



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. GIURCĂNEANU CĂLIN**

**Student-Doctorand:  
POPESCU SILVIA**

**2024**

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

*Genodermatoze*

*Considerații etiopatogenice, clinice, diagnostice  
și terapeutice, cu aplicații practice în cazuistica  
medicală*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. GIURCĂNEANU CĂLIN**

**Student-Doctorand:  
POPESCU SILVIA**

**2024**

## CUPRINS

<b>1. Cuprinsul tezei de doctorat .....</b>	<b>pagina 3</b>
<b>2. Introducere în tematică .....</b>	<b>pagina 7</b>
<b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele lucrării .....</b>	<b>pagina 11</b>
<b>4. Metodologia de cercetare .....</b>	<b>pagina 12</b>
<b>5. Rezultate și discuții .....</b>	<b>pagina 13</b>
<b>6. Concluzii .....</b>	<b>pagina 22</b>
<b>7. Bibliografie selectivă .....</b>	<b>pagina 27</b>
<b>8. Lista lucrărilor publicate .....</b>	<b>pagina 29</b>

## 1. Cuprinsul tezei de doctorat

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>pagina 8</b>
<b>I. PARTEA GENERALĂ: CONSIDERAȚII TEORETICE .....</b>	<b>pagina 13</b>
<b>1. Considerații etiopatogenice, clinice și diagnostice în studiul genodermatozelor .....</b>	<b>pagina 13</b>
<b>1.1. Definiții și clasificare .....</b>	<b>pagina 13</b>
<b>1.2. Etiopatogenia genodermatozelor .....</b>	<b>pagina 15</b>
<b>1.2.1. Noțiuni de bază în genetica moleculară și aplicațiile lor în etiopatogenia genodermatozelor .....</b>	<b>pagina 15</b>
<b>1.2.2. Principalele anomalii genetice incriminate în genodermatoze .....</b>	<b>pagina 21</b>
<b>1.3. Corelații între considerente etiopatogenice și tabloul clinic în genodermatoze .....</b>	<b>pagina 32</b>
<b>1.3.1. Tulburări congenitale de keratinizare .....</b>	<b>pagina 32</b>
<b>1.3.1.1. Ihtiozele și sindroamele ihtioziforme .....</b>	<b>pagina 32</b>
<b>1.3.1.2. Keratodermiile acrale .....</b>	<b>pagina 36</b>
<b>1.3.1.2.1. Keratodermiile palmo-plantare .....</b>	<b>pagina 36</b>
<b>1.3.1.2.2. Acrokeratoza veruciformă Hopf .....</b>	<b>pagina 40</b>
<b>1.3.1.3. Boala Darier-White .....</b>	<b>pagina 41</b>
<b>1.3.1.4. Diskeratoza congenitală (sindromul Zinsser-Cole-Engman) .....</b>	<b>pagina 42</b>
<b>1.3.2. Genodermatoze buloase .....</b>	<b>pagina 43</b>
<b>1.3.2.1. Epidermolizele buloase congenitale .....</b>	<b>pagina 43</b>
<b>1.3.2.2. Pemfigusul benign familial Hailey-Hailey .....</b>	<b>pagina 45</b>
<b>1.3.2.3. Acrodermatita enteropatică .....</b>	<b>pagina 46</b>
<b>1.3.2.4. Porfiriile cutanate .....</b>	<b>pagina 46</b>
<b>1.3.3. Tulburări congenitale ale țesutului elastic .....</b>	<b>pagina 50</b>
<b>1.3.3.1. Pseudoxantomul elastic (sindromul Groendblad-Strandberg) .....</b>	<b>pagina 50</b>
<b>1.3.3.2. Cutis laxa (elastoliza generalizată) .....</b>	<b>pagina 51</b>
<b>1.3.3.3. Sindromul Ehlers-Danlos .....</b>	<b>pagina 53</b>



1.3.8.3.4. Sindromul Cardio-facio-cutanat .....	pagina 78
1.3.8.3.5. Sindromul Fanconi și anemia Fanconi .....	pagina 78
1.3.9. Afecțiuni asociate cu instabilitate ADN .....	pagina 79
1.3.9.1. Sindromul Hutchinson-Gilford (progeria) .....	pagina 80
1.3.9.2. Sindromul Werner (progeria adultorum) .....	pagina 81
1.3.9.3. Sindromul Cockayne .....	pagina 81
1.3.9.4. Sindromul Bloom (eritemul teleangiectazic congenital) .....	pagina 83
1.3.10. Afecțiuni cu potențial de transformare malignă .....	pagina 84
1.3.10.1. Sindromul nevocelular bazal Gorlin .....	pagina 84
1.3.10.2. Sindromul Gardner .....	pagina 84
1.3.10.3. Sindromul Peutz-Jeghers .....	pagina 85
1.3.10.4. Sindromul Cowden .....	pagina 85
1.3.10.5. Sindromul Reed .....	pagina 87
1.4. Diagnosticul genodermatozelor .....	pagina 88
1.4.1. Corelații clinico-paraclinice în diagnosticul genodermatozelor .....	pagina 88
1.4.1.1. Considerații imunohistopatologice .....	pagina 88
1.4.1.2. Cartografierea genetică și metode de diagnostic prenatal .....	pagina 96
2. Abordarea terapeutică modernă a genodermatozelor .....	pagina 101
2.1. Consilierea genetică .....	pagina 101
2.2. Regim igienico-dietetic .....	pagina 102
2.3. Tratamentul genodermatozelor .....	pagina 106
2.3.1. Tratamentul dermatologic al genodermatozelor .....	pagina 112
2.3.2. Tratamentul chirurgical al genodermatozelor .....	pagina 119
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>pagina 122</b>
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	pagina 122
4. Metodologia generală a cercetării .....	pagina 123
4.1. Ancheta familială .....	pagina 124
5. Studiul epidemiologic, clinic, paraclinic, diagnostic și terapeutic al genodermatozelor .....	pagina 131

<b>5.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice .....</b>	<b>pagina 131</b>
<b>5.2. Material și metodă .....</b>	<b>pagina 132</b>
<b>5.2.1. Studiul epidemiologic .....</b>	<b>pagina 132</b>
<b>5.2.2. Ancheta familială .....</b>	<b>pagina 133</b>
<b>5.2.3. Examenul histopatologic .....</b>	<b>pagina 133</b>
<b>5.3. Rezultate .....</b>	<b>pagina 135</b>
<b>5.3.1. Rezultatele studiului epidemiologic .....</b>	<b>pagina 135</b>
<b>5.3.2. Rezultatele anchetei familiale .....</b>	<b>pagina 162</b>
<b>5.3.3. Rezultatele studiului histopatologic .....</b>	<b>pagina 175</b>
<b>5.3.4. Considerente terapeutice și prezentare de cazuri clinice selectate .....</b>	<b>pagina 181</b>
<b>5.3.5. Aspecte clinice, histopatologice și imagistice în cazuri dermatologice și         dermato-chirurgicale selectate .....</b>	<b>pagina 244</b>
<b>5.4. Discuții asupra rezultatelor studiului .....</b>	<b>pagina 276</b>
<b>6. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>pagina 285</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>pagina 291</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>pagina 335</b>

## 2. Introducere în tematică

Organismul uman conține circa 20.000 gene aranjate pe cromozomi. Morgan și colaboratorii au ajuns la concluzia că fiecărei gene îi este alocată o poziție specifică pe același cromozom și că unele gene sunt transmise mereu împreună <sup>[1,2,3]</sup>. Cu toate că transmiterea informației genetice se realizează extrem de precis în mod uzual, replicarea ADN-ului celulelor eucariote prezintă o rată de eroare spontană cuprinsă între  $10^{-8}$  –  $10^{-3}$ /nucleotidă/replicare, rezultând în fiecare generație 1-2 noi mutații ce pot să altereze secvența nucleotidică, ceea ce conduce la modificarea structurală și funcțională a proteinelor exprimate <sup>[4,5,6]</sup>.

Mutațiile se produc atunci când se perturbă numărul sau ordinea bazelor nucleotidice prin 3 mecanisme majore: ștergerea acestora (*deleție*), adăugarea uneia sau mai multor nucleotide (*inserție*) și înlocuirea uneia sau multor nucleotide (*substituție*), rezultând anomalii de diferite proporții în funcție de numărul, tipul și localizarea nucleotidelor implicate. În cazul mutațiilor punctiforme, se disting trei forme diferite: mutații sinonime/tăcute ce nu prezintă expresie fenotipică, mutațiile ”missense” (cu sens greșit) ce determină transcripția unei informații diferite față de cea conținută în codonul înlocuit și respectiv, mutațiile ”non-sense” (fără sens) ce implică înlocuirea nucleotidelor unui codon cu un codon STOP prematur <sup>[7]</sup>.

Genodermatozele reprezintă un grup heterogen de peste 1000 de afecțiuni cutanate cu determinism genetic. Aceste boli pot afecta pielea, anexele sale (părul și unghiile), prezintă o evoluție clinică polimorfă caracterizată prin manifestări clinice variate și sunt asociate adeseori cu implicare pluriorganică și plurisistemică (neuropsihiatrică, cardiovasculară, gastrointestinală, osteoarticulară etc) <sup>[8,9,10,11]</sup>, precum și cu o complexă patologie oncologică.

