurile venoase superficiale (vene safene), la nivelul valvelor acestor vene și la nivelul venelor perforante;
- existența sau nu a unui reflux semnificativ pe trunchiurile venoase profunde legat cel mai adesea de un sindrom postflebitic sau uneori de o incontinență primitivă;
- un sindrom obstructiv profund, mai rar, mărturie a unui proces trombotic vechi și prost repermeabilizat.

### Evoluție

Ulcerul prin insuficiență venoasă superficială corect tratat are un prognostic imediat favorabil, dar recidivele și cronicizarea sunt posibile. În schimb în ulcerul postflebitic vindecarea este mai dificilă, cronicizarea și recidivele după vindecare sunt frecvente. La 72% dintre pacienți recidivele apar în același loc.

### Complicații

*Eczema de contact* se manifestă sub forma unui eritem veziculos, pruriginos, limitat la început în zona de aplicare a topicului dar ulterior cu posibilitatea de diseminare la distanță. Principalele alergene incriminate sunt balsamul de Peru, neomicina, baneomicina, anumite antiseptice, lanolina, parfumuri și conservanți. Diagnosticul etiologic se bazează pe realizarea de teste epicutane adaptate.

*Suprainfecții microbiene*, prezența germenilor pe un ulcer nu reprezintă un fenomen patologic. În anumite situații ulcerul poate reprezenta poarta de intrare pentru o infecție cutanată: dermohipodermite bacteriene adesea erizipel, fasciita necrotizantă, tetanos.

*Leziuni osteo-articulare*, putând apărea o periostită, apoi o osteo-periostită cu anchilozarea gleznei. De asemenea pozițiile antalgice pot cauza atitudini vicioase.

*Hemoragia* poate apărea în caz de rupere a unei dilatații varicoase. Compresia prelungită și ridicarea membrului poate fi eficientă pentru oprirea hemoragiei venoase.

*Cancerizarea* apare rar pe ulcerul cronic cu evoluție îndelungată. Semnele care pot să atragă atenția sunt: cronicitatea ulcerului fără ameliorare în ciuda tratamentului, apariția durerilor, hemoragia locală sau burjonarea excesivă.

Radiografia osoasă se impune pentru a surprinde o extindere profundă. Examenul clinic va căuta o adenopatie inghino-crurală.

### Tratament

**Tratamentul ulcerului propriu-zis** comportă trei faze:

• *Faza de debridare* începe cu spălarea și dezinfectia ulcerului. Debridarea propriu-zisă are ca și scop îndepărtarea detritusurilor celulare și crustoase acumulate pe suprafața ulcerului. Acesta se poate face îndeosebi mecanic cu bisturiul, chiureta și foarfeca. Utilizarea cremelor proteolitice este actualmente abandonată în detrimentul pansamentelor semiocluzive și ocluzive din noua generație.

• *Faza de granulare* utilizează trei tipuri de produse:

- pansamente neutre lipsite de substanțe alergice precum balsamul de Peru sau antibiotice;
- plăcile de hidrocoloid sau hidrocelulare care pot fi lăsate timp de 5 zile menținând o umiditate, un pH și un grad de oxigenare optime;
- alginatul de calciu care are în plus o acțiune hemostatică.

• *Faza de reepidermizare* în care se utilizează produsele folosite în faza precedentă.

La o serie de pacienți în această fază se pot efectua grefe în pastilă sau în lambou care au și efect antialgic.

### **Tratamentul pielii periulceroase**

Tegumentul periulceros trebuie protejat de macerație prin aplicarea pastei cu apă. În cazul dermatitei de stază se utilizează dermocorticoizi de nivel II sau III.

*Măsuri igieno-dietetice:* trebuie evitat sedentarismul și un regim alimentar adaptat pentru evitarea supragreutății. De asemenea trebuie corectată și o denutriție asociată care poate întârzia cicatrizarea.

*Staza venoasă și edemul* trebuie corectate prin metode fizice. Repausul la pat poate fi suficient prin reducerea presiunii hidrostatice. Contenția externă trebuie efectuată la o presiune de 30-40 mmHg, ea opunându-se refluxului prin efect mecanic împiedicând apariția edemului. Cel mai des este utilizată contenția elastică care este aplicată dimineața și trebuie purtată în timpul zilei. Se utilizează banda elastică sau ciorapul elastic. Mersul cotidian la fel ca și ședințele de kineziterapie destinate mobilizării articulației tibio-tarsiene completează terapia.

*Chirurgia* își are indicație în varicele superficiale. Este indicată mai ales în caz de reflux lung, vene cu calibru mare și dacă subiectul este tânăr. Se poate efectua și ligatura venelor hrănitoare ale ulcerului și/sau perforantelor incontinente. În caz de contraindicație a anesteziei generale poate fi realizată numai crosectomia sub anestezie locală. Chirurgia venelor superficiale este contraindicată dacă există un sindrom obstructiv al venelor profunde.

*Scleroterapia* este utilă la persoanele în vârstă în caz de varice moderate și slab sistematizate. Poate fi utilizată și ca primă intenție.

*Grefele cutanate:*

- grefe subțiri cu grosime între 150 și 250  $\mu$  aducând epiderm și papile dermice cu punct de plecare din reziduurile epiteliale ale creștelor interpapilare,
- grefe de grosime medie cuprind dermul mijlociu care conține și anexe pilare și sebacee,
- grefă cu piele totală – grosimea variază între 80  $\mu$  și 1,5 mm, zona donatoare fiind laxă pentru a se realiza o acoperire ușoară. Prelevarea se face cu lama, dermatomul, punch grefă.

După modul de utilizare există:

- grefă continuă – pielea prelevată acoperă toată suprafața ulcerativă,
- grefa discontinuă – nu acoperă toată ulcerația,
- grefa în pastilă.

## 22. AFECȚIUNI ALE PĂRULUI

### 22.1. Hiperpilozitatea

O hiperpilozitate în locuri anormale reprezintă în general o anomalie inofensivă sau o anomalie cosmetică supărătoare, putând însă fi și expresia unor prime tulburări endocrine. Se deosebesc hipertricoza, hirsutismul și virilismul.

#### Clinic

- a) *Hipertricoza* reprezintă o hiperpilozitate a femeilor, dar cu păstrarea distribuției feminine a părului. Hipertricoza poate fi etnică, dar și o expresie genetică cauzată de o serie de tulburări sau urmarea acțiunii unor medicamente (androgeni, steroizi, anabolizante, anticoncepționale).
- b) *Hirsutismul* reprezintă o hiperpilozitate cu distribuție masculină la nivelul feței, corpului, organelor genitale, însoțită eventual de o alopecie de tip masculin. Acest tip de pilozitate poate fi și o expresie etnică.
- c) *Virilismul* constă în apariția pe lângă hirsutism și a altor semne de masculinizare.

Hirsutismul și virilismul sunt datorate unor tulburări anormale, îndeosebi a creșterii patologice a hormonilor androgeni de natură ovariană și corticosuprarenaliană. O cauză a hirsutismului este de multe ori ovarul polichistic.

### 22.2. Alopeciile

#### 1. Effluvium telogen

Cel mai adesea effluviumul telogen este acut sau subacut și este consecința unor modificări telogene ale foliculului pilos urmată de căderea părului în următoarele două luni. Este urmat de recreșterea normală a părului. Cauzele effluviumului telogen sunt multiple: alopecie postpartum, după o febră puternică, infecții diverse, boli inflamatorii (lupus eritematos), medicamente sau șoc operator. Există și o formă ușoară de effluvium telogen fiziologic sezonier primăvara și toamna.

#### 2. Alopecia androgenetică

Diagnosticul este clinic: la bărbat alopecia este circumscrisă și cu extindere progresivă, pielea păroasă fiind sănătoasă. Adeseori are caracter ereditar. Afectează succesiv zonele fronto-temporale, vertexul, apoi zona frontală (tonsură). La femeie evoluția este mult mai lentă, respectând liziera frontală a pielii păroase a capului, cu rarefierea ovală a vertexului. La femeie alopecia difuză, severă și precoce evocă o hiperandrogenie, caz în care alopecia este asociată cu hirsutism, dismenoree și acnee. În acest caz este necesară efectuarea unui bilanț al hiperandrogenismului. Acesta cuprinde dozarea testosteronului liber, sulfatului de dehidroandrostendion, 17 OH-progesteronului și delta-4-androstendionului.

Tratamentul la bărbat constă în administrarea per os a finasteridei (Propecia®) 1 mg pe zi, iar la femei un tratament antiandrogenic (acetat de ciproteron – Androcur®). La ambele sexe se pot utiliza aplicații cu minoxidil 2% sau 5% cu efecte vizibile după 3 luni și optim după 6-8 luni de tratament.

### 3. Pelada

Pelada sau alopecia areata este o afecțiune dermatologică a cărei incidență este apreciată la 1,7% din populație, fiind mai frecvent întâlnită la copii și tineri.

Etiopatogenia rămâne necunoscută. Actualmente pelada este considerată o boală autoimună dirijată împotriva foliculului pilos datorită asocierii ei cu alte boli autoimune (tiroidită, vitiligo). Sunt incriminate și alte cauze: genetică (caracterul familial fiind prezent la 10-30% dintre pacienți), atopia, stressul emoțional.

Pelada apare la un individ sănătos. Clinic în forma sa limitată se caracterizează prin plăci alopecice circumscrise, rotunde sau ovale, bine delimitate, localizate la nivelul pielii păroase a capului. Pielea plăcii este netedă, uneori hipotonă, fără nici o leziune. În periferia plăcii circumscrise se pot observa peri „în semn de exclamație” sau foarte scurți, luând aspectul de pseudocomedoane. Afecțiunea se poate extinde treptat până la căderea completă a părului de pe scalp (pelada decalvantă) și/sau suprafața tegumentului (pelada universală). Alopecia poate fi asociată cu afectarea unghială (microabraziuni și strii longitudinale ale lamei unghiale).

Pelada se poate asocia și cu alte afecțiuni: atopie, manifestări oculare, vitiligo (4% dintre pacienți), afecțiuni endocrino-tiroidiene, boli autoimune (lupus eritematos, poliartrita reumatoidă, sclerodermie), trisomia 21.

Diagnosticul diferențial se face cu tinea capitis, alopecia androgenetică, alopecia sifilitică, tricotilomania, stările pseudopeladice.

Evoluția spontană cea mai frecventă a plăcii de peladă este spre creșterea părului după câteva luni, debutând cu peri de culoare albă care ulterior se pigmentează progresiv. Extinderea plăcii rămâne o eventualitate imprezibilă, recidivele fiind frecvente. Antecedentele familiale imunologice, antecedentele personale de atopie, vârsta tânără de apariție și extinderea peladei constituie factori de evoluție nefavorabilă a peladei.

Tratamentul formelor limitate constă în aplicarea de medicații iritante (rubifiante, cignolin), dermocorticoizi de nivel I sau injecții intralezionale cu triamcinolon acetonid (o injecție pe lună timp de 3 luni), soluții minoxidil 5%, imunoterapie topică (diphencyprone). În formele extinse se încearcă PUVA-terapia și bolusul de corticoizi (pelada recentă). Este necesară și o psihoterapie de liniștire a pacientului.

## 23. TULBURĂRI DE PIGMENTARE

### 23.1. Melanoza Riehl

Melanoza Riehl sau melanodermis toxică este o afecțiune de etiologie neelucidată, cu incriminarea radiațiilor solare, sensibilitatea față de o serie de substanțe (parfum), tulburări digestive, factori endocrini.

#### Clinic

Clinic se prezintă ca o pigmentație cu aspect reticulat, de colorație galben-brună sau brun închis, observată în timpul verii pe obraji dar posibil cu extindere pe părțile laterale ale gâtului. Pigmentația se oprește la 1 cm de liziera părului. Se disting două forme clinice: berloque dermatitis și poikilodermia feței și gâtului.

**Evoluția** este prelungită.

#### Tratament

Tratamentul constă în suprimarea factorilor fotodinamici și fotoalergici, utilizarea pomelilor fotoprotectoare, decolorante (hidrochinonă).

### 23.2. Melasma

Melasma sau cloasma reprezintă o tulburare de pigmentare a pielii de etiologie hormonală (sarcină sau anticoncepționale) dar și externă (parfum). Expunerea la soare contribuie evident la apariția melasmei. Sunt afectate mai ales persoanele cu pielea mai închisă la culoare.

#### Clinic

În timpul gravidității (masca gravidității) apar pete brune, cu contururi neregulate, situate pe zonele fotoexpuse ale feței, pe mamele, vulvar.

#### Evoluție

Melasma dispare de obicei în mod spontan după naștere sau după întreruperea tratamentului cu contraceptive orale, însă există cazuri când petele nu dispar nici după mai mulți ani.

#### Tratament

Se pot utiliza substanțe depigmentante precum hidrochinonă 4%, tretinoin, acid azelaic 20% (Skinoren®) sau peeling cu alfa hidroxiacizi. Efectele apar gradat iar expunerea la soare este strict interzisă.



### 23.3. Vitiligo

Vitiligo este o leucodermie circumscrisă, adesea familială, idiopatică și câștigată. Termenul de vitiligo provine de la cuvântul „vitelus” (vițel) prin comparația leziunilor bolnavilor cu petele albe ale vițelilor.

Vitiligo este o dermatoză frecventă, afectând 1-2% din populație și chiar 8% în anumite țări. Poate să apară la orice vârstă, cu predilecție însă sub vârsta de 20 de ani, fără a exista diferențe de rasă sau sex. Un pacient cu vitiligo prezintă un risc crescut de a avea în familie și alți membrii afectați, studiile înclinând pentru un mod de transmitere mendeliană simplă.

#### Fiziopatologie

Actualmente este dovedită distrugerea și dispariția completă a melanocitelor epidermice din leziunile de vitiligo. Sunt incriminate o serie de teorii care încearcă explicarea fenomenului de distrugere melanocitară: factori chimici (derivați fenolici), autotoxicitate, teoria nervoasă (existența formelor clinice de vitiligo segmentar și rolul declanșator al stressului), anomalii imunitare, anomalii keratinocitare.

#### Clinic

Vitiligo este o afecțiune caracterizată prin macule acromice care prezintă uneori la periferie o zonă hiperpigmentată și care au de obicei o dispoziție simetrică. Perii dispuși pe zonele acromice sunt de obicei decolorați. Acromia este în general uniformă, dar există posibilitatea prezenței de insule brune pe fondul acromic îndeosebi la nivelul scrotului. Plăcile de vitiligo bine delimitate au marginile de obicei neregulate, sinuoase sau convexe. Examinarea cu lampa Wood ajută la evidențierea leziunilor de vitiligo.

Maculele de vitiligo apar inițial pe zonele descoperite (față sau dosul mâinilor), apărând uneori și în zone normal hiperpigmentate (axile, areola mamară, organele genitale) sau pe zonele de tegument expuse frecării sau traumatismelor (fața dorsală a mâinilor, picioarelor, coate, genunchi, glezne). Traumatizarea tegumentului poate conduce la apariția de zone depigmentate constituind fenomenul Köbner. Palmele și plantele sunt indemne.

#### Forme clinice

După aspectul leziunilor:

- forma pătată* cu prezența de insule de repigmentare având ca punct de plecare foliculul pilos;
- forma punctată* cu multiple pete de tip „confetti” de obicei secundare unor agenți depigmentanți precum hidrochinona.

După numărul de leziuni și topografie:

- forma generalizată*, uneori universală, cu afectarea întregului tegument și persistența unor zone foarte limitate de piele normală;
- forma acrofacială* este forma cea mai frecventă de vitiligo cu afectarea feței și a extremității membrelor;
- forma focală* sau *segmentară* cu afectarea unuia sau mai multor metamere, cu localizare unilaterală sau în bandă.

Vitiligo poate fi asociat cu alte afecțiuni precum pelada, morfeea, lichenul scleros, tiroidita hashimoto, boala Basedow, mixedemul, diabetul insulinodependent, boala Addison, anemia Biermer, miastenia gravis, precum și prezența frecventă a anticorpilor antitiroidieni și anticelulă parietală gastrică fără existența semnelor funcționale.

### **Diagnosticul**

Diagnosticul de vitiligo este un diagnostic clinic bazat pe prezența leziunilor maculoase hipocrome sau acrome, de talie și forme diferite.

### **Diagnosticul diferențial**

Acesta se face cu piebaldismul (o formă de albinism parțial prezent de la naștere, fără margini hiperpigmentate), leucodermiile postinflamatorii, lichenul scleros, pitiriazisul versicolor acromic, parapsoriasisul în picătură, sifilisul, lepridele, albinismul (în caz de vitiligo universal).

### **Evoluția**

În vitiligo evoluția este imprevizibilă. Debutul este de obicei insidios, putând trece neobservat. Rareori vitiligo poate avea un debut brutal după un stress sau după un traumatism fizic. Soarele poate acționa ca factor declanșator sau poate evidenția leziunile de vitiligo prin contrast cu tegumentul normal. Uneori o fază eritematoasă poate să preceadă leziunile acromice.

Vitiligo evoluează lent cu extinderea leziunilor și cu posibilitatea acestora de a conflua în placarde întinse. Evoluția lentă poate fi întreruptă și de puseuri extrem de rapid extensive. Repigmentarea spontană a fost notată în 10-20% din cazuri, în general după expunerea la soare. Există și posibilitatea repigmentării unor zone, cu depigmentarea altora.

### **Tratament**

Tratamentele de repigmentare a leziunilor de vitiligo sunt medicale și chirurgicale.

#### **a) Tratamentele medicale**

- UVA reprezintă o metodă foarte veche de tratament. PUVA terapia utilizează pe lângă UVA și meladinine (8-metoxipsoralenul) pe cale orală care are o acțiune fotosensibilizantă. Doza de meladinine variază între 30 și 50 mg/zi, iar expunerea la UVA se face după două ore de la priza medicamentoasă. Numărul de ședințe este de 2-3 pe săptămână, debutul pigmentării apărând după 20-30 de ședințe, numărul total de ședințe necesar repigmentării fiind de 100-300. În locul meladininei poate fi utilizat trisoralenul (trimetylpsoralen) și psoralenul în doză de 0,6 mg/kgc/zi.

- PUVA locală utilizează meladinine în soluție de 0,1% cu aplicare strict pe zonele depigmentate. Expunerea la UVA durează 15 secunde la prima ședință și apoi crește progresiv.

- Kelinul este un furocrom utilizat pe cale orală în doză de 100 mg/zi cu expunere la UVA după 45 de minute de la administrare timp de 15 minute.

- Corticoterapia locală dă rezultate foarte bune îndeosebi în localizările de la nivelul feței, dar repigmentarea este puțin stabilă. La față se utilizează dermatocorticoizi mai slabi, administrați discontinuu pe perioadă de 2-3 luni. Corticoterapia generală se poate utiliza doar în cazurile cu evoluție rapidă.

