

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CAROL DAVILA
BUCUREȘTI

CERASELA DIANA PARASCHIV

**TEZĂ DE DOCTORAT
- REZUMAT -**

**CERCETĂRI ASUPRA ASPECTELOR CLINICE,
ETIOPATOGENICE, HISTOPATOLOGICE ȘI
TERAPEUTICE ALE UNOR GENODERMATOZE
ÎNTÂLNITE MAI DES ÎN ROMÂNIA**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. UNIV. DR. ALEXANDRU DIMITRESCU

BUCUREȘTI
2007

I – Stadiul actual al cunoștințelor teoretice despre genodermatoze

I.1 Definiția genodermatozelor și criteriile de sistematizare

Există unele caractere structurale sau funcționale ale pielii care depind într-o măsură mai mare sau mai mică de constituția genetică a individului. Culoarea și textura pielii, grosimea sa, elasticitatea și complexul de factori care modifică capacitatea de răspuns la traumatismele fizice sau chimice sau la invazia bacteriană sunt în mare parte determinate genetic. Toate aceste caractere, care au o variație continuă a expresiei genice, depind de transmiterea multifactorială sau poligenică. Toate manifestările genotipice la nivelul organismului sunt cunoscute sub denumirea de fenotip.

Unele boli cutanate comune ca eczema atopică sau psoriazisul sunt aproape sigur manifestări ale statusului constituțional anormal de origine genetică. În cazul acestor afecțiuni factorii de mediu au un rol determinant în apariția manifestărilor clinice. **Afecțiunile cutanate determinate genetic și în care evoluția bolii este nesemnificativ influențată de factorii de mediu poartă denumirea de genodermatoze.** Între aceste afecțiuni sunt incluse și **anomaliile cromozomiale și bolile monogenice.**

Gruparea unor entități diferite sub această denumire implică un cadru nosologic foarte larg, fiind utilă mai ales din punct de vedere teoretic. Din punct de vedere practic, a fost destul de dificilă sistematizarea lor, deoarece debutul și evoluția lor sunt extrem de polimorfe, motiv pentru care au fost deseori încadrate în alte capitole, cu eventuala mențiune privind modul de apariție și de transmitere ereditară.

Termenii „familiar”, „ereditar” și „congenital” sunt de multe ori folosiți cu sens greșit sau incorect înțeleși. *Familiar* se referă la orice condiție care este mai frecventă la rudele unui individ afectat decât în populația generală, pentru a putea fi deosebită de bolile ereditare transmise de la o generație la alta. Este important de apreciat modul în care o anomalie congenitală, care este prezentă înainte sau la naștere, nu este obligatoriu determinată genetic.

Un defect congenital poate fi rezultatul unei infecții de la mamă sau a unei anomalii de dezvoltare care poate să nu fie transmisă genetic. Nu toate bolile ereditare sunt congenitale; ele pot fi inaparente în copilărie sau chiar la vârste mai înaintate. Ele tind să

se manifeste când organul sau țesutul interesat începe să se dezvolte, dar unele sunt dependente de o mare varietate de factori, uneori exogeni, sau de modificările involutive ale procesului de îmbătrânire.

I.2 Principiile și teoriile genetice care stau la baza etiopatogeniei genodermatozelor

În paginile care urmează am selectat aspectele cele mai importante de genetică moleculară, începând cu structura și funcționarea la nivel de genă, apoi la nivel cromozomial și în final la nivel citoplasmatic(ereditatea mitocondrială).

Structura ADN-ului este asigurată de prezența celor patru baze azotate la nivel nuclear: adenina, guanina, citozina și timina, notate sugestiv prin A, G, C și T, care formează nucleotidele caracteristice. Nucleotidele se împerechează specific în două catene complementare, unite într-un dublu helix și spiralizate sub formă de cromozomi.

Caracteristicile ereditare se transmit prin intermediul cromozomilor de la o generație la alta.

Cromozomii reprezintă suportul material al eredității, conform teoriei lui Morgan, numărul lor fiind constant și caracteristic pentru fiecare specie în parte. La specia umană numărul cromozomilor este 46, grupați în 23 de perechi de omologi – cromozomi identici între ei dar care au origini diferite: unul este matern iar celălalt este patern. În acest mod apar câte două exemplare pentru fiecare genă.

Noțiunea de genă a fost descrisă exemplar de către Morgan, care o definește în 1915 drept unitatea de funcție, recombinare și mutație a aparatului genetic celular. Structura unei gene este extremde complexă. Există secvențe de ADN situate la începutul și la finalul unei gene care controlează momentul inițierii transcripției și care pot modifica expresia genei în anumite celule. Secvențele de ADN care codifică informația ce va fi tradusă în structura proteică(*exoni*) sunt separate de secvențe noncodante(*introni*), care sunt transcrise dar nu sunt translate. După transcripție, intronii sunt eliminați prin procesul de *splicing*, astfel încât structura ARN mesager adult va fi constituită numai din fragmente informaționale.

Se știe că mutațiile în structura ADN-ului care alterează secvența de aminoacizi pot produce boli ereditare. Astăzi s-a demonstrat că și mutațiile în regiunile noncodante ale

genei pot produce boli genetice. Un aminoacid este codificat de unul sau mai mulți *codoni*. În anumite gene au fost descoperite secvențe repetitive ale aceluiași codon, fără a se cunoaște funcția acestora, dar o creștere sau o descreștere a lungimii acestor fragmente repetitive poate duce la modificarea expresiei sau severității unor boli genetice.

Poziția ocupată de o genă pe un cromozom se numește *locus*. O genă poate înregistra două sau mai multe forme numite *alele*. Un individ este considerat *homozigot* atunci când pe ambii cromozomi omologi are aceeași variantă alelică. El este *heterozigot* în cazul în care pe cei doi cromozomi omologi se găsesc variante alelice diferite. Dintre cei 46 de cromozomi umani, un număr de 44 de cromozomi sunt cunoscuți drept *cromozomi somatici*, deoarece genele situate la nivelul acestora codifică numai caractere somatice, iar restul de doi cromozomi sunt *cromozomii sexuali*, perechea XX pentru sexul feminin și perechea XY pentru sexul masculin. Pentru genele situate pe cromozomul X, numite și gene X-lincate, femeile pot fi homozigote sau heterozigote, în vreme ce bărbații nu pot fi decât *hemizigoți*, deoarece au o singură copie a cromozomului X în genomul nuclear.

I.2.1 Principalele tipuri de transmitere ale genodermatozelor

O genă poate fi dominantă dacă este capabilă să-și exercite efectul când este prezentă în doză unică în genotip – stare heterozigotă – sau poate fi recesivă dacă pentru a-și exercita efectul este necesară prezența în stare homozigotă în genotip. Efectele unei gene nu sunt în mod necesar constante; gradul în care efectele sunt variabile reprezintă o măsură a expresivității caracterului și frecvența cu care o genă produce orice efect este măsura penetranței sale.

Genele situate pe cromozomii autozomi se numesc autozomale. Genele situate pe cromozomii X și Y sunt gene gonozomale sau sex-lincate. La om sunt posibile trei tipuri de transmitere sex-lincată, dar transmiterea X-lincată este singura cu semnificație în practica clinică, deoarece cromozomul Y este mult mai mic decât X și are puține gene funcționale. Marea majoritate a genelor sex-lincate sunt situate pe cromozomul X, care nu are omolog activ pe cromozomul Y și se vor comporta ca gene dominante sau recesive. Există o zonă de omologie suficientă pentru împerecherea între cromozomii X

și Y situată la capătul brațului scurt al cromozomului X și numită regiunea pseudo-autozomală în care transmiterea sex-lincată este comparabilă cu cea autozomală. Al treilea tip de transmitere sex-lincată implică gene situate exclusiv pe cromozomul Y. Genele Y-lincate sunt implicate în determinismul sexual masculin prin gena SRY care controlează sinteza factorului determinant testicular sau în controlul spermatogenezei. Fetele care sunt afectate de sindromul MIDAS (microftalmie, aplazie dermală și scleroza corneeană) și care prezintă și anomalii genitale pot avea un status pozitiv pentru gena SRY, marker al unei translocații în zona pseudo-autozomală.

Aceste genodermatoze evidențiază un model de transmitere mendeliană monogenică, produsă printr-un singur defect genic și cu o mare penetranță, cum sunt, de exemplu, epidermoliza buloasă sau neurofibromatoza. Dar există și alte afecțiuni cutanate mai rare, dar cu aspecte similare, cum sunt boala Darier, pemfigusul Hailey-Hailey, ihtioza lamelară, alte subtipuri de epidermoliză buloasă (EB joncțională), pentru care s-au identificat noi mutații ale unor proteine cu funcții cutanate specifice, așa cum se observă în *tabelul 1*, modificat după OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Cromozom	Proteina
1q	Loricrina ProFG Involucrina CRABP II Calcyclina Trichialina
6p	Desmoplakina I/II
7	Desmoplakina III
9p	Desmogleina II/III
14	Transglutaminaza
16q	E-caderina
18	Antigen PV Desmogleina I

Tabelul 1: Proteine cutanate defective implicate în manifestările genodermatozelor

I.2.2 Expresivitatea variabilă și heterogenitatea genetică

Heterogenitatea genetică este un termen folosit pentru a descrie afecțiuni similare clinic rezultate din defecte genetice diferite. Conceptul de heterogenitate genetică este important pentru următoarele motive: în primul rând, afecțiuni ce par să fie aceleași inițial, se pot datora unor defecte metabolice complet diferite, cu un istoric natural diferit și necesitând un tratament diferit; în al doilea rând, pentru sfatul genetic și în al treilea rând, pentru un diagnostic prenatal de acuratețe. Diferitele alele din același locus (gene alelice) și genele de pe loci diferiți (non-alelice) pot da naștere la fenotipuri similare. În acest mod se pot diagnostica afecțiuni similare printr-o diferențiere clinică atentă, așa cum au făcut Wells și Kerr cu ihtioza vulgară autozomal dominantă sau X-lincată. Utilizarea aspectelor clinice și a istoricului familial a ajutat la delimitarea heterogenității în epidermoliza buloasă și în sindroamele Ehlers-Danlos. Xeroderma pigmentosum ilustrează omogenitatea fenotipică și heterogenitatea genetică în cel puțin șapte variante genetice diferite.

Studiile familiale sunt foarte importante. Pentru a depăși problemele impuse de heterogenitate, este important să se studieze indivizii afectați din același pedigree. Dacă sunt luați în studiu indivizi afectați neînruțiți, nu există nici o garanție că afecțiuni cu aparență clinică asemănătoare sunt identice. Diagnosticul prenatal corect efectuat depinde de o identificare corectă a probandului. Pentru aceasta este important să se obțină un istoric detaliat și să se documenteze afecțiunea în toate domeniile: clinic, histologic și biochimic pentru toți membri afectați ai familiei.

I.2.3 Principalele tipuri de mutații

În mod obișnuit replicarea ADN-ului se desfășoară corect, dar pot exista mutații sau erori care vor fi copiate la o replicare ulterioară. Aceste schimbări pot altera secvența aminoacidică și consecutiv structura și funcția produsului proteic. Mutațiile pot avea la bază o *substituție punctiformă* a unei singure baze nucleotidice sau *deleția* sau *inserția* uneia sau două perechi de baze. Cele mai multe mutații sunt spontane și inexplicabile; cu toate acestea, anumiți factori cum sunt substanțele chimice cu efect mutagen și

radiația ionizantă pot crește rata mutațiilor. În absența unor asemenea agenți, rata mutației este de ordinul o substituție a unei perechi de baze pentru fiecare 10^{10} perechi de baze replicate. Dacă o mutație apare într-o celulă *somatică*, vor fi afectați numai descendenții acelei celule, iar anomalia nu se va transmite la generațiile ulterioare. Numai mutațiile *liniei gametice* se vor transmite la descendenți.

I.2.4 Mozaicismul și lionizarea în genodermatoze

Mozaicismul descrie un individ cu două sau mai multe linii celulare diferite care provin din același zigot. Mozaicurile celulare pot apărea din anomalii cromozomiale, din mutații ale unei singure gene sau din achiziționarea de ADN extranuclear. Modificările care apar la nivelul pielii, cum sunt petele pigmentare, sunt codificate genetic prin intermediul mozaicurilor celulare. Acest fenomen este asemănător cu hipomelanoza lui Ito. Happle afirmă că anumite afecțiuni pot fi cauzate de defecte ale unor gene letale dominante, evidențiate sub formă de mozaicuri celulare, citând exemple de sindroame ca: McCune-Albright, Schimmelpenning-Feuerstein-Mims, Klippel-Trenaunay, Sturge-Weber, melanoza neurocutanată.