Constatarea suprapunerii clinice a anumitor genodermatoze (boala Darier, acrokeratoza veruciformă Hopf, pemfigusul benign familial Hailey-Hailey) este de natură să stimuleze interesul medical în vederea investigării suplimentare a acestor afecțiuni. Genodermatozele sunt frecvent asociate cu tulburări de ordin neuropsihiatric, relația dintre afecțiunile dermatologice și cele neuropsihiatrice – mai exact, posibilitatea ca acestea să reprezinte expresia aceleiași anomalii genetice, a constituit o problemă ce a fost ridicată adeseori în literatura de specialitate <sup>[12]</sup>.



Genodermatozele sunt afecțiuni relativ rare, cu o incidență ce variază între 1:6000 și 1:500.000 <sup>[13]</sup>, în funcție de tipul genodermatozei și de populația studiată. Spre exemplu, boala Darier și neurofibromatoza tip I prezintă incidențe estimate de 1-4:100.000 de locuitori <sup>[14]</sup> și respectiv, 1:2600 – 3000 de locuitori <sup>[15]</sup>. Studiile recente indică o creștere continuă a incidenței genodermatozelor raportate, posibil datorată mai multor factori, inclusiv creșterii gradului de conștientizare a acestor afecțiuni în comunitatea medicală și în populația generală, precum și datorită elaborării unor metode mai eficiente de diagnosticare și creșterii accesului la tehnologiile de diagnosticare.

Cu toate că genodermatozele sunt afecțiuni rare, impactul lor nu se limitează la aspectul fizic al pacienților, ci se extinde și la aspectele psihosociale și la calitatea vieții. Afecțiunile cutanate cronice și, uneori, desfigurante, pot afecta în mod semnificativ starea emoțională și interacțiunile sociale ale pacienților. În plus, unele genodermatoze sunt asociate cu comorbidități grave, cu risc crescut de degenerare malignă și dizabilități invalidante, adeseori fără soluții terapeutice concrete și care necesită un complex regim terapeutic pluridisciplinar, ceea ce accentuează importanța unei abordări comprehensive și interdisciplinare în gestionarea acestor afecțiuni ce constituie importante probleme de sănătate publică și prin prisma resurselor consumate.

Simptomatologia și manifestările clinice variate ale acestor afecțiuni prezintă provocări semnificative în diagnosticul și managementul lor, ceea ce impune colaborarea între specialiști din diferite domenii medicale, în scopul de a îmbunătăți acuratețea diagnostică, de a crește calitatea serviciilor medicale oferite pacienților și de a optimiza raportul cost-beneficiu. Îmbunătățirea serviciilor medicale implică o evaluare clinică și paraclinică riguroasă, furnizarea de informații clare pacienților și aparținătorilor lor și instituirea unor tratamente moderne adaptate evoluției clinico-paraclinice.

În prezent, informarea pacienților în privința acestor boli este insuficientă, la fel ca și apelarea la sfatul genetic sau la metode de diagnostic prenatal, iar în acest sens poate fi incriminat și faptul că tehnicile diagnostice costisitoare nu sunt accesibile întregii populații.

Diagnosticul genodermatozelor se bazează pe corelații între tabloul clinic observat la pacienți și rezultatele investigațiilor paraclinice, dintre care examenul histopatologic, testele imunohistochimice și testele genetice joacă un rol esențial. În ultimii ani, progresul considerabil în tehnologiile de secvențiere a ADN-ului a condus la o mai bună înțelegere a mecanismelor moleculare implicate în genodermatoze, facilitând astfel stabilirea unui

diagnostic precis și oferind noi perspective în îngrijirea medicală a pacienților, consilierea familiilor afectate și diagnosticul prenatal.

Consilierea genetică, descrisă în anul 1975 de către Subcomitetul ad-hoc al Societății Americane de Genetică Umană pentru Consiliere Genetică, are un rol esențial în screeningul și identificarea afecțiunilor genetice, oferind pacienților și familiilor lor sprijin psiho-emoțional și orientându-i către alți specialiști și organizații dedicate. Sfatul genetic prezintă o deosebită importanță în special în cazul cuplurilor cu vârste materne avansate sau cu antecedente familiale de boli genetice. Este recomandat ca testele și consilierea genetică să fie efectuate înainte de concepție, iar deciziile de procreere să fie luate de către pacienți, fără influențe externe <sup>[16,17]</sup>.

Metodele de screening și diagnostic prenatal sunt esențiale în detectarea precoce a unor afecțiuni severe, permițând cuplurilor afectate să ia decizii informate, ținând cont de implicațiile asupra calității vieții și a riscului vital, fără a neglija aspectele etice complexe asociate. De asemenea, diagnosticul prenatal joacă un rol aparte în pregătirea genitorilor și în stabilirea atitudinii terapeutice pentru o evoluție cât mai sigură a sarcinii și a nașterii.

Screeningul prenatal reprezintă totalitatea modalităților de investigare neinvazivă reprezentate de teste sanguine materne și ecografie fetală accesibile tuturor femeilor gravide, cu posibilitatea de a fi efectuate în primele două trimestre de sarcină (până în săptămâna 26) și care sunt capabile să depisteze precoce multiple anomalii fetale. Metodele standard de screening seric matern includ dozarea alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice umane și estradiolului, care sunt utile pentru depistarea sindromului Down, trisomiei 18q-, defectelor de tub neural și ihtiozei X-linkate <sup>[18]</sup>.

Tehnicile de diagnostic prenatal includ toate mijloacele de investigare antenatală (atât preimplantare, cât și in utero) capabile să identifice cu acuratețe anomaliile genetice ale produsului de concepție. Dat fiind faptul că multe dintre aceste tehnici sunt invazive, acestea sunt asociate cu un oarecare risc de complicații materno-fetale, printre care și avortul spontan. Indicațiile efectuării diagnosticului prenatal al genodermatozelor includ paciente cu istoric personal de sarcini afectate, genitori cu istoric familial sau personal de afecțiuni cu determinism genetic – inclusiv purtători sănătoși, precum și paciente la care au fost depistate anomalii la screeningul prenatal <sup>[18]</sup>. Aceste metode de diagnostic sunt utile și recomandate în mod deosebit în cazul genitorilor cu antecedente familiale sau personale de ihtioză arlechin sau displazie ectodermală <sup>[19]</sup>. Din păcate, tehnicile de diagnostic

preimplantare sunt extrem de costisitoare, nu sunt disponibile pe scală largă momentan și nu sunt infailibile.

Opțiunile terapeutice actuale pentru genodermatoze sunt limitate și includ tratament simptomatic, tratament topic, intervenții chirurgicale și terapii oncologice. Măsurile igienodietetice joacă un rol important în gestionarea bolii și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Profilaxia infecțiilor secundare, regimul alimentar specific și igiena orală sunt aspecte esențiale în gestionarea acestor afecțiuni.

Secolul XXI a marcat un progres spectaculos în privința utilizării preparatelor biologice pentru tratamentul genodermatozelor, fiind realizate multiple studii și raportate unele cazuri de succes terapeutic, după cum urmează: tratamentul cu erlotinib (blocant al receptorilor factorului de creștere epidermică, EGFR) în cazul keratodermiile palmo-plantare cu mutații ale receptorului potențial vaniloid TRPV3, tratamentul sindromului Gorlin cu vismodegib (inhibitor al oncogenei "smoothened" SMO din calea "hedgehog"), tratamentul ihtiozelor cu omalizumab (inhibitor al factorului de necroză tumorală TNF $\alpha$ ), ustekinumab (anticorp monoclonal uman care se leagă de subunitatea p40 comună IL<sub>12</sub> și IL<sub>23</sub>), secukinumab (inhibitor al IL<sub>17</sub>), dupilumab (blocant al lanțului  $\alpha$  al receptorului IL<sub>4</sub> ce produce atât inhibiția IL<sub>4</sub>, cât și a IL<sub>13</sub>) sau tofacitinib (inhibitor JAK), precum și tratamentul epidermolizelor buloase cu preparate topice pe bază de diacereină (inhibitor al cascadei de semnalizare IL<sub>1</sub>) [20,21,22,23,24].

Dat fiind determinismul genetic al afecțiunilor descrise, toate genodermatozele reprezintă potențiali candidați ai terapiei prin inginerie genetică. Principalul obstacol al acestei abordări terapeutice este legat de posibilitatea de livrare genică țintită, eficientă și desfășurată în condiții de siguranță. În majoritatea cazurilor, cercetarea în materie de terapie genică se axează pe tratamentul de înlocuire genică prin intermediul vectorilor capabili să introducă în organism copii funcționale ale genei defecte, ceea ce se poate realiza atât ex vivo, încărcătura genică fiind livrată injectabil sau grefată terapeutic prin intermediul celulelor recoltate de la bolnavi și modificate, cât și in vivo prin transfuzia vectorului cu tropism specific organului țintit, precum și prin injectare in situ sau aplicare de preparate topice [20,21,22,23,24].

### **3. Ipoteza de lucru și obiectivele lucrării**

Lucrarea de față își propune ca obiectiv principal realizarea unui studiu comprehensiv, exhaustiv și interdisciplinar asupra genodermatozelor, cu accent pe aspectele etiopatogenice, diagnostice și terapeutice ale acestora. Pentru atingerea acestui obiectiv, s-a planificat utilizarea unei metodologii care combină metode de cercetare epidemiologică, clinică și paraclinică. Această abordare integrativă a urmărit examinarea în profunzime a spectrului manifestărilor clinice ale genodermatozelor și identificarea corelațiilor acestora cu expresia paraclinică a anomaliilor genetice.

În studiul epidemiologic, diagnostic, clinic, paraclinic și terapeutic desfășurat pe parcursul a 10 ani au fost incluși pacienți internați în secțiile de dermatologie și chirurgie ale unor spitale de referință din București, suferind de variate genodermatoze, cu precădere cele aflate la interfața dermato-neurologică (precum neurofibromatozele și boala Darier) și dermato-chirurgicală (precum asocierea bolii Fox-Fordyce cu fibromatoza uterină, a dermatitei lineare cu IgA cu tumorile renale sau a unor variate leziuni cutanate cu polipoza colonică și cancerul colo-rectal).