- Depigmentarea pielii normale este o metodă care se utilizează atunci când suprafața afectată depășește 50% din suprafața corporală totală. În acest scop sunt utilizate cremele de hidrochinonă 10% și derivații ei.

- Fotoprotecția este obligatorie.

**b) Tratamentele chirurgicale** constau în efectuarea de grefe de piele totală. Aceste tehnici sunt utilizate în leziunile de vitiligo localizate la nivelul regiunilor descoperite, după eșecul tratamentelor medicale.

## 24. TUMORILE CUTANATE BENIGNE

### 24.1. Chistele și pseudochistele cutanate

#### I. Chistele cutanate keratinizate

##### 1. Chistele acroanexiale

Microchistele din acnee denumite și „comedoane închise” sau „white heads” sunt mici chiste de retenție.

Clinic se prezintă ca mici ridicături albicioase având diametrul de 2-3 mm fiind localizate predominant în regiunile seboreice precum fruntea și fața. Apar îndeosebi în acnee iar abundența lor reprezintă un factor de cronicitate. Apar de asemenea în acneea cosmetică și boala Favre-Racouchot.

##### 2. Miliu

Aceștia sunt mici grăunți cu diametrul de 1 mm, albi, foarte superficiali, ușor de enucleat cu un ac, putând fi întâlniți în patru circumstanțe:

- la nou-născut dispărând în câteva săptămâni,
- la adolescent și adult (la femei periorbital și pe pleoape),
- milium secundare pe cicatrici, arsuri, în dermatoze buloase (porfirie cutanată tardă, epidermoliza buloasă congenitală și câștigată),
- milium simptomatice în genodermatoze.

##### 3. Chistele epidermoide foliculare

Acestea sunt chiste voluminoase cu diametrul ce poate depăși 2 cm, de consistență păstoasă, prezentând uneori semnul godeului. Observarea lor atentă evidențiază un orificiu apical minuscul prin care se poate exprima un conținut filamentos alb sau galben cu miros ranced caracteristic. Chistele epidermoide sunt localizate pe zonele seboreice ale feței, șanțurile retroauriculare, lobii urechilor, gât și piept. Când sunt numeroase reprezintă un element simptomatic esențial al anumitor forme de acnee: acneea nodulo-chistică, acneea conglobata, acneea la halogeni.

Histologic sunt chiste cutanate keratinizate care reproduc structura epidermului. Aceste chiste se dezvoltă având ca punct de plecare partea infrainfundibulară a foliculului pilos.

Evolutiv aceste chiste au un perete fragil care se poate rupe dând naștere la noduli inflamatori dureroși.

Tratamentul constă în administrarea de cicliline și excizia chirurgicală la rece.

##### 4. Chistele foliculare și genitale

Sunt tot chiste epidermoide localizate mai ales scrotal și mai rar penian sau vulvar. Diagnosticul diferențial principal este cu calcinoza scrotală sau vulvară idiopatică.

### **5. Chistele eruptive ale foliculilor de lanugo**

Acestea sunt chiste miliare multiple localizate în regiunea pretoracică. Diagnosticul diferențial se face cu sebocistomatoza.

### **6. Chistele pilare**

Chistele pilare sunt frecvent localizate la nivelul pielii păroase a capului. Sunt de obicei multiple având o incidență familială și transmitere autosomal dominantă.

Clinic sunt chiste dermice sau hipodermice cu dimensiuni de la un bob de mazăre la cele ale unui ou, dure la palpare, neaderente de suprafața cutanată care este normală sau roză, netedă și glabră deasupra chistelor.

Histologic derivă din segmentul istmic al foliculului pilar terminal, peretele lor reproducând aspectul tecii pilare externe a porțiunii istmice a foliculului anagen, fiind chiste trichilemale.

Chistul banal se poate complica cu un chist trichilemal proliferant.

Tratamentul constă în enucleerea chistului sub anestezie locală.

### **7. Chistele epidermice adevărate**

În această categorie intră chistul posttraumatic (degete și mâini), chistul epidermic inelar centrifug, chistul epidermic plantar cu HPV 60, chistul verucos.

## **II. Chistele cutanate glandulare**

### **1. Chistul sebaceu**

Chistul sebaceu este întâlnit într-o afecțiune rară numită sebocistomatoză. Aceasta este o boală cu transmitere autosomal dominantă dar există și forme sporadice.

Clinic este vorba de chiste multiple, de ordinul sutelor, cu apariție între 10 și 20 de ani și cu afectare predominant masculină. Chistele au dimensiuni cuprinse între 3 mm și 3 cm, conținutul fiind uleios sau cazeos. Sunt chiste neinflamatorii, nedureroase și care cresc lent. Reglarea androgenică ar avea rol în apariția chistului sebaceu.

Histopatologic prezența glandelor sebacee sau celulelor sebacee izolate reprezintă trăsătura esențială a acestor chiste.

Tratamentul este decepționant.

### **2. Hidrocistomul ecrin**

Clinic se prezintă ca mici ridicături translucide, clare, ușor albastrii, cu conținut lichid, adesea accentuate după expunerea la căldură. Sunt multiple fiind diseminate pe pleoape și partea superioară a obrazilor.

Histologic prezintă o largă cavitate mărginită de unul sau două straturi de celule cubice.

Tratamentul constă în electrocoagulare cu acul.

### **3. Hidrocistomul apocrin**

Formațiune chistică de obicei unică cu diametrul de 3-15 mm. Chistul este sub tensiune, translucid, cu reflex albastrii sau negru, localizat pe obraz, ureche, nas, pielea păroasă a capului.

Histologic prezintă o cavitate chistică delimitată de un strat cilindric secretant și un strat cubic mioepitelial.

Tratamentul constă în excizia chirurgicală sub anestezie locală.

### **III. Chistele cutanate disembrioplazice**

Chistele cutanate disembrioplazice sunt chiste rare care derivă din structuri epiteliale care nu fac parte din structurile normale ale pielii. În majoritatea cazurilor este vorba despre heterotipii reziduale ale embriogenezei. Natura disembrioplazică trebuie suspectată pentru toate chistele ce survin la nivelul fantelor embrionare (linia mediană, ombilic, linia de fuziune branhială).

#### **1. Chistele branhiale**

Chistele branhiale rezultă din sechestrarea la nivelul pielii a resturilor primei sau celei de-a doua fante branhiale. Aceste chiste sunt descoperite în copilărie sau la începutul vârstei adulte sub forma unei sau mai multor mase rotunde, moi și insensibile, uneori bilaterale localizate în triunghiul format de conductul auditiv extern, claviculă, având marginea anterioară a mușchiului sternocleidomastoidian în spate și mentonul în față.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu adenopatiile cervicale.

#### **2. Chistul tractului tireoglos**

Majoritatea chistelor mediane anterioare ale gâtului sunt chiste ale tractului tireoglos. Apar de obicei înaintea vârstei de 10 ani dar pot apărea și după 50 de ani. Chistul are diametrul de 2-3 cm, de consistență fermă și fluctuant, fiind localizat pe linia mediană între menton și furculița sternală. Se suprainfectează frecvent.

#### **3. Chistul bronhogen cutanat**

Leziune de obicei congenitală localizată la nivelul sternului, de formă nodulară, asimptomatică, putând fistuliza.

#### **4. Chistul dermoid cutanat**

Chistul dermoid cutanat este un chist disembrioplazic care se formează mai ales la nivelul fantelor embrionare (regiunea medio-facială, orbită, regiunea anogenitală). Localizarea orbitală și periorbitală la sprânceană este cea mai frecventă. Aceste chiste au un perete epitelial epidermoid asociat cu structuri anexiale pilare, sebacee, sudorale și mezenchimale. La copil trebuie efectuată o examinare radiologică pentru evidențierea eventualelor malformații osoase subiacente putând exista o comunicare cu cavitățile craniene sau nazale. La adult chistele dermoide sunt localizate cel mai frecvent anogenital trebuind diferențiate de sinusul pilonidal (produs de pătrunderea de peri în pielea șanțului interfesier).

#### **5. Chistele ombilicale**

Chistele ombilicale cuprind chistele viteline și chistele urachiene.

## 6. Chiste disembrioplazice genitale

La bărbat sunt reprezentate de chistul rafeului ventral al penisului. Pe fața ventrală a penisului între meat și scrot se pot observa chiste și canale descoperite adesea cu ocazia unei infecții gonococice în primele trei decenii de viață.

La femeie se pot observa chiste foliculare keratinizate, chiste dermoide, hidrocistoame apocrine, chiste bartholiniene, chiste mucipare ale glandelor Skene, chist mucinos al vulvei.

## 7. Chistul cutanat ciliar

Acest chist este descris la femeia tânără cu vârsta de aproximativ 22 de ani. Este un chist dermo-epidermic, asimptomatic, localizat la nivelul membrelor inferioare.

## IV. Pseudochistele cutanate

Pseudochistele cutanate sunt leziuni reprezentate printr-un nodul ferm, rotunjit și fluctuent, cu conținut fluid și prezența unei capsule.

Examenul histologic arată că peretele leziunii cavitare nu este format din epiteliu. Sunt excluse din acest grup limfangiomul chistic și hemangiomul cavernos.

### 1. Pseudochistul mucoïd al buzei (mucocelul labial)

Pseudochistul mucoïd al buzei este o leziune localizată pe mucoasa buzei inferioare formată prin ruperea traumatică a canalului excretor al unei glande salivare accesorii.

Clinic se prezintă ca un mic nodul translucid, cu diametrul de 5 mm, reliefat, care poate suferi modificări de volum dar nu dispăre niciodată complet. Ruperea lui evidențiază un material gelatinos, filant, leziunea reconstituindu-se după rupere.

Histologic se constată acumularea de mucină într-un buzunar mărginit de țesut de granulație.

Tratamentul constă în excizia totală a glandei salivare care îl alimentează. Incizia mucocelului este urmată de recidivă.

### 2. Pseudochistul mucoïd digital

Acesta este un focar de degenerescență mucinoasă a țesutului conjunctiv dermic cu acumularea de mucopolizaharide acide.

Clinic se prezintă ca un nodul translucid, albastru, sub tensiune, localizat la nivelul matricei unghiale, uneori dureros la compresiune. Apariția pseudochistului mucoïd pare favorizată de artroză.

Histologic leziunea este o mucinoză dermică.

Tratamentul constă în puncție evacuatorie urmată sau nu de compresie, în injectarea unei picături de sclerozant sau în excizia pseudochistelor de mici dimensiuni.

### 3. Pseudochistul cartilagos auricular

Acest pseudochist ia naștere prin degenerescența cartilajului pavilionului auricular.

Clinic se prezintă ca un buzunar fluctuent constituit în partea superioară a pavilionului urechii între helix și antehelix. Apare mai ales la bărbații cu urechi deformate

(urechile de boxeur). Puncția evidențiază un lichid roz-hematic care după evacuare se reface în câteva zile. Leziunea nu este dureroasă.

Tratamentul constă în puncție evacuatorie urmată de un pansament compresiv care împiedică refacerea chistului.

## 24.2. Veruca seboreică

Excrescență cutanată pigmentată cu evoluție benignă care apare cel mai adesea după 40 de ani, îndeosebi la femei.

### Clinic

Se prezintă ca și formațiuni tumorale de formă rotundă sau ovalară, cu suprafața hiperkeratozică, aspră, de colorație galben-brună până la negru, cu diametrul între 0,5 și 3 cm și margini bine marcate. Deseori pe suprafața leziunilor se pot observa dopuri cornoase aderente. Numărul lor este variabil, de la o singură leziune la mai multe zeci. Leziunile sunt localizate oriunde, în special pe trunchi (spate și părțile laterale ale toracelui), dar și pe gât, față sau dosul mâinilor.

### Histologie

Aspectul histologic al verucii seboreice este caracteristic, modificările esențiale constând în hiperkeratoză, acantoză și papilomatoză. Se observă și pseudochiste cornoase inclavate în masa tumorală și pigment melanic intracelular. În derm este prezent un infiltrat inflamator.

### Etiologie

Teoria virală a fost infirmată. Pielea uscată, fototipul clar și radiațiile solare sunt factori favorizanți ai apariției verucilor seboreice.

### Evoluție

Transformarea malignă este excepțională. Apariția bruscă cu caracter eruptiv a verucilor seboreice poate avea semnificație de paraneoplazie cutanată (semnul Lesser-Trelat).

### Tratament

Tratamentul constă în distrugerea leziunilor prin crioterapie, electrocauterizare, laserterapie, dermabraziune, excizie chirurgicală, aplicații de topice cu tretinoin și 5-fluorouracil.

## 24.3. Dermatofibromul (histiocitofibromul)

Dermatofibromul este o tumoră benignă cutanată întâlnită frecvent la persoanele mature îndeosebi la femei.

Clinic se prezintă ca o tumoretă mică, cu diametrul de 5-20 mm, de consistență foarte dură, cu suprafața netedă, ușor convexă, pigmentată sau ușor brună, inclavată în derm, rareori dureroasă. Dezvoltarea este lentă devenind la un moment staționară. Localizarea este pe membre existând de obicei mai multe leziuni.

Histopatologic tumora este formată din histiocite și celule fuziforme de tip fibroblastic dispuse anarhic.



Evoluția este benignă fără transformare malignă.

Tratamentul nu este necesar, eventual excizie chirurgicală.

#### 24.4. Leiomiomul

Leiomiomul este o tumoră cutanată dezvoltată pe seama fibrelor musculare netede. Acestea pot avea origine în mușchii erectori pilari (piloleiom), în mușchii pereților vasculari (angioleiom) sau în mușchii scrotali, penieni, ai labiilor mari sau mamelonari (miom dartroic).

Clinic este o tumoretă ușor proeminentă, cu diametrul până la 5 mm, de culoare roz, brună sau a pielii normale, inclavată în derm, câteodată dureroasă. Poate fi solitară dar de cele mai multe ori multiple.

Histologic este o tumoretă dermică constituită din fascicule de fibre musculare netede divers orientate.

Evoluția - nu se transformă malign.

Tratamentul pentru formele solitare este excizia chirurgicală.

#### 24.5. Lipomul

Lipomul este o formațiune benignă de mărime variabilă (de la un bob de mazăre la o mandarină) formată din celule adipoase normale situate la nivelul hipodermului.

a) *Lipomul circumscris* este o tumoră subcutanată nodulară sau cu lobuli multipli, proeminentă sau descoperită la palpate în grosimea pielii. Tegumentul care acoperă tumora este normal și nu aderă de aceasta. Lipomul este de consistență moale, mobil pe planurile profunde și nedureros. Localizarea este pe ceafă, uneori pe coapse.

Histologic tumora este constituită din celule adipoase normale, uneori cu dimensiuni crescute. Masa lipomatoasă este înconjurată de o capsulă conjunctivă.

În evoluție degenerază foarte rar.

Tratamentul nu este necesar decât în formele gigante, inestetice și dureroase.

b) *Lipoamele multiple* apar simultan sau în pusee succesive putând fi idiopatice și secundare. Lipoamele multiple secundare pot apărea după un puseu de reumatism acut, după naștere, după slăbire rapidă, după traumatisme sau în caz de hipercolesterolemie. Un caracter particular al lor este tendința evolutivă.

#### 24.6. Nevromul

Nevromul este o tumoră benignă rezultată din proliferarea intradermică a filetelor nervoase.

Clinic se manifestă sub forma unei tumorete de mărime variabilă, de culoarea pielii normale sau roșie, sesilă, de consistență fermă, inclavată în derm. Inițial asimptomatică, devine după câțiva ani dureroasă spontan dar mai ales la presiune, durerea iradiind la distanță.

Evoluția este benignă dar există și posibilitatea de transformare de unde necesitatea de a fi extirpate.

### 24.7. Osteomul cutanat

Osteomul este o tumoră mică, subcutanată, formată din dezvoltarea de țesut osos la acest nivel fără tendință de invazie. Cauza acestui proces este fie prezența aberantă de osteoblaste în piele, fie o metaplazie pe diverse leziuni cutanate prin depunerea de calciu. Osteomele cutanate pot fi primare sau secundare (postinflamatorii, pe nevi nevocelulari, tumori, pe stază venoasă, sclerodermie, acnee chistică).

Clinic se manifestă sub forma unui nodul de consistență crescută sau ca o placă dură situată subcutanat. Poate să apară din copilărie sau mai târziu.

Histologic este prezentă structura osoasă cu canale Havers. Țesutul peritumoral este bine vascularizat.

Evoluția este lentă, leziunea putând persista timp îndelungat.

Tratamentul este chirurgical.

### 24.8. Condromul

Condromul este o tumoră subcutanată formată din țesut cartilaginios cu sediul în special la nivelul mâinilor, urechilor și periauricular. La nivelul mâinilor localizarea este de regulă la ultima falangă fiind ușor diagnosticată prin radiografie.

Condromul poate fi primitiv atunci când apare pe țesut indemn și secundar când apare pe o zonă afectată anterior printr-un proces degenerativ, proliferativ sau cicatricial.

Histologic se evidențiază structura cartilaginoasă.

Tratamentul constă în excizia chirurgicală a leziunii.

### 24.9. Cheloidul

Cheloidul este o formațiune care ia naștere printr-o proliferare excesivă de țesut conjunctiv care depășește limitele fiziologice, apărută după plăgi, arsuri, înțepături, dar și spontan. În apariția cheloidului este incriminată o predispoziție familială sau individuală. În 5-10% din cazuri cheloidul poate fi asociat cu diferite fibromatoze (boala Dupuytren, boala Peyronie). Factorii endocrini sunt de asemenea incriminați.

Clinic cheloidul se manifestă ca o cicatrice proeminentă, roșie sau albă, cu suprafața netedă, prezentând câteva telangiectazii, dureroasă, depășind aria inițială și prezentând prelungiri comparate cu „cleștele de rac”. Localizarea este îndeosebi pe toracele posterior, umeri și față. Se vorbește de cheloid dacă acest aspect persistă după 12-18 luni de la apariție, în caz de remitere fiind vorba de cicatrice cheloidiană.

Histologic este prezentă o proliferare intradermică de fascicule de collagen groase și hialinizate.

Evolutiv cheloidul odată stabilizat nu mai involuează. Transformarea malignă este excepțională.

Tratamentul constă în infiltrații cu corticoizi, crioterapie, excizie chirurgicală urmată de radioterapie.

## 24.10. Xantoamele

Xantoamele sunt formațiuni care iau naștere prin depunerea de grăsime la nivelul pielii. Apar în condiții de hiperlipemii primitive (esențiale) cu hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie, diabet zaharat, icter, pancreatită, mixedem, leucemii, mielom sau depuneri lipidice pe leziuni preexistente (limfoame).