Femeile sănătoase heterozigote exprimă un mozaicism funcțional în legătură cu cromozomul X. Acest mecanism constă în inactivarea aleatorie a unuia dintre cei doi cromozomi X la un produs de concepție de sex feminin într-un stadiu embrionar precoce, în ziua a 16-a de evoluție intrauterină și care poartă denumirea de lionizare. Cromozomul X inactivat poate fi evidențiat la microscopul optic și are aspectul unei mase heterocromatice atașate de fața internă a membranei nucleare. El se numește corpuscul Barr sau cromatină sexuală. Pentru fiecare celulă somatică feminină se inactivează întâmplător cromozomul X de origine maternă sau paternă, dar odată aleasă linia celulară, inactivarea se menține la același cromozom toată viața. În acest mod, femeile heterozigote pentru genele X-lincate sunt mozaicuri celulare, având două populații celulare active: una în care este activ cromozomul X de origine maternă și cealaltă în care este activ cromozomul X de origine paternă.

1.2.5 Liniile lui Blaschko și distribuția genodermatozelor

În urma procesului de lionizare, femeile heterozigote pentru gene mutante X-lincate vor prezenta un aspect mozaicat al leziunilor cutanate, care se suprapune în mare măsură peste sistemul de linii tegumentare descris de Blaschko. Exemplele clinice includ: *incontinentia pigmenti*, hipoplazia dermală focală, condrodisplazia punctată X-lincată, sindromul Menkes, sindromul oro-facio-digital și sindromul CHILD. Descrierea inițială a lui Blaschko se referă la un sistem de linii ale pielii umane pe care le urmăresc în localizarea lor nevii liniari și dermatozele. Multe leziuni cutanate nevoide evidențiază un aranjament care urmează aceste linii. Liniile nu corespund unor nevi cunoscuți sau unor structuri limfatice sau vasculare, dar reprezintă o direcție a evoluției și creșterii tegumentului. Deși există și alte mecanisme genetice, cum sunt mutațiile somatice pentru o jumătate de cromatidă, care pot produce aceleași caracteristici liniare, evenimentul datat al inactivării cromozomului X pare să fie cel mai potrivit pentru a explica originea și natura liniilor lui Blaschko.

1.2.6 Lincajul genic și asocierea bolilor cutanate

Genele situate pe același cromozom rămân lincate în transmiterea lor atâta timp cât cromozomul rămâne intact, dar în timpul diviziunii reducționale sau în meioză, aceste lincaje pot fi întrerupte dacă se produce schimbul de segmente cromatidice, numit *crossing-over*. Cu cât două gene sunt situate mai aproape pe același cromozom, cu atât va fi mai puțin probabil să fie separate prin crossing-over și cu atât crește mai mult probabilitatea de a fi transmise împreună. Doi loci genetici sunt lincați și este posibil să se demonstreze lincajul genetic dintre aceștia într-o familie folosind anumiți markeri genetici, dacă alelele diferite ale markerilor sunt prezente pe cei doi cromozomi omologi. Dacă două alele apar împreună mai frecvent sau mai puțin frecvent decât valoarea așteptată pentru frecvențele individuale, ele sunt numite în dezechilibru de lincaj. Acest fenomen se poate produce datorită unei mutații recente sau a unei combinații particulare care poate avea un avantaj selectiv în procesul de selecție naturală.

Sindromul unghie-rotulă este un exemplu clinic de afecțiune în care se evidențiază lincajul genic cu locusul sistemului ABO, ambele caractere genetice având locusul pe cromozomul 9. Datorită apariției unui crossing-over sau a unei mutații independente care produce diferite tipuri de indivizi afectați, sindromul *nail-patella* poate fi lincat cu orice grup de sânge. Astfel, există lincaj genic, dar nu o asociere particulară cu un anumit grup de sânge. Lincajul genic este un fenomen demonstrabil în interiorul unei familii. Prin contrast, asocierea este un fenomen demonstrat prin compararea unei populații de indivizi afectați cu o populație de control.

I.2.7 Paradominanța

Acest termen explică modalitatea prin care anumite caracteristici fenotipice cutanate evidențiază o agregare familială. Indivizii heterozigoți pentru o mutație paradominantă au aspect fenotipic normal, iar gena poate fi transmisă de-a lungul generațiilor fără a se manifesta fenotipic până într-o anumită generație când caracterul devine evident, fapt explicat prin apariția unei neo-mutații care declanșează apariția unei linii celulare clonale. Aceasta evidențiază pierderea heterozigozității și deci, apariția bolii, așa cum se întâmplă în sindromul Klippel-Trenaunay și în sindromul nevilor Becker.

I.2.8 Amprentarea genomică

Se referă la modul în care o genă moștenită de la un părinte se exprimă fenotipic diferit față de aceeași genă moștenită de la celalalt părinte. Modelul amprentării genomice poate fi susținut pentru neurofibromatoză, psoriasis sau pentru tumorile glomice ereditare.

I.2.9 Disomia uniparentală

Reprezintă modul particular în care două variante alelice sunt moștenite de la același părinte. Recunoașterea existenței acestui fenomen genetic modifică regulile pentru

transmiterea bolilor autozomal recesive. În familiile în care apare o afecțiune recesivă prin disomie uniparentală se modifică valoarea specifică de 25% a riscului de recurență.

I.2.10 Sindroamele genelor contigue

Apar prin deleția unor gene contigue situate pe același cromozom. De exemplu, deleția unei porțiuni mari a genei Xp22.3 produce mai multe afecțiuni cutanate: ihtioza, condrodisplazia punctata, albinism ocular, retard mental și nanism.

I.2.11 Ereditatea mitocondrială

Se mai numește și ereditate prin ADN extranuclear și este implicată în transmiterea unor caractere ale enzimelor respiratorii și ale fosforilării oxidative și ale căror anomalii produc afecțiuni neuromusculare și oftalmologice. Transmiterea se realizează de la mamă la toți copiii, dar în generația filială numai fetele transmit caracterul.

I.2.12 Cartografierea genomică a genodermatozelor

În ultimii ani s-au înregistrat progrese foarte mari în domeniul vast al geneticii moleculare și asistăm la o amplificare a numărului de afecțiuni genetice cartografiate în genomul uman. Implicit a crescut și numărul genodermatozelor cartografiate, chiar dacă uneori sunt descrise doar cazuri sporadice sau noi mutații genice.

Este meritul cercetătorului american Victor A. McKusick de a fi sistematizat, în lucrarea “The Morbid Anatomy of the Human Genome”, structura cunoscută la acea dată a genomului uman, prin localizarea genelor bolilor ereditare cunoscute pe cromozomii umani.

Cunoștințele actuale au permis cartografierea întregului genom uman prin intermediul unui vast program de cercetare, “Human Genome Project”, prin intermediul căruia au fost cartografiate peste 100000 de gene dintre care peste 4000 de boli genetice.

Odată cu aceste descoperiri au fost cartografiate și numeroase boli cutanate, din care am redat în *tabelul 2* cele mai frecvente genodermatoze și locusul genic determinant în producerea afecțiunii, după OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man).

Cromozom	Genodermatoza
1p	Sindromul nevilor displazici Sindromul Ehlers-Danlos tip VI
2q	Xeroderma pigmentosum tip B Sindrom Cockayne Sindrom Waardenburg(HuP2)
3p	Epidermoliza buloasă distrofică - forma dominantă(monomer de collagen 7A1) - forma recesivă(monomer de collagen 7A1)
4q	Pibaldism(c-kit)
6p	BP Ag1
9p	Melanoame
9q	Carcinom bazo-celular, keratoacantom Scleroza tuberoasă Xeroderma pigmentosum tip A Sindromul nail-patella
10q	BP Ag2
11q	Albinism tirozinazo-negativ Albinism tirozinazo-pozitiv Atopia
12q	Epidermoliza buloasă simplă(K5) Hiperkeratoza epidermolitică(K1)
13q	Xeroderma pigmentosum tip G
15q	Albinism tirozinazo-pozitiv
16p	Scleroza tuberoasă
17p	Carcinoame suamoase bazocelulare(p53)
17q	Epidermoliza buloasă simplă(K14) Hiperkeratoza epidermolitică(K10) Hiperkeratoza epidermolitică-PPK(K9) Neurofibromatoza tip I
18	Antigen PV
19q	Xeroderma pigmentosum tip D Xeroderma pigmentosum tip C
Xp	Ihtioza recesivă X-lincată(steroid sulfataza)

Xq	Displazia ectodermală
----	-----------------------

Tabelul 2: Genomul uman și genodermatozele

I.3 Aspectele clinice, etiopatogenice și histopatologice ale genodermatozelor

I.3.1 Clasificarea genodermatozelor

Cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în România au fost clasificate conform cu mecanismele etiopatogenice de producere ale acestora. Ele se pot încadra în categoria bolilor cromozomiale, cu defect citogenetic evident, de tipul trisomiilor sau al monosomiilor sau pot fi boli ereditare, care se manifestă clinic, în totalitate sau parțial, prin modificări cutaneo-mucoase (*tabelul 3*). Numărul lor este foarte mare, fapt ceea ce conferă și aspectul lor extrem de heterogen.

Nr. crt.	Genodermatoza	Forma clinică
1.	Tulburări de keratinizare congenitale	a).Ihtioza-Ihtioza vulgară -Eritrodermia congenitală hiperkeratozică -Ihtioza lamelară -Keratomul malign b).Keratodermiile palmo-plantare -Keratoderma Thost-Unna -Boala De Meleda c).Keratoza foliculară d). Boala Darier
2.	Genodermatoze buloase	- Epidermoliza buloasă-EB simplă -EB joncțională -EB distrofică - Pemfigus familial benign - Acrodermatita enteropatică - Porfiriile cutanate
3.	Boli cromozomiale	a).Sindroame autozomale -Sindroame de trisomie-Sd. Down

		-Sd. Edwards -Sd. Patau -Sindroame de deleție-Sd. Wolff -Sd. Cri-du-chat -Sd. del 18q- - b).Sindroame gonozomale -Sindroame de trisomie-Sd. Klinefelter -Sindroame de monosomie-Sd. Turner -Alte sindroame-Sd. Noonan -Sd. X- fragil -Sd. XYY
4.	Sindroame cu tumori familiale multiple	- Sindroame neuro-cutanate congenitale -Neurofibromatoza I(von Recklinghausen) -Neurofibromatoza II -Neurofibromatoza segmentară - Scleroza tuberoasă - Sindrom Gardner - Sindrom Cowden - Sindrom Bazex
5.	Sindroame asociate cu instabilitate de ADN	- Xeroderma pigmentosum - Sindrom Cockayne - Sindrom Bloom - Sindrom Rothmund-Thomson
6.	Diselastoze congenitale	- Pseudoxantomul elastic - Cutis laxa - Sindrom Ehlers-Danlos
7.	Tulburări de pigmentare congenitală	- Albinism - Piebaldism - Incontinentia pigmenti
8.	Displazii ectodermale	

Tabelul 3: Clasificarea etiopatogenică a genodermatozelor

I.3.2 Aspectele clinice, etiopatogenice și histopatologice ale tulburărilor de keratinizare congenitale

I.3.2.1 Ihtioza

Sub această denumire sunt incluse genodermatoze diferite apărute prin tulburarea congenitală a procesului de keratinizare și de diferențiere epidermică. Sunt descrise mai multe tipuri de ihtioze cu transmitere ereditară, defecte biochimice și manifestări clinice diferite. Forma autozomal recesivă este cea mai severă, prezentă de la naștere și care de obicei duce la moarte prin sepsis și dezechilibru hidroelectrolitic. Forma X-lincată poate fi văzută și de la naștere, dar nu este atât de extinsă, fiind prezentă pe cap, abdomen și la flexuri. Locusul genic este Xp22.32 și nu se supune lionizării.

Leziunea histologică patognomonică în ihtioză este hiperkeratoza interfoliculară. În același timp, stratul granulos este redus și uneori chiar lipsește, iar stratul mucos malpighian este format numai din 2-3 rânduri de celule suprapuse. Mugurii interpapilari sunt în marea lor majoritate reduși ca volum. Se pot găsi și chisturi foliculare cu atrofie foliculară.

I.3.2.2 Boala Darier

Boala Darier este o genodermatoză rară transmisă autozomal dominant, caracterizată prin apariția de papule keratozice predominant la nivelul regiunii superioare a trunchiului și a scalpului, în șanțurile palmo-plantare și distrofie unghială.

Boala are debutul în adolescență cu apariția de mici papule maronii care sunt acoperite cu scuame de aspect grăsos sau cruste aspre la palpare și având deseori distribuție foliculară. Leziunile apar mai ales la nivelul plicilor și al flexurilor (latero-cervical, retroauricular, periombilical, axilar, inghinal), în regiunea toracală (presternal, intrescapulo-vertebral), pe frunte.

Evoluția bolii este foarte diferită, de la cazuri foarte blânde până la forme severe, cu leziuni confluate în plăci verucoase și crustoase.

Histopatologic, leziunile caracteristice sunt situate exclusiv în epiderm și sunt constituite dintr-o hiperkeratoză foliculară foarte accentuată, găsindu-se și forme de diskeratoză (corpi rotunzi). Pe lângă aceste leziuni, în epiderm se găsesc și spații goale,

denumite lacune, uneori cu proliferări viloase, iar în derm se găsesc inconstant proliferări epiteliale sub formă de digitații, separate între ele prin alungirea papilelor dermice-papilomatoză.

