

9. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ *et al.* Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 37(6), 878–888 (1994).
10. Steere A.C. Lyme disease: a growing threat to urban population. //Proc. Natl. Acad Sci USA 1994, 91:2378-83.
11. Steere A.C. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease . //Am J med 1995, 98: 44-48.
12. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL *et al.* The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 121(8), 560–567 (1994).
13. Sigal LH. Persisting complaints attributed to chronic Lyme disease: possible mechanisms and implications for management. *Am. J. Med.* 96(4), 365–374 (1994).

## **EPIDERMOLIZELE BULOASE: ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT**

**Mircea Bețiu, Nina Fiodorova, Tatiana Alexandrova, Vasile Sturza**  
Catedra Dermatovenerologie USMF “Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Bullous epidermolysis: clinical, evolutive and treatment aspects***

41 cases of epidermolysis bullosa (EB), simple, junctional and dystrophic types, were analyzed in this article. It is showed a predominance of male patients originated from rural regions as well as high incidence of dominant type of disease. Bullous manifestaions of EB in about 1/3 of cases were complicated with nail involvement, also hyperhidrosis, palmo-plantar keratoderma, alopecia and ichthyosiform lesions were seen occasionally. Associated pathology as anemia, pneumonia, hepatitis, pancreatitis, pielonephritis were established in a half of patients. Common signs as dental disorders and mucous membrane involvement were reported in 1/3 of patients, every 10th patient had a mental retardation. 20% of patients with EB have developed complications as secondary pyodermas, acrosclerodactylitis, mutilations, etc. It is mentioned a moderate efficiency of the standard treatment, absence of prenatal diagnostic, crucial role of sustained administration of non-adherent bandages, and the need of colaboration with patients' support organisations as „DEBRA-Moldova”.

### **Rezumat**

În articol sunt analizate 41 cazuri de epidermolizele buloase simple, joncționale și distrofice. Se constată predominanța pacienților de sex masculin, din mediul rural, precum și a formelor clinice de EB dominante. Manifestările buloase de epidermoliză au fost completate în o treime din cazuri cu afectare unghială, iar hiperhidroza, keratoderma palmo-plantară, alopecia și leziunile ichtioziforme au fost semnalate sporadic. La circa o jumătate din pacienți au fost constatate o serie de maladii concomitente (anemii, pneumonii, hepatite, pancreatite, pielonefrite). Comune au fost anomaliile dentare și afectarea mucoaselor raportate la o treime din pacienți, fiecare al zecelea pacient având și retard mental. La circa 20% bolnavi cu epidermolize buloase au fost observate complicații cu agenți microbieni, acrosclerodactilie, contracturi, mutilații, stenoze esofagiene, precum și un caz de deces. Se accentuează eficacitatea modestă a tratamentelor de rutină, lipsa diagnosticului prenatal, imperativul de administrare continuă a pansamentelor non-aderente, precum și importanța conlucrării cu organizațiile de suport al pacienților cu epidermolize buloase de tip „DEBRA-Moldova”.

### **Generalități**

Epidermolizele buloase (EB) reprezintă un grup de maladii ereditare caracterizate printr-o fragilitate deosebită a tegumentelor și mucoaselor, manifestând bule după cel mai mic

traumatism sau spontan. Transmiterea EB poate fi recesivă sau dominantă. Evoluția formelor recesive este mai gravă (30, 32). EB pentru prima dată a fost descrisă de *Hebra* în 1870 sub denumirea „*pemfigus ereditar*” (2