Clinic se prezintă sub diferite forme clinice:

a) *Xantomul plan* este o leziune cutanată de dimensiuni de la 1-3 mm la 2-3 cm, colorată în galben sau galben-roșietic. Pot conflua formând plăci întinse localizate pe trunchi, față, pielea capului sau extremități.

b) *Xantomul tuberos* este o formațiune de tip tumoral de culoare galbenă sau a pielii normale localizată în special pe coate sau fese.

c) *Xantomul tendinos* este o formațiune nodulară, neregulată, care crește încet, fiind localizat pe tendoane (îndeosebi pe tendonul lui Achile și tendoanele extensorilor degetelor), palmo-plantar, articulațiile tibio-tarsiene sau genunchilor.

d) *Xantoamele eruptive* sunt leziuni multiple cu dimensiuni de câțiva milimetri cu localizare în special pe părțile de extensie ale membrelor și fese.

e) *Xantelasma* se prezintă ca plăcuțe de culoare galbenă sau galben-portocaliu situate periorbitar.

Histologic în xantoame se evidențiază celule histiocitare mari cu citoplasmă clară, spumoasă, denumite celule xantomatoase și evidențiate la colorația Sudan III sau Scharlach (roșu-brun). Uneori apar și celule gigante încărcate cu grăsime (celule Touton).

În evoluție o parte dintre xantoame pot dispărea spontan sau după corectarea dislipidemiei.

## 24.11. Angioamele

Angioamele constituie un grup heterogen de afecțiuni vasculare cel mai adesea congenitale sau cu apariție precoce. Ele pot afecta toate organele dar cel mai frecvent sunt cutanate.

Clasificarea angioamelor diferențiază hemangioamele de malformațiile vasculare.

### 1. Hemangioame

Hemangioamele sunt tumorile cele mai frecvente ale copilului. Originea lor este necunoscută. Ele pot fi date de mutații somatice ale celulelor sușă endoteliale sau de celule endoteliale de origine placentară.

Hemangioamele apar cel mai adesea în primele zile de viață. Aspectul lor este caracteristic după cum localizarea lor este în dermul superficial, dermul profund sau cu prinderea dermului în întregime. Hemangioamele superficiale formează plăci puțin voluminoase dar de colorație roșu intens. Hemangioamele dermice pure sunt reliefate având colorație albăstruie. Hemangioamele mixte asociază aceste diferențe între primele două tipuri. Hemangioamele sunt calde, nu prezintă pulsații sau sufluri. Consistența lor este elastică și nu se golesc la presiune.

Evolutiv talia lor crește rapid timp de 6-10 luni după care se stabilizează. Ulterior urmează o fază de involuție lentă cu albirea suprafeței și reducerea progresivă a dimensiunilor până la dispariția completă. Această fază de remisie durează mai mulți ani (2 la 12 ani).

Formele complicate cuprind:

- *hemangioamele ulcerate* îndeosebi când au anumite localizări (fese, buze). Ulcerațiile sunt dureroase, sângerează și se pot infecta. În evoluție lasă o cicatrice inestetică.
- *sindromul Kasabach-Merrit* constă în apariția în tumorile vasculare a unui fenomen de coagulare intravasculară cu trombopenie foarte importantă având un mare risc hemoragic.

Majoritatea hemangioamelor regresează spontan și nu necesită tratament. Componenta vasculară regresează complet dar pot persista sechele (cicatrici albe, țesut fibro-adipos moale). În aceste cazuri un tratament estetic poate fi indicat la copilul mare sau adolescent.

Totuși anumite hemangioame (10-20%) pun în joc prognosticul estetic, funcțional sau vital al copilului prin localizare și/sau complicații. Aceste cazuri necesită tratament. Tratamentul de primă intenție al hemangioamelor grave, evolutive și ulcerate este corticoterapia generală cu prednison în doză de 2-3 mg/kgc/zi timp de câteva săptămâni sau luni în funcție de răspunsul clinic. În lipsa răspunsului în formele foarte grave se poate indica interferonul  $\alpha$  limitat însă datorită complicațiilor sale tardive (paraplegie). O altă alternativă este vincristina.

## 2. Malformații vasculare

Malformațiile vasculare pot fi capilare, venoase, limfatice sau arterio-venoase fiind prezente de la naștere.

### a) Angioame plane

Acestea se prezintă ca plăci roșii congenitale mai mult sau mai puțin extinse, bine delimitate, putând afecta orice teritoriu cutanat. Angioamele plane sunt puțin vizibile în perioada neonatală datorită eritemului fiziologic prezent la această vârstă. Angioamele plane nu se modifică ulterior, suprafața lor crescând odată cu creșterea copilului. Ele se pot însoți de o hipertrofie cutanată și/sau musculară a segmentului afectat.

Angioamele plane trebuie diferențiate de plăcile angiomatoase benigne ale frunții, pleoapelor superioare și regiunii occipitale observate la nou-născuți și care ulterior vor dispărea.

Din această categorie de angioame fac parte și sindromul Sturge-Weber-Krabe, sindromul Klippel-Trenaunay și sindromul Cobb.

### b) Malformații venoase (angioame venoase)

Malformațiile venoase au aspectul de mase albastrii subcutanate mai mult sau mai puțin voluminoase și extinse și/sau a unei rețele venoase superficiale asemănătoare varicelor. Aceste leziuni nu sunt nici calde, nici pulsatile. Ele se golesc de sânge la presiune

sau când segmentul respectiv este ridicat, sau se umple în poziție declivă sau în cursul efortului.

În decursul vieții se constată o agravare. Episoadele de tromboză în sânul malformațiilor sunt posibile, fiind la originea fleboliților.

#### **c) Malformații limfatice (limfangioame)**

Acestea sunt dilatații limfatice care pot fi macro- sau microchistice. Limfangioamele superficiale au aspectul de mici vezicule cu diametrul de 1 mm, grupate pe o zonă cutanată. Se pot asocia cu localizări profunde uneori voluminoase (diametrul de câțiva centimetri). Pot apărea pusee inflamatorii.

#### **d) Malformații arterio-venoase**

Acestea sunt malformații cu potențial evolutiv foarte grav. Aceste leziuni mai mult sau mai puțin extinse se prezintă ca o pată roșie, caldă, extinsă sau ca o tumefacție pulsatilă. Urechile și pielea păroasă a capului sunt localizări frecvente. Uneori la palpare este perceput un tril, la auscultație se poate decela un suflu, iar la examenul Doppler un flux continuu. Pot apărea pusee evolutive după un traumatism, o tentativă de gest terapeutic, la pubertate sau în sarcină.

#### **e) Malformații complexe**

La o aceeași persoană se pot asocia mai multe malformații.

#### **Tratament**

Angioamele plane pot fi tratate prin LASER (îndeosebi LASER cu colorant pulsant). Pe zonele descoperite tratamentul poate fi efectuat în primii ani de viață sub anestezie generală. În restul localizărilor tratamentul poate fi efectuat la o vârstă mai mare cu anestezie locală.

Angioamele venoase impun o contenție precoce având indicație radiologică sau chirurgicală.

Malformațiile arterio-venoase impun intervenții chirurgicale complexe.

Malformațiile limfatice necesită contenție, uneori intervenție chirurgicală.

## 25. DERMATOZE PRECANCEROASE

Noțiunea de precancer are două sensuri: unul histologic, iar cel de-al doilea clinic, cel dintâi precedându-l cronologic pe cel de-al doilea. În final cele două aspecte conferă împreună leziunii caracterul și aspectul de precancer.

Precancererele pielii sunt împărțite în trei grupe:

a) într-un prim grup sunt incluse afecțiuni ce pot fi asimilate cu „cancere *in situ*”: boala Bowen, boala Paget, nebul bazocelular,

b) al doilea grup cuprinde afecțiuni sau leziuni având potențial de malignizare care se ridică la un procent de 25-30% din cazuri, putând să se ajungă în unele afecțiuni până la 100%: xeroderma pigmentosum, leucoplazia, radiodermita cronică, papilomul cornos și cornul cutanat,

c) ultimul grup este foarte heterogen, afecțiunile incluse aici având un risc de malignizare scăzut: ulcerul cronic de gambă, fistulele supurative cronice.

### 25.1. Nevul bazocelular

Nevul bazocelular este o genodermatoză polidisplazică relativ rară care asociază manifestări cutanate cu anomalii ale diferitelor țesuturi și organe. Astăzi se știe că este o boală autosomal dominantă cu expresivitate variabilă, anomalia genetică fiind localizată în zona  $q_{22}-q_{23}$  a cromozomului 9.

Manifestările cutanate rareori pot apărea de la naștere, debutând de obicei în a doua copilărie, adolescență și la adultul până la 40 de ani. Leziunea incipientă este o papulă translucidă sugerând un nev nevocelular care ulterior, în decurs de ani, ia aspectul de carcinom bazocelular. Leziunile sunt multiple (zeci sau sute) distribuite de obicei simetric. La nivel palmo-plantar sunt prezente „puțuri” care nu sunt altceva decât hamartoame bazocelulare.

Histologic leziunile cutanate prezintă o imagine de carcinom bazocelular sau de tricoepiteliom.

Anomaliile și malformațiile extracutanate sunt osoase (chiste mandibulare, distrofii osoase, anomalii costale, malformații vertebrale (spina bifida), malformații ale mâinilor (arachnodactilie, polidactilie)), oculare, neurologice (agenezie de corpi caloși, atrofie cerebeloasă, calcificări cerebrale, meningioame), tumori ovariene, tumori renale.

Tratamentul constă în îndepărtarea precoce a leziunilor nevice bazocelulare precum și a celor transformate.

### 25.2. Boala Bowen

A fost descrisă de Bowen în 1912 și denumită „proliferare epitelială atipică precanceroasă”. Sunt afectate ambele sexe, de obicei adulții de vârstă medie, dar cu limite între 20 și 80 de ani.

Clinic afecțiunea se prezintă sub formă de plăci discoide, papuloase, ușor proeminente, bine delimitate, de culoare brună. Plăcile sunt acoperite de scuamo-cruste sau

sunt hiperkeratozice având dimensiuni de la leziuni mici, lenticulare, la leziuni cu diametrul de câțiva centimetri. Leziunile sunt localizate îndeosebi pe trunchi, abdomen, membre, față, frunte, urechi.

Histopatologic epidermul este îngroșat cu ortoparakeratoză, crestele interpapilare sunt alungite și groase iar papilele dermice subțiri. Structura stratificată a stratului malpighian a dispărut din cauza proliferării dezordonate a unor celule spinoase atipice ca talie și formă, cu atipii nucleare și adesea în diviziune. Dermul superficial conține un infiltrat inflamator reacțional moderat. Boala Bowen este un carcinom „spinocelular in situ”, celulele neoplazice proliferând inițial numai intraepidermic cu invadarea ulterioară a dermului.

În etiopatogenia bolii sunt incriminați: arsenicismul cronic, radiațiile solare repetate, imunodepresia pacienților cu transplant renal.

Evoluția bolii este lentă pe o perioadă de 10-15 ani. Ulcerarea leziunii, papilomatoza mai accentuată și infiltrarea bazei reprezintă semne de malignizare.

Boala Bowen poate fi asociată unei neoplazii interne fiind și o afecțiune paraneoplazică.

Tratamentul preferat este excizia leziunii.

### **25.3. Eritroplazia Queyrat**

A fost descrisă de Queyrat în 1911 și reprezintă boala Bowen a mucoaselor genitală și bucală.

Clinic se prezintă ca plăci eritematoase de nuanță roșie vie, rotund-ovalare, ușor infiltrate, bine delimitate, cu suprafața netedă sau scuamoasă, localizate la nivelul mucoasei glandului și vulvei.

În etiopatogenia bolii sunt incriminate HPV și smegma.

În evoluție, după o perioadă de latență de 3-5 ani, 40-50% din cazuri se transformă în carcinom spinocelular cu tendință crescută la metastaze ganglionare.

Tratamentul constă în excizia chirurgicală a leziunii.

### **25.4. Papuloza bowenoidă**

Papuloza bowenoidă este identică clinic cu condiloamele acuminate și histologic cu boala Bowen. Este întâlnită îndeosebi la tineri. Sex ratio bărbați/femei este de 3/5.

Clinic afecțiunea se prezintă ca o erupție papuloasă sau papulo-nodulară cu leziuni în general grupate sau coalescente cu păstrarea individualității lor, posibil și diseminate. Papulele sunt plane sau papilomatoase având diametrul de 3-10 mm, de obicei pigmentate cu nuanțe de la brun deschis la brun închis și negru, localizate în special în regiunea perineală și perianală.

În privința etiopatogeniei sunt incriminate HPV 16 și mai rar tipurile 18, 33 și excepțional tipurile 6 și 11.

Diagnosticul diferențial se face cu condiloamele veneriene.

Evoluția este în general cronică dar și cu regresii spontane după 2-3 ani. Papuloza bowenoidă constituie la femei un adevărat marker paraneoplazic sau cel puțin un indicator pentru un posibil neoplasm de col uterin.

## 25.5. Boala Paget

Afecțiunea a fost descrisă de Paget în 1874. Survine la femeile după vârsta de 40 de ani, dar a fost observată și la femeile sub această vârstă, la bărbat fiind rară.

Clinic debutul se face printr-o placă eritemato-scuamoasă localizată cel mai adesea la nivelul mamelonului și mai rar la nivelul areolei mamelonare. În evoluție, în decurs de luni sau ani, placa se extinde lent către areolă și periferia acesteia. Suprafața plăcii este acoperită de fisuri, exulcerații și cruste, iar marginile sunt nete, rotunjite, adesea marcate de un burelet discret reliefat. Îndepărtarea crustelor lasă descoperită o suprafață sângerândă, iar la palpare se percepe o ușoară infiltrație papiracee. În unele cazuri leziunea după ce a invadat progresiv areola o depășește afectând și pielea vecină. Mamelonul își pierde desenul natural, devenind neted și suferind o retracție până la turtire și înfundare completă. Acest semn alături de unilateralitate, cronicitate și rezistența la tratamentele uzuale sunt evocatoare pentru boala Paget.

Histopatologic în epidermul îngroșat apar celulele Paget. Acestea sunt celule mari, rotunjite, având citoplasma palidă și un nucleu ovoid sau sferic, uneori înmugurit sau multiplu surprins în diviziune. Celulele Paget sunt dispersate izolat sau grupate în epiderm.

Diagnosticul diferențial se face cu eczema sânului, scabia, adenomatoza erozivă a mamelonului, hipoplazia mamelonului, hiperkeratoza mamelonului la fete și femeile tinere.

După aproximativ 10 ani boala Paget mamară se însoțește de un adenocarcinom profund. Leziunea cutanată considerată ca un „cancer în situ” se va transforma într-un carcinom glandular vegetant. Astfel boala Paget este considerată atât ca precancer cât și ca marker al unui prezent sau viitor cancer profund.

Tratamentul constă în mastectomie și evidare ganglionară.

## 25.6. Keratoacantomul

Keratoacantomul este o tumoră benignă cu evoluție rapidă, care poate fi solitară sau multiplă. Incidența keratoacantomului solitar este relativ crescută fiind mai frecvent la rasa albă, la bărbați decât la femei (3/1) și la vârsta mijlocie.

Clinic keratoacantomul debutează ca un mic nodul care crește rapid în dimensiuni. Keratoacantomul constituit se prezintă ca o formațiune tumorală emisferică cu diametrul cuprins între 1 și 2 cm, având un aspect caracteristic format din două componente distincte: una periferică formând masa tumorală propriu-zisă, alb-roză, cu suprafața netedă și presărată cu fine telangiectazii, și una centrală formată dintr-o masă cornoasă care umple craterul central al tumorii. Localizările preferențiale sunt părțile descoperite ale corpului: nas, zona ce desparte semimucoasa buzelor de piele, degete, peri- și subunghial.

Histologic keratoacantomul prezintă o masă cornoasă voluminoasă care comunică cu exteriorul conținută într-o invaginare crateriformă a epidermului. Majoritatea celulelor care alcătuiesc stratul malpighian îngroșat al craterului sunt similare cu keratinocitele spinoase din epiderm suferind un proces de keratinizare intens cu formarea de globi cornoși. Limita inferioară a tumorii este în general regulată, arciformă. În derm există un infiltrat inflamator reacțional.

Diagnosticul diferențial se face cu carcinomul spinocelular în care keratoacantomul se poate transforma.



Există mai multe forme clinice de keratoacantoame solitare: crateriform, centrifug, gigant, precum și keratoacantoame multiple.

În apariția keratoacantomului sunt implicați o serie de factori: radiații ultraviolete, HPV, traumatisme, imunodepresie, factori genetici.

Evolutiv 1/3 până la 2/3 dintre keratoacantoame se pot resorbi spontan. Există însă și posibilitatea de recidivă sau chiar de transformare malignă.

Tratamentul constă în excizia chirurgicală cu marjă de siguranță de 3-5 mm.

### **25.7. Keratoza solară**

Afecțiunea este considerată ca o importantă stare precanceroasă prin frecvența sa. Apare după 50 de ani la ambele sexe cu predilecție la persoanele cu fototip clar.

Clinic se prezintă ca o pată ușor pigmentată, roz-gălbuie, cenușie sau brun deschisă, rotund-ovalară, slab delimitată, cu diametrul între 0,5-1,5 cm și suprafața ușor hiperkeratozică. În general leziunile sunt multiple având ca sediu electiv fața (obraji, urechi) și mai rar dosul mâinilor.

Histopatologic este prezentă orto- și parakeratoză iar în epiderm sunt prezente celule anaplazice, pleiomorfe, cu nucleu neregulat și hiperchrom.

Etiopatogenia incriminează predispoziția individuală, uneori cu caracter familial, și expunerea repetată și îndelungată la radiațiile solare.

În evoluție apar modificări precum hiperkeratoză, apariția unui halou inflamator, infiltrarea bazei sau fisuri ce anunță transformarea malignă care se face îndeosebi în carcinom spinocelular și mai rar în carcinom bazocelular.

Profilaxia constă în evitarea expunerilor prelungite la soare, protecție vestimentară, creme fotoprotectoare.

Tratamentul propriu-zis constă în distrugerea leziunilor chimic (topic cu 5-fluorouracil 5% - 1 aplicație pe zi, 5-15 aplicații; podofilina 10% în soluție alcool-acetonă 5-10 aplicații; fenol 50-60% cu alcool 90° 3 aplicații la 10-15 zile interval), fizic (electrocauterizare) sau excizie chirurgicală.

### **25.8. Cheilitele**

Cheilitele care posedă potențial de malignizare sunt de obicei cheilitele cronice, degenerative și keratozice localizate îndeosebi pe buza inferioară.