I.3.2.3 Keratodermiile palmo-plantare

Sunt dermatoze heterogene caracterizate prin hiperkeratoză și eritem al palmelor și plantelor. Aceste leziuni au fost clasificate în trei grupuri principale: focale, difuze și lineare.

Formele difuze se manifestă prin îngroșarea marcată, extinsă și omogenă a tegumentelor din regiunea palmară și plantară, de colorație gălbuie sau gălbui-cenușie. Au fost descrise cazuri de keratodermie difuză familială numite *thilosis* ce au dezvoltat carcinoame esofagiene sau bronșice la vârsta adultă. Cea mai frecventă formă identificată este boala din Meleda, în care mutația genică afectează o proteină ce codifică receptorul activatorului plasminogenului(SLRUP).

Formele focale se caracterizează prin leziuni multiple hiperkeratozice de dimensiuni variate, care apar de obicei după pubertate și au fost cartografiate genetic pe cromozomul 18q sau 15q.

I.3.3 Aspectele clinice, etiopatogenice și histopatologice ale genodermatozelor buloase

Sunt afecțiuni care fac parte din grupul maladiilor buloase, caracterizate din punct de vedere clinic prin prezența bulei ca leziune elementară.

I.3.3.1 Epidermoliza buloasă

Epidermoliza buloasă(EB) este caracterizată prin apariția de bule la joncțiunea dermo-epidermică, la acțiunea unor traumatisme minore sau spontan. Este o afecțiune ereditară, dar poate avea și o formă dobândită. Din punct de vedere clinic, histopatologic și ultrastructural, ele se împart în trei mari grupe: epidermice(simple), joncționale și dermice(distrofice).

Pearson în 1961 a publicat rezultatele studiilor de microscopie electronică prin care a realizat o nouă clasificare a epidermolizelor buloase. A subdivizat maladiile buloase în epidermolize buloase simple(EBS), în care se produce liza keratinocitelor bazale, epidermolize buloase joncționale(EBJ), în care se produce un clivaj evident la nivelul joncțiunii dermoepidermice și epidermolize buloase distrofice(EBD) în care liza apare în dermul superficial. În ultimii ani s-au făcut studii care au evidențiat faptul că fragilitatea celulelor bazale în EBS este produsă prin mutații în genele care codifică keratina 5 și keratina 14 produse în aceste celule. Există un mănunchi genic ce codifică aceste keratine localizat pe cromozomii 12 și 17.

La pacienții cu epidermoliză buloasă distrofică au fost identificate niveluri ridicate ale collagenazei, enzima care catalizează prima etapă de clivaj în procesul degradării collagenului.

De asemenea, lipsesc fibrilele de ancorare, structuri esențiale care coboară profund în derm de la partea inferioară a laminei dense. Genele care codifică collagenaza au fost clonate și localizate pe cromozomul 11q; componenta majoră a fibrilelor de ancorare a fost identificată ca fiind tipul VII de collagen iar gena care codifică această proteină, COL7A1 a fost identificată pe cromozomul 3p21. Având în vedere localizarea genică pentru COL7A1 și polimorfismele intragenice prezente la acest nivel, s-a demonstrat că transmiterea epidermolizelor buloase distrofice, atât forma dominantă cât și cea recesivă sunt lincate cu locusul 3p21. Forma recesivă de epidermoliză buloasă distrofică are manifestări clinice extrem de severe.

În epidermoliza buloasă simplă, bulele pot fi întâlnite intraepidermic, chiar până în stratul cornos. În derm se observă leziuni inflamatorii banale. Mulți autori arată că diferența dintre epidermoliza buloasă simplă și cea distrofică ar consta în modificările nete din structura țesutului elastic care lipsește în dermul superficial în forma distrofică. Pe lângă aceste bule, în epidermoliza buloasă se constituie totdeauna chisturi epidermice.

1.3.4 Aspectele clinice și etiopatogenice ale bolilor cromozomiale cu afectare cutanată

Afecțiunile cromozomiale apar prin modificări ale numărului sau structurii normale ale cromozomilor și pot fi aberații cromozomiale de **număr** sau de **structură**. Ele se pot

produce la nivelul cromozomilor somatici și sunt **boli autozomale** sau la nivelul cromozomilor sexuali și sunt denumite **boli gonozomale**, iar dintre acestea cea mai mare frecvență o au **bolile X-lincate**.

Datele statistice arată ca aproximativ 7,5% dintre produșii de concepție prezintă o aberație cromozomială, motiv pentru care sunt avortați în marea lor majoritate, astfel încât frecvența aberațiilor cromozomiale printre nou născuții vii este doar de 0,6%. Aproximativ 60% dintre avorturile spontane timpurii au drept cauză un defect cromozomial detectabil (*tabelul 5*), iar 5% dintre avorturile spontane târzii și 4-5% dintre născuții morți prezintă de asemenea defecte cromozomiale.

Tipuri de aberații cromozomiale	Frecvența(%)
Trisomie	30
Monosomie	10
Triploidie	10
Tetraploidie	5
Alte defecte	5

**Tabelul 5 : Frecvența aberațiilor cromozomiale în avorturile spontane timpurii
(după J.M. Connor, M.A. Ferguson-Smith,1984)**

Frecvența aberațiilor cromozomiale este mai mare în perioada gestațională decât în perioada postnatală și este cu atât mai mare cu cât vârsta gestațională este mai mică(*tabelul 6*).

Vârsta gestației	Frecvența avorturilor cu aberații cromozomiale(%)
2 săptămâni	80
2-7 săptămâni	60
7-20 săptămâni	20
> 20 săptămâni	5
Născuți morți	4-5
Născuți vii	0,6

**Tabelul 6: Frecvența avorturilor spontane cu aberații cromozomiale în funcție
de perioada ontogenetică(G.Geormăneanu, M.Geormăneanu,1986)**

Anomaliile cromozomiale produc malformații congenitale multiple și retard mental cu grade variate de severitate. Având în vedere aceste date, copiii și părinții lor vor face investigații cromozomiale detaliate. Bolile prin afectarea cromozomială sunt incurabile, dar pot fi identificate prin diagnostic prenatal. Principalele metode de diagnostic prenatal, amniocenteza, biopsia vilozităților coriale și morfologia fetală se vor efectua la toate femeile cu risc crescut sau la toate cuplurile care au deja un copil afectat.

I.3.5 Aspectele clinice, etiopatogenice și histopatologice ale sindroamelor neuro-cutanate congenitale

Cele mai reprezentative genodermatoze sunt două afecțiuni genetice bine individualizate, neurofibromatoza 1(NF-1) și neurofibromatoza 2(NF-2), care duc la formarea unor tumori pe traiectele nervoase dar și a unor variate alte aspecte dermatologice. Tipul clasic și cel mai frecvent întâlnit este neurofibromatoza 1, caracterizat prin multiple pete *café-au-lait* și prin apariția de neurofibroame de-a lungul nervilor periferici. Tipul 2, NF-2 este caracterizat de apariția unor neurinoame acustice, de obicei bilaterale asemănătoare cu meningioamele, și a altor tumori ale sistemului nervos. Deși există forme adiționale de neurofibromatoză, nu s-a stabilit dacă ele se datorează unui determinism genetic distinct sau dacă sunt expresia variabilă a genelor NF.

Se caracterizează clinic prin pete *café-au-lait* și tumori de consistență moale.

Histologic, tumorile sunt bine circumscrise dar nu sunt încapsulate. Ele sunt situate la nivelul dermului și rareori ocupă hipodermul. Sunt compuse din fibrile paralele între ele, constituind în unele locuri aspectul de vârtejuri. Aranjarea în vârtejuri a fibrelor este caracteristică pentru neurofibrom. Fibrele sunt în general palid colorate și între ele se pot găsi fibre de collagen matur. În masa de fibrile se găsesc incluse numeroase celule mari ovoide sau alungite, de aspect fuziform, așezate tot paralel.

I.3.6 Aspectele clinice, etiopatogenice și histopatologice în sindroamele asociate cu instabilitate de ADN

I.3.6.1 Xeroderma pigmentosum

Xeroderma pigmentosum(XP) este o afecțiune autozomal recesivă rară, caracterizată prin fotosensibilitate, modificări de pigmentare, îmbatrânire cutanată precoce, neoplazie și sinteza de reparare anormală a ADN-ului. În plus, unii pacienți pot prezenta și complicații neurologice.

Această boală a fost descrisă pentru prima dată în 1874 de Hebra și Kaposi, iar termenul de *xeroderma pigmentosum*, însemnând piele uscată pigmentată, a fost introdus în 1882. Implicarea ochiului este atât de evidentă încât face parte din sindrom cu următoarele elemente caracteristice: leziuni palpebrale, pigmentare și telangiectazii ale conjunctivei, tumori epibulbare. Cleaver a demonstrat în 1968 existența unei reparări prin excizie a ADN-ului anormală în fibroblastele din pielea pacienților cu XP care au fost supuse acțiunii ultravioletoarelor.

XP este caracterizată la nivel molecular de un defect al reparării prin excizie al ADN-ului. Cleaver a raportat în 1968 că fibroblaștii de la cei mai mulți dintre pacienții cu XP tipic pierd capacitatea normală de a repara efectele negative ale ultravioletoarelor asupra structurii ADN-ului. Epstein și colab. au demonstrat în 1970 că repararea ADN-ului se realizează în mod greșit *in vivo*. Aproximativ 80% dintre pacienții cu XP evidențiază un defect în inițierea procesului de reparare prin excizie a structurii de ADN, începând cu dimerii de pirimidină. Apare un blocaj în etapa de excizie a fragmentului defectiv, datorată activității defective a endonucleazei. La acești pacienți s-a constatat că sinteza de reparare este redusă în toate tipurile de celule examinate: epidermice, fibroblaști dermici, limfocite, celule conjunctive, celule corneene, celule hepatice și celule de carcinom bazal. Anomalii asemănătoare au fost evidențiate și în celulele amniotice, care au fost foarte utile în diagnosticul prenatal al XP.

În stadiul inițial, în epiderm se constată hiperkeratoză și atrofia corpului mucos malpighian, cu hiperpigmentare bazală, iar în derm, un infiltrat perivascular și un edem al corpului papilar, cu prezența de melanofore. Într-un stadiu mai tardiv, epidermul prezintă în general atrofie, celule malpighiene atipice sau multinucleate, hiperkeratoză și hiperacantoză, iar în dermul superficial se găsește constant degenerescență bazofilă și

elastoza senilă netă. Pe această piele degenerată se dezvoltă ulterior epitelioame bazo- și spinocelulare.

I.3.7 Aspectele clinice și etiopatogenice în displaziile ectodermale

I.3.7.1 Definiție și forme clinice

Displaziile ectodermale sunt un grup heterogen de afecțiuni ereditare caracterizate de afectarea dezvoltării apendicilor ectodermali.

Studiile genetice au evidențiat mecanismele moleculare care stau la baza morfogenezei, diferențierii și ciclului foliculului pilos și au identificat un număr de noi gene și molecule care sunt implicate în aceste procese biologice complexe. Bolile genetice ale firului de păr sunt produse prin mutații în gene specifice, care codifică molecule structurale, enzime, molecule de adeziune, factori de transcripție sau factori morfogenetici. Aspectele moleculare care guvernează dezvoltarea unghiilor au fost studiate mai ales pentru genodermatozele cunoscute cum sunt pahionichia congenitală și sindromul *nail-patella*.

Genodermatozele care fac parte din clasa displaziilor ectodermale sunt boli genetice pentru care s-a identificat locusul genic prin diferite tehnici de biologie moleculară(tabelul 7).