Genodermatozele îmbracă forme clinice extrem de complexe și variate, cu implicații multiple și în alte specialități medicale. Prin urmare, cunoașterea acestor corelații trebuie să se afle permanent în atenția oricărui dermatolog, care are marele avantaj al accesibilității pielii și anexelor sale în vederea examinării clinice. Ținând cont de aceste considerente și de raritatea multor forme de genodermatoze, un obiectiv important al lucrării de față este și prezentarea unor cazuri clinice relevante, urmărind realizarea unui progres în recunoașterea manifestărilor clinice ale acestor afecțiuni rare și redutabile, ceea ce ar putea avea aplicații practice importante în profilaxia și instituirea unor metode eficiente de diagnostic și tratament multidisciplinar.

Nu în ultimul rând, această lucrare este concepută și din dezideratul unirii într-un efort comun al specialităților medicale pentru clarificarea unor aspecte complexe ridicate de genodermatoze, urmărind pe această cale profilaxia realizată prin sfatul genetic și instituirea unor metode eficiente de diagnostic prenatal, precum și îmbunătățirea prognosticului vital și ameliorarea calității vieții bolnavilor prin depistarea precoce a afecțiunilor, instituirea tratamentului corect cât mai rapid posibil și colaborării interdisciplinare în monitorizarea pacienților.

## 4. Metodologia de cercetare

În cadrul lucrării de față am realizat un studiu clinico-epidemiologic deschis prospectiv și retrospectiv, observațional pe un număr de 257 de pacienți, din care 253 de pacienți nou diagnosticați cu diverse forme clinice de genodermatoze și 4 pacienți suferind de afecțiuni chirurgicale asociate cu leziuni cutanate sugestive pentru genodermatoze, internați pe secțiile de Dermatologie ale Spitalului Universitar de Urgență Elias și Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Doctor Victor Babeș" și respectiv, pe secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic CF 2 București în perioada ianuarie 2013 – iulie 2023. Gravitatea comorbidităților unora dintre pacienții incluși în lucrarea de față a impus abordare chirurgicală imediată urmată de tratament oncologic și monitorizare predominant oncologică și chirurgicală; acești 4 pacienți au fost prezentați ca și mențiune specială, fiind vorba despre cazuri cu adevărat spectaculoase, însă nu au fost incluși în studiul epidemiologic.

Din foile de observație examinate am extras informații legate de identificarea, vârsta, sexul și mediul de proveniență al pacienților, antecedente personale patologice și heredocolaterale, istoricul bolii și evoluția clinică, comorbidități, explorări paraclinice, diagnosticul la externare și tratamentul de care au beneficiat pacienții, numărul de zile de spitalizare, tipul de ereditate al afecțiunii, sfatul genetic și metode de screening.

Stabilirea caracterului ereditar al afecțiunilor studiate, identificarea modelului de transmitere ereditară a afecțiunilor studiate și calculul riscului de transmitere a defectului genetic către descendenți au fost realizate prin intermediul anchetei familiale, incluzând anamneza și examenul clinic investigativ și obiectiv al rudelor probanzilor (indivizi afectați de genodermatoze) incluși în studiul de față, în rândul cărora s-a urmărit identificarea manifestărilor clinice și simptomatologiei similare sau identice cu cele ale probanzilor (izotipie) pe filiație ascendentă și descendentă interesând 3-5 generații sau a prezenței altor comorbidități dermatologice în rândul probanzilor (heterotipie).

Pentru studiul de microscopie optică al pieselor bioptice prelevate de la pacienții incluși în lucrarea de față s-a realizat colorarea secțiunilor cu hematoxină-eozină în toate cazurile, cu excepția unui caz de porfirie pentru care s-a utilizat colorația PAS.

În această lucrare sunt prezentate detaliat 11 cazuri clinice și sunt redate multiple imagini clinico-paraclinice semnificative selectate dintre pacienții incluși în studiul de față.

## 5. Rezultate și discuții

În urma studiului efectuat în perioada ianuarie 2013 – iulie 2023 pe un lot de 36.899 pacienți diagnosticați cu afecțiuni dermatovenerologice și chirurgicale internați pe secțiile de Dermatologie ale Spitalului Universitar de Urgență Elias și Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Doctor Victor Babeș" și respectiv, pe secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic CF 2 din București, a fost identificat un număr de 253 de pacienți (0.68%) care au fost diagnosticați cu diverse forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze cu manifestări clinice predominant blânde sau moderate și un număr de 4 pacienți suferind de afecțiuni chirurgicale asociate cu leziuni cutanate sugestive pentru boli cu determinism genetic (figura 5.1).

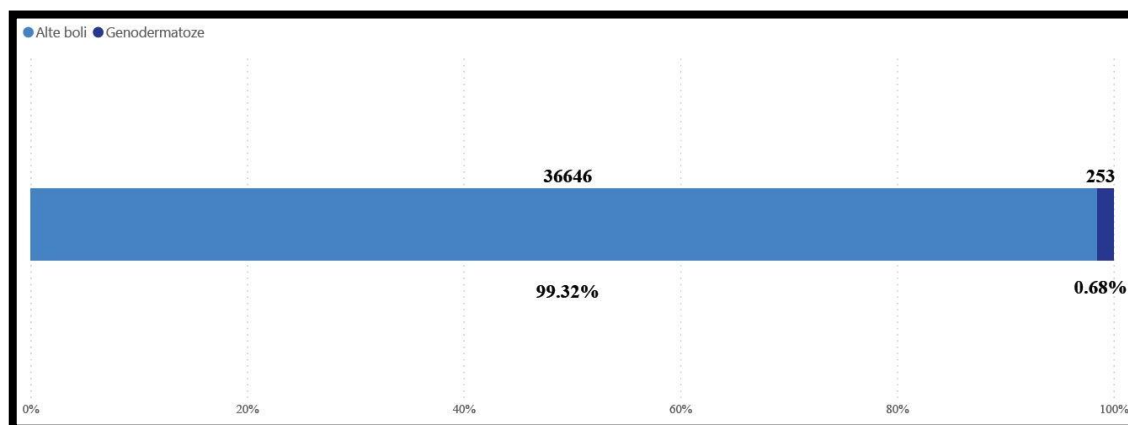


Figura 5.1. Relația numerică și procentuală dintre numărul total de pacienți diagnosticați cu afecțiuni dermatologice și numărul total de pacienți diagnosticați cu genodermatoze în perioada ianuarie 2013 – iulie 2023

Din studiul de față a reieșit că cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în perioada ianuarie 2013 – iulie 2023 (figura 5.2) în două secții de dermatologie din București sunt reprezentate de neurofibromatoze, urmate de keratodermii palmo-plantare, ihtioze, porfirii, boala Darier și epidermolize buloase.

Raportat la distribuția pe sexe a pacienților incluși în studiu (figura 5.3), s-a constatat predominanța sexului feminin. În cazul pacienților diagnosticați cu ihtioză vulgară, predominanța sexului feminin nu corespunde datelor din literatura de specialitate, unde se descrie o distribuție relativ egală pe sexe, astfel încât se poate specula faptul că în cazul formelor ușoare de ihtioză vulgară este posibil ca adresabilitatea pacienților de sex feminin către servicii de specialitate să fie mai crescută din criterii estetice. De asemenea, predominanța sexului feminin în cazul pemfigusului benign familial Hailey-Hailey nu

corespunde informațiilor din literatura de specialitate, unde se descrie o distribuție egală pe sexe.

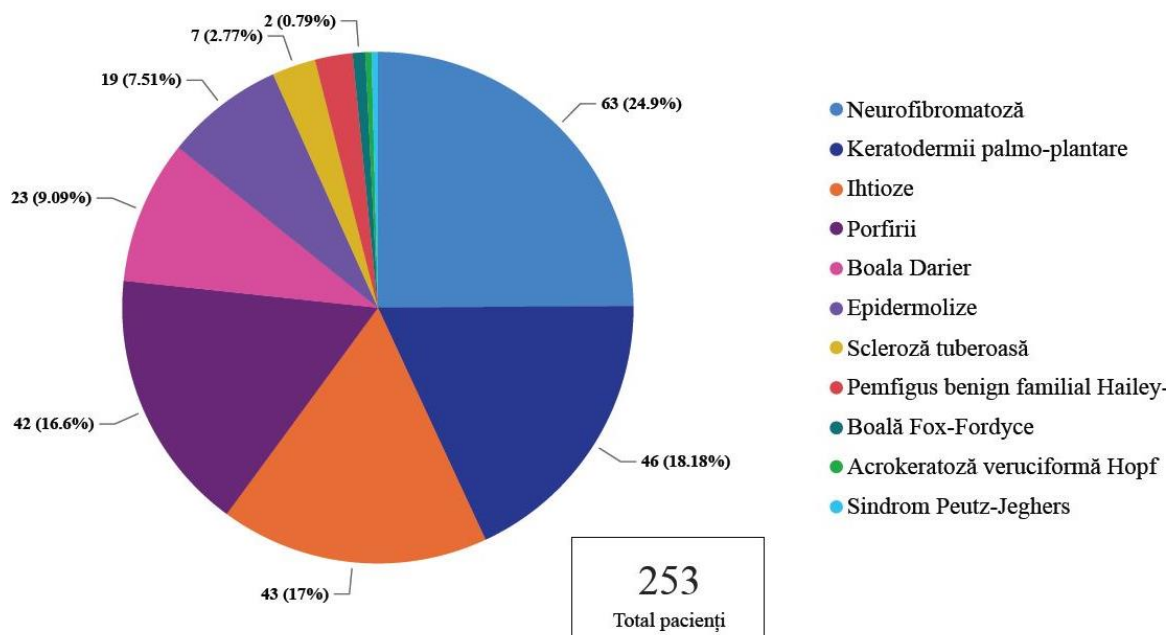


Figura 5.2. Repartiția genodermatozelor în funcție de forma clinico-etiotopatogenică de boală