O serie de factori sunt incriminați în apariția acestor cheilite: în primul rând radiațiile solare, dar și predispoziția individuală (persoanele cu fototip clar), tulburări metabolice și carentiale, factori fizici (vânt, frig, radiații termice), factori chimici (tutun, alimente condimentate), factori mecanici (proteze dentare, tartru dentar, traumatisme cronice de ordin profesional). Cheilitele cronice din lichenul plan și lupusul eritematos cronic prezintă un potențial redus de malignizare. În schimb, heterotopia glandulară salivară nu prezintă potențial de malignizare putând fi doar un cofactor de asociere la acțiunea radiațiilor solare.

Cheilitele cronice se pot prezenta sub forme clinice diferite:

- a) cheilita cronică descuamativă în care semimucoasa își pierde elasticitatea, devine mai puțin lucioasă și este acoperită de scuame fine care se refac continuu;
- b) într-un stadiu intermediar apar scuamo-cruste și fisuri persistente;

c) cheilita abrazivă cu apariția de blocuri cornoase alternând cu fisuri adânci, dureroase și exulcerații sângerânde.

Cheilitele cronice actinice sunt întâlnite îndeosebi la cei expuși prin profesia lor radiațiilor solare (agricultori, zootehnicieni) și la persoanele cu fototip clar. La marii fumători de țigarete, pe locul unde aceștia obișnuiesc să păstreze țigareta până la arderea completă, apare o placă keratozică rotund-ovalară, cu diametrul de 1-2,5 cm, bine delimitată, reliefată deasupra mucoasei vecine. Este keratoza circumscrisă termală care prezintă un risc crescut de malignizare.

### **25.9. Papilomul verucos**

Acesta este o formațiune tumorală proeminentă, cu diametrul de 2-5 mm, care prezintă un strat cornos, veruciform, apărut pe piele aparent indemnă, îndeosebi pe zonele fotoexpuse (față, urechi, dosul mâinilor) sau pe leziuni degenerative (keratoze solare, cheilite cronice, radiodermite). Uneori papilomul verucos are aspect digitiform iar în alte cazuri aspect exuberant de „corn cutanat”.

### **25.10. Cicatricele**

Cicatricele vechi (din perioada copilăriei), vicioase, retractile, hipertrofice, apărute după arsuri de gradul III și IV cu apă fiartă și mai rar cu smoală, asfalt fierbinte, flacăra, etc., au potențial de transformare malignă.

Aceste cicatrici sunt adesea întinse, cu apariția de ulcerații spontane sau după traumatisme. Orice ulceratie cronică apărută la nivelul acestor cicatrici va fi suspectată impunând control histopatologic în sensul depistării precoce a unei eventuale transformări maligne. Perioada de latență de transformare malignă în carcinom spinocelular este de 20-40 de ani.

Carcinomul spinocelular poate să apară și pe cicatrici vechi de lupus tuberculos sau de lupus eritematos discoid.

### **25.11. Radiodermita cronică**

Radiodermitele cronice sunt produse de razele x și razele gama. Acestea au ca origine surse naturale sau artificiale. Radiodermitele cronice sunt adesea boli profesionale apărând la cei care manipulează razele X (întreprinderi și personal medico-sanitar).

Clinic radiodermitele cronice se traduc prin uscăciunea și atrofia ireversibilă a pielii, pigmentație, căderea ireversibilă a perilor. La nivelul palmelor pielea devine rigidă, infiltrată și hiperkeratozică la pipăit. Tardiv pot să apară mici formațiuni keratozice asimilate cu papiloamele cornoase și ulcerații având aspect histopatologic de malignizare.

Felul carcinomului variază după regiunea topografică a radiodermitei. Astfel pe față, pielea capului și ceafă apare carcinomul bazocelular, iar pe trunchi apare carcinomul spinocelular. În radiodermitele profesionale malignizarea poate să apară în 100% din cazuri, fiind vorba de carcinoame spinocelulare care metastazează frecvent.

Tratamentul este în principal profilactic constând în îndepărtarea chirurgicală a leziunilor suspecte (papiloame, ulcerații) apărute pe radiodermitele cronice.

## 25.12. Leucoplazia

Leucoplazia este definită prin prezența de plăci albe apărute ca efect al keratinizării epitelului mucoaselor, localizate pe orice mucoasă îndeosebi bucală și genitală.

În cazul în care tabloul histopatologic este benign denumirea folosită este de leucokeratoză. În aceste cazuri epiteliul este îngroșat, cu hiperkeratoză focală sau difuză, acantoză cu creste interpapilare alungite și îngroșate, celulele spinoase fiind diferențiate, iar în derm există un infiltrat limfo-plasmocitar moderat. În schimb în leucoplazie apare o displazie epitelială tradusă prin prezența de celule atipice cu nuclei mari, pleiomorfi și hiperchromi, de mitoze celulare conducând la dezorganizarea arhitecturii, pentru ca în final întreg epiteliul să fie constituit din celule atipice dispuse dezorganizat.

**Leucoplazia bucală** se caracterizează prin pete alb-opaline, discret reliefate, mimând un depozit pseudomembranos, având margini bine delimitate și dimensiuni de obicei de 1 cm dar și cu prezența de plăci mari sau de plăci mici asemănătoare „picăturilor de ceară”. Suprafața acestor plăci este plană, netedă sau frecvent cadrilată. Leziunile sunt de obicei unice, rar multiple, cu localizare îndeosebi pe linia ocluzală a mucoasei jugale, porțiunea endobucală a mucoasei labiale inferioare, zona retrocomisurală (la fumătorii obișnuiți).

Alte forme clinice de leucoplazie sunt forma verucoasă și cea erozivă.

În etiopatogenia leucoplaziei bucale este incriminată în mod cert predispoziția individuală la care se adaugă deficitul în vitamina A, sifilisul, diabetul, fumatul, iritațiile mecanice cronice (colți dentari), iritațiile chimice (alcool, condimente), curenții electrogalvanici, cicatricile.

În evoluție plăcile leucoplazice mai vechi, extinse, ulcerative și nodulare de pe mucoasa jugală și dosul limbii se pot maligniza în carcinom spinocelular. Ulcerarea este semnul care trebuie să atragă atenția asupra malignizării.

Tratamentul profilactic constă în suprimarea tutunului și a dentiției defectuoase. Tratamentul curativ constă în electrocauterizare, crioterapie, excizie chirurgicală, medicații anticandidozice. În formele difuze se pot utiliza retinoizii aromatici.

**Leucoplazia mucoasei genitale** are aspect clinic identic cu cel al leucoplaziei bucale.

La bărbat leucoplazia poate apărea pe gland și fața internă a prepuțului complicând o balanită scleroatropică.

La femei leucoplazia mucoasei genitale este mai frecventă decât cea bucală, apărând în general după menopauză. Se prezintă ca o leziune unică sau multiplă, cu tendință rapidă de evoluție spre fisurare și ulcerare, scleroatrofie și hiperkeratoză verucoasă însoțită de prurit. Este localizată în regiunea clitoridiană și periclitoridiană, fețele interne ale labiilor mari, labiile mici, putând să se extindă spre anus.

În etiopatogenia acestei forme de leucoplazie este incriminat deficitul estrogenic.

Evoluția spre malignizare în carcinom spinocelular este mai crescută în leucoplazia genitală de la femei decât în leucoplazia genitală a bărbaților. În jur de 50% din cancerele vulvare apar pe fond de leucoplazie.

Tratamentul constă în distrugerea plăcilor leucoplazice mici prin electrodesicație sau crioterapie. În formele extinse se recomandă vulvectomia.

## 26. TUMORI MALIGNE CUTANATE

### 26.1. Carcinoamele cutanate

Tumorile epiteliale maligne sunt denumite „carcinoame” termen care include atât noțiunea de neoplazie epitelială, cât și noțiunea de malignitate. Adenocarcinoamele sunt denumite tumorile epiteliale maligne cu structură glandulară. Denumirea de „epiteliom” este mai puțin precisă deoarece are numai semnificație de tumoră de origine epitelială.

Carcinoamele cutanate sunt cele mai frecvente cancere ale adultului în general și cancere cutanate în particular (90%). Incidența lor crește fiind legată de creșterea duratei de viață, a comportamentului, în particular de expunerile solare repetate. Pericolul reprezentat de acțiunea radiațiilor solare asupra tegumentului este strâns corelat cu fototipul cutanat.

Carcinogeneza epitelială corespunde unei acumulări de evenimente genetice mutagene. Se poate distinge o fază de inițiere printr-un agent carcinogen (cel mai adesea ultravioletele). Celulele inițiate vor persista cunoscând o fază de promovare urmată de o fază de progresie favorizată de carcinogeni (UV, imunosupresie, papilomavirus).

#### 26.1.1. Carcinomul bazocelular

Carcinomul bazocelular (CBC) este o tumoră epitelială care se dezvoltă în dependență de epiderm fiind localizat numai pe piele și niciodată pe mucoase. Carcinomul bazocelular prezintă numeroase forme clinice și histologice care impun variate opțiuni terapeutice.

##### **Particularități ale CBC:**

- a) benignitatea care pare a fi absolută;
- b) malignitatea in situ manifestată atât prin caracterul invadant al formelor endofitice cât și prin caracterul uneori extrem de recidivant;
- c) existența de leziuni cu structuri histologice asemănătoare carcinomului bazocelular, dar care au un prim stadiu neinvaziv;
- d) majoritatea tumorilor se dezvoltă pe pielea aparent indemă, apărând de novo;
- e) apariția de carcinoame bazocelulare multiple primare, independente de leziuni preexistente.

##### **Epidemiologie**

Carcinomul bazocelular este cea mai frecventă tumoră malignă a pielii, reprezentând 30% din totalul cancerelor de piele și 60-80% din totalul carcinoamelor cutanate, raportul CBC/CSC fiind de 3/1-4/1. Incidența carcinomului bazocelular este în continuă creștere în ultimii ani fiind mai crescută în țări precum Australia. Marea majoritate a carcinoamelor bazocelulare apar după vârsta de 50 ani și în mod sporadic. Localizarea carcinomului bazocelular este îndeosebi cervico-facială, 2/3 dintre ele fiind localizate în această regiune.

Mortalitatea dată de carcinomul bazocelular este puțin studiată, fiind scăzută.

## Etiologie

O serie de factori sunt incriminați în apariția carcinomului bazocelular:

### a) Factorii de mediu

Există argumente în incriminarea rolului favorizant al radiațiilor solare asociate cu vânt și umezeală în apariția carcinomului bazocelular. Studii epidemiologice au arătat că apariția carcinomului bazocelular este frecvent asociată cu expunerile repetate la soare în cadrul profesiilor care se desfășoară în aer liber (agricultori, pescari, grădinari), activităților sportive, concediilor, 80% din carcinoamele bazocelulare apărând pe zone fotoexpuse.

Prevalența în creștere cu vârsta a carcinomului bazocelular se explică prin efectul cumulativ al radiațiilor solare, cu apariția leziunilor degenerative induse de acestea. Pe plan biologic în carcinomul bazocelular există o frecvență crescută a mutațiilor genei p53. Tipul mutațiilor (dimeri ai pirimidinei) și localizarea fiind foarte evocatoare pentru mutațiile induse de ultraviolete.

Alți factori de mediu care pot interveni în apariția carcinomului bazocelular sunt radiațiile ionizante și substanțele chimice (arsenicul și hidrocarburile).

### b) Factorul genetic

În câteva boli genetice rare există o predispoziție de apariție a carcinomului bazocelular. Astfel, în xeroderma pigmentosum există o anomalie a enzimelor de reparație a acidului dezoxiribonucleic (ADN) sau în nevomatoza bazocelulară (sindrom Gorlin), anomalia genei pathcd.

De asemenea rolul fenotipului cutanat cu predispoziția persoanelor care au fototip I și II (persoane cu ochi albaștri și verzi, păr roșcat, cu incapacitate de a se bronză) de a face carcinomu bazocelular.

### c) Imunodepresia

Imunodepresia a fost studiată la persoanele care au suferit grefe de organ. Un studiu olandez efectuat pe perioada 1966-1988 a găsit o incidență globală a carcinomului bazocelular de 10 ori mai mare la persoanele cu greafă de organ față de populația generală olandeză. Incidența apariției carcinomului bazocelular crește cu durata de supraviețuire post-grefă.

În schimb la pacienții cu HIV incidența carcinomului bazocelular este identică cu cea găsită în populația generală.

## Aspecte clinice

Debutul apariției carcinomului bazocelular este insidios putând să se facă sub forma:

a) unui mic grăunte emisferic, cât o gămălie de ac, translucid sau alb cenușiu, de consistență elastică sau molatecă denumit „perlă epiteloidă”;

b) unui mic nodul semidur cu dimensiuni de 2-3 mm, roz-roșiatic, acoperit de telangiectazii;

c) unei mici eroziuni fără chenar perlat „în zgârietură de unghie”;

d) unei mici Pete eritematoase sau eritemato-scuamoase, keratozice sau erozive, rotund ovalară, cu diametrul de 5-7 mm;

e) unei mici plăci alb-gălbui palide.

În cazul apariției carcinomului bazocelular pe leziuni preexistente modificarea acestora precum infiltrarea, creșterea bidimensională, fisurarea, ulcerarea trebuie să trezească suspiciuni în acest sens impunând efectuarea biopsiei în scop diagnostic.

Există trei forme clinice principale:

a) *Carcinomul bazocelular nodular* este forma cea mai frecventă localizată în special pe capul și gâtul persoanelor în vârstă. Se prezintă ca o papulă sau nodul cu suprafața netedă, translucidă sau gri, cu prezența de telangiectazii. În evoluție apar noi perle dispuse în buchet sau liniar care se extind prin periferie. Apariția unei ulcerații centrale dă leziunii un aspect ombilicat cu posibilitatea apariției de hemoragii recidivante. Carcinomul bazocelular nodular poate fi intens pigmentat (forma tatuată) sau să se ramolească total sau parțial devenind depresibil datorită unei dezintegrări pseudo-chistice.

Carcinomul bazocelular plan cicatriceal reprezintă o formă clinică a carcinomului bazocelular nodular. Se prezintă ca o placă rotunjită sau ovală, cu contururi neregulate de aspect geografic, având zona centrală atrofo-cicatriceală, cu pielea subțiată și prezența de telangiectazii, acoperită de scuame aderente. Periferia este caracteristică fiind alcătuită din perle translucide, uneori pigmentate, realizând un burelet sau aspectul de chenar ulcerativ. Localizările de elecție sunt regiunea temporo-frontală și scalpul. Evoluția este lentă cu extindere lentă în decursul lunilor sau anilor atingând dimensiuni de 10-30 cm.

b) *Carcinomul bazocelular superficial* se prezintă ca o placă plană, roșie, având contururile neregulate și mărginită de un chenar foarte fin, format din mici perle adiacente, cu dimensiuni de 0,5-1 mm, uneori pigmentate. Placa este acoperită de scuame și cruste, putând în evoluție să ulcereze. Localizarea este pe jumătatea inferioară a trunchiului paravertebral și pe membre. Evoluția este lentă putând atinge un diametru de 5-10 cm. Denumirea de carcinom bazocelular pagetoid este făcută datorită analogiei clinice criticabile cu boala Paget. O formă superficială este și carcinomul bazocelular eritematos.

c) *Carcinomul bazocelular sclerodermiform* se prezintă ca o placă dură, alb-gălbuie, slab delimitată și deprimată, asemănătoare cu o cicatrice albă, greu sesizabilă în absența ulcerației. Este localizat adesea pe frunte și în apropierea orificiilor feței. Evoluția este lentă, cu extindere centrifugă și în final ulcerare.

Celor 3 forme clinice principale li se adaugă:

d) *Tumora fibroepitelială Pinkus* este considerată de unii autori ca o formă rară de carcinom bazocelular. Clinic se prezintă ca un nodul unic sau multiplu, discret eritematos, neted, relativ ferm și uneori pediculat. Evoluția se face lent spre un carcinom bazocelular tipic.

e) *Carcinomul bazocelular ulcerativ* – toate formele clinice de carcinom bazocelular pot ulcera, nefiind posibil să se distingă o formă ulcerativă specifică. Ulcerația poate surveni d'emblee sau să apară secundar în cursul evoluției tumorii. Ulcerația poate avea o evoluție extensivă și distructivă, tumora putând invada țesuturile subiacente. Anterior se utilizau termenii de ulcus rodens și ulcus terebrant.

f) *Carcinoamele bazocelulare multiple* reprezintă o formă cu leziuni multiple și concomitente de carcinom bazocelular, noile leziuni apărând la intervale scurte. Leziunile pot să apară și secundar pe leziuni preexistente.

## Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial clinic se face cu alte tumori cutanate cum este melanomul în formele pigmentate. Carcinomul bazocelular superficial poate fi confundat cu o placă de psoriazis sau cu dermatofizia. Diferențierea între carcinomul bazocelular și carcinomul spinocelular este dificilă, impunând efectuarea biopsiei pentru precizarea diagnosticului și tipului histologic.

## Citodiagnosticul

Citodiagnosticul are o mare valoare orientativă în carcinomul bazocelular. Celulele apar strâns grupate „în mozaic”, respectiv în grămezi de 6-10 celule până la câteva zeci. Celulele izolate, răspândite la distanță, sunt rare și necaracteristice. Celulele sunt monomorfe, cu nucleii intens bazofili, omogen colorați, fără nucleoli vizibili, cu citoplasma redusă cantitativ. De obicei nu apar anomalii nucleare. Imaginea este caracteristică pentru carcinomul bazocelular.

Citodiagnosticul trebuie dublat de examenul histopatologic.