Locus Genic	Gena/Produsul genic	Displazia ectodermală
3q27	Gena p63	Sd. keilopalato-schizis, ankiloblefaron
7cen-q11.2	Liaza acidului succinil-arginazic	Aciduria arginil-succinică
8p21.2	Gena alopeciei	Atrichia cu papule(alopecia congenitală universală)
9p21-p12	Gena RMRP	Hipoplasia cartilajului pilar
16q24.1	Gigaxonina	Neuropatia axonală gigantă 1
15q21	Gena <i>miozina-VA</i>	Sindrom Griscelli
2q11-q13	Receptor EDAR	Displazia ectodermală anhidrotică/hipohidrotică(autozomale)
Xq12-q13	Gena EDA/ectodisplazina	Displazia ectodermală

		anhidrotică/hipohidrotică(X-lincate)
13q11-q12	Gena GJB6/conexina-30	Displazia ectodermală hidrotică-Sd. Clouston
11q23-24	Molecula de adeziune intercelulară/receptorul virusului herpeticPVRL1	Displazia ectodermală-tip Margarita Island
1q32	Plakofilina-1(PKP1)	Displazia ectodermală cu fragilitate cutanată
Xq28	Gena <i>IKK-γ</i>	Displazia ectodermală hipohidrotică cu deficit imun
X12q-q13	Gena <i>ATP7A</i> /Proteina de legare MNK-cupru	Sindromul Menkes
12q13	Keratinele pilare hHb6 și hHb1	Moniletrix
5q32	Gena <i>SPIN5</i> /ProteinaLEKTI(inhibitorul serin-proteazei)	Sindrom Netherton
9q34.1	Homeodomeniul proteinei LMX1B	Sindrom Nail-patella
17q12-q21	Keratina 16 sau izoforma K16a	Pahionichia congenitală tip 1
17q21.3-q22	Keratina 17 sau izoforma K6b	Pahionichia congenitală tip 2
17q21.3-q22	Gena homeo-box <i>DLX3</i>	Sindrom trico-dento-osos
8q24.12	Gena <i>TRPS1</i> / Factor de transcripție	Sindrom trico-rino-falangian(tipuri I,III)
19q13.2-q13.3	Helicazele <i>TFIIH/XPD</i> și XPD(implicate în repararea ADN și în inițierea transcripției) Gena <i>whn</i> /factor de transcripție	Tricotiodistrofia Deficit imun al limfocitelor T, alopecie congenitală, distrofia unghiilor(fenotip uman nud)
Xq28	Dyskerina(DKC1)-implicată în ciclul celular și funcția nucleolară	Diskeratoza congenitală-X lincată(SindromZinsser-Cole-Engman)

Tabelul 7: Cartografierea genetică a proteinelor defective implicate în producerea displaziilor ectodermale(după A.J. Stratigos; H.P.Baden

I.4 Diagnosticul prenatal al genodermatozelor

Dezvoltarea rapidă a tehnicilor necesare pentru examinarea fetală și recoltarea probelor de țesuturi cuplate cu noi metode de analiză enzimologică, citogenetică și de ADN au făcut posibilă detectarea intrauterină a afecțiunilor fetale, ceea ce a avut un efect considerabil asupra diagnosticului perinatal și fetal ca parte integrantă a managementului numeroaselor boli genetice. Malformațiile congenitale, defectele monogenice și anomaliile cromozomiale sunt în creștere ca importanță relativă de a produce mortalitate infantilă și morbiditate. În SUA 3-5% din aproximativ 3 milioane de nou născuți sunt afectați prin defecte congenitale sau boli ereditare și aproximativ 20% din mortalitatea infantilă este rezultatul acestor afecțiuni. Estimarea afecțiunilor monogenice poate fi între 1,3-1,7% în vreme ce anomaliile cromozomiale cu afectare nebalansată afectează cel puțin 0,5% dintre copii. Impactul defectelor congenitale în societate este astfel foarte mare, nu numai pe plan financiar. Un efect egal se manifestă la nivelul indivizilor afectați și asupra familiilor cu risc pentru afecțiuni genetice.

Scopul diagnosticului prenatal este de a detecta sau exclude o boală ereditară sau un defect congenital *in utero*. Opțiunea pentru avort selectiv pentru sarcinile afectate poate ajuta părinții la risc de a avea copii normali.

O consecință a diagnosticului prenatal precoce este că multe sarcini pot ajunge la termen cu nașterea unui copil normal în locul finalizării cu o anomalie cu un risc înalt.

Dacă fătul este avortat după un diagnostic pozitiv, se va face un examen atent postmortem pentru a confirma diagnosticul și pentru a căuta alte posibile anomalii congenitale.

I.5 Aspectele terapeutice ale genodermatozelor mai frecvente în România

Cunoașterea defectului genetic de bază în unele afecțiuni ereditare a făcut posibilă elaborarea unor terapii adecvate.

Terapia genică va reprezenta tratamentul radical al bolilor ereditare. Ea va ținti nu numai combaterea efectelor, ci și eliminarea cauzelor, a genelor mutante, în locul cărora

se vor implanta probabil sau transfera direct în celule genele sintetizate artificial. Pentru aceasta însă este necesar un diagnostic corect al afecțiunilor ereditare, diagnostic ce trebuie efectuat cât mai precoce, pentru evitarea consecințelor grave, de cele mai multe ori letale ale bolilor genetice.

Tratamentul medicamentos simptomatic dă rezultate bune. Aplicarea betacarotenului pentru fotoprotecție în protoporfiria ereditară sau a acidului retinoic în genodermatozele prin tulburări de keratinizare au adus ameliorare pacienților și reducerea complicațiilor.

I.5.1 Tratamentul simptomatic al genodermatozelor

Terapia medicamentoasă urmărește refacerea proteinelor, a enzimelor sau introducerea unor factori biochimici absenți în anumite genodermatoze.

Vom aborda pe rând opțiunile terapeutice clasice în principalele tipuri etiopatogenice de genodermatoze.

I.5.1.1 Tratamentul în tulburările congenitale de keratinizare vizează înlăturarea sau limitarea efectelor keratinizării excesive ce caracterizează aceste genodermatoze.

I.5.1.1.1 Tratamentul în ihtioză

Constă dintr-o medicație topică și sistemică.

Tratamentul topic constă din băi zilnice urmate de aplicarea de acid salicilic 5-10% în glicerolat de amidon și mai recent, unguente cu vitamina A acetat 0,3% sau acid retinoic(Retin-A). Se mai folosește și uree 10-30%, cu proprietăți hidratante. Pentru keratozele localizate se mai folosește și propilenglicolul 40-60% în soluție hidroalcoolică. Concentrațiile se adaptează în funcție de grosimea scuamelor.

Ca tratament general se utilizează Tigason 1-0,5mg/kg corp/zi, Acitretine, Roaccutane. Până în prezent ele reprezintă singurul remediu eficient în formele ereditare de ihtioză. Acitretinul are o liposolubilitate inferioară etretinatului, fapt ce determină o depozitare minimă în țesutul adipos, cu o persistență mică în ser după oprirea tratamentului, comparativ cu etretinatul. Mecanismul lor de acțiune nu a fost complet elucidat, dar se pare că acționează ca agenți keratolitici sistemici nespecifici și stimulează

diferențierea epitelială. Keratinocitele sintetizează o cantitate mică de keratină. Au și efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare, determinând inhibiția acumulării leucocitelor PMN în stratul cornos, inhibiția blastogenezei limfocitare și stimularea citotoxicității mediate de limfocitele T. Efectul favorabil al acestora este tranzitoriu, manifestările reapărând după încetarea tratamentului.

I.5.1.1.2 Tratamentul în keratodermiile palmo-plantare

Este simptomatic și etiologic al genodermatozei de bază.

Tratamentul local se face cu emoliente și keratolitice. Medicamentele keratolitice utilizate produc un peeling chimic asupra tegumentelor. Se folosește acidul salicilic 5-25%, sub pansament ocluziv, pentru solubilizarea stratului cornos. La copilul mic sau la adulți în cazul supradozării pot apărea intoxicații caracterizate prin acufene, hiperpnee, vărsături. Acidul lactic se utilizează în concentrații de 5% în bază hidrofilă și are rolul de a diminua coeziunea între keratinocite. Se mai folosesc rezorcina 15-20% și acidul retinoic pentru diminuarea stratului cornos. Medicamentele emoliente și hidratante folosite sunt ureea, care ameliorează hidratarea și crește descuamarea, acidul lactic 15% este hidratant, iar corticoizii locali sub pansamente ocluzive se repetă după baie caldă.

Îndepărtarea keratozei excesive se realizează prin electrocoagularea sau crioterapia leziunilor keratozice.

I.5.1.2 Tratamentul în genodermatozele buloase

I.5.1.2.1 Terapia în epidermoliza buloasă

Este decepționant. Se recomandă evitarea traumatismelor și un regim alimentar bogat în vitamine, proteine și săruri minerale. Se obțin rezultate de scurtă durată și parțiale prin folosirea corticoterapiei și administrarea de vitamina E. Se mai folosesc: vitamina A, vitamina B12, vitamina C, vitamina PP, cure de hormoni anabolizanți(Naposim, Madiol).

Tratamentul general în timpul puseelor eruptive și în formele foarte grave se realizează prin folosirea cortizonilor în doze zilnice medii, citostaticelor de tipul

metotrexat, azatioprină sau ciclofosfamidei, sulfonelor de tipul dapsonei 2mg/kg corp/zi sau sulfapiridinei 0,5-1g/zi, ciclosporinei 6mg/kg corp/zi sau colchicinei.

I.5.2 Terapie leziunilor tumorale din genodermatoze

I.5.2.1 Tratamentul tumorilor cutanate benigne

Se aplică pentru cazurile cu formațiuni tumorale benigne de tipul hiperkeratozelor, neurofibroamelor, nevilor pigmentari.

Modalitățile terapeutice în aceste cazuri sunt reprezentate de tratamentul chirurgical, chiuretarea leziunilor, crioterapia, electroterapia și laserterapia.

I.5.2.2 Tratamentul leziunilor cutanate premaligne

Hiperkeratozele foliculare pot evolua în timp îndelungat spre malignizare, de aceea se poate alege o terapie de distrugere a leziunilor prin electrocoagulare, crioterapie cu azot lichid, laser-terapie, metode folosite pentru leziunile superficiale sau excizie chirurgicală în cazul leziunilor indurate. Pentru leziunile multiple, extinse se utilizează metode dermabrazive chimice cu 5-fluorouracil 5% cremă sau podofilină 25% în ulei de parafină.

Pentru papiloamele verucoase prezente în boala Darier cu evoluție îndelungată se recomandă electrocoagularea sau excizia chirurgicală.

Leziunile keratozice din xeroderma pigmentosum pot fi distruse prin electrocoagulare, crioterapie, laser, sau exereză chirurgicală.

I.5.2.3 Tratamentul carcinoamelor cutanate din genodermatoze

Cea mai sigură metodă de terapie chirurgicală este reprezentată de excizia chirurgicală, cu marjă de siguranță de 5-10 mm în suprafață și până în hipoderm, completată după caz cu radioterapie de contact sau radioterapie superficială și chimioterapie sistemică pentru carcinoamele avansate sau extinse, în scheme particularizate pentru fiecare caz.

Alte metode de tratament chirurgical pentru carcinoamele cutanate vor fi alese după caz dintre electrocauterizare, laserterapia, crioterapie.

Terapia adjuvantă este reprezentată de imunoterapia cu γ -interferon, PPD, BCG, retinoizi aromatici sau *Corinebacterium parvum*.

I.6 Terapia genică a genodermatozelor

Terapia genică a cunoscut o dezvoltare considerabilă. Ea a devenit realitate: peste 100 de protocoale experimentale sunt cunoscute astăzi la om. Ea constă din introducerea în interiorul celulelor a unor gene pentru a putea fi exprimate direct de către celulele țintă. Când celulele țintite nu sunt celule germinale, terapia genică este numită somatică; este singura acceptată pe plan etic. Celulele cutanate, prin accesibilitatea și posibilitatea de manipulare *in vitro*, sunt țintele preferate pentru terapia genică somatică. Câmpul de aplicare nu este limitat la afecțiunile dermatologice de origine genetică, destul de rar întâlnite în practică. Celulele cutanate pot servi la producerea a numeroși factori terapeutici cu viză locală sau sistemică. În sfârșit, tumorile cutanate, în mod particular melanomul malign, capătă noi modalități terapeutice.

I.7 Sfatul genetic în genodermatoze

Conform unei definiții larg acceptate, sfatul genetic reprezintă ansamblul de măsuri care se iau în scopul înlăturării sau limitării răspândirii bolilor genetice în cadrul populațiilor umane.

În cazul genodermatozelor sfatul genetic se poate dovedi esențial în scopul prevenirii apariției unor afecțiuni practic incurabile, dar și pentru atenționarea precoce a cuplului și a medicului neonatolog asupra îngrijirilor speciale pe care le reclamă nașterea unui copil cu o maladie buloasă congenitală sau cu o eritrodermie ihtioziformă.

Sfatul acordat părinților sau celor care intenționează să devină părinți trebuie să se bazeze pe un diagnostic de acuratețe și pe un istoric familial detaliat. Pasul cel mai important este stabilirea diagramei familiale cunoscută sub denumirea de pedigree.

Sfatul genetic depinde de riscul de recurență al unei afecțiuni într-o familie investigată genetic. Riscul pe care orice cuplu îl prezintă pentru a da naștere unui copil cu un defect serios este de la 1 la 50(2%). Un risc calculat mai mare de 10% este un risc înalt, în vreme ce un risc mai mic de 5% este considerat un risc mic.

II. Studiu Personal

II.1 MATERIAL ȘI METODĂ

II.1.1 STUDIU CLINIC

Am realizat un studiu deschis, prospectiv asupra unui lot de 107 pacienți diagnosticați cu genodermatoze, internați în Spitalul Clinic de Dermatovenerologie “Prof.Dr. Scarlat Longhin” sau investigați pentru boli genetice la Catedra de Genetică Medicală a Facultății de Medicină UMF „C. Davila” București în perioada decembrie 1998 – decembrie 2007.

Pentru toți pacienții incluși în studiu s-au urmărit aceste elemente:

- Încadrarea etiopatogenică a genodermatozei;
- Forma clinică de genodermatoză;
- Debutul bolii și evoluția clinică;
- Patologia dermatologică asociată;
- Diagnosticul histopatologic al genodermatozei;
- Diagnosticul citogenetic;
- Ancheta familială a cazurilor studiate;
- Tipul de ereditate al genodermatozei;
- Opțiunile terapeutice;
- Sfatul genetic și screening-ul prenatal.