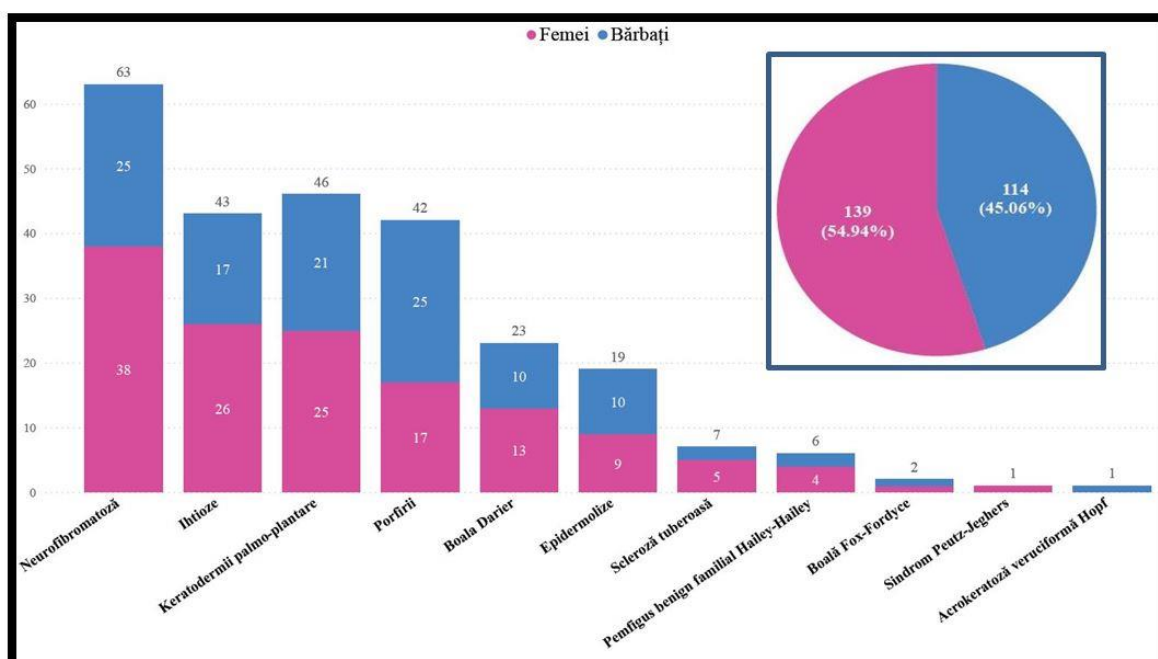


Figura 5.3. Repartiția diverselor forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze în funcție de sexul pacientului

Din analiza datelor legate de mediul de proveniență al pacienților incluși în studiu (figura 5.4), s-a observat predominanța pacienților provenind din mediul urban, fapt ce poate fi pus pe seama lipsei de informare medicală a pacienților și tendinței acestora de a evita sau amâna solicitarea serviciilor medicale de specialitate până în stadii avansate de boală.

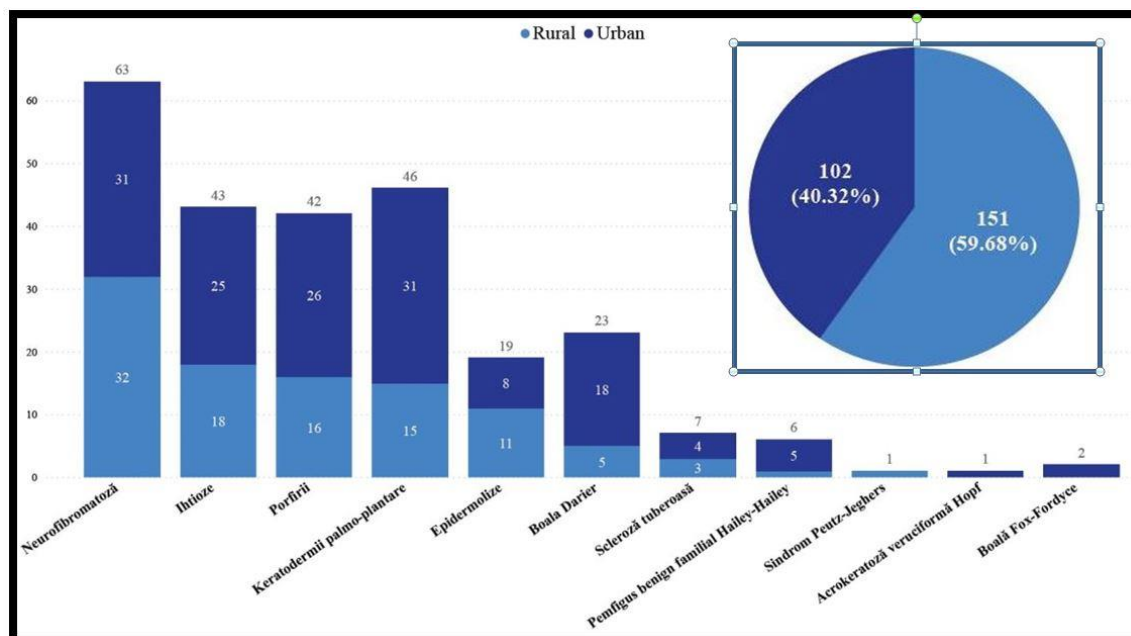


Figura 5.4. Repartiția diverselor forme clinico-etiopatogenice de genodermatoze în funcție de mediul de proveniență

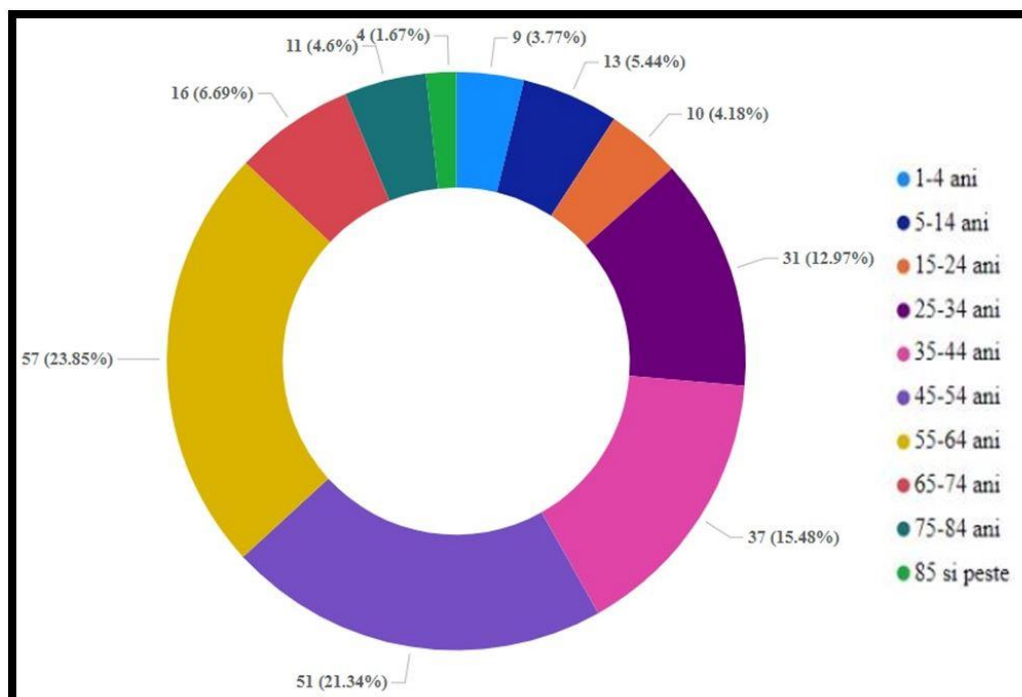


Figura 5.5. Distribuția genodermatozelor studiate în funcție de vârsta pacienților



În ceea ce privește repartiția pe grupe de vârstă (figura 5.5), vârsta stabilirii diagnosticului a coincis în cele mai multe cazuri cu vârsta debutului afecțiunii, îndeosebi în cazul genodermatozelor cu simptomatologie și manifestări clinice moderat-severe (ihtioze congenitale, forme grave de epidermolize buloase, neurofibromatoze și scleroză tuberoasă). Pe de altă parte, în cazul genodermatozelor cu simptomatologie și manifestări clinice blânde (forme blânde de ihtioză și keratodermii palmo-plantare, boala Darier), s-a observat neglijarea afecțiunii pentru o perioadă îndelungată de timp, astfel încât vârsta debutului nu corespunde cu vârsta stabilirii diagnosticului. Acest fapt se poate datora lipsei de informare medicală a populației generale.