## Histopatologia

Tipic carcinomul bazocelular este constituit din grămezi celulare compacte, formate din celule bazofile, monomorfe, având la periferie o dispoziție în palisadă. Grămezile sunt rotunde și mai mult sau mai puțin confluențe. Aceste celule ar proveni din celulele pluripotente situate în stratul bazal epidermic și pilar.

a) Carcinomul bazocelular nodular are două forme: solid și adenoid chistic. În forma solidă sunt prezenți în derm unul sau mai mulți lobuli de talie mare. Aceste mase sunt de obicei circumscrise, bine delimitate, constituite din celule bazocelulare, având la periferie dispoziție în palisadă. Sunt prezente artefacte de retracție. În forma adenoidă celulele sunt dispuse sub formă de coloane celulare subțiri care se pot ramifica și anastomoza.

b) Carcinomul bazocelular superficial este definit histologic de prezența unui cuib tumoral intradermic agățat totdeauna de epiderm și sau foliculul pilos. Acest focar tumoral este format din celule bazaloide dispuse în palisadă la periferie. Cel mai adesea apar focare tumorale multiple separate de intervale de piele normală.

c) Carcinomul bazocelular infiltrant regrupează carcinomul bazocelular infiltrant trabecular și carcinomul bazocelular infiltrant micronodular. Forma trabeculară este caracterizată prin prezența de focare tumorale de talie mică, slab delimitate, cu arhitectură variată sub formă de insule neregulate sau de travee. Proliferarea tumorală se întinde în derm cu tendință foarte invazivă. Forma micronodulară se caracterizează printr-o multitudine de focare tumorale de talie mică formând lobuli bine delimitați.

d) În carcinomul bazocelular sclerodermiform focarele tumorale sunt reprezentate de cordoane subțiri, uneori reprezentate de un singur șir de celule, aranjarea palisadică periferică fiind absentă. Tumora infiltrează o stromă tumorală foarte scleroasă, ocupând de obicei toată înălțimea dermului, întinzându-se uneori și în hipoderm.

e) Tumora fibroepitelială Pinkus prezintă histologic celule tumorale regrupate în cordoane anastomozate, agățate de epiderm și realizând o rețea. Tumora este adesea superficială fiind bine delimitată în profunzime.

f) Carcinomul bazocelular metatipic prezintă o diferențiere malpighiană carcinomatoasă.

g) Carcinomul bazocelular mixt este diferit histologic prin asocierea aspectului de carcinom bazocelular și carcinom epidermoid, fiecare componentă fiind bine delimitată.

## **Prognostic**

Carcinoamele bazocelulare pot avea două tipuri de evoluție cu:

- recidivă,
- extindere locoregională în profunzime, putând conduce la distrucții tisulare importante.

Recidiva carcinomului bazocelular este condiționată de o serie de factori:

### **1. Factori clinici**

a) Localizarea – sunt reținute 3 zone topografice cu risc de recidivă:

- zone cu risc scăzut de recidivă: trunchi și membre;
- zone cu risc intermediar de recidivă: frunte, obraz, bărbie, pielea păroasă a capului și gât;
- zone cu risc crescut de recidivă: nas și zonele periorificiale ale extremității cefalice (conductul auditiv extern, conductul lacrimal, unghiul intern și extern al orbitei).

b) Talia (diametrul cel mai mare al tumorii) în funcție de care riscul de recidivă poate fi considerat crescut variază în funcție de topografie:

- superioară de 1 cm pentru zonele cu risc crescut de recidive;
- superioară de 2 cm pentru zonele cu risc scăzut și intermediar de recidivă.

c) Formele clinice slab delimitate sau sclerodermiforme;

d) Formele recidivante.

Vârsta, durata de evoluție și sexul nu sunt factori de risc de recidivă.

### **2. Factori histologici**

Factorii histologici sunt reprezentați de formele histologice agresive definite de subtipurile sclerodermiform, infiltrant și formele metatipice. În caz de asociere a mai multor subtipuri histologice prognosticul global depinde de componenta cu prognosticul cel mai sever.

Nu se poate aprecia rolul infiltrării perinervoase sau alte aspecte particulare ale componentei stromale sau epiteliale.

Se disting 3 grupe prognostice în funcție de riscul de recidivă ca și de riscul de invazie locală și dificultatea tratamentului în caz de recidivă. Aceste grupe prognostice ajută la alegerea terapiei adecvate:

a) Grupul cu prognostic sever cuprinde:

- formele clinice sclerodermiforme sau slab delimitate și formele histologice agresive;
- formele recidivate (cu excepția carcinomului bazocelular superficial);
- carcinomul bazocelular nodular din zonele cu risc crescut de recidivă și talia superioară de 1 cm.



b) Grupul cu prognostic intermediar cuprinde:

- carcinoamele bazocelulare superficiale recidivate;
- carcinomul bazocelular nodular cu diametrul sub 1 cm pe zonă cu risc crescut de recidivă sau cu diametrul peste 1 cm pe zonă cu risc intermediar de recidivă sau cu diametrul peste 2 cm pe zonă cu risc scăzut de recidivă.

c) Grupul cu prognostic bun cuprinde:

- toate carcinoamele bazocelulare superficiale primare și tumora Pinkus;
- carcinoamele bazocelulare nodulare primare, bine delimitate, cu diametrul sub 1 cm, situate pe o zonă de risc intermediar de recidivă, și cu diametrul sub 2 cm pe o zonă de risc scăzut de recidivă.

### **Diseminarea locoregională și metastazele**

Pot să apară:

a) noduli subcutanați sateliți tumorii primare în evoluție situați într-un perimetru de aproximativ 2-3 cm, după o perioadă de latență variabilă;

b) noduli tumorali subcutanați, cu diametrul între 2 și 4 cm, mai profunzi decât cei descriși anterior.

Metastazele carcinoamelor bazocelulare sunt excepționale. Suspiciunea unei invadări profunde sau loco-regionale poate justifica realizarea de examinări complementare: radiografie, ecografie și mai ales tomografică și rezonanță magnetică nucleară în funcție de localizare și invadarea tisulară subcutanată.

### **Tratament**

Principalul criteriu de apreciere a eficienței tratamentului în carcinomul bazocelular este apariția recidivei urmărită pe o perioadă de 5 ani. Aceasta este de 1% în chirurgia micrografică a lui Mohs și chirurgia de exereză clasică cu examen extemporaneu, de 5-10% în chirurgia de exereză clasică, radioterapie și crio-chirurgie, și de 7-13% pentru chiuretaj-eleetrocauterizare. În cazul tumorilor recidivante aceasta este de 5% în chirurgia micrografică Mohs, de 10-20% în chirurgia de exereză clasică și radioterapie și de 40% în chiuretaj-eleetrocauterizare.

1. *Chirurgia* reprezintă tratamentul de elecție permițând controlul histologic al marginilor tumorii. Trebuie respectată o margine de siguranță care este recomandată să fie de 3-4 mm pentru tumorile cu prognostic bun, de minimum 4 mm pentru tumorile cu prognostic intermediar, iar pentru tumorile cu prognostic grav aceasta poate varia între 5 mm pentru tumori bine limitate la 10 mm sau mai mult pentru carcinoamele bazocelulare sclerodermiform și recidivant. Dacă pentru anumite motive funcționale sau estetice aceste margini nu pot fi respectate este recomandată efectuarea unui examen extemporaneu sau chirurgie în 2 timpi pentru a fi siguri că marginea este sănătoasă. În toate cazurile marginile profunde sunt situate în țesutul grăos subcutanat, respectându-se aponevroza (frunte), pericondrul (ureche, nas) sau periostul (pielea păroasă a capului).

2. *Radioterapia* este o tehnică care dă rezultate bune în numeroase forme clinice și histologice ale carcinom bazocelular. Utilizarea radioterapiei impune o confirmare clinică și histologică a carcinomului bazocelular. Se pot utiliza:

a) radioterapia X cu energie scăzută (radioterapie de contact sau Chaoul-terapie), distanța focală fiind de 2-3 cm și o tensiune redusă (50-60 kV). Doza totală aplicată este de 4000-8000 R, cu doze fracționate de 500-800 R, 2-3 ședințe pe săptămână. Este indicată în carcinomul bazocelular cu diametrul de 2 cm și grosimea de 5-8 mm.

b) radioterapia profundă cu tensiune înaltă (200 kV) are ca indicație carcinoamele bazocelulare infiltrate și burjonate.

c) curieterapia utilizează radiocobaltul ( $\text{Co}^{60}$ ), iridiul ( $\text{Ir}^{192}$ ) și stronțiu-ytriu ( $\text{Sr-Y}^{90}$ ). Radiumul a fost abandonat.

d) radioterapia de înaltă energie (fotoni sau electroni).

Radioterapia nu este recomandată ca și tratament de primă intenție dacă chirurgia de exereză poate fi realizată. Radioterapia nu este indicată la:

- pacienți sub 60 de ani,
- în tratamentul carcinomului bazocelular sclerodermiform,
- pe anumite zone: urechi, mâini, picioare, gambe, organe genitale,
- în sindroamele genetice care predispun la cancer cutanate precum sindromul nevului bazocelular și xeroderma pigmentosum.

Radioterapia își are indicație în cazurile în care chirurgia nu este posibilă: carcinom bazocelular cu exereză incompletă, carcinom bazocelular recidivat, carcinom bazocelular nodular cu dimensiuni peste 2 cm localizat pe extremitatea cefalică, carcinom bazocelular cu invadare osoasă sau cartilaginoasă. Se indică respectarea unei margini de securitate minime de 5-10 mm de iradiere în raport cu volumul tumoral.

3. *Criochirurgia* necesită o biopsie prealabilă. Este indicată în carcinoamele bazocelulare superficiale localizate pe zone cu slab risc de recidivă sau în carcinoamele bazocelulare bine delimitate cu dimensiuni sub 1 cm indiferent de localizare.

4. *Chiuretajul-electrocauterizarea* este o metodă oarbă care necesită un diagnostic clinic cert, o confirmare histologică a materialului chiuretat și un operator cu experiență. Această metodă este indicată pentru carcinoamele bazocelulare nodulare de talie mică (sub 2 cm) și carcinoamele bazocelulare superficiale.

5. *Laserul* nu reprezintă o recomandare certă în tratamentul carcinomului bazocelular.

6. *Fototerapia dinamică* este indicată doar în carcinoamele bazocelulare superficiale.

7. *5-Fluoro-uracilul* nu are o eficiență evaluată.

8. *Imiquimodul* este folosit doar în carcinoamele bazocelulare superficiale.

9. *Interferonul* nu este recomandat în tratamentul carcinomului bazocelular.

## 26.1.2. Carcinomul spinocelular

Carcinomul spinocelular (CSC) este o tumoră malignă care are ca punct de plecare stratul spinos (mucos) din piele și mucoase. Carcinomul spinocelular este un carcinom adevărat, invaziv, dotat cu un mare potențial de malignitate, dând metastaze limfoganglionare și la distanță. Spre deosebire de carcinomul bazocelular, polimorfismul lui clinic este mai redus, apărând frecvent pe leziuni precanceroase și având o evoluție mai rapidă.

### Epidemiologie

Incidența carcinomului spinocelular este inferioară celei a carcinomului bazocelular. Apare îndeosebi după vârsta de 60 de ani, maximum de incidență fiind între 60-70 ani, predominând la bărbați. Poate fi localizat oriunde pe tegument dar și pe semimucoase și mucoase. 80% din carcinoamele spinocelulare sunt localizate la nivelul extremității cefalice.

### Etiologie

a) Contrar carcinomului bazocelular, majoritatea carcinoamelor spinocelulare apar adesea pe leziuni preexistente: keratoze actinice, radiodermite, cicatrici de arsuri sau alte cicatrici, ulcere cronice de gambă, lichen scleros genital, lichen eroziv bucal, leziuni mucoase cu etiologie HPV, leucoplazii.

b) Expunerile solare cumulative sunt considerate principalul factor cauzal în apariția carcinomului spinocelular. Soarele este responsabil de apariția leziunilor precanceroase denumite keratoze actinice apărute pe pielea fotoexpusă. Keratozele actinice pot dispărea spontan sau să se transforme în adevărate carcinoame spinocelulare. Sunt predispuși îndeosebi indivizii cu fototip I și II.

c) Papilomavirusurile (HPV) al căror rol oncogen este discutat. Infecția cu aceste virusuri predisune la apariția carcinomului spinocelular al mucoaselor (carcinomul de col uterin și al anusului). HPV par să joace rol și în apariția carcinoamelor spinocelulare cutanate la pacienții care au suferit grefe de organ (peste 50% din pacienți). La pacienții imunocompetenți HPV au rol numai în apariția carcinoamelor spinocelulare ale mucoaselor, nu și a celor cutanate.

d) O serie de genodermatoze rare precum xeroderma pigmentosum și epidermodisplazia veruciformă conduc la apariția carcinomului spinocelular.

e) Alți factori cancerigeni cu rol în apariția carcinomului spinocelular sunt: radiațiile ionizante, arsenicul, hidrocarburile halogene și tutunul (în particular în carcinomul spinocelular al buzei inferioare).

### Aspecte clinice

Debutul carcinomului spinocelular se poate face printr-o mică placă keratozică verucoasă, printr-o mică formațiune papilomatoasă sau verucoasă asimilată papilomului verucos sau cornos, printr-o ulcerăție cu baza și marginile indurate, printr-o fisură sau o papulă roz-roșietică sau printr-un nodul pseudoinflamator cu evoluție relativ rapidă și tendință la ulcerare.

În stadiul de stare carcinomul spinocelular se prezintă sub formă de:

a) nodul roșu, cărnos, frecvent cu suprafața erodată, ușor neregulată, secretândă sau ulcerândă;

b) leziune ulcerată central având baza infiltrată și suprafața acoperită de cruste și secreții gălbui, fetide, iar periferia este marcată de un burelet semidur, adesea ulcerat. Compresiunea între două degete permite exteriorizarea unor mici mase albicioase, cazeiforme (viermișorii descriși de Virchow);

c) leziune vegetantă sau burjonată care se prezintă ca o masă tumorală, proeminentă, ulcerată, cu contur și relief neregulat, secretândă și fetidă;

d) leziune keratozică uscată, verucoasă, de culoare cenușie sau gălbuie care acoperă total sau parțial o formațiune tumorală.

Oricare ar fi aspectul clinic această leziune cronică ulcerată sau nodulară impune efectuarea biopsiei care va confirma diagnosticul.

### **Diagnosticul diferențial**

Diagnosticul diferențial este uneori dificil pe plan clinic și uneori și histologic cu keratoacantomul, tumoră cutanată cel mai adesea benignă cu evoluție rapidă. Diagnosticul diferențial se face și cu carcinomul bazocelular și celelalte cancere cutanate.

### **Anatomie patologică**

Carcinomul spinocelular se caracterizează histologic printr-o proliferare de celule de talie mare, organizate în lobuli sau travee mai mult sau mai puțin anastomozate, adesea slab delimitate, având o dispoziție anarhică. Celulele din aceste proliferări neoplazice suferă o diferențiere epidermoidă care se desfășoară centripet, celulele cele mai evolute keratinizându-se în zona centrală a proliferărilor. Când celulele keratinizate sunt numeroase formează globi (perle) cornoși. Aceste structuri sferoide caracteristice sunt formate din celule spinoase aplatizate, din ce în ce mai keratinizate, dispuse în lamele concentrice. De asemenea sunt prezente și numeroase mitoze și atipii nucleo-citoplasmice. Tumora invadează mai mult sau mai puțin profund dermul și chiar hipodermul, cu prezența unui infiltrat inflamator. Caracterul puțin diferențiat și un anumit grad de neurotropism sunt factorii de prognostic defavorabil. În funcție de gradul de trecere al membranei bazale și de infiltrare a dermului se vorbește de carcinom *in situ*, carcinom microinvaziv sau carcinom invaziv. Carcinomul intraepitelial (*in situ*) este asimilat bolii Bowen.

### **Evoluție și prognostic**

Toate carcinoamele spinocelulare trebuie considerate ca având un potențial agresiv. Sunt citați o serie de factori cu prognostic nefavorabil:

- localizarea la nivelul extremității cefalice, în particular nasul și zonele periorificiale, mai ales mucoasele;

- formele slab delimitate pe plan clinic și histologic;

- talia superioară de 1 cm în zonele cu risc crescut;

- terenul (imunosupresia);

- caracterul recidivant: riscul unei prime recidive este în jur de 7%.

Evoluția locală a carcinomului spinocelular este agresivă prin infiltrație, fie de-a lungul vaselor și nervilor ajungând la primul grup ganglionar, sau pe cale hematogenă la organele interne (plămân, ficat, creier, etc). La examenul clinic se caută sistematic existența adenopatiei pe teritoriul de drenaj. În cazul cancerului de buză pot apărea false adenopatii metastatice fiind vorba de adenopatii submandibulare solitare, cronice și neinflamatorii, care nu depășesc 1-1,5 cm diametru. Cauza acestor adenopatii nespecifice ar constitui-o resorbția cronică cu efect reactiv la nivelul ganglionilor sateliți a diferitelor substanțe de degradare alimentară și toxine microbiene de la nivelul cavității bucale.

Evoluția adenopatiilor tumorale netratate chirurgical în timp util sau radiorezistente se face lent spre crearea de „blocuri ganglionare”, procesul continuând cu prinderea părților moi din jur și „fixarea” de planurile profunde și osoase. În evoluție ganglionii se necrozează cu prinderea tegumentelor supraiacente și deschiderea la piele.

Riscul metastazelor viscerale al carcinomului spinocelular nu este neglijabil. În general ele sunt precedate de o metastază ganglionară regională. Efectuarea radiografiei toracice și ecografiei abdominale nu sunt cerute decât în cazul afectării ganglionare dovedite.

Metastazele ganglionare apar în 2% dintre carcinoamele spinocelulare cutanate și 20% dintre cele mucoaselor.

## Tratament

a) Chirurgia rămâne metoda de elecție permițând examenul histologic și asigurând excizia completă a leziunii. Marginile de siguranță sunt mai largi decât la carcinomul bazocelular fiind de aproape 1 cm. Operația chirurgicală poate consta doar dintr-o simplă exereză-sutură efectuată în ambulator sau într-o excizie în doi timpi cu reconstrucție plastică sub anestezie generală.

b) Radioterapia (electron sau curiterapia) este utilizată doar pentru cazurile inoperabile sau pentru anumite localizări.

c) Chimioterapia este utilizată în formele de dimensiuni mari pentru a reduce masa tumorală sau pentru formele metastatice sau inoperabile.

d) Tratamentul afectării ganglionare - toate adenopatiile suspecte vor fi prelevate pentru examenul histologic. Dacă afectarea lor este confirmată histologic se va efectua un chiuretaj ganglionar al regiunii. Acesta este completat de iradierea ariei ganglionare în cazul ruperii capsulei ganglionare sau dacă mai mulți ganglioni sunt afectați.

După tratamentul efectuat pentru carcinomul spinocelular este necesară o urmărire regulată, cel puțin o dată pe an timp de 5 ani și ideal pe tot restul vieții, pentru depistarea recidivei leziunii, dar de asemenea și de a depista apariția unui nou cancer cutanat.

Tratamentul preventiv se bazează pe îndepărtarea leziunilor precanceroase.

## 26.2. Limfoame cutanate

Limfoamele cutanate primitive sunt definite ca și o proliferare limfocitară malignă având ca punct de plecare pielea fără a exista invadare ganglionară, medulară sau viscerală inițială, altfel fiind vorba de limfoame hematologice cu localizare cutanată secundară. Limfoamele cutanate primitive reprezintă al treilea tip de limfoame după limfoamele hematologice și limfoamele digestive.