II.1.2 ANCHETA FAMILIALĂ

Ancheta familială a avut drept scop recunoașterea caracterului ereditar al genodermatozei, precizarea momentului apariției stării morbide în familia probandului și studierea modului ei de transmitere de-a lungul generațiilor.

Pentru ca un caracter să fie atribuit eredității, el trebuie să apară în cadrul aceleiași familii și să se supună uneia dintre regulile mendeliene de transmitere. Această regulă nu a putut fi demonstrată în toate cazurile, afecțiunea apărând uneori ca un caz izolat, situație frecvent întâlnită în bolile transmise recesiv sau în cazul unei mutații de novo apărută în familia probandului.

După cum am arătat în capitolele anterioare, una dintre preocupările noastre a fost

reprezentată de stabilirea caracterului ereditar al afecțiunii cutanate cercetate și a tipului de transmitere în descendență al afecțiunii.

Pentru aceasta am efectuat ancheta familială în toate cele 107 cazuri luate în studiu.

Investigațiile clinice și anamnestice au fost extinse și la membrii familiilor probanzilor, atât pe filiație ascendentă cât și descendentă la frați, bunici materni sau paterni, copii, veri de diferite grade, mergând până la gradul al IV-lea, totalizând un număr de 624 persoane studiate în scopul determinării trăsăturilor ereditare ale bolii și al stabilirii modalității de transmitere a afecțiunii. Pentru fiecare caz studiat s-au realizat fișe speciale de anchetă medico-biologică, în care s-au consemnat datele probandului și ale familiei sale în legătură cu cazurile de boală, rangul nașterilor, număr de indivizi afectați, evenimente speciale survenite în cursul gestației, dacă s-a efectuat diagnostic prenatal și în ce a constat acesta.

II.1.3 STUDIU CITOGENETIC

A constat din efectuarea cariotipului și a testului cromatinei sexuale pentru un număr de 17 pacienți cuprinși în studiu și care aveau diferite boli cromozomiale.

Determinarea cariotipului a fost efectuată prin prelevarea următoarelor produse:

- Culturi de leucocite din sângele periferic;
- Celule de măduvă osoasă (metoda directă);
- Culturi de celule cutanate.

II.1.4 STUDIU HISTOPATOLOGIC

Pe un lot de 27 de pacienți s-au făcut studii de microscopie optică, microscopie electronică și teste de imunofluorescență directă.

- Pentru **studiul de microscopie optică**, materialul a constat din fragmente

prelevate biopsic de la 17 pacienți, fixate în formol 10%, care au fost apoi prelucrate în laboratorul de histopatologie al Spitalului Clinic Colentina după următoarea metodă:

- deshidratare și clarificare;
- impregnare și includere la parafină;
- secționare la microtom;

- etalarea și uscarea secțiunilor;
- deparafinare și hidratare;
- colorarea secțiunilor;
- deshidratarea și clarificarea secțiunilor colorate;
- montarea, uscarea și etichetarea preparatelor.

- Pentru **studiul de microscopie electronică**, materialul a fost reprezentat de fragmente proaspete de țesut de la un număr de 7 pacienți, care au fost fixate și tratate în cadrul laboratorului de microscopie electronică al Institutului V. Babeș.

- În **studiul de imunofluorescență directă** materialul prelucrat și examinat a constatat din 10 biopsii cutanate de la pacienții cu diferite forme de epidermolize buloase.

II.2 REZULTATELE STUDIULUI PERSONAL

II.2.1 Interpretarea rezultatelor studiului clinic

DATE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND GENODERMATOZELE ÎN CAZURILE STUDIATE

- **Repartiția în funcție de categoria etiopatogenică de genodermatoză**

Repartiția celor 107 cazuri studiate în funcție de categoria etiopatogenică de genodermatoză este conformă datelor din tabelul 8.

Nr.crt.	Genodermatoza	Nr. cazuri(procente)
1.	Tulburări de keratinizare congenitale	58
2.	Genodermatoze buloase	15
3.	Sindroame familiale cu tumori multiple	14
4.	Sindroame cu instabilitate de ADN	5
5.	Diselastoze congenitale	1
6.	Boli cromozomiale	7
7.	Tulburări de pigmentare	3

8.	Displazii ectodermale	4
	TOTAL	107

Tabelul 8: Repartiția cazurilor de genodermatoze studiate în funcție de categoria etiopatogenică

Din studiul nostru reiese că cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în România au fost cele determinate de tulburările congenitale de keratinizare(53% dintre cazuri), acestea reprezentând peste jumătate din numărul total de pacienți, genodermatozele buloase, cu 14% din cazuri și sindroamele familiale cu tumori multiple, cu 13% din cazuri după cum se observă în Fig.6. Urmează cu procente mai mici bolile ereditare(7%), sindroamele cu instabilitate de ADN(5%), displaziile ectodermale(4%), tulburările de pigmentare(3%) și diselaostozele congenitale cu 1% din cazuri.

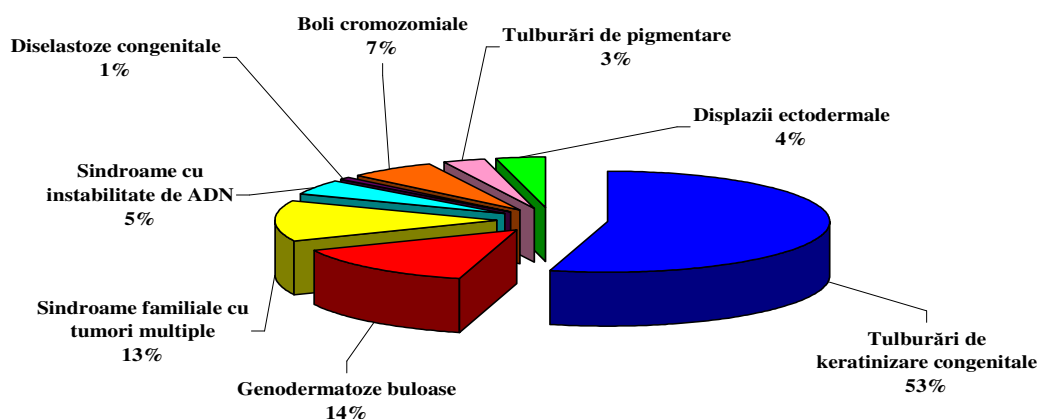


Fig. 6: Distribuția grafică a cazurilor de genodermatoze studiate în funcție de categoria etiopatogenică

- Repartiția bolnavilor în funcție de diagnosticul clinic, sex și vârsta debutului afecțiunii este evidențiată în tabelul 9.

Pacienții aparținând celor 8 clase de genodermatoze identificate, au fost repartizați, în funcție de diagnosticul dermatologic și al afecțiunilor asociate în 15 forme clinice, așa cum reiese din Tabelul 9.

Nr. · cr t.	Diagnostic clinic	Nr. caz	Fe m.	Masc	0- 3	3- 10	10 - 20	20 - 30	> 30
1.	Ihtioza vulgară	21	12	9	-	7	6	5	3
2.	Eritrodermia ihtioziformă congenitală	5	3	2	3	2	-	-	-
3.	Keratodermia palmo-plantară	22	8	14	-	4	6	7	5
4.	Boala Darier	7	2	5	-	-	4	2	1
5.	Porokeratoza Mibelli	3	2	1	-	-	1	1	1
6.	Epidermoliza buloasă simplă	9	4	5	4	3	2	-	-
7.	Epidermoliza buloasă distrofică	6	4	2	6	-	-	-	-
8.	Xeroderma pigmentosum	5	4	1	-	2	1	2	-
9.	Pseudoxantoma elasticum	1	-	1	1	-	-	-	-
10.	Proteinoza lipoidică	2	1	1	2	-	-	-	-
11.	Boli cromozomiale	7	4	3	7	-	-	-	-
12.	Neurofibromatoza tip I	12	5	7	4	1	2	3	2
13.	Neurofibromatoza tip II	2	1	1	-	-	1	-	1
14.	Discromatoza ereditară	3	1	2	1	1	1	-	-
15.	Displazii ectodermale	2	1	1	2	-	-	-	-
16.	TOTAL	107	52	55	30	20	24	20	13

Tabelul 9: Repartiția pe grupe diagnostice, sex și vârsta debutului a formelor clinice studiate

- **Repartiția pe grupe diagnostice de genodermatoze**

Cele mai frecvente diagnostice de genodermatoze au fost pentru principalele forme de ihtioze, epidermolize buloase, sindroame neurocutanate congenitale și boli cromozomiale, așa cum reiese din Fig.7.

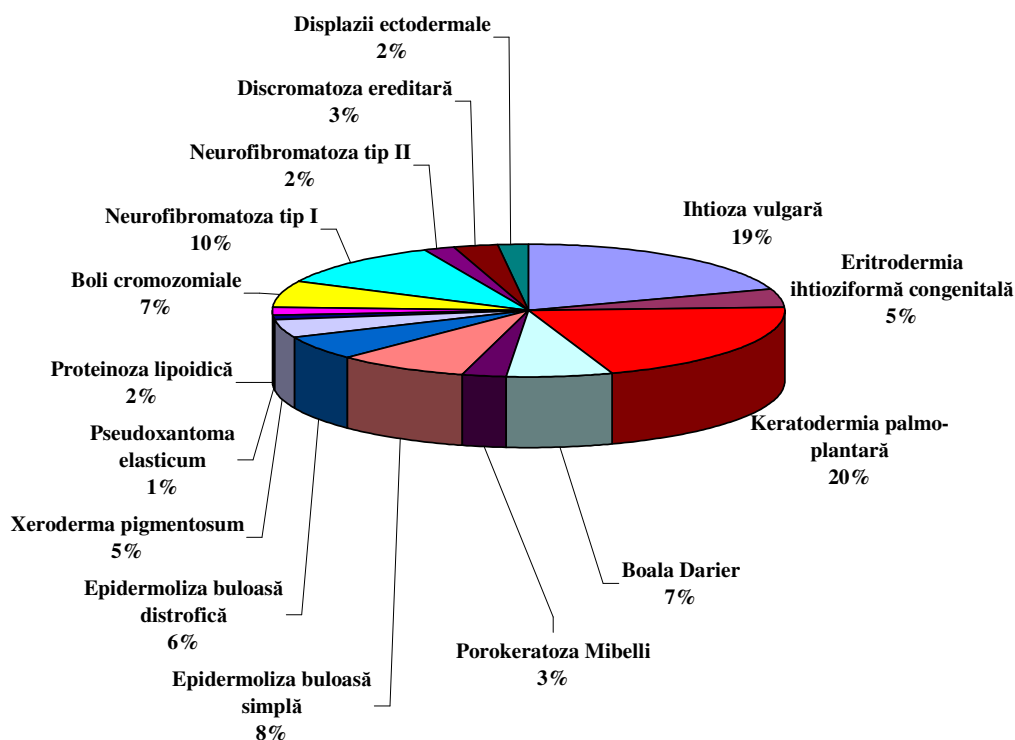


Fig. 7: Distribuția grafică a principalelor tipuri de genodermatoze pe grupe diagnostice

Așa cum se observă și în distribuția grafică a cazurilor studiate în funcție de diagnosticul clinic de genodermatoză, formele de tulburări congenitale de keratinizare sunt cel mai bine reprezentate. Dintre acestea, ihtiozele sunt cel mai frecvent întâlnite forme de genodermatoze (24% dintre cazuri), cu cele două variante, ihtioza vulgară (19%) și eritrodermia congenitală ihtioziformă (5%). O pondere importantă o au keratodermiile palmo-plantare cu 20% dintre cazurile studiate. Din aceeași categorie a anomaliilor congenitale de keratinizare face parte și boala Darier cu 7% dintre cazurile studiate și porokeratoza Mibelli cu 3% dintre pacienți.

Un procent important al pacienților cuprinși în studiu(14%) au prezentat diferite forme de epidermoliză buloasă și anume epidermoliză buloasă simplă(8%) sau epidermoliză buloasă distrofică(6%).

Tipuri mai frecvente de genodermatoze întâlnite printre cazurile studiate au fost neurofibromatoza tip 1(10%), bolile cromozomiale(7%), și xeroderma pigmentosum(5%). Foarte rar am întâlnit cazuri de discromatoză ereditară(3%), proteinoză lipoidică(2%), displazii ectodermale(2%), neurofibromatoză tip 2(2%) și pseudoxantoma elasticum(1%).

Datele prezentate în studiul epidemiologic se suprapun cu datele din literatură pentru genodermatozele prin tulburări ale procesului de keratinizare și pentru bolile buloase, cazuri în care am înregistrat un număr mare de pacienți, și mai puțin pentru celelalte tipuri de genodermatoze în care numărul de pacienți a fost mai mic. Este un fenomen absolut normal, deoarece genodermatozele sunt afecțiuni cutanate foarte rare în populația generală. Un aspect special este dat de prezența unui procent foarte mare de pacienți cu boli cromozomiale(7%), care poate fi explicat prin adresabilitatea acestora într-un serviciu specializat de citogenetică.