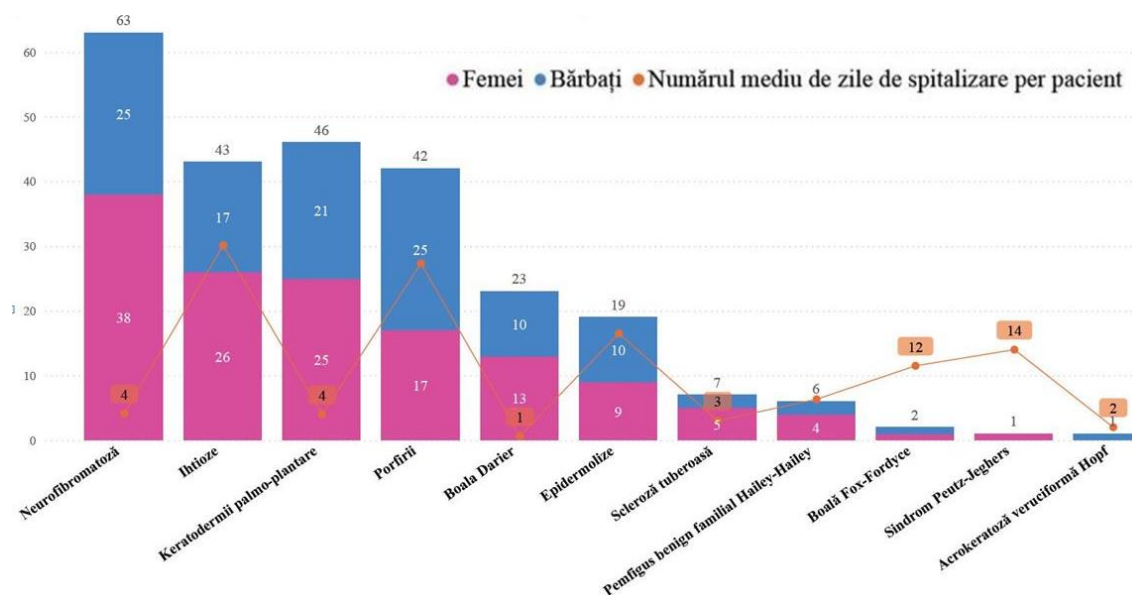


Figura 5.6. Repartiția diverselor forme de genodermatoze incluse în studiu raportată la sexul pacienților și numărul mediu de zile de spitalizare pentru totalul bolnavilor externați

Raportat la numărul de zile de spitalizare (figura 5.6), pentru cei 253 de pacienți suferind de genodermatoze incluși în studiu s-a înregistrat un număr total de 1428 de zile de spitalizare, dintre care cel mai mare număr de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu ihtioze, porfirii cutanate, neurofibromatoze și keratodermii palmo-plantare, ceea ce se poate datora gravității manifestărilor clinice și numărului crescut de cazuri raportat la totalul genodermatozelor diagnosticate. Un număr mai redus de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu epidermolize buloase, pemfigus benign familial Hailey-Hailey, boală Fox-Fordyce și scleroză tuberoasă, ceea ce poate fi explicat prin numărul mai redus de pacienți, dar și prin existența pacienților pediatrici ce au fost direcționați către servicii de specialitate. Cel mai

redus număr de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu boala Darier și acrokeratoza veruciformă Hopf, ceea ce poate fi explicat prin prezența unor manifestări clinice mai blânde. În cazul singurului pacient diagnosticat cu sindrom Peutz-Jeghers, numărul crescut de zile de spitalizare s-a datorat investigării clinico-paraclinice amănunțite a acestuia și necesității unei intervenții chirurgicale cu viză diagnostic-curativă datorită suspiciunii de malignizare a polipilor colonici depistați la colonoscopie.

Pornind de la rezultatele anchetei familiale, s-a evidențiat că unele genodermatoze prezintă o incidență mai crescută în rândul unor familii incluse în studiu decât în altele, afecțiunile cu frecvența cea mai crescută a izotipiei fiind constituite în ordine descrescătoare numerică de către ihtioze, keratodermii palmo-plantare, neurofibromatoze și porfirii. Din punctul de vedere al relevanței statistice a acestor date, am considerat în mod deosebit semnificativă distribuția procentuală a izotipiei (figura 5.7), remarcându-se un număr mai mare de cazuri de izotipie în rândul unor loturi mici de pacienți, precum s-a constatat în cazul pemfigusului benign familial Hailey-Hailey sau bolii Darier.

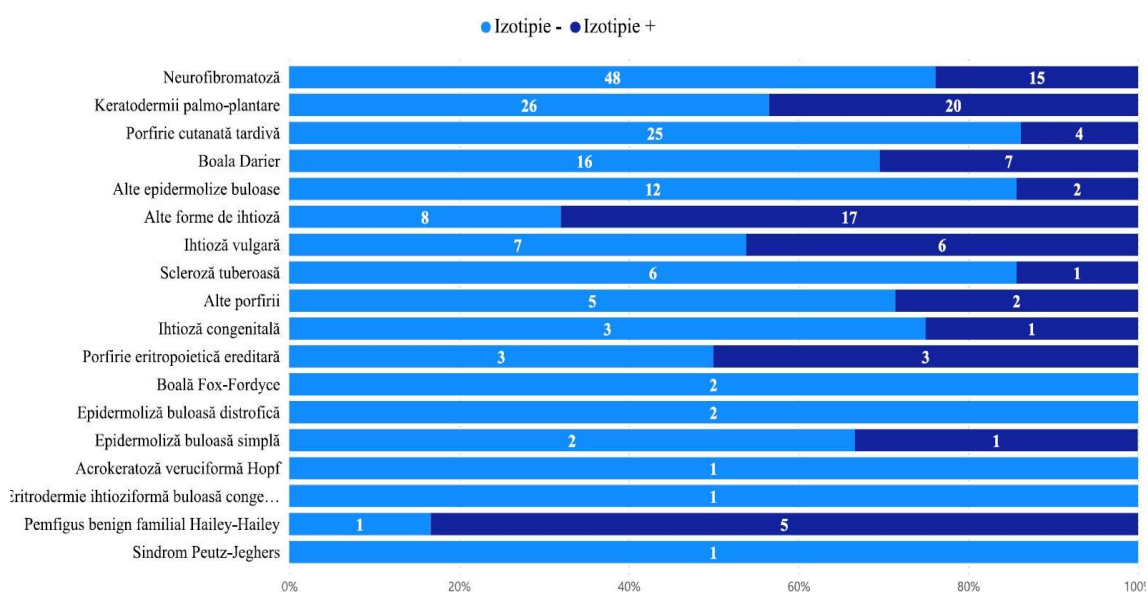
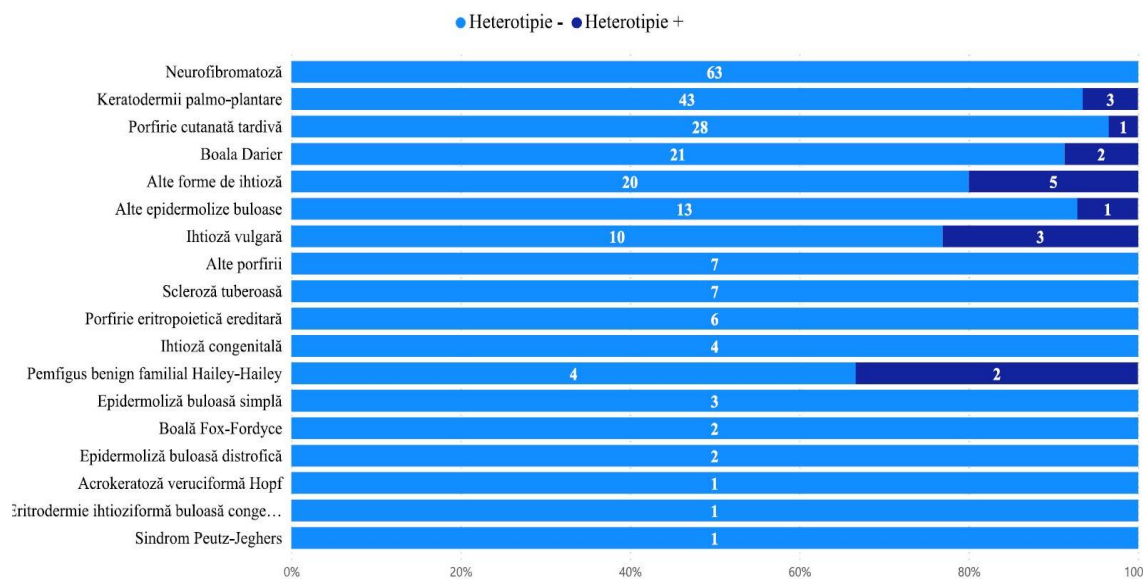


Figura 5.7. Incidența izotipiei în rândul pacienților incluși în studiu

În ceea ce privește incidența heterotipiei (figura 5.8), s-a înregistrat un număr scăzut de genodermatoze asociate cu comorbidități dermatologice, iar cele mai frecvente cazuri de heterotipie au fost remarcate în rândul bolnavilor suferind de ihtioze, keratodermii palmo-plantare și pemfigus benign familial Hailey-Hailey.



Figur 5.8. Incidența heteropiei în rândul pacienților incluși în studiu

Aceste observații corespund celor din literatura de specialitate, fiind rareori raportat un linkaj particular între diversele forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze și alte afecțiuni cutanate, cu câteva excepții, dintre care ihtiozele și îndeosebi ihtioza vulgară, care poate fi asociată cu diverse afecțiuni dermatologice (mai ales dermatită atopică, dar și keratoză pilară).