Clasificarea European Organisation for Reserch and Treatment of Cancer (EORTC) aplicată la limfoamele cutanate vizează prognosticul bazându-se pe criteriul clinic, anatomopatologic și imunohistochimic. Ea separă de asemenea limfoamele cutanate T de limfoamele B și în fiecare grup se deosebesc limfoamele mai puțin agresive de cele agresive și de entitățile provizorii.

### Clasificarea EORTC

1. Evoluție mai puțin agresivă
  - Micozis fongoid,
  - Micozis fongoid cu mucinoză foliculară,
  - Limfom pagetoid,
  - Limfom T cu celule mari CD30+,
  - Papuloza limfomatoidă.
2. Evoluție agresivă
  - Sindrom Sézary,
  - Limfom T cu celule mari CD30-.
3. Evoluție nedeterminată
  - Chalazodermie granulomatoasă,
  - Limfom T polimorf cu celule mici și medii,
  - Limfom T subcutanat.

Limfoamele cutanate primitive sunt în marea lor majoritate de fenotip T (70-80%) arătând afinitatea specială a limfocitelor T pentru piele (skin-associated lymphoid tissue). Dintre acestea limfoamele T epidermotrope sunt cele mai frecvente, reprezentând mai mult de jumătate dintre limfoamele cutanate (52%) și sunt reprezentate îndeosebi de micozis fongoid, apărând îndeosebi la omul în vârstă de peste 56 ani.

### Micozis fongoid

Micozis fongoid este cel mai frecvent limfom cutanat. El se caracterizează printr-o evoluție cronică, lung timp strict cutanată, inițial sub forma unui simplu eritem, apoi a plăcilor eritematoase, mai mult sau mai puțin scuamoase, cu contururi geografice, având localizare îndeosebi la nivelul pliurilor axilare sau trunchiului (în zona chilotului). Inițial diagnosticul poate fi greu de afirmat în cazul leziunilor cu evoluție pasageră și cu aspect eczematiform sau psoriaziform. Este necesar să se efectueze mai multe biopsii pentru stabilirea diagnosticului.

După mai mulți ani (chiar zeci) leziunile devin mai infiltrate cu formarea de arcuri de cerc roșii-brune, de consistență crescută. Fixitatea, delimitarea netă și aspectul figurat al

plăcilor, la fel ca și pruritul trebuie să evoce diagnosticul. Leziunile pot conflua dând un aspect eritrodermic pacientului. Tumorile pot să apară fie pe plăcile existente, fie în pielea aparent sănătoasă. Tumorile au tendință de ulcerare fiind localizate de obicei pe față, pielea păroasă a capului și marile pliuri. Stadiul tumoral corespunde în marea majoritate a cazurilor transformării histologice cu apariția de celule mari în sânul infiltratului (micozis fungoid transformat). Această transformare constituie un semnal evolutiv și prognostic grav îndeosebi în cazul extinderii extra-cutanate, ganglionare sau viscerale.

### **Histologie**

Histologic micozisul fungoid se caracterizează printr-o proliferare subepidermică în bandă a limfocitelor atipice cu nucleu cerebriform (convolutat) și hiperchrom de tip Sézary. Acestea se regroupează sub formă de șir indian la joncțiunea derm-epiderm având tendința de migrare spre epiderm, inițial izolat (exocitoză), apoi grupate în teci intra-epidermice denumite tecile Pautrier. Absența modificărilor epidermice (spongioză, necroză, keratinizare) este un argument pentru diagnosticul de micozis fungoid în fața unui infiltrat epidermotrop.

Celulele atipice sunt de fenotip CD3+, CD4+, CD8-, CD30- și CD45Ro+. Poate de asemenea exista o pierdere a expresiei antigenelor limfocitelor mature (CD2, CD5, CD7) mai ales în leziunile evolute. Apariția tumorilor cutanate corespunde cel mai adesea cu transformările citologice (micozis fungoid transformat), cu apariția în infiltrat a peste 25% celule mari și pierderea epidermotropismului.

### **Evoluție**

Prognosticul micozisului fungoid este favorabil în majoritatea cazurilor. Cel mai bun factor prognostic îl constituie stadiul de clasificare TNM. În particular pacientul cu micozis fungoid în stadiul de plăci localizate are o supraviețuire identică cu a populației generale de aceeași vârstă și sex.

### **Tratament**

În absența afectării extracutanate tratamentul se bazează pe terapii locale:

-dermocorticoizii de clasele I și II pot da răspunsuri clinice uneori complete dar de scurtă durată urmate constant de recăderi;

-chimioterapia locală constă în badijonări cu caryolizină (chlorméthine) cu efecte secundare dominate de iritație locală și de reacții de hipersensibilitate locală, sau badijonări cu carmustine având un risc de hipersensibilitate locală mai mic decât pentru caryolizină;

-retinoizii pe cale topică sunt reprezentați de bexaroten în gel 1%;

-imiquimode este comercializat sub formă de cremă (Aldara®);

-PUVA-terapia și fototerapia UVB cu spectru îngust. Asocierea retinoizilor diminuează numărul de ședințe necesare părând să crească și durata răspunsului. Mai recent asocierea interferonului alfa (IFN $\alpha$ ) în doze mici a arătat o eficacitate superioară asocierii PUVA-retinoizi;

-Radioterapia constă în eletronoterapie corporală totală sau radioterapie convențională.

Un tratament polichimioterapic nu este indicat decât tardiv în caz de afectare extracutanată.

### **Sindromul Sézary**

Sindromul Sézary este mult mai rar întâlnit, corespunzând formei eritrodermice și leucemice a micozisului fongoid. Eritrodermia este foarte pruriginoasă și se asociază cu keratodermie palmo-plantară, onicodistrofie și poliadenopatie. Fața este infiltrată cu ectropion și afectarea pielii păroase a capului tradusă clinic printr-o alopecie eritemato-scuamoasă.

Diagnosticul de sindrom Sézary se bazează pe cel puțin unul dintre criteriile următoare:

- celule Sézary circulante peste  $1000/\text{mm}^3$  pe frotiul sanguin;
- raport CD4/CD8  $>10$  cu creșterea numărului de limfocite circulante și/sau pierderea expresiei markerilor pentru T sau CD26;
- prezența unei clone T sanguine cu creșterea numărului de limfocite circulante;
- prezența unei clone T sanguine cu anomalii citogenetice.

Pacienții care prezintă un tablou clinic de sindrom Sézary (eritrodermie pruriginoasă) fără criteriile sanguine ale diagnosticului sunt considerați ca având micozis fongoid eritrodermic.

### **Limfoame pagetoide**

Limfoamele pagetoide se prezintă sub forma unei plăci eritemato-scuamoase, hiperkeratozice sau verucoase, cu contururi bine delimitate și margine arciformă având localizarea de obicei pe extremități. Actualmente doar forma localizată (Woringer-Kolopp) este recunoscută drept limfom pagetoid, pe când forma cu leziuni difuze (Ketrin-Goodmann) este considerată ca o simplă variantă a micozis fongoid. Evoluția formei localizate are un excelent prognostic.

Biopsia evidențiază un infiltrat strict intraepidermic, format din celule de talie medie cu nucleu hiperchromatic și citoplasmă abundentă, putând fi de fenotip CD4+ sau CD8+, care disociază epidermul. Există și celule care pot să exprime antigenul CD30+.

### **Papuloza limfomatoidă**

Papuloza limfomatoidă prezintă pusee de leziuni papuloase sau nodulare diseminate, cu evoluție necrotică, apoi autoregresivă apărând la adulți în jurul vârstei de 40 ani și rar la copil. În ciuda unui prognostic excelent papuloza limfomatoidă poate fi asociată, precedată sau urmată de o altă limfoproliferare (micozis fongoid, limfom ganglionar CD30+ sau boala Hodgkin) la 10% dintre pacienți.

Biopsia arată prezența unui infiltrat dermic în formă de triunghi cu baza la epiderm. Infiltratul este polimorf cu prezența de celule mari CD30+, eozinofile, histiocite, neutrofile. Au fost descrise mai multe subtipuri histologice: tipul A, cel mai frecvent, cu prezența de celule Reed-Stenberg, tipul B cu aspect de micozis fongoid și tipul C cu aspect mixt, putând fi prezente concomitent la același pacient fără a influența în mod particular prognosticul.



## 26.3. Sarcoamele cutanate

### Fibrosarcomul

Reprezintă forma cea mai frecventă dintre sarcoamele țesutului conjunctiv moale, fiind constituit din celule asemănătoare fibroblastelor. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile, tumora putând să apară la orice vârstă, chiar de la naștere.

#### Etiologie

Factorii invocați în etiologia fibrosarcomului sunt: cicatrici vechi de lupus tuberculos iradiate anterior cu raze X și ultraviolete, cicatrici de lues terțiar și arsuri, xeroderma pigmentosum.

#### Clinic

Nodul dermic dur, cu suprafața netedă, de culoare roșie sau purpurică, relativ bine circumscris. Crește lent, cu tendință la invazie în profunzime către țesutul subcutanat, fascie, mușchi, tendoane. Evoluția tumorii este îndeosebi exofitică, devenind molatecă și ulcerându-se. Localizarea este îndeosebi pe membre și mai rar pe trunchi.

Se deosebesc mai multe forme clinice de fibrosarcom: sarcomul epiteloid, mixosarcomul, histiocitomul fibros malign.

#### Histologie

Histologic se evidențiază proliferarea celulelor de tip fibroblastic. Fibrosarcoamele pot fi împărțite din punct de vedere al diferențierii în *diferențiate* când sunt constituite din fascicule de celule fuziforme sau alungite, divers orientate și întrețesute, cu atipii celulare și nucleare și mitoze rare, și *nediferențiate* când celulele sunt dispuse dezordonat, cu atipii și mitoze numeroase.

#### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu nodulul Kaposi solitar, tumori vasculare, melanom acromic, dermatofibrosarcom.

#### Evoluție și prognostic

La adult prognosticul este mai sever, cu risc de metastazare de 50% în următorii 5 ani. La copiii sub 5 ani prognosticul este relativ favorabil. Mortalitatea este ridicată, la 5 ani supraviețuirea fiind de 60%.

#### Tratament

Tratamentul constă în excizie chirurgicală. Radioterapia este puțin eficientă.

## **Sarcomul Kaposi**

Este o neoplazie conjunctivo-vasculară constituită dintr-o proliferare a vaselor capilare și a celulelor țesutului conjunctiv, având un caracter multifocal, sistemic și o capacitate de metastazare.

Afectează îndeosebi adultul de vârstă medie, cu un sex ratio bărbați/femei de 3/1-10/1. Incidența sarcomului Kaposi este de 2-6 cazuri la 1 milion de locuitori.

### **Etiologie**

În etiologia sarcomului Kaposi sunt incriminați factori genetici, factori virali (virusul herpes simplex tip 8), diabetul zaharat, imunosupresia (tratament imunosupresor, asocierea cu cancere interne, SIDA).

### **Clinic**

Noduli dermici profunzi, hemisferici, de colorație roșie închisă sau violacee, albastră sau brun închisă, de dimensiuni variabile de la 2-3 mm până la 2-3 cm, ce apar concomitent sau succesiv, insidios sau brusc. Nodulilor li se asociază plăci infiltrate, ușor proeminente, de colorație roșie-violacee sau brun închisă, circumscrise, cu contur neregulat. Leziunile se localizează pe membrele inferioare îndeosebi cele inferioare, cu dispoziție simetrică. Ocazional apar și pe mâini sau față.

### **Forme clinice**

Există patru forme clinice de sarcom Kaposi:

- a) forma clasică mediteraneană sau sporadică;
- b) forma endemică sau africană;
- c) forma epidemică din SIDA;
- d) forma de la imunodeprimați (transplant de organ urmat de tratament cu citostatice).

### **Histologie**

Histologic se descriu plaje celulare dense alcătuite din celule fuziforme, divers orientate și întrețesute, precum și prezența de fante vasculare pline cu hematii, vase sanguine și limfatice.

### **Evoluție**

Evoluția este cronică cu pusee extensive și regresive sau cu perioade de aparentă staționare. Ocazional leziunile se pot ulcera. În timp survine limfedemul cronic. În forma africană organele interne sunt invadate precoce.

### **Tratament**

Tratamentul constă în excizia chirurgicală a leziunilor solitare sau radioterapie.

## 27. TUMORI MELANOCITARE

### 27.1. Nevii nevocelulari

Melanocitele, dispuse izolat între keratinocitele joncțiunii dermo-epidermice, produc melanina pigment cu rol în protejarea pielii de acțiunea razelor ultraviolete. Toate melanocitele conțin proteina S<sub>100</sub> care atestă originea lor neuroectodermică. În cursul dezvoltării embrionare precursorii melanocitari, celulele pluripotente schwano-melanocitare apoi melanocitare, ajung la epiderm după migrarea și diferențierea lor.

Nevii nevocelulari, numiți și nevi pigmentari sau nevi melanocitari, reprezintă tumorile benigne ale sistemului melanocitar. Ei pot fi dobândiți sau congenitali.

Originea nevilor dobândiți sau comuni care apar după naștere și care sunt cei mai numeroși rămâne discutabilă. Ei ar putea rezulta dintr-o mutație somatică tardivă și să se constituie secundar având ca punct de plecare melanocitele mature normale ale epidermului explicând caracterul lor foarte localizat. În privința nevilor congenitali în cursul embriogenezei diferențierea terminală a melanocitelor ar fi prea timpurie și/sau migrarea ar fi blocată în derm și/sau hipoderm.

#### Nevii nevocelulari dobândiți

Nevii nevocelulari dobândiți sunt prezenți la toți indivizii. Ei apar de la vârsta de 4-5 ani, cresc ulterior în număr și talie, ajungând la vârsta de 40 de ani la un număr mediu de 20-40 de nevi pe individ. După vârsta de 60 de ani nevi vor scădea în număr.

Nevii nevocelulari dobândiți sunt de obicei leziuni rotunde sau ușor ovale, cu diametrul mediu în jur de 5 mm, având conturul regulat, marginile bine delimitate și suprafața în general netedă. Colorația unei leziuni nevice este în mod obișnuit uniformă dar tenta ei poate varia de la roz la brun închis sau negru. Localizarea nevilor este ubicuitară afectând și pielea capului, organele genitale, palmele și plantele.

După aspectul clinic se desprind două tipuri:

- *Nevii pigmentari* de culoare brună și talie sub 10 mm care pot fi *plani (maculoși)* având teci joncționale, *proeminenți (en dôme)*, *pediculați* sau *papilomatoși*.
- *Nevii tuberoși* sunt în general deloc sau puțin pigmentați, fiind localizați de obicei pe obraz și având teci dermice.

#### Histologic

Celulele melanocitare care formează nevi sunt grupate în teci sau grămezi. După localizarea tecilor se disting: nevi joncționali, dermici și compuși.

a) *nevil joncțional* prezintă celule de formă poliedrică, rotunjită, cu citoplasma clară, grupate în teci sau cuiburi, „călcând” epidermul sau dispunându-se pe fața profundă a acestuia.

b) *nevil dermic* prezintă o proliferare melanocitară strict intradermică de la nivelul dermului papilar până în dermul profund. Celulele cele mai superficiale, celulele „de tip A”, sunt situate în dermul superficial și își păstrează forma cubică obișnuită precum și

proprietatea de a produce melanina. Celulele „de tip B” sunt mai mici asemănându-se cu limfocitele, fiind localizate în dermul mijlociu și având un conținut scăzut în melanină. Celulele „de tip C” sunt localizate în dermul profund asemănându-se cu fibroblastele, având formă de fus iar gruparea lor dând naștere la coloane.

c) *nevil compus* sau *mixt* este format din teci dispuse atât în derm cât și la joncțiunea dermo-epidermică.

Dacă la copil componenta joncțională este foarte bine reprezentată, la adult aceasta va avea tendința de dispariție. Această observație subliniază importanța vârstei în interpretarea histologică a leziunilor melanocitare.

### **Nevii nevocelulari atipici**

Nevii nevocelulari clinic atipici prezintă caracteristici clinice apropiate de cele ale melanomului malign. Acești nevi sunt leziuni cu diametrul de peste 5-6 mm putând ajunge la 1-1,5 cm, de formă rotundă sau ușor eliptoidă, dar și cu aspect asimetric; conturul este de obicei neregulat, cu margini prost delimitate, care se pierd în pielea sănătoasă, iar culoarea este pestriță, policromă, cu nuanțe variind de la roz, roșu angiomatos până la brun deschis, brun închis sau negru antracit. Aspectul clinic al nevilor atipici poate fi de maculă, papulă sau de papulă centrală înconjurată de o componentă maculoasă periferică. Localizarea este ubicuitară dar mai ales pe zonele neexpuse la lumina solară (scalp, palme, plante, fese, etc).

Histologic acești nevi au aspect joncțional fiind descriși greșit ca nevi displazici.

Subiecții care prezintă nevi atipici în număr mare ar prezenta și un risc crescut de a face melanom malign. Prezența nevilor atipici la membrii unei familii la care se asociază antecedente familiale de melanom malign crește riscul apariției melanomului malign.

### **Nevul matricei unghiale**

Nevul matricei unghiale este în marea majoritate a cazurilor congenital. El se prezintă ca o melanonichie în bandă având o pigmentare și localizare diferită. Modificarea clinică și caracterul monodactilic trebuie să ne facă să ne gândim la melanom. În schimb melanonichia multiplă la pacienții cu piele pigmentată sau găsite la unghii supuse frecării nu corespunde unei proliferări melanice ci unei simple depozitări de pigment.

### **Nevul congenital**

Nevii congenitali sunt nevi apăruți de la naștere cu toate că uneori tabloul lor clinic se desăvârșește în primul an de viață. Frecvența lor este de 1% dintre nou-născuți. De obicei sunt hamartoame pigmentate. După dimensiuni pot fi nevi congenitali cu dimensiuni mai mici de 1,5 cm și nevi congenitali cu dimensiuni mai mari de 1,5 cm.

Nevul congenital gigant se prezintă sub formă de placarde pigmentate, ușor infiltrate cu dimensiuni de peste 20 de cm, având suprafața papilomatoasă, acoperită în peste 95% din cazuri de păr matur de culoare neagră. În privința localizării s-a observat tendința spre o dispoziție metamerică dar cu posibilitatea afectării unor regiuni distincte. În 50% din cazuri este afectată regiunea dorso-lombară dar destul de frecvent și pielea capului și extremitățile. Marginile leziunii nevice sunt bine delimitate dar neregulate și în imediata vecinătate pot exista mici nevi pigmentari papilomatoși izolați. Histologic se întâlnește aspectul de structură nevică intradermală sau de tip compus.