- **Repartiția pe sexe**

Din cei 107 pacienți studiați, 52(49%) au fost de sex feminin și 55(51%) de sex masculin, după cum reiese și din Fig. 8. Acest aspect subliniază faptul că nu există o agregare legată de sex, femeile și bărbații fiind afectați în egală măsură de genodermatoze.

Deși există afecțiuni cutanate ereditare cu determinism genetic pe cromozomii sexuali, și care determină apariția bolii mai mult la un sex decât la celălalt(este vorba despre bolile X-lincate recesive, pentru care femeile sunt purtătoare sănătoase iar bărbații sunt bolnavi), în studiul nostru distribuția pe sexe a fost aproximativ egală datorită uniformizării cu transmiterea genodermatozelor X-lincate dominante de tipul condrodisplaziei punctate, în care boala apare mai frecvent la persoanele de sex feminin. Un alt element de compensare este reprezentat de avorturile spontane pentru fete malformați sau cu boli genetice și care a fost frecvent înregistrat în ancheta familială a

pacientelor cuprinse în studiu. Acestea sunt mecanismele probabile prin care s-a realizat compensarea genetică de sex pentru genodermatoze.

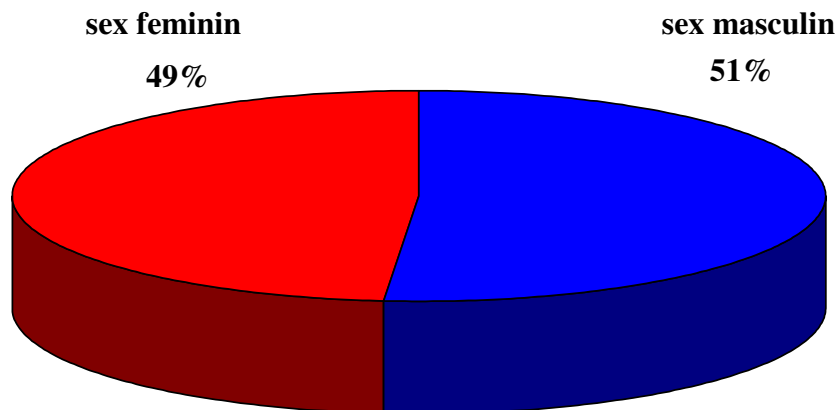


Fig. 8: Distribuția grafică pe sexe a cazurilor de genodermatoze studiate

- **Repartiția pe grupe de vârstă a debutului**

Vârsta pacienților cuprinși în studiu a variat în limite foarte largi, de la nou-născuți până la persoane în vârstă de 72 de ani (cel mai vârstnic pacient), după cum se observă și în Tabelul 10. Am considerat drept indicator de referință vârsta debutului bolii, care în majoritatea cazurilor a coincis cu momentul diagnosticării genodermatozei. Aceste boli cutanate genetice apar de obicei în primele decade de viață, motiv pentru care am considerat utile categoriile de vârstă a debutului cuprinse între 0-3 ani, 3-10 ani, 10-20 ani, 20-30 ani și peste 30 de ani.

<i>Vârsta debutului</i>	<i>Nr. cazuri(%)</i>
0 – 3 ani	30
3 – 10 ani	20
10 – 20 ani	24
20 – 30 ani	20

> 30 ani	13
----------	----

Tabelul 10: Repartiția pe grupe de vârstă a debutului în cazurile studiate

Așa cum se observă și în Fig. 9, cele mai numeroase cazuri au fost diagnosticate în primii trei ani de la naștere(28%), cu o pondere foarte mare a nou-născuților(23%), după care urmează în proporții relativ egale celelalte grupe de vârstă, cu o scădere a debutului la adulții de peste 30 de ani(12%). În cazul acestora s-au diagnosticat forme ușoare de boală, care nu au necesitat prezentarea la specialist, sau au fost descoperite cu ocazia anchetei familiale, efectuată pentru un proband afectat.

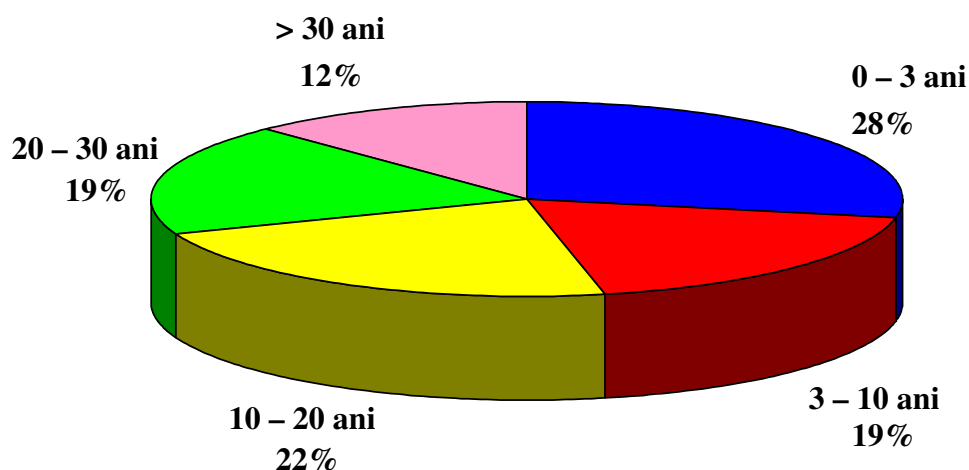


Fig. 9: Distribuția grafică a vârstei debutului în genodermatozele studiate

Ponderea mare a debutului precoce al genodermatozelor este dat de epidermolizele buloase, bolile cromozomiale și eritrodermiile ihtioziforme congenitale care se manifestă obișnuit de la naștere sau în primii trei ani de viață. Pentru fiecare dintre aceste cazuri am studiat vârsta debutului corelată cu diagnosticul clinic de genodermatoză.

❖ Vârsta debutului în ihtioza vulgară

În studiul nostru nici un pacient nu a fost diagnosticat cu ihtioză vulgară în categoria de vârstă 0-3 ani, 33% în categoria 3-10 ani, 29% în categoria 10-20 ani, 24% în categoria 20-30 ani și 14% în categoria >30 ani.

După cum se observă și din Tabelul 9, ihtioza vulgară, o genodermatoză cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată de apariția unor scuame mici, cu manifestări blânde, poate fi trecută cu vederea în primii ani de viață, drept pentru care diagnosticul se face de obicei după vârsta de 3 ani, ceea ce se verifică și din datele prezentate de noi. O altă explicație ar fi dată de includerea pacienților în categoria eritrodermiilor ihtioziforme congenitale la naștere și transformarea genodermatozei într-o formă blândă de ihtioză vulgară în perioada adultă. În 7 cazuri ihtioza a fost diagnosticată după 3 ani, în 6 cazuri între 10-20 de ani, în 5 cazuri între 20-30 de ani și numai în 3 cazuri după 30 de ani.

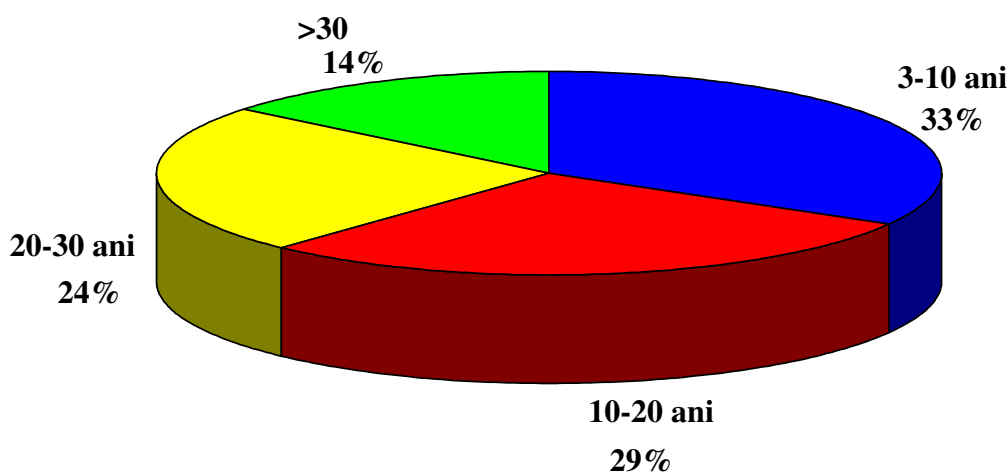


Fig. 10: Distribuția grafică a vârstei debutului în ihtioza vulgară

❖ Vârsta debutului în eritrodermiile ihtioziforme congenitale

În schimb în eritrodermiile ihtioziforme congenitale, care debutează imediat după naștere printr-un tablou clinic caracteristic de eritem generalizat sau scuame mari lamelare, diagnosticul se pune la naștere sau imediat după aceasta, cum este cazul pacienților cu eritrodermie ihtioziformă congenitală prezentați în lucrarea de față dintre

care 60% au fost diagnosticați cu debut neonatal și 40% cu debut în primii 3 ani, așa cum se observă și în Fig.11.

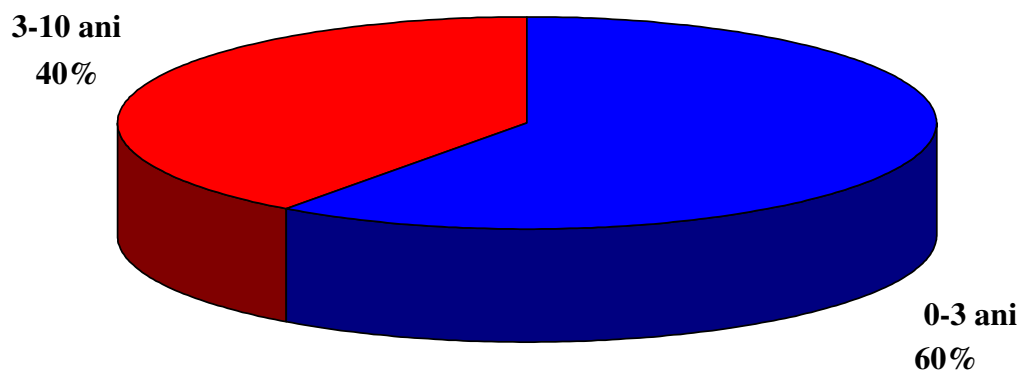


Fig. 11: Distribuția grafică a vârstei debutului în eritrodermiile ihtioziforme congenitale

❖ Vârsta debutului în keratodermiile palmo-plantare

Nici un caz nu s-a prezentat cu vârsta debutului pentru keratodermii palmo-plantare în prima grupă, în schimb frecvența cazurilor a crescut progresiv cu creșterea grupei de vârstă, cu 18% cazuri în grupa de vârstă 3-10 ani, 27% cazuri în grupa de vârstă 10-20 de ani, 32% cazuri în grupa de vârstă 30-40 de ani, boala fiind diagnosticată chiar și în grupa de peste 30 de ani(23%), după cum se vede în Fig. 12. Această distribuție direct proporțională a vârstei debutului este explicată prin mecanismele evolutive ale procesului anormal al keratinizării în keratodermiile palmo-plantare.

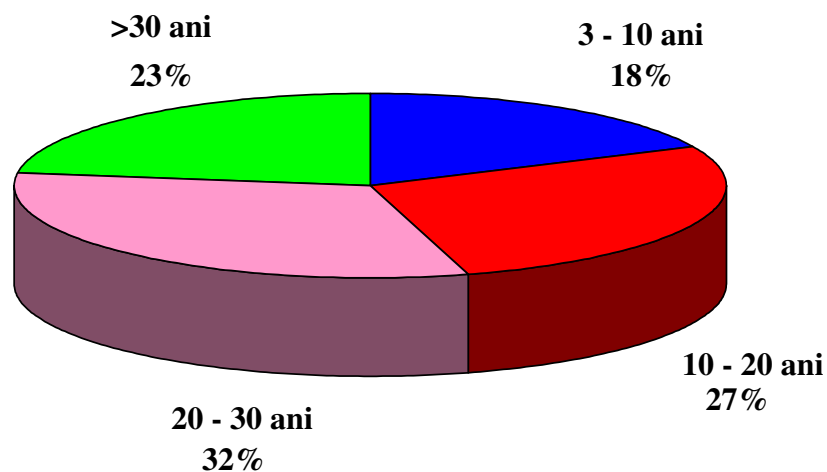


Fig. 12: Distribuția grafică a vârstei debutului în keratodermiile palmo-plantare

❖ **Vârsta debutului în epidermolizele buloase**

În epidermoliza buloasă simplă, așa cum se observă în Fig. 13, vârsta diagnosticului a fost cuprinsă în 45% din cazuri în categoria 0-3 ani, în 33% din cazuri în categoria 3-10 ani și în 22% din cazuri în categoria 10-20 de ani. Evoluția cu regresia în timp a simptomatologiei clinice în formele simple de epidermoliză buloasă se reflectă în scăderea incidenței diagnosticului clinic de EBS la vârstele adulte.