În privința informațiilor legate de modelul de transmitere ereditară evidențiat în rândul genodermatozelor studiate, acestea corespund cu datele din literatura de specialitate, unde sunt descrise atât cazuri cu agregarea familială, cât și cazuri în care nu se poate evidenția un model mendelian de transmitere a defectului genetic. Raportat la tipul de transmitere a defectului genetic, genodermatozele sunt asociate atât cu transmiterea autosomal dominantă, cât și cu transmiterea autosomal recesivă. Nu în ultimul rând, faptul că în 169 de cazuri nu a fost remarcat un model evident de ereditate poate fi explicat prin apariția unor mutații de novo sau caracterului recesiv cu penetranță incompletă a defectului genetic.

Investigarea paraclinică, îndeosebi examenul histopatologic, a jucat un rol esențial în confirmarea diagnosticului și stabilirea prognosticului. Din analiza histopatologică a probelor bioptice prelevate de la pacienții incluși în studiu au fost remarcate elemente ultrastructurale comune fiecărei genodermatoze în parte, ce au realizat criteriile diagnostice anatomopatologice în concordanță cu datele regăsite în literatura de specialitate pentru cele 11 categorii de genodermatoze incluse în studiu.

Deși manifestările clinice predominante au fost de intensitate ușoară sau moderată, comorbiditățile asociate au reprezentat uneori factori de agravare ce au condus la complicații și necesitatea unei abordări terapeutice multidisciplinare.

Cele mai frecvente comorbidități înregistrate au fost afecțiunile cardiovasculare, diabetul zaharat tip II și bolile gastrointestinale. Dintre comorbiditățile dermatologice constatate, dermatita atopică prezintă incidența cea mai crescută și este adeseori întâlnită printre pacienții care suferă de ihtioză vulgară. Printre alte afecțiuni asociate se află afecțiunile de natură neouro-psihiatrică, patologia ginecologică, neoplazii și afecțiunile tiroidiene.

Din cei 257 de pacienți incluși în studiul de față, 10 pacienți au suferit de afecțiuni pentru care a fost necesară instituirea unui tratament chirurgical. Dintre aceștia, 4 pacienți au prezentat leziuni cutanate sugestive pentru o etiopatogenie cu componentă genetică și în 6 cazuri a fost stabilit diagnosticul de genodermatoză asociată cu o complexă patologie multidisciplinară, după cum urmează:

- 1 pacient diagnosticat cu boală Darier asociată cu seminom testicular stâng, care a beneficiat de corticoterapie locală și pentru care s-a practicat orhiectomie stângă;

- 1 pacientă diagnosticată cu keratoză palmo-plantară asociată cu tumoră stromală gastrointestinală T3N0M0 G1 descoperită întâmplător în timpul curei chirurgicale a herniei ombilicale, care a beneficiat de tratament local cu produse pe bază de uree 30% și pentru care s-a practicat enterectomie segmentară cu entero-enteroanastomoză termino-terminală;

- 1 pacientă diagnosticată cu keratoză palmo-plantară asociată cu diverticul Meckel descoperit în timpul laparotomiei exploratorii pentru carcinomatoză peritoneală cu punct de plecare ovarian, care a beneficiat de tratament topic cu keratolitice și produse pe bază de uree și pentru care s-a practicat enterectomie segmentară cu entero-enteroanastomoză termino-terminală, biopsie peritoneală, rezecția unor noduli tumorali cu invazie în colonul transvers și ileon, precum și colostomă laterală pe colonul transvers;

- 1 pacient diagnosticat cu keratoză palmo-plantară asociată cu boală Hirschprung și contractură Dupuytren pentru care s-au practicat sigmoidectomie clasică cu colostomă terminală temporară și reintegrare ulterioară prin colorectoanastomoză termino-terminală cu stapler circular asistată laparoscopic, urmate apoi de cura chirurgicală a contracturii Dupuytren;

- 1 pacient diagnosticat cu lichen plan hipertrofic asociat cu tumoră Grawitz stângă T2bN0M0 G2 care a beneficiat de corticoterapie locală pentru leziunile cutanate și pentru care s-a practicat adrenalectomie stângă cu splenectomie;

- 1 pacientă diagnosticată cu boală Fox-Fordyce genitală asociată cu polifibromatoză uterină cu focare de endometrioză, pentru care s-a practicat histerectomie totală cu anexectomie bilaterală;

- 1 pacient diagnosticat cu angiom occipital asociat cu multiple hemangioame vertebrale și voluminos polip adenomatos tubular sigmoidian cu focare de displazie de grad scăzut și moderată displazie intraepitelială pentru care s-a practicat rezecție sigmoidiană cu anastomoză colo-rectală termino-terminală mecanică laparoscopică;

- 1 pacient cu sindrom Leser-Trélat, suspectat inițial de sindrom LEOPARD, cu hipostatură, polivalvulopatie cardiacă, multiple leziuni hiperpigmentare și multiple veruci seboreice asociate cu adenocarcinom sigmoidian pT4N1M1 (metastaze peritoneale, hepatice, pulmonare), G3 ocluziv pentru care s-a practicat colostomă laterală pe baghetă într-un prim timp, urmată de tratament oncologic (chimioterapie adjuvantă) și într-un al doilea timp, hemicolectomie stângă à la Hartmann laparoscopică cu colostomă terminală în fosa iliacă stângă;

- 1 pacientă diagnosticată cu dermatită lineară cu IgA și feocromocitom suprarenal stâng T2aN0M0 G2, care a beneficiat de corticoterapie sistemică și tratament topic cu preparate pe bază de neomicină și corticoizi, precum și de nefrectomie stângă asociată cu adrenalectomie și splenectomie stângă;

- 1 pacient diagnosticat cu sindrom Peutz-Jeghers pentru care s-a practicat sigmoidectomie laparoscopică cu colorectoanastomoză termino-terminală mecanică.

În toate cele 10 cazuri descrise mai sus a fost înregistrată o evoluție pozitivă din punct de vedere dermatologic, chirurgical și oncologic, fără incidente și accidente perioperatorii sau complicații postoperatorii. Cei 6 pacienți diagnosticați cu afecțiuni neoplazice au fost îndreptați către servicii de oncologie.

În ceea ce privește tratamentul indivizilor incluși în studiu, pacienții diagnosticați cu diverse forme clinice blânde sau moderate de ihtioză au beneficiat de corticoterapie locală asociată cu emoliente topice pe bază de uree, alte emoliente topice sau tratament topic cu derivați de vitamina A. Pacienții diagnosticați cu forme ușoare sau moderate de

keratodermii palmo-plantare au beneficiat de tratament keratolitic cu acid saliclic 5-25% în asociere cu emoliente pe bază de uree 5-30%, alte emoliente topice, precum și de tratament sistemic cu retinoizi aromatici. Singurul pacient diagnosticat cu acrokeratoză veruciformă Hopf a beneficiat de tratament chirurgical (excizia chirurgicală a uneia din cele 2 leziuni și electroterapia superficială a leziunii contralaterale. Pacienții diagnosticați cu boală Darier au beneficiat de tratament cu topice hidratante pe bază de uree 10-30%, topice pe bază de acid lactic 15% și retinoizi aromatici topici, iar în unele cazuri a fost asociat tratament sistemic cu retinoizi aromatici sau cu vitamina A. Dintre pacienții diagnosticați cu forme ușoare, moderate sau severe de epidermolize buloase, 10 pacienți pediatrici cu vârste sub 1 an au fost îndreptați către serviciul de pediatrie, 1 pacient diagnosticat cu epidermoliză buloasă distrofică cu multiple amputații spontane ale falangelor degetelor mâinilor a fost îndreptat către serviciul de chirurgie plastică și restul pacienților au beneficiat de corticoterapie sistemică asociată cu administrare sistemică de vitamine (A, B<sub>12</sub>, C și E) și tratament topic cu diverși coloranți și preparate pe bază de antibiotice și corticoizi. Pacienții diagnosticați cu forme ușoare sau moderate de pemfigus benign familial Hailey-Hailey au beneficiat de tratament sistemic anti-inflamator cu paracetamol asociat cu tratament topic cu tacrolimus 0.1%, cu un produs pe bază de betametazonă, clotrimazol și gentamicină, de profilaxie antimicrobiană locală, aplicare de coloranți și tratament local cu preparate pe bază de antibiotice (neomicină, gentamicină sau tetraciclină), antifungice (clotrimazol) și corticoizi, iar la 1 pacient a fost necesară asocierea corticoterpiei și antibioterapiei sistemice. Pacienții diagnosticați cu porfirii cutanate au beneficiat de vitaminoterapie și tratament sistemic cu betacaroten și hepatoprotectoare, precum și de tratament cu agenți chelatori ai fierului, cărbune medicinal, eritropoietină și corticoterapie sistemică. În 3 cazuri, pacienții diagnosticați cu scleroză tuberoasă cu vârste cuprinse între 0-18 ani au fost îndreptați către serviciul de pediatrie și restul pacienților au beneficiat de tratament local cu acid retinoic. Din cele 63 de cazuri ușoare, blânde sau severe de neurofibromatoză, 15 cazuri cu vârste cuprinse între 0-14 ani au fost îndreptate către serviciul de pediatrie, iar restul de 48 de cazuri au fost îndreptate către serviciul de neurologie în vederea reevaluării clinico-paraclinice și instituirii unui tratament de specialitate.

## 6. Concluzii

În urma studiului epidemiologic, clinico-paraclinic și terapeutic realizat pe un număr de 253 de pacienți nou diagnosticați cu diverse forme clinice de genodermatoze și 4 pacienți suferind de afecțiuni chirurgicale asociate cu leziuni cutanate sugestive pentru patologie cutanată cu determinism genetic, internați pe secțiile de Dermatologie-Venerologie ale Spitalului Universitar de Urgență Elias și Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Doctor Victor Babeș" și respectiv, pe secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic CF 2 București în perioada ianuarie 2013 – iulie 2023, au reieșit următoarele observații:

1. Genodermatozele sunt afecțiuni rare, cu o incidență raportată scăzută în perioada desfășurării studiului de față. Din totalul de 36899 de pacienți diagnosticați cu afecțiuni dermatovenerologice în intervalul ianuarie 2013 – iulie 2023, doar 253 de pacienți (0.68%) au fost diagnosticați cu diverse forme etiopatogenice și clinice de genodermatoze (pagini 136, 277).