### **Halo nevus sau nevul Sutton**

Acest nev este caracterizat prin apariția unui halou acromic, circular, apărut în jurul unui sau mai multor nevi melanocitari. Haloul va conduce la dispariția nevilui în decurs de luni sau ani. Culoarea nevilui se modifică treptat devenind roșie-roz, dispărând și lăsând în loc o zonă leucodermică reziduală care poate persista mai mulți ani. Perii care există pe suprafața haloului pot deveni albi. Halo nevusul se observă mai ales în al doilea deceniu de viață și este localizat pe trunchi.

Histologic se observă asocierea la proliferarea melanocitară (care este de tip dermal sau compus) a unui infiltrat inflamator bogat în limfocite conținând însă și plasmocite, mastocite și melanofage. Diagnosticul de halo nevus impune abținerea, cu liniștirea pacientului, exceptând apariția depigmentării la persoanele peste 40 de ani și aspectul neregulat al acestuia.

### **Nevii traumatizați**

Microtraumatismele repetate nu ar induce transformarea nevilor. Nevii situați în zone de frecare sau nevi de pe față supuși bărbieritului în fiecare zi nu prezintă un risc de malignizare.

Exerza leziunilor permanent traumatizate poate fi discutată cu scop de confort. În schimb o leziune pigmentată care sângerează spontan trebuie suspectată de a fi un melanom și trebuie îndepărtată. Nevii localizați pe trunchi sau pe față expuși permanent la soare nu prezintă un potențial mai crescut de transformare malignă decât leziunile localizate pe zone tegumentare de obicei acoperite.

### **Foliculita subnevică sau intranevică**

Prezența la unii nevi a foliculilor piloși largi dau posibilitatea apariției unor reacții inflamatorii dermice consecutive unor traumatisme sau unor supurații pilosebacee. Nevul este temporar (tranzitor) inflamator sau sensibil iar histologic se caracterizează printr-o imagine de rezorbție macrofagică.

### **Nevul albastru**

Nevul albastru (nev Tietze-Jadassohn) apare mai ales la indivizii cu tegumentul pigmentat rasial, putând să apară atât la naștere dar și în decursul vieții. Clinic se prezintă ca o leziune unică, foarte rar multiplă, de obicei plană și mai rar nodulară, cu diametrul de 0,5-1 cm, cu tentă albastră, localizată preferențial pe dosul mâinilor și picioarelor dar și la nivelul feselor și feței.

Histopatologic nevil albastru este format din melanocite cu aspect fuziform puțin numeroase, dispuse în grămezi sau fascicule situate în dermul mijlociu și profund. Este o leziune benignă.

### **Nevul Ota**

Nevul Ota (naevus fusco-caeruleus ophtalmo-maxilaris) se prezintă clinic sub forme unei pigmentații cutanate plane, unilaterale, de culoare albastră, localizată la nivelul feței în zona oftalmo-maxilară înervată de primele două ramuri ale trigemenului. Sclerotica și

conjunctiva homolaterală pot fi și ele pigmentate. Histopatologic este format din melanocite cu aspect fuziform împrăștiate printre fibrele de colagen ale dermului mijlociu.

### **Pata mongolică**

Pata mongolică este prezentă aproape constant la nou-născuții orientali și negri. Clinic se prezintă ca o pată albăstruie sau brună, cu diametrul de aproximativ 10 cm, cu suprafața netedă, lipsită de păr, localizată patognomonic pe regiunea lombo-sacrată. În evoluție dispare spontan între vârstele de 3 și 7 ani. Histopatologic este formată din melanocite fuziforme localizate în dermul mijlociu și profund fără modificarea arhitecturii tegumentului.

### **Factori favorizanți ai apariției nevilor**

Nevii nevocelulari, la fel ca și melanomul, sunt mai frecvent întâlniți la persoanele cu pielea de culoare deschisă, părul blond sau roșu, ochii albaștri sau verzi, cu incapacitate relativă de bronzare, tendința crescută la arsuri solare și prezența a numeroase efelide. Expunerile solare favorizează apariția nevilor. Imunodepresia indiferent de cauză (chimioterapie, grefă de organ, infecție HIV) favorizează de asemenea apariția nevilor.

### **Riscul de transformare malignă**

Nevii comuni se pot transforma în melanom putând să se surprindă aspecte histologice caracteristice nevilor în contiguitate cu aspecte de melanom. Această posibilitate este rară apărând la 1 din 100.000 de nevi. Marea majoritate a melanoamelor apar pe pielea aparent indemnă (melanom de novo).

În privința nevilor congenitali cei de dimensiuni mici au un risc de transformare scăzut, comparabil cu cel al nevilor comuni. În schimb nevi congenitali giganți sunt considerați ca precursori potențiali ai melanomului. Riscul lor de transformare malignă ar fi de 6,3% (cu variații între 1,8% și 30,9%). Aproximativ 60% din melanoamele dezvoltate pe nevi congenitali giganți apar în primii 10 ani de viață. Natura exactă a tumorii dezvoltate pe acești nevi este uneori dificil de stabilit putând fi și rabdomioblastică sau lipoblastică.

### **Sindromul nevilor atipici**

Nevii nevocelulari atipici constituie un factor de risc important de transformare în melanom atunci când sunt numeroși și sunt asociați cu antecedente familiale de melanom la cel puțin doi membri ai aceleiași familii (sindromul nevilor atipici familial).

### **Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial al nevilor nevocelulari se face cu:

a) *Lentigo de talie mică* sunt mici macule pigmentate, cu dimensiuni de câțiva milimetri (1-2 mm), de culoare închisă, uniformă, în număr de câteva zeci, diseminate pe întreg tegumentul. La examenul histologic lentigoul prezintă melanocite în număr crescut dar localizate strict la nivelul stratului bazal și nu grupate sub formă de teci, precum și o cantitate crescută de melanină, atât în melanocite, cât și în keratinocitele bazale. Din punct de vedere evolutiv lentigourile sunt leziuni stabile, dispariția lor spontană fiind foarte rară.

b) *Efelidele* sunt mici macule de culoare brun deschis răspândite pe pielea expusă radiațiilor solare. Pigmentarea lor crește în lunile de vară și devin mai puține, mai mici și mai deschise în lunile de iarnă. Sunt mai frecvente la indivizii cu păr roșcat sau blond și ochi albaștri. Apar în jurul vârstei de 5 ani. Histologic se constată o hiperpigmentare a stratului bazal și uneori a straturilor malpighiene supraiacente având la bază o simplă hiperactivitate a melanocitelor normale.

c) *Histiocitofibromul* este o formațiune de consistență dură la palpare prin infiltrarea dermului, de culoare brună, localizat îndeosebi pe gambe.

d) *Veruca seboreică* este o tumoră epitelială benignă care este leziunea pigmentată cea mai frecventă de pe tegument. Apare după 40 de ani.

e) *Carcinomul bazocelular nodular* este o leziune mai fermă, acoperită de telangiectazii fine, cu creștere lentă și localizată îndeosebi pe zonele expuse la soare.

f) *Angiomul* este o tumoră vasculară benignă.

Dermatoscopia permite recunoașterea acestor leziuni și diferențierea lor de un nev nevocelular.

Diagnosticul diferențial este mai dificil cu:

-*lentigoul de talie mare*;

-*melanomul cu extindere superficială* sau un *melanom nodular* la debut la care criteriile morfologice (regula ABCD) pentru diagnosticul precoce al melanomului nu pot fi aplicate. În caz de dubiu se impune exereza chirurgicală cu efectuarea examenului anatomopatologic pentru stabilirea diagnosticului.

### **Excizia chirurgicală**

Excizia unui nev nu provoacă transformarea acestuia. Se impune excizia unei leziuni pigmentate suspecte pentru că numai examenul histologic permite stabilirea diagnosticului de certitudine.

Excizia poate fi efectuată și în cazul:

- unui nev disgrățios, inestetic (exemplu: nevi tuberoși sau piloși ai feței),
- unui nev traumatizat permanent pentru confortul pacientului.

În cazul exciziei unui nev trebuie avută în vedere și cicatrizarea. Excizia nevilor se face sub anestezie locală cu un bisturiu, cu păstrarea unei margini de siguranță de 2 mm. Examenul histologic al piesei excizate trebuie făcut sistematic.

Nevii congenitali mari sunt de multe ori inestetici iar urmărirea lor este uneori dificilă. În aceste cazuri este recomandată exereza preventivă, precoce, în primele luni de viață acolo unde este posibil.

În schimb în cazul nevilor comuni exereza sistematică preventivă nu este necesară. La pacienții care prezintă nevi comuni în număr mare, sindromul nevilor atipici solitar și mai ales familial se recomandă autosupravegherea și fotografierea leziunilor pentru a putea fi urmărită evoluția lor.

Apariția unei leziuni suspecte: pată pigmentată apărută recent, cu evoluție rapidă și/sau care prezintă semne suspecte: asimetrie, contur neregulat, policromie, creșterea dimensiunilor și mai ales evoluție continuă, necesită prezentarea rapidă a pacientului la medic. De asemenea trebuie atrasă atenția acestor persoane asupra expunerii la soare și necesitatea fotoprotecției mai ales în copilărie și la persoanele cu fototip clar.

## 27.2. Melanomul malign

Melanoamele sunt tumori maligne care se dezvoltă din melanocite, celulele producătoare de melanină.

### Epidemiologie

Melanoamele afectează toate vârstele, fiind însă întâlnit excepțional la copil înainte de pubertate. Diferențe ale incidenței melanomului sunt observate în funcție de latitudine (expunere la soare) și caracteristicile etnice ale populației. Această incidență este de 40 de cazuri noi la 100.000 de locuitori pe an la albi din Australia, fiind însă foarte scăzută în țările în care subiecții sunt negri sau galbeni. În majoritatea țărilor din Europa incidența melanomului malign este estimată între 5 la 10 cazuri noi la 100.000 locuitori pe an. Se pare că incidența melanomului se dublează la fiecare 10 ani în țările cu populație albă. Mortalitatea, cu toate că este în creștere, este mai puțin rapidă decât incidența, lucru atribuit stabilirii precoce a diagnosticului.

Soarele este factorul de mediu cel mai implicat în apariția melanomului. Expunerile intermitente la soare de scurtă durată și intense, urmate de arsuri, joacă un rol major în apariția melanomului extensiv superficial. În schimb în melanomul apărut pe melanoza Dubreuhl localizat pe zonele expuse permanent la soare este implicat efectul cronic, cumulativ, al radiațiilor solare. O serie de autori susțin că în apariția melanomului este importantă expunerea la soare în timpul copilăriei și tinereții. În schimb melanoamele localizate palmo-plantar nu sunt direct legate de expunerea la soare.

Traumatismele nevilor nevocelulari sunt admise de majoritatea autorilor ca factori de risc în apariția melanoamelor. Sunt incriminate mai ales traumatismele unice și puternice precum arsurile, atingerile cu substanțe caustice, legarea cu fir de păr, storsul, tăierea cu lama. Timpul de latență care se scurge între traumatismul acut și malignizare este de obicei scurt de 1-2 luni. În schimb traumatismele cronice, mici, dar repetate (pieptănat, bărbierit, frecături de pantof, ticurile) par a fi mai puțin incriminate în procesul de transformare malignă.

### Factorii genetici

În jur de 10% dintre melanoame apar în contextul „melanomului familial” definit prin coexistența a cel puțin două persoane cu melanom într-o familie (mai ales dacă sunt de gradul I). Aceste persoane au adesea în cursul vieții mai multe melanoame primitive diferite. Mai multe gene par să fie implicate în transmiterea familială a melanomului în principal gena supresoare a tumorii CDKN2A. Un rol important în apariția melanomului familial îl are „sindromul nevilor atipici” definit prin prezența de nevi cu diametrul peste 6 mm, cu contururi de obicei neregulate, margini prost delimitate care se pierd în pielea sănătoasă, de colorație pestriță, policromă, de la roz la negru antracit, în număr de peste 50, cu localizare ubicuitară (și pe zonele neexpuse la soare: pielea păroasă a capului, fese, sâni la femei).

Fototipul este de asemenea incriminat în apariția melanomului. Acesta este asociat cu pielea de culoare deschisă, părul blond sau roșu, ochii albaștrii sau verzi, originea celtică a populației din Australia, SUA și Anglia. De asemenea sunt incriminate și incapacitatea



relativă de bronzare, tendința crescută la arsuri solare, eritemele solare severe și repetate, prezența și densitatea efelidelor.

### **Markeri de risc în apariția melanomului**

Aceștia sunt reprezentați de:

- antecedentele familiale de melanom;
- antecedentele personale de melanom: riscul unui individ care a avut melanom de a face un al doilea melanom primitiv în decursul vieții este de 5-8%;
- fototipul clar și îndeosebi persoanele cu efelide, păr roșcat sau blonzi;
- nevi nevocelulari comuni atunci când sunt în număr mare, prezintă o talie de peste 2 mm, sunt sub formă de nevi palpabili, numeroși, la nivelul brațelor;
- sindromul nevilor atipici;
- antecedentele de expunere solară intensă cu arsuri solare.

### **Precursori ai melanomului malign**

Actualmente se consideră că majoritatea melanoamelor apar *de novo* în pielea aparent indemă. În privința apariției pe leziuni preexistente acestea sunt reprezentate de: nevi nevocelulari comuni, nevi nevocelulari atipici, nevi nevocelulari congenitali și lentigo malign. Riscul de transformare al nevilor comuni este mic, iar dintre nevi congenitali doar cei giganți prezintă un risc crescut de malignizare.

### **Diagnostic pozitiv**

Diagnosticul de melanom suspectat clinic prin inspecție, eventual și dermatoscopic, trebuie confirmat prin examen anatomo-patologic care va hotărî și conduita terapeutică și evaluarea prognostică.

### **Semne de transformare malignă a unui nev nevocelular**

#### **1. Minore**

- a) creșterea bruscă sau într-un ritm perceptibil în înălțime sau suprafață a nevilui, nesesizată până atunci;
- b) virajul mai mult sau mai puțin rapid al culorii nevilui spre brun închis sau negru. Intensificarea culorii se poate face pe toată suprafața nevilui sau neomogen.
- c) infiltrarea bazei nevilui;
- d) apariția unei descuamații pe suprafața nevilui;
- e) modificarea suprafeței nevilui care din aspră sau neregulată devine netedă și lucioasă;
- f) apariția în jurul nevilui a unui halou inflamator mai mult sau mai puțin perceptibil;
- g) apariția unui halou pigmentat fără relief care trebuie deosebit de zona de extensie ușor reliefată a nevilui joncțional și care apare tardiv;
- h) perceperea unor semne subiective variabil definite de bolnavi: prurit, furnicături, arsuri discrete, senzația de tensiune sau constricție;

- i) rareori apariția unui halou leucodermic în continuarea celui pigmentar analog celui care apare la nevil Sutton.

## 2. Majore

- a) creșterea rapidă și importantă a nevilui în suprafață și înălțime, cu suprafața mamelonată, cu intensificare inegală a colorației și apariția de zone roze acromice;
- b) ulcerarea spontană a nevilui cu sau fără sângerare;
- c) sângerarea spontană sau la traumatisme ușoare;

Sângerarea și ulcerarea spontană sunt considerate ca semne de certitudine absolută pentru malignizare.

- d) pătarea în brun-negru cu pigment melanic a unui tifon aplicat pe tumora melanică erodată;
- e) apariția de pete lentigoide sau de mici noduli pigmentați sau acromici în imediata vecinătate a tumorii.

Toate leziunile suspectate de a fi melanom trebuie excizate pentru efectuarea examenului histopatologic. Exereza trebuie efectuată chirurgical și complet cuprinzând tumora în totalitatea ei. În cazul tumorilor pigmentate biopsia parțială nu este acceptată decât în cazul leziunilor de talie mare în care exereza totală nu ar fi justificată oncologic.

## Forme clinice de melanom

### A. Melanomul fără extindere orizontală

*Melanomul nodular* ar reprezenta 10-20% din totalul melanoamelor. La debut se prezintă ca un nodul în cupolă sau ușor boselat, apărut de novo sau pe o leziune preexistentă. Constituit se prezintă ca o tumoră proeminentă, cu suprafața neregulată și boselată, având diametrul cuprins între 0,5 cm și câțiva centimetri. Ulcerarea spontană anunță un prognostic defavorabil.

### B. Melanomul cu extindere orizontală

a) *Melanomul cu extindere superficială* reprezintă 60-70% din totalul melanoamelor. El poate apărea pe un nev nevocelular sau de novo, debutând ca o pată pigmentară cu discret corp, având diametrul de 0,5-1 cm. În evoluție se poate dezvolta lent prin extensie radială, luând forme și contururi neregulate, uneori policiclice, cu margini foarte bine delimitate. Suprafața este netedă sau cadrilată, iar culoarea poate fi omogenă sau neuniformă, cu diferite nuanțe de la brun la negru.

Într-o a doua fază leziunea se va dezvolta pe verticală în înălțime și în profunzime, invaziv, asemănător melanomului nodular.

b) *Melanomul lentiginos acral* este localizat palmo-plantar, pe marginile laterale ale degetelor, la care se asociază și melanomul subunghial. Reprezintă 2% din totalul melanoamelor. Este mai frecvent la rasa neagră.

Clinic debutează ca o maculă pigmentată, lentigoidă, cu colorație neomogenă și margini fără relief, pierdute în pielea vecină. În evoluție se formează un placard de dimensiuni mari, de formă geografică, cu zone pigmentate în periferie și resorbție cu

depigmentare în centru. Dezvoltarea se va continua pe verticală cu apariția hiperkeratozei și burjonării.

Prognosticul este rezervat fiind favorabil numai fazei de extindere radială.

c) *Melanomul malign apărut pe lentigo malign (melanoza Dubreuilh)* reprezintă 10% din totalul melanoamelor având ca și localizare zonele fotoexpuse: fața și urechile și mai rar extrafacial. Apare după vârsta de 60 de ani. Are o dezvoltare bifazică, evoluția pe orizontală durând luni sau ani și reprezentând lentigoul malign. Dezvoltarea pe verticală reprezintă apariția melanomului.

### Diagnosticul histologic al melanomului

Histogeneza melanomului se desfășoară bifazic. Într-o primă fază extinderea este „orizontală” intraepidermică și joncțional, pentru ca într-o fază secundă extinderea să fie „verticală” cu invadarea dermului superficial (faza microinvazivă), apoi a dermului profund și hipodermului (faza invazivă).

Melanomul prezintă:

a) O activitate joncțională intensă cu caracter precipitat și dezordonat. Melanocitele sunt dispuse sub formă de teci inegale, plaje întinse, travee și structuri alveolare între care apar fante înguste și fisuri. Melanocitele au aspect variat de celule poligonale (cuboide sau poliedrice) de talie medie cu nucleu mari, hiperchromi, ovoizi sau neregulați, cu nucleolul proeminent. Apar și celule alungite sau fuziforme grupate în fascicule, celule balonizate și celule monstruoase. Încărcarea melanică este diferită. Diviziunile celulare sunt relativ rare dar identificarea lor este importantă (în nevii nevocelulari sunt excepționale).