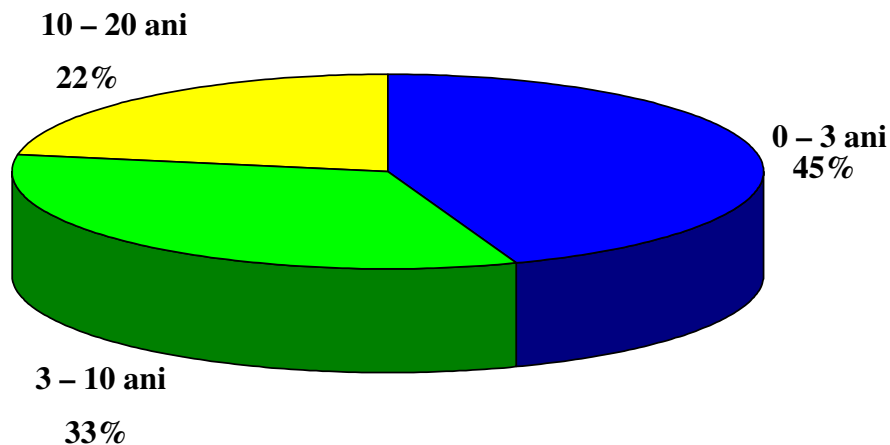


Fig. 13: Distribuția grafică a vârstei debutului în epidermolizele buloase simple

În epidermoliza buloasă distrofică în toate cazurile debutul a fost neonatal, cu leziuni buloase severe care duc la cicatrici atroifice și distrofii severe.

❖ **Vârsta debutului în sindroamele neuro-cutanate congenitale**

Din cele 14 cazuri de neurofibromatoze, 12 au fost încadrate în categoria neurofibromatozelor de tip 1 sau sindrom von Recklinghausen și 2 cazuri au fost neurofibromatoze de tip 2. Cele mai multe neurofibromatoze de tip 1 (33%) au fost diagnosticate înainte de vârsta de 3 ani, prin prezența petelor café-au-lait cutanate și semnalate de părinți. În celelalte cazuri au fost identificate petele sau neurofibroamele la indivizi clinic sănătoși numai după ancheta familială pentru screening în cazul unor probanzi afectați.

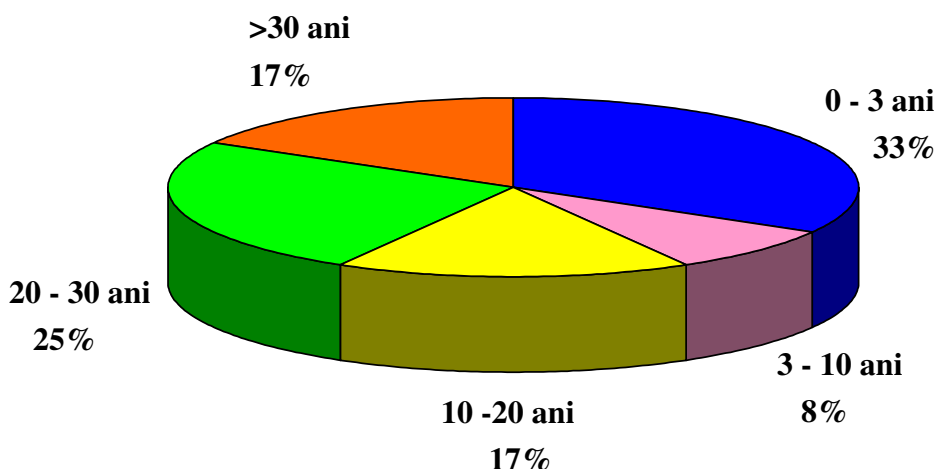


Fig. 14: Distribuția neurofibromatozelor tip 1 în funcție de vârsta debutului

În cazul neurofibromatozelor de tip 2 vârsta debutului s-a situat în adolescență, deoarece ambele cazuri au fost diagnosticate numai după dezvoltarea unor tumori neuro-cerebrale.

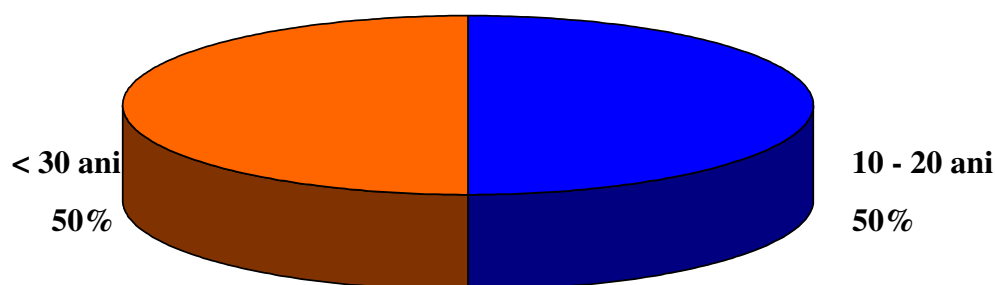


Fig. 15: Distribuția grafică a vârstei debutului în neurofibromatoza tip 2

II.2.2 Interpretarea rezultatelor studiilor de histopatologie, imunofluorescență și microscopie electronică

Din analiza celor 27 de cazuri de genodermatoze studiate (13 preparate histopatologice, 9 pacienți cu diagnostic imunofluorescent pentru epidermolize buloase, 11 probe de microscopie electronică) din punct de vedere histopatologic, ultrastructural și prin teste de imunofluorescență am dezvoltat o serie de criterii utile pentru examinarea probelor de biopsie cutanată în scopul unui diagnostic etiopatogenic de certitudine al genodermatozei.

Datele anamnestice, aspectele clinice și de istoric familial au fost redată în capitolele anterioare. În cele ce urmează redăm constatările asupra cazurilor investigate.

Deoarece genodermatozele buloase și ihtiozele au constituit majoritatea probelor histopatologice și de imunofluorescență, vom reda în continuare criteriile de diagnostic ce au rezultat în urma studiului nostru întreprins în această direcție.

II.2.2.1 Stabilirea unor criterii de diagnostic pentru genodermatozele buloase

II.2.2.1.1 Criteriile de diagnostic în epidermolizele buloase

Epidermolizele buloase sunt un grup de boli genetice buloase care au drept caracteristică separarea epidermului sau a dermului într-unul dintre cele trei planuri ale

joncțiunii dermoepidermice. În funcție de locul în care se produce separarea straturilor distingem trei subgrupuri de epidermolize: în EBS se produce în stratul bazal epidermal, în EBJ în lamina lucida deasupra laminei dense și în dermul papilar subepidermic și sub lamina densa în EBD.

Structurile care pot fi alterate sunt reprezentate de filamentele de keratină din interiorul keratinocitelor bazale, de hemidesmozomi, filamentele de ancorare situate pe lamina lucida și de fibrilele de ancorare întinse între lamina densa și dermul papilar, care se întorc în lamina densa.

Criteriile de diagnostic în epidermoliza buloasă joncțională:

- Separarea microscopică și macroscopică a epidermului și dermului se observă în planul laminei lucida; de obicei bula este plină cu lichid sero-fibrinos și formează o mică cavitate; lamina densa formează baza bulei;
- Epidermul apare stratificat, separat în foi;
- Hemidesmozomii sunt hipoplastici sau absenți de-a lungul unor porțiuni întinse ale joncțiunii dermo-epidermice, iar când sunt prezenți lipsește un plan subbazal dens; variațiile acestei structuri sunt în concordanță cu severitatea clinică și cu subtipurile de epidermoliză buloasă joncțională;
- Anticorpii monoclonali care recunosc proteinele filamentelor de ancorare sunt reduși foarte mult sau lipsesc.

Criteriile de diagnostic în epidermoliza buloasă distrofică

- Dermul și epidermul sunt separate sub lamina densa (lamina bazală devine acoperișul bulei). Forma recesivă de epidermoliză buloasă distrofică evidențiază cel mai avansat grad de separare și de pierdere a fibrilelor de ancorare.

Diagnosticul histopatologic este susținut în aceste cazuri de probele marcate imunofluorescent, care arată absența sau reducerea tipului VII de collagen, componenta majoră a fibrilelor de ancorare.

- Fibrilele de ancorare sunt slab dezvoltate sau absente ;
- Expresia collagenului de tip VII este redusă sau absentă.

Criteriile de diagnostic în epidermoliza buloasă simplă (Dowling-Meara)

- Separarea dermo-epidermică se produce în interiorul stratului bazal al Epidermului;

- În celulele stratului bazal epidermal și în celulele suprabazale profunde sunt prezente filamente agregate de keratină;

- În celulele bazale epidermale se produce liza.

II.2.2.2 Stabilirea unor criterii de diagnostic în tulburările congenitale de

keratinizare

II.2.2.2.1 Criterii de diagnostic în ihtioze

Criteriile de diagnostic în eritrodermia congenitală ihtioziformă buloasă-Hiperkeratoza epidermolitică

- În straturile intermediare superioare sunt prezente filamentele de keratină sub formă de grămezi;

- Aceste celule din stratul intermediar superior se autolizează.

Criteriile de diagnostic în ihtioza lamelară

- Epidermul este îngroșat cu straturi multiple de celule incomplet keratinizate sub formă de strat cornos; peridermul de pe suprafața canalelor intraepidermice ale firului de păr sunt keratinizate excesiv;

- Boala are expresivitate variabilă în diferite arii cutanate;

- Ultrastructural se constată prezența unui strat dermal capilar normal cu modificări în zona mijlocie a stratului spinos cu activitate metabolică amplificată a keratinocitelor.

II.2.2.2.2 Criterii de diagnostic în boala Darier

- Ruperea articulațiilor dintre desmozomi și tonofibrile și dispariția unui număr de desmozomi cu pierderea coeziunii celulelor care duce la formarea lacunelor;

- Prezența granulațiilor de keratohialin în stratul bazal;

- Formarea corpilor rotunzi, prin gruparea perinucleară de fascicule de tonofilamente și granulații de keratohialin.

II.2.3 REZULTATELE STUDIULUI TERAPEUTIC

Aplicarea unor tehnici și metode de cercetare moderne în genodermatoze a condus la o mai bună cunoaștere a substratului etiopatogenic al acestora și la o terapie activă optimă.

Trebuie să remarcăm totuși că mijloacele terapeutice în genodermatoze sunt încă simptomatice iar opțiunile de tratament sunt cel mai adesea paleative.

Prin acest studiu terapeutic deschis am urmărit următoarele criterii:

- momentul instalării ameliorării clinice(subțierea scuamelor, pălirea eritemului)
- progresia sau regresia bolii până la remisiunea puseului sau respective scoaterea din studiu(acolo unde a fost cazul); în cazurile în care evoluția a fost staționară după două luni de zile de tratament corect și continuu aplicat, s-a considerat că tratamentul a fost inefficient și a fost oprit;
- reacțiile adverse apărute pe parcursul tratamentului și eventuala necesitate de a opri tratamentul definitiv din cauza acestor reacții;
- perioada de remisiune;
- severitatea și evoluția puseelor noi apărute în acest interval de studiu;
- percepția tratamentului și evoluției din punctul de vedere al pacientului.

În lucrarea de față vom expune rezultatele obținute de noi după tratamentul cu retinoizi la un număr de 44 de pacienți cu tulburări de keratinizare.

La tratamentul cu retinoizi au fost adăugate vitamine cu rol în reglarea tulburărilor keratolitice, antioxidante, anxiolitice sau după caz, antidepresive, antipsihotice majore, antiinflamatoare nesteroidiene. De asemenea au fost tratate focarele de infecții și au fost combătuți, inclusiv prin psihoterapie, factorii agravanți ai tulburărilor de keratinizare.

Din cele 44 de cazuri tratate 18 au fost ihtioze, 17 keratodermii palmo-plantare, 6 bolnavi cu boala Darier și 3 cazuri de porokeratoză, după cum se vede din **tabelul 15**.

<i>Nr. crt.</i>	<i>Diagnosticul</i>	<i>Nr. Caz</i>	<i>F.B.</i>	<i>Pozitiv</i>	<i>Negativ</i>	<i>Neconcludent</i>
1.	Ihtioze	18	12	4	-	2
2.	Keratodermii palmo-plantare	17	8	5	1	3
3.	Boala Darier	6	-	2	2	2
4.	Porokeratoza Mibelli	3	1	1	1	-
	TOTAL	44	21	12	4	7

Tabelul 15: Rezultatele tratamentului topic cu retinoizi sintetici la bolnavii cu tulburări de keratinizare

Rezultatele obținute au fost notate cu calificative foarte bine(F.B.), pozitiv, negativ și neconcludent. În această ultimă categorie au intrat bolnavii care au abandonat tratamentul din diferite motive.

Tratamentul a fost aplicat o perioadă de timp variabilă, de la o lună până la un an și jumătate, în funcție de rezultatele obținute și de complianța pacienților introduși în studiu.

După cum se observă, rezultate foarte bune s-au obținut în 21 de cazuri, cele mai multe fiind ihtiozele, în număr de 12, urmate de keratodermiile palmo-plantare, care au totalizat 8 cazuri cu evoluție foarte bună. În 12 cazuri evoluția a fost bună, în 4 cazuri nu s-a constatat nici o ameliorare iar 7 pacienți au abandonat tratamentul.

O altă categorie de genodermatoze pe care le-am tratat în acest studiu a fost aceea a keratodermiilor palmo-plantare, caracterizate îngroșarea progresivă, începând de la naștere, a stratului cornos care interesează palmele și plantele. Această hiperkeratoză se oprește de obicei brusc la marginea palmelor, plantelor și a degetelor. Se însoțesc de obicei, de o secreție sudorală exagerată, mai ales la picioare.

Dintr-un număr de 22 de keratodermii palmo-plantare studiate, la **17 pacienți cu keratodermie palmo-plantară** am aplicat tratamentul local cu acid retinoic unguent.

Ca forme clinice de boală, 16 dintre ei prezentau o keratodermie palmo-plantară de tip Thost-Unna și un caz era boala De Meleda.

În genodermatozele buloase am folosit, mai ales ca tratament de întreținere, vitamina E, care acționează ca antioxidant biologic. Dată fiind existența unei activități intense a colagenazei în pielea bolnavilor cu epidermoliză buloasă, vitamina E inhibă activitatea în exces a acesteia.

Studiul nostru terapeutic a fost efectuat asupra unui număr de 6 pacienți: 2 cu epidermoliză buloasă simplă, 3 cu epidermoliză buloasă distrofică și unul cu epidermoliză buloasă polidisplazică.

<i>Forma clinică</i>	<i>Nr. caz</i>	<i>F.B.</i>	<i>Bine</i>	<i>Negativ</i>
Epidermoliză buloasă simplă	2	-	2	-
Epidermoliză buloasă distrofică	3	-	2	1
Epidermoliză buloasă polidisplazică	1	-	-	1
TOTAL	6	-	4	2

Tabel 16: Rezultatele terapiei cu vitamina E în epidermolizele buloase

În toate cazurile studiate am administrat vitamina E în doză de 400 mg/zi, timp de 2-3 luni.

După cum se vede în tabelul 16, am obținut rezultate bune în 2 cazuri de epidermoliză buloasă simplă și în două cazuri de epidermoliză buloasă distrofică.

II.3 CONCLUZII

Studiul personal, realizat asupra unui lot de 107 pacienți cu diferite forme clinice de genodermatoze întâlnite mai frecvent în România, internați în Spitalul Clinic de Dermato-Venerologie „Prof. Dr. Scarlat Longhin” sau investigați genetic pentru boli ereditare la Catedra de Genetică a Facultății de Medicină din UMF „Carol Davila” București în perioada decembrie 1998-decembrie 2006, a condus la următoarele constatări cu caracter concluziv:

1. Conceptul de genodermatoze nu includea bolile genetice produse prin anomalii cromozomiale de tipul trisomiilor sau monosomiilor.

Conceptul propus de noi pornește de la concluziile studiului clinico-genetic al particularităților patologice dermatologice și dermatoglice ale acestor boli cromozomiale, care ne-au condus la concluzia necesității introducerii lor în categoria genodermatozelor.

2. Numărul genodermatozelor este foarte mare, fapt ceea ce conferă și aspectul lor extrem de heterogen. Clasificarea celor mai frecvente genodermatoze întâlnite în România a fost realizată conform cu mecanismele etiopatogenice de producere ale acestora.

În această lucrare propunem încadrarea bolilor cromozomiale, cu defect citogenetic evident, de tipul trisomiilor sau al monosomiilor drept categorie de clasificare etiopatogenică alături de bolile ereditare monogenice, care se manifestă clinic, în totalitate sau parțial, prin modificări cutaneo-mucoase

3. Genodermatozele afectează în mod egal ambele sexe. Din lotul constituit, 49% au fost de sex feminin și 51% de sex masculin. Aspectul acesta se corelează cu tipul de transmitere autozomal, în care boala afectează ambele sexe la fel, dar și cu tipul gonozomal deoarece există sindroame genetice feminine și sindroame genetice masculine care, probabil, s-au compensat între ele.

4. **Statistic**, cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în România sunt tulburările congenitale de keratinizare(53% dintre cazuri), acestea reprezentând peste jumătate din numărul total de pacienți, genodermatozele buloase, cu 14% din cazuri și sindroamele familiale cu tumori multiple, cu 13% din cazuri. Urmează cu procente mai mici bolile ereditare(7%), sindroamele cu instabilitate de ADN(5%), displaziile ectodermale(4%), tulburările de pigmentare(3%) și diselastozele congenitale cu 1% din cazuri.

5. Pacienții aparținând celor 8 categorii etiopatogenice de genodermatoze identificate, au fost repartizați, în funcție de diagnosticul dermatologic și al afecțiunilor asociate în 15 forme clinice.

Dintre acestea, ihtiozele sunt cel mai frecvent întâlnite forme de genodermatoze(24% dintre cazuri), cu cele două variante, ihtioza vulgară(19%) și eritrodermia congenitală ihtioziformă(5%). O pondere importantă o au keratodermiile palmo-plantare cu 20% dintre cazurile studiate. Din aceeași categorie a anomaliilor congenitale de keratinizare fac parte și boala Darier cu 7% dintre cazurile studiate și porokeratoza Mibelli cu 3% dintre pacienți.

Un procent important al pacienților cuprinși în studiu(14%) a prezentat diferite forme de epidermoliză buloasă și anume epidermoliză buloasă simplă(8%) sau epidermoliză buloasă distrofică(6%).

Tipuri mai frecvente de genodermatoze întâlnite printre cazurile studiate au fost neurofibromatoza tip 1(10%), bolile cromozomiale(7%), și xeroderma pigmentosum(5%). Foarte rar am întâlnit cazuri de discromatoză ereditară(3%), proteinoză lipoidică(2%), displazii ectodermale(2%), neurofibromatoză tip 2(2%) și pseudoxantoma elasticum(1%).

6. Incidența maximă a vârstei debutului pentru genodermatozele întâlnite mai frecvent în România a fost între 0-3 ani(28% din cazuri) , cu o pondere foarte mare a nou-născuților(23%), după care urmează în proporții relativ egale celelalte grupe de vârstă, cu o scădere a debutului la adulții de peste 30 de ani(12%).

7. În studiul nostru ancheta familială a fost extrem de utilă. Pentru a depăși problemele impuse de heterogenitate, a fost important să studiem indivizii afectați din același pedigree. Dacă sunt luați în studiu indivizi afectați neînruțiți, nu există nici o garanție că afecțiuni cu aparență clinică asemănătoare sunt identice. Pentru aceasta a fost important să obținem un istoric detaliat și să documentăm afecțiunea în toate domeniile: clinic, histologic și biochimic pentru toți membri afectați ai familiei.

8. În ceea ce privește modul de transmitere ereditar al bolii, am constatat că din 107 cazuri de genodermatoze studiate, la 51 de pacienți transmiterea a fost dominantă, cu 39 pacienți cu genodermatoze autozomale și 12 pacienți cu genodermatoze X-lincate. Restul de 56 de pacienți din studiu au avut diverse forme recesive de genodermatoze(19 cazuri) sau forme pentru care nu s-a putut stabili tipul de transmitere(37 cazuri).

9. Analizând aspectele clinice și histopatologice și corelarea lor cu modalitatea de transmitere ereditară am constatat că tipul ereditar influențează decisiv evoluția și prognosticul bolii.

Considerăm că genodermatozele dominante se însoțesc de obicei de hiperplazii tisulare, dar dezvoltarea fizică și psihică a pacienților nu a fost afectată, prognosticul *quo ad vitam* fiind favorabil. Acesta a fost cazul unor afecțiuni ca ihtioza, keratodermiile palmo-plantare, boala Darier sau neurofibromatoza tip 1.

În schimb, în formele recesive de genodermatoze dezvoltarea fizică și mentală au fost deficitare, iar rezistența indivizilor la agresiunile din mediu redusă. În acest tip clinic am încadrat epidermolizele buloase sau eritrodermiile ihtioziforme congenitale.

10. Din studiul nostru asupra transmiterii genodermatozelor a reieșit că 34,5% din cazuri au apărut izolat, chiar dacă transmiterea lor ereditară este cunoscută ca fiind dominantă. Aparent, acest caracter vine în contradicție cu legile eredității, care consideră că o afecțiune este ereditară numai când se manifestă o concentrare evidentă familială. Cauzele investigate ale acestui fenomen au fost multiple.

Astfel, cele mai multe cazuri sporadice au fost consecința unei noi mutații. Mai rar purtătorul a manifestat efectele unei gene dominante, care s-a transmis cu penetranță incompletă, timp de mai multe generații, sau al unei gene recesive, care s-a manifestat evident numai în formă homozigotă și care în stare heterozigotă a trecut neobservată.

Cele mai multe cazuri sporadice au fost însă expresia unei gene recesive în stare homozigotă. Aceasta este și explicația faptului că incidența reală a genodermatozelor nu este decât rareori apreciată.

11. Dintr-un număr de 43 de genodermatoze din cele mai diferite categorii etiopatogenice, analizate citogenetic am constatat anomalii cariotipice într-un număr de 8 cazuri, dintre care 7 cazuri au fost sindroame genetice din categoria bolilor cromozomiale cu manifestări cutanate. Un singur caz, un mozaic celular cu trisomie 16 a fost identificat datorită anomaliilor fenotipice ale țesutului cutanat, dar ele au fost doar o parte a sindromului genetic.

Considerăm că acesta reprezintă un argument pentru teoria conform căreia în genodermatozele mai frecvent întâlnite în România, anomaliile cromozomiale nu reprezintă o trăsătură caracteristică, ele sunt mai degrabă consecința unor mutații punctiforme care pot fi evidențiate numai prin tehnici de biologie celulară.

12. Din analiza cazurilor de genodermatoze studiate din punct de vedere histopatologic, ultrastructural și prin teste de imunofluorescență am dezvoltat o serie de criterii utile pentru examinarea probelor de biopsie cutanată în scopul unui diagnostic etiopatogenic de certitudine al genodermatozei.

13. Terapia de elecție pe care o recomandăm în genodermatozele produse prin tulburarea funcției de keratinizare a pielii (ihtioze, keratodermii palmo-plantare, boala Darier, porokeratoza Mibelli) este administrarea topică de acid retinoic în concentrație de 0,1% în gel, sub pansament ocluziv, după caz.

Bolnavii care au intrat în acest studiu au fost urmăriți între 6 luni și 2 ani, timp în care au urmat un tratament de întreținere, cu același preparat la 2-3 zile.

Rezultatele obținute în studiul nostru după aplicarea tratamentului timp de 6-8 săptămâni cu retinoizi sintetici la 44 de pacienți au fost foarte bune și bune în 75% dintre cazurile tratate.

Observațiile noastre confirmă eficiența preparatelor cu acid retinoic în genodermatozele cu anomalii ale procesului de keratinizare, pentru al căror tratament nu posedăm până în prezent o medicație suficient de activă și cu rezultate durabile.

14. Am folosit vitamina E în terapia genodermatozelor de tip epidermolic, în injecții intramusculare de 300-400 mg/zi, timp de 2-3 luni, în 6 cazuri (2 cazuri de epidermiză buloasă simplă, 3 cazuri de epidermiză buloasă distrofică și un caz de epidermiză buloasă polidisplică). Rezultatele au fost bune în 4 cazuri (nu au mai apărut leziuni buloase, cicatricile atrofice au devenit suple) și negative în 2 cazuri (1 caz de epidermiza buloasă distrofică și 1 caz de epidermiză buloasă polidisplică), drept pentru care nu putem trage încă o concluzie.

15. Terapia clasică în genodermatoze este mai mult simptomatică și nu etiopatogenică. Din această cauză rezultatele sunt descurajante și pacienții abandonează diferitele scheme terapeutice. O speranță pentru terapia genodermatozelor și a bolilor genetice în general o constituie terapia genică.

16. Cele mai numeroase cazuri studiate au fost pacienții cu forme moderate de boală. Formele grave de boală au fost de cele mai multe ori rezultatul unor tratamente incorecte aplicate pentru alte categorii dermatologice de boală.

17. Dezvoltarea rapidă a tehnicilor necesare pentru examinarea fetală și recoltarea probelor de țesuturi cuplate cu noi metode de analiză enzimologică, citogenetică și de ADN au făcut posibilă detectarea intrauterină a afecțiunilor fetale, ceea ce a avut un efect considerabil asupra diagnosticului perinatal și fetal ca parte integrantă a managementului numeroaselor boli genetice. O consecință a diagnosticului prenatal precoce este că multe sarcini pot ajunge la termen cu nașterea unui copil normal în locul finalizării cu o anomalie cu un risc înalt.

18. În cazul genodermatozelor sfatul genetic se poate dovedi esențial în scopul prevenirii apariției unor afecțiuni practic incurabile, dar și pentru atenționarea precoce a cuplului și a medicului neonatolog asupra îngrijirilor speciale pe care le reclamă nașterea unui copil cu o maladie buloasă congenitală sau cu o eritrodermie ihtioziformă.