2. În distribuția pe sexe a genodermatozelor studiate s-a constatat o ușoară predominanță a sexului feminin, ceea ce se corelează atât cu modelul de transmitere autosomală cât și cu tipul gonozomal. Astfel, din cei 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze, un număr de 114 pacienți (45.06%) au fost de sex masculin și un număr de 139 de pacienți (54.94%) au fost de sex feminin. În majoritatea categoriilor etiopatogenice de boală s-a remarcat o distribuție relativ egale pe sexe, cu excepția porfiriei cutanate tardive (predominanța sexului masculin) și respectiv, a ihtiozei vulgare, a pemfigusului benign familial Hailey-Hailey și a neurofibromatozelor (predominanța sexului feminin) (pagini 140-143, 277, 278).

3. În ceea ce privește mediul de proveniență al pacienților, s-a observat predominanța bolnavilor din mediul urban, fapt ce poate fi pus pe seama unei informări medicale mai bune a populației și posibilității de a accesa mai ușor servicii medicale de calitate în mediul urban. Astfel, din cei 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze, 151 (59.68%) provin din mediul urban și 102 (40.32%) provin din mediul rural (pagini 143-146, 278).

4. Raportat la forma etiopatogenică de boală, s-a remarcat o distribuție heterogenă a genodermatozelor incluse în studiu, care au fost încadrate în următoarele categorii: tulburări congenitale de keratinizare (ihtioze, keratodermii palmo-plantare, boala Darier, acrokeratoza veruciformă Hopf), genodermatoze buloase (epidermolize buloase, pemfigus

benign familial Hailey-Hailey, porfirii), sindroame neurocutanate congenitale (neurofibromatoze, scleroză tuberoasă), anomalii cromozomiale cu potențial de degenerare malignă (sindromul Peutz-Jeghers) și afecțiuni cu etiologie incertă (boala Fox-Fordyce). Dintre acestea, cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în intervalul ianuarie 2013 – iulie 2023 sunt tulburările de keratinizare (113 cazuri, 44.66%) (pagini 137-140, 277).

5. Cele 253 de cazuri incluse în studiul epidemiologic au fost divizate în 11 categorii clinico-etiotogenice de boală. Afecțiunile cu cea mai crescută incidență în intervalul ianuarie 2013 – iulie 2023 sunt reprezentate de neurofibromatoze (63 de pacienți, 24.90%), keratodermii palmo-plantare (46 de pacienți, 18.18%), ihtioze (43 de pacienți, 16.99%) și porfirii cutanate (42 de pacienți, 16.60%). Genodermatozele cu incidența cea mai scăzută sunt reprezentate de pemfigusul benign familial Hailey-Hailey (6 cazuri, 2.37%), boala Fox-Fordyce (2 cazuri, 0.79%), acrokeratoza veruciformă Hopf (1 caz, 0.40%) și sindromul Peutz-Jeghers (1 caz, 0.40%) (pagini 137-140, 277).

6. Raportat la distribuția pe categorii de vârstă, s-a constatat că incidența maximă a cazurilor studiate a fost în intervalul 55-64 de ani (57 de cazuri, 22.53%), urmat de intervalul 45-54 de ani (51 de cazuri, 20.15%), date discordante cu cele din literatura de specialitate și care pot fi explicate prin lipsa de informare medicală a pacienților și prezența formelor ușoare sau moderate de boală ce au fost neglijate terapeutic. În literatura de specialitate este descris debutul frecvent la vârste tinere, însă în lotul studiat în lucrarea de față au fost înregistrați 14 pacienți (5.53%) în categoria de vârstă < 1 an, 9 pacienți (3.55%) în categoria de vârstă 1-4 ani și 13 pacienți (5.13%) în categoria de vârstă 5-14 ani (pagini 146-153, 277, 278).

7. În ceea ce privește durata internării, numărul cel mai mare de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu tulburări de keratinizare (605 zile de spitalizare, reprezentând 42.36% din totalul de 1428 zile de spitalizare înregistrat pentru cei 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze). Din totalul cazurilor de tulburări de keratinizare, cel mai mare număr de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu ihtioze (43 de pacienți - 405 zile, 28.36%). Alte categorii clinico-etiotogenice în rândul cărora s-a înregistrat un număr crescut de zile de spitalizare sunt porfiriile (42 de pacienți - 380 de zile, 26.61%) și neurofibromatozele (63 de pacienți - 261 de zile, 18.27%), ceea ce poate fi explicat atât prin prisma nevoilor terapeutice ale pacienților, dar și prin numărul crescut de pacienți. Pe de altă parte, raportat la numărul mediu de zile de spitalizare, pe primul loc se situează sindromul Peutz-Jeghers



(14 zile de spitalizare pentru 1 singur pacient) și boala Fox-Fordyce (23 de zile de spitalizare pentru 2 pacienți), ceea ce se datorează comorbidităților ce au impus tratament chirurgical (sigmoidectomie laparoscopică cu colorectoanastomoză termino-terminală mecanică pentru polipoză colonică cu suspiciune de degenerare malignă și displazie confirmată histopatologic și respectiv, histerectomie totală cu anexectomie bilaterală pentru polifibromatoză uterină cu focare de endometrioză) (pagini 153-162, 280, 281).

8. Cu privire la manifestările clinice, în rândul celor 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze incluși în studiul de față au fost identificate predominant forme ușoare sau moderate de boală, cazurile cu afectare severă fiind extrem de rare (pagini 182, 184, 185, 287, 288).

9. Principalele comorbidități detectate în rândul pacienților incluși în studiu, pentru diagnosticul și tratamentul cărora a fost necesară colaborare pluridisciplinară, au fost reprezentate de afecțiuni cardiovasculare (120 de cazuri, 46.69%), diabetul zaharat tip II (75 de cazuri, 29.18%), boli gastrointestinale (57 de cazuri, 22.17%), terenul atopic (50 de cazuri, 19.45%), afecțiunile de natură neuro-psihiatrică (20 de cazuri, 7.78%), patologia ginecologică (15 cazuri, 5.83%), neoplazii (6 cazuri, 2.33%) și afecțiunile tiroidiene (5 cazuri, 1.94%) (pagini 134, 185, 283-285).

10. Ancheta familială corect efectuată, cu un istoric detaliat al probanzilor prezintă o deosebită importanță în diagnosticul genodermatozelor, generează posibilitatea de a calcula riscul de transmitere la produsul de concepție și de a oferi sfatul genetic, precum și de a institui tehnici de diagnostic prenatal. Astfel, din cei 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze incluși în studiu, s-a remarcat izotipie în 84 de cazuri (33.20%) și heterotipie în 17 cazuri (6.72%). Genodermatozele cu frecvența cea mai crescută a izotipiei sunt reprezentate de ihtioze (24 de cazuri din 43 de pacienți), keratodermii palmo-plantare (20 de cazuri din 46 de pacienți) și neurofibromatoze (15 cazuri din 63 de pacienți). Cele mai frecvente cazuri de heterotipie au fost observate în rândul bolnavilor diagnosticați cu ihtioze (8 cazuri din 43 de pacienți, reprezentând 18.6%), iar comorbiditatea cu incidența cea mai crescută în rândul acestor pacienți este dermatita atopică. În ceea ce privește modelul de ereditate observat în rândul pacienților incluși în studiu, în 68 de cazuri (26.88%) s-a remarcat o agregare familială evidentă cu penetranță și expresivitate variabile. Dintre acestea, în 52 de cazuri (76.47% din cele 68 de cazuri și 20.55% din cei 253 de pacienți) s-a remarcat un model de transmitere autosomal dominantă, cu risc în descendență de 50%, și respectiv, în 16 cazuri (23.53% din cele 68 de cazuri și 6.32% din

cei 253 de pacienți) s-a constatat un model de transmitere autosomal recesivă, cu risc în descendență de 25% (pagini 163-175, 282-285). De asemenea, s-a observat variabilitatea gradului de rudenie și numărului de membri familiali afectați în diversele forme de genodermatoze, înregistrându-se în medie un număr de 2-3 pacienți afectați în aceeași generație sau în 2 generații adeseori succesive (frecvent tată/mamă – fiu/fică) în cazul ihtiozelor, keratodermiilor palmo-plantare, bolii Darier, epidermolizelor buloase, pemfigusului benign familial Hailey-Hailey, porfiriilor cutanate și neurofibromatozelor (pagini 163-175, 282-285).

11. Investigațiile paraclinice au jucat un rol semnificativ în stabilirea formei clinico-etiotopogenice de genodermatoze, iar examenul histopatologic a servit pentru evidențierea unor criterii de diagnostic de certitudine în conformitate cu datele regăsite în literatura de specialitate (pagini 176-181).

12. Genodermatozele sunt afecțiuni cronice, incurabile, uneori cu manifestări clinice severe și cu potențialul de apariție a unor complicații grave, astfel încât principalele obiective ale tratamentului acestor boli sunt scăderea duratei puseelor și creșterea perioadei de remisiune în cazurile în care este posibilă obținerea remisiunii clinice, precum și profilaxia complicațiilor, ameliorarea calității vieții și scăderea morbidității și mortalității.