Melanocitele se desprind individual de epiderm migrând fie izolat spre suprafața epidermului, fie invadând „în ploaie” dermul superficial. Această activitate joncțională intensă și dezordonată dezorganizează și subțiază treptat epidermul cu apariția de ulcerații spontane.

b) În derm se evidențiază melanocite izolate sau grupate în teci mici, turtite sau neregulate. Stroma intratumorală este săracă iar vasele intra- și peritumorale numeroase. Este prezent și un infiltrat inflamator format din limfocite, histiocite, melanofage și câteva plasmocite.

Examenul histologic permite și:

- afirmarea naturii melanocitare a tumorii prin punerea în evidență a pigmentului melanic și utilizarea marcajului fenotipic (proteina S<sub>100</sub>, anticorpul monoclonal HMB<sub>45</sub>);
- evaluarea nivelului de invazie a tumorii în profunzime în derm. În clasificarea Clark există cinci niveluri de invazie:
  - nivelul I – proliferare strict intraepidermică a melanocitelor atipice;
  - nivelul II – începutul invaziei dermului papilar;
  - nivelul III – dermul papilar este invadat în întregime împingând în jos dermul reticular;
  - nivelul IV – invazia dermului reticular;
  - nivelul V – invadarea țesutului adipos hipodermic.

- aprecierea grosimii tumorii (indicele Breslow) reprezintă principalul factor de prognostic care clasifică melanoamele în:
- tumori cu grosime sub 0,76 mm;
  - tumori cu grosimea între 0,76 mm și 1,5 mm;
  - tumori cu grosimea între 1,6 mm și 4 mm;
  - tumori cu grosimea peste 4 mm.

### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut îndeosebi cu alte tumori pigmentate mult mai frecvent întâlnite decât melanomul:

- nevii „clinic atipici”* au aspecte uneori asemănătoare melanomului la debut;
- verucile seboreice* cu suprafața mată, având margini bine delimitate și mici grăunți albicioși;
- carcinoamele bazocelulare pigmentate* sunt recunoscute datorită aspectului perlat translucid;
- histiocitofibromul pigmentat* apare la palpate ca o pastilă;
- angiomul trombozat* poate simula un mic melanom nodular.

### Metastaze

Pacientul cu melanom este expus riscului de metastaze cu excepția stadiului de melanom *in situ* (intraepidermic). Diseminarea se poate face pe cale limfatică, sanguină sau prin contiguitate.

În faza invazivă boala poate evolua pe cale limfatică spre metastaze ganglionare regionale, inițial infraclinice, apoi decelabile clinic cu adenomegalie tumorală palpabilă. În cursul migrării lor ascendente de-a lungul vaselor limfatice celulele tumorale pot suferi „devieri” spre vasele mai mici ale plexului subdermic și dermic constituind *metastazele cutanate sau subcutanate „în tranzit”*. *Metastazele cutanate satelite* sunt acele diseminări care nu depășesc un perimetru de câțiva centimetri în jurul tumorii primare prezentându-se ca mici noduli pigmentați sau depigmentați.

*Metastazele viscerale* survin cel mai des după apariția tumorilor ganglionare regionale putând afecta orice organ. De obicei apariția metastazelor viscerale conduce la deces.

Recidivele postoperatorii ale tumorii primare se pot prezenta sub formă de noduli duri, dezvoltăți în dermul profund sau hipodermul para- sau subcitracial, sau foarte rar ca mici macule pigmentate de aspect „lentigoid” situate în periferia cicatricii.

În toate stadiile pacientul este expus riscului de apariție a unui al doilea melanom.

### Criterii prognostice

Diagnosticul precoce și excizia corectă reprezintă cheia prognosticului. În prognosticul și riscul de metastazare ale melanomului sunt implicați factori multipli:

*a. Sexul* – femeile prezintă un nivel de supraviețuire superior bărbaților. Aceasta s-ar explica prin faptul că bărbații au de cele mai multe ori melanoame localizate la nivelul

trunchiului, cu grosime mai mare și adesea ulcerate, pe când femeile prezintă cel mai des melanoame ale membrelor care sunt mai subțiri.

*b. Vârsta* avansată, corelată cu o scădere a apărării imunitare, ar favoriza evoluția mai rapidă a bolii.

*c. Localizarea.* Kopf a arătat că există o corelație între sediul melanomului și grosimea acestuia. Melanoamele localizate la nivelul membrelor superioare și inferioare au o grosime mai mică decât cele localizate la nivelul capului, trunchiului și gâtului. Localizările cu prognostic nefavorabil de supraviețuire ale melanomului sunt: trunchiul, capul, gâtul, palmele, plantele și subunghial.

*d. Grosimea tumorii (indicele Breslow)* se măsoară de la partea superioară a stratului granulos al epidermului până la celulele tumorale cele mai profunde. Grosimea este invers proporțională cu supraviețuirea fiind principalul factor ca importanță în aprecierea procentajului de recidivă și decese, precum și al vindecării. Există o corelare aproape liniară între grosime și mortalitate. Supraviețuirea după 5 ani a pacienților cu melanom având grosimea mai mică de 0,76 mm este estimată la 96%, pe când cea a pacienților cu grosimea melanomului de 4 mm sau mai mult este de 76%.

*e. Nivelul de invazie (indicele Clark)* indică invazia dermului fiind invers proporțional cu supraviețuirea. Riscul de metastazare este nul în faza intraepidermică.

*f. Ulcerația tumorii* este dată de distrugerea epidermului de către celulele tumorale fiind un factor de prognostic nefavorabil.

*g. Regresia tumorală histologică* corespunde unor criterii histologice bine definite: depigmentarea membranei bazale epidermice, angiogeneză dermică, infiltrat inflamator dermic limfocitar și macrofagic, uneori cu rare melanocite, pigment melanic în derm și în citoplasma macrofagelor, fibroză. Prezența semnelor de regresie histologică este considerată ca un semn de prognostic nefavorabil.

*h. Infiltrația limfocitară intratumorală* ar influența favorabil prognosticul melanomului.

*i. Neurotropismul* melanomului este corelat cu riscul mai mare de recidivă.

*j. Invazia angiolimfatică* a celulelor tumorale ar crește capacitatea și potențialul de metastazare a melanomului.

*k. Rata mitozelor* s-ar corela cu un prognostic negativ, mai ales când mitozele sunt mai frecvente de 6/mm.

*l. Tipul citologic* nu reprezintă un factor independent în aprecierea supraviețuirii.

*m. Tipul histologic* – trei subtipuri histologice de melanom malign sunt asociate unui prognostic nefavorabil.

*n. Prezența depozitelor microscopice satelite (microsatelitoză)* înrăutățește prognosticul melanomului. Un depozit microsateelit este definit prin prezența unuia sau a mai multor cuiburi de celule tumorale mai mari de 0,05 mm diametru, net delimitate și situate la o distanță de cel mult 2 cm de formațiunea tumorală principală.

*o.* În cazul melanomului cu *afectare regională ganglionară* factorii prognostici sunt histologici. Numărul crescut de ganglioni afectați și ruperea capsulei sunt factori de gravitate.

*p.* În melanomul cu *afectare metastatică la distanță* prognosticul este defavorabil. Pacienții care prezintă în timp scurt apariția de multiple metastaze viscerale au o durată de supraviețuire foarte scurtă indiferent de tratament (în medie 6-8 luni).

### Tratament

Tratamentul este adaptat datelor examenului histopatologic al tumorii primitive, constând în excizia chirurgicală completă a leziunii cu o margine de siguranță până la nivelul pielii aparent normale, iar în profunzime până la fascia musculară profundă. În stadiul de tumoră primitivă radioterapia și chimioterapia nu își găsesc indicație.

Grosimea tumorii este utilizată de obicei ca și ghid al extinderii exciziei chirurgicale. Astfel melanoamele au fost clasificate în subțiri (<1 mm), intermediare (între 1,1 mm și 4 mm) sau groase (>4 mm). Bazându-se pe această clasificare marginile de siguranță ale exciziei chirurgicale a melanomului sunt de 1 cm pentru melanoamele subțiri, de 1-2 cm pentru cele cu grosime de la 1 până la 2 mm, de 2 cm pentru melanoamele intermediare cu grosimea între 2 și 4 mm și de 3 cm pentru melanoamele groase. Aceste indicații nu reprezintă însă o regulă generală. Se pot efectua excizii cu margini mai înguste în cazul în care s-ar pierde o structură vitală sau când riscul și complexitatea procedurii ar crește mult în cazul unei excizii largi. Este esențial să fie obținute margini histologic negative (fără invazie neoplazică), în caz contrar este obligatorie reexcizia chirurgicală. Anestezia locală trebuie evitată deoarece distensia hidraulică a tumorii poate constitui un factor de diseminare.

În privința atitudinii față de ganglionii limfatici regionali, excizia chirurgicală a acestora ar trebui efectuată în momentul obținerii confirmării histologice a afectării lor. În acest scop există două tehnici de identificare a *ganglionului santinelă* (primul ganglion situat în teritoriul de drenare al tumorii inițiale): limfoscintigrafia preoperatorie și metoda intraoperatorie cu coloranți. Dacă ganglionul santinelă este negativ, ceilalți ganglioni limfatici din acel grup sunt aproape întotdeauna negativi, nefiind necesară evidarea lor. Determinarea statusului ganglionilor limfatici regionali este importantă și pentru efectuarea tratamentului adjuvant cu interferon.

În privința utilizării interferonului în cazurile de melanom în stadiul de tumoră primară cu grosimea superioară a 1,5 mm se utilizează interferonul  $\alpha_{2a}$  în doze slabe de 3 MU de 3 ori/săptămână timp de 18 luni. În stadiile cu afectare ganglionară și viscerală se utilizează interferonul  $\alpha_{2b}$  inițial intravenos în doză de 20 MU/m<sup>2</sup> de 5 ori pe săptămână, apoi 10 MU/m<sup>2</sup> de 3 ori pe săptămână subcutanat.

Chimioterapia este utilizată în melanomul cu metastaze ganglionare și viscerale. Cel mai frecvent citostatic utilizat în monochimioterapie rămâne dacarbazina. Se mai pot utiliza nitrozureele (BCNU, CCNU), alcaloizii de Vinca sau cisplatina. Chimioterapia policitostatică asociază 2-3 sau 4 medicamente cunoscute ca fiind eficiente în monochimioterapie, dar care nu s-a dovedit superioară dacarbazinei în ceea ce privește supraviețuirea globală.

### Depistarea și prevenirea melanomului malign

În vederea prevenirii apariției melanomului este necesară informarea populației cu privire la riscul expunerii la soare și reducerea acestei expuneri (expunere înainte de orele

10 și după orele 15, protecție vestimentară și utilizarea repetată a fotoprotectoarelor externe).

Prevenirea secundară sau depistarea trebuie să fie precoce pentru a ameliora prognosticul. Cu cât un melanom este depistat mai tardiv, cu atât riscul de a fi invaziv și de a metastaza este mai crescut. Subiecții cu risc trebuie informați, iar cei cu risc foarte crescut (adică cei care au avut un melanom sau cei cu sindromul nevilor atipici familial) trebuie urmăriți prin fotografiere și dermatoscopie.

## Bibliografie

1. Bucur G, Opriș DA. – *Boli dermatologice – enciclopedie*, ediția a II-a. Editura Medicală Națională, București, 2002.
2. Cojocaru I. – *Elemente de dermatomicologie*. Editura Medicală, București, 1979.
3. Colțoiu A. – *Tratat de dermatovenerologie*. Editura Medicală, București, 1986.
4. Diaconu JD, Coman OA, Benea V. – *Tratat de terapeutică dermato-venerologică*. Editura Viața Medicală Românească, București, 2002.
5. Dimitrescu A, Trifu P. – *Precancererele și cancererele cutanate*. Editura Medicală, București, 1993.
6. Dimitrescu A. – *Dermatologie*. Editura Medicală Națională, București, 2002.
7. Dimitrescu A. – *Dermatologie*. Editura Național, București, 1997.
8. Forsea D, Popescu R, Popescu CM. – *Compendiu de dermatologie și venerologie*. Editura Tehnică, București, 1997.
9. Lever WF, Lever-Schaumburg G. – *Histopathology of the skin*. JB Lippincott Co, 1990.
10. Oanță A. – *Dermatologia în cazuri clinice*, Editura Universitatea Transilvania Brașov, 2004.
11. Oanță A. – *Nevii nevocelulari și potențialul lor de transformare în melanom malign*, Editura Universitatea Transilvania Brașov, 2004.
12. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ. – *Textbook of dermatology*, Blackwell Scientific Publications, 1998.
13. Țolea I. – *Dermatovenerologie clinică*. Editura Scrisul Românesc, Craiova, 2002.



## CUPRINS

1. Anatomia și histologia pielii .....	1
2. Funcțiile pielii .....	15
3. Leziuni elementare cutanate .....	19
4. Noțiuni de imunologie cutanată .....	28
5. Metode de diagnostic în dermatologie .....	34
6. Noțiuni generale de terapie .....	38
7. Infecții virale cutanate .....	48
7.1. Virozele cu papilomavirusuri .....	48
7.2. Infecția cu virusul herpes simplex .....	53
7.3. Herpesul zoster .....	59
7.4. Acrodermatita papuloasă infantilă (sindromul Gianotti-Crosti) .....	62
7.5. Exantemul subit (rozeola infantum) .....	63
7.6. Megaloeritemul epidemic (erythema infectiosum) .....	63
7.7. Sindromul papulo-purpuric (în mănuși și șosete) .....	64
7.8. Molluscum contagiosum .....	64
7.9. Nodulii mulgătorilor .....	65
7.10. Ectima contagiosum (orful) .....	65
8. Infecții bacteriene ale pielii .....	67
8.1. Stafilocociile cutanate .....	67
8.2. Streptocociile cutanate .....	71
8.3. Erizipeloidul Baker-Rosenbach .....	76
8.4. Antraxul cutanat .....	76
9. Tuberculoza cutanată, lepra, sarcoidoza .....	77
9.1. Tuberculoza cutanată .....	77
9.2. Lepra .....	85
9.3. Sarcoidoza .....	87
10. Micozele cutaneo-mucoase .....	91
10.1. Dermatofitozele pliurilor .....	92
10.2. Dermatofitozele pielii glabre .....	93
10.3. Dermatofitozele unghiale (onicomicozele) .....	93
10.4. Pilomicozele .....	94
10.5. Candidozele cutaneo-mucoase .....	98
10.6. Eritrasma .....	102
10.7. Pitiriazisul versicolor .....	102
11. Parazitoze cutanate .....	104
11.1. Scabia .....	104
11.2. Pediculoza .....	107
12. Boli cu transmitere sexuală .....	112
12.1. Sifilisul .....	112
12.2. Șancrul moale .....	124
12.3. Limfogranulomatoza veneriană .....	125

---

12.4. Infecția gonococică sau blenoragia .....	126
12.5. Infecția urogenitală cu <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	128
12.6. Trichomoniaza urogenitală .....	129
12.7. Manifestări cutanate în infecția cu HIV .....	130
13. Dermatoze eritemato-scuamoase .....	135
13.1. Psoriazisul .....	135
13.2. Pityriazisul lichenoid.....	143
13.3. Pitiriazisul rozat Gibert .....	144
14. Dermatoze papuloase .....	145
14.1. Lichenul plan .....	145
14.2. Prurigo .....	148
15. Sindromul seboreic, acneea și rozaceea .....	150
15.1. Dermatita seboreică .....	150
15.2. Acneea .....	152
15.3. Rozaceea .....	157
16. Dermatoze buloase .....	161
16.1. Pemfigusul .....	163
16.2. Dermatita herpetiformă Duhring-Brocq .....	165
16.3. Pemfigoidul bulos .....	166
16.5. Porfiria cutanată tardivă .....	168
17. Manifestări cutanate în colagenoze .....	170
17.1. Lupusul eritematos sistemic .....	170
17.2. Lupusul eritematos cronic .....	174
17.3. Sclerodermia sistemică .....	176
17.4. Sclerodermia circumscrisă (morfeea) .....	178
17.5. Dermatomiozita .....	180
17.6. Periarterita nodoasă .....	182
18. Dermatoze alergice .....	183
18.1. Urticaria .....	183
18.2. Eczema de contact .....	190
18.3. Dermatita atopică .....	194
19. Dermatoze eritematoase .....	198
19.1. Eritemul polimorf .....	198
19.2. Sindromul Stevens-Johnson .....	199
19.3. Sindromul Lyell .....	199
19.4. Eritemul nodos .....	200
20. Vascularite .....	202
20.1. Purpura .....	202
20.2. Vascularita Gougerot-Ruiter .....	205
20.3. Vascularita nodulară .....	205
21. Ulcerul de gambă .....	207
22. Afecțiuni ale părului .....	211
22.1. Hiperpilozitatea .....	211
22.2. Alopeciile .....	211

---

23. Tulburări de pigmentație .....	213
23.1. Melanoza Riehl .....	213
23.2. Melasma .....	213
23.3. Vitiligo .....	214
24. Tumori benigne cutanate .....	217
24.1. Chistele și pseudochistele cutanate .....	217
24.2. Veruca seboreică .....	221
24.3. Dermatofibromul .....	221
24.4. Leiomiomul .....	222
24.5. Lipomul .....	222
24.6. Nevromul .....	222
24.7. Osteomul cutanat .....	223
24.8. Condromul .....	223
24.9. Cheloidul .....	223
24.10. Xantoamele .....	224
24.11. Angioamele .....	224
25. Dermatoze precanceroase .....	227
25.1. Nevul bazocelular .....	227
25.2. Boala Bowen .....	227
25.3. Eritroplazia Queyrat .....	228
25.4. Papuloza bowenoidă .....	228
25.5. Boala Paget .....	229
25.6. Keratoacantomul .....	229
25.7. Keratoza solară .....	230
25.8. Cheilitele .....	230
25.9. Papilomul verucos .....	231
25.10. Cicatricele .....	231
25.11. Radiodermita cronică .....	231
25.12. Leucoplazia .....	232
26. Tumori maligne cutanate .....	233
26.1. Carcinoamele cutanate .....	233
26.1.1. Carcinomul bazocelular .....	233
26.1.2. Carcinomul spinocelular .....	240
26.2. Limfoame cutanate .....	243
26.3. Sarcoame cutanate .....	246
27. Tumori melanocitare .....	248
27.1. Nevii nevocelulari .....	248
27.2. Melanomul malign .....	253
Bibliografie .....	261
Cuprins .....	262