În concluzia acestui studiu, genodermatozele sunt afecțiuni a căror gestionare reprezintă o provocare continuă pentru comunitatea medicală, având în vedere complexitatea și raritatea acestor afecțiuni. Îmbunătățirea accesului la serviciile de diagnostic și tratament specializate, promovarea cercetării în domeniu și educația continuă a personalului medical și a pacienților sunt elemente esențiale în asigurarea unei îngrijiri optime pentru acești pacienți. Tratamentul genodermatozelor rămâne predominant simptomatic, însă progresele recente au deschis perspective noi, iar terapiile care vizează corecția anomaliilor genetice și terapia celulară oferă speranțe pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților cu genodermatoze. În acest sens, modalitățile terapeutice care intervin în căile de producere a bolii sunt de viitor și datorită faptului că s-au raportat progrese considerabile în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice de producere a genodermatozelor, s-a deschis calea către tratamente inovative ce vizează corecția anomaliilor din căile de semnalizare intercelulară, supresia inflamației prin înlocuirea proteinelor defecte sau prin terapie celulară și tehnici de inginerie genică prin care se tentează editarea genomului (rearanjare, inserție sau deleție a genelor anormale,

inserție a unei gene normale, manipularea ARN-ului interferent și reprimare genică post-transcripțională).

Această lucrare este importantă nu doar din perspectiva avansării cunoștințelor științifice în domeniul dermatologiei, ci și din punct de vedere social și umanitar. Prin realizarea acestui studiu, se urmărește aducerea de contribuții semnificative la înțelegerea profundă și abordarea adecvată a genodermatozelor, cu scopul de a îmbunătăți profilaxia, diagnosticul, managementul și prognosticul acestor afecțiuni. cu potențialul de a deschide noi direcții pentru cercetare și practica clinică viitoare în acest domeniu.

## 7. Bibliografie selectivă

1. Carlson EA. "Defining the gene". *Am J Hum Genet*, 1991; 49:475-87.
2. Chial H., Drovdic C., Koopman M., Nelson SC., Spivey A., Smith R. "Thomas Hunt Morgan: The Fruit Fly Scientist". *Essential of Genetics*; 3.4. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/thomas-hunt-morgan-the-fruit-fly-scientist-6579789/#:~:text=By%20painstakingly%0examining%20thousands%20upon,on%20the%20same%20chromosome%20and.>
3. Miko I."Thomas Hunt Morgan and sex linkage".*Nature Education* 2008; 1(1):143.
4. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*, 2<sup>nd</sup> ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000. Heredity, Genes, and DNA. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9944/>.
5. Nachman MW, Crowell SL. "Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans". *Genetics*, 2000; 156(1):297-304. Doi:10.1093/genetics/156.1.297.
6. Roach JC, Glusman G, Smit AF, Huff CD, Hubley R, Shannon PT et al. "Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing". *Science*, 2010; 328 (5978):636-9. Bibcode:2010Sci....328..636R. doi:10.1126/science.1186802. PMC 3037280. PMID 20220176.
7. What kind of gene mutations are possible? *Genetics Home Reference*. United States National Library of Medicine, May 2015.
8. Aravindha Babu N, Rajesh E, Jayasri Krupaa, Gnananandar G. Genodermatoses. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015 Apr; 7(Suppl 1): S203-S206.
9. Pembury ME. "Clinical perspectives in medical genetics". *Inherited Skin Disorders: The Genodermatoses*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1996; 3:21.
10. Shimizu H. "Genodermatoses: Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis". *Shimizu's Textbook of Dermatology*. Hokkaido University Press. 2007 Jul; 29: 511-17.
11. Wright TS. *The genodermatoses: An Overview*. Sept 2022 <https://www.uptodate.com/contents/the-genodermatoses-an-overview#H29839329>.
12. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7<sup>th</sup> ed. Acantholythic Disorders of the Skin: Darier-White Disease, Acrokeratosis Verruciformis, Grover Disease, and Hailey-Hailey Disease. Darier-White Disease. Mcgraw-Hill Medical, Chicago 2008; 7(49):432-42.
13. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8<sup>th</sup> ed. "Genetics and Genodermatoses". Wiley-Blackwell Publishing, Oxford 2010; I:15.1-97.

14. P-Y Kwok. *Darier disease*. <http://www.uptodate.com/contents/darier-disease>.
15. Bruce R Korf. *Neurofibromatosis type 1 (NF1): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis*. <http://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-pathogenesis-clinical-features-anddiagnosis?source=searchresult&search=neurofibromatosis+epidemiology&selectedTitle=1~149>.
16. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA. et al., ed. "Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy". Institute of Medicine (US) Committee on Assessing Genetic Risks, National Academies Press (US), Washington (DC), 1994; 4, Issues in Genetic Counseling. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236049/>.
17. Epstein C. et al. "Genetic counseling (statement of the American Society of Human Genetics Ad Hoc Committee on Genetic Counseling)". *American J Hum Gen*, 1975; 27:240-2.
18. Manjyot G, Faaria A. "Prenatal Diagnosis in Dermatology". *Indian J Paediatric Dermatol*, 2021 Oct-Dec; 22(4):293-300.
19. Harvey G. "Prenatal diagnosis of inherited skin conditions". *DermNet NZ*, 2015 Feb. <https://dermnetnz.org/topics/prenatal-diagnosis-of-inherited-skin-conditions>.
20. Morren MA, Legius E, Giuliano F, Hadj-Rabia S, Hohl D, Bodemer C. "Challenges in Treating Genodermatoses: New Therapies at the Horizon". *Front Pharmacol*, 2022 Jan 5; 12:746664. doi: 10.3389/fphar.2021.746664. PMID: 35069188.
21. Brooks IR, Sheriff A, Moran D, Wang J, Jacków J. "Challenges of Gene Editing Therapies for Genodermatoses". *Int J Mol Sci*, 2023 Jan 24; 24(3):2298. doi: 10.3390/ijms24032298. PMID: 36768619; PMCID: PMC9916788.
22. De Rosa L, Latella MC, Secone Seconetti A, Cattelani C, Bauer JW, Bondanza S, De Luca M. "Toward Combined Cell and Gene Therapy for Genodermatoses". *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020 May 1; 12(5):a035667. doi: 10.1101/cshperspect.a035667. PMID: 31653644; PMCID: PMC7197428.
23. Koller U, Bauer JW. "Gene Replacement Therapies for Genodermatoses: A Status Quo". *Front Genet*, 2021 Apr 30; 12:658295. doi: 10.3389/fgene.2021.658295. PMID: 33995490; PMCID: PMC8120236.
24. Long AH, McMillan RJ, Qiao H, Akiyama M, Shimizu H. "Current Advances in Gene Therapy for the Treatment of Genodermatoses". *Current Gene Therapy*, 2009; 9(6). <https://dx.doi.org/10.2174/156652309790031139>.

## 8. Lista lucrărilor publicate

### *Poster*

1. **Popescu S.**, Kövér ZJ., Giurcăneanu C., Gorecki G. The Importance of Preimplantation Diagnosis in Genodermatoses (poster). 4<sup>th</sup> *International Exhibition InventCor* 14-16.09.2023, Deva, Romania. Premiata cu medalia de argint. (Referința 529, Capitolul 6, pagini 309-315).

### *Articole publicate în reviste de specialitate*

1. Popescu MA, Diaconu DJ, **Vasile S**, Grigore M, Vasile C. Boala Darier: Considerații etiopatogenice, anatomo-clinice și de diagnostic diferențial. *DermaVenerol*, București 2014; 59(1):49-64. [https://revistasrd.ro/includes/files/articles/art\\_6\\_en\\_219.pdf](https://revistasrd.ro/includes/files/articles/art_6_en_219.pdf). Indexată BDI. (Referința 78, Capitolul 1, pagini 44-46; Capitolul 5, pagini 205-304).

2. **Popescu S.**, Kövér ZJ., Toma D., Gorecki GP., Carazanu L., Popescu MA., Cristea IT., Giurcăneanu C. Multidisciplinary Approach to Peutz-Jeghers Syndrome – Discussions on a Clinical Case. *DermatoVenerol (Buc)* 2023; 68(2):7-14. ISSN 1220 – 37334. [https://revistasrd.ro/includes/files/articles/1\\_en\\_466.pdf](https://revistasrd.ro/includes/files/articles/1_en_466.pdf). Indexată BDI. (Referința 528, Capitolul 5, pagini 262-266).

3. **Popescu S.**, Peța D., Kövér ZJ., Toma D., Cristea IT., Popescu MA., Balan G., Giurcăneanu C. Giant Renal Cell Carcinoma in a Patient with Ipsilateral Lower Limb Hypertrophic Lichen Planus – A Case Report and Literature Review. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 2023; 10(2):21. DOI: <https://doi.org/10.22543/2392-7674.1425>. <https://scholar.valpo.edu/jmms/vol10/iss2/21>. Indexată ISI FACTOR IMPACT ISI 1.8. (Referința 527, Capitolul 5, pagini 248-261).

4. **Popescu S.**, Kövér ZJ., Toma D., Gorecki GP. Carazanu L., Popescu MA., Orzan AO., Giurcăneanu C. Understanding Genodermatoses – Insights from Epidemiological Analysis on a Selected Case Cohort. *DermatoVenerol (Buc)* 2024; 69(1):7-18. ISSN 1220 – 37334. [https://revistasrd.ro/includes/files/articles/1\\_en\\_482.pdf](https://revistasrd.ro/includes/files/articles/1_en_482.pdf). Indexată BDI. (Referința 526, Capitolul 5, pagini 145-261, 299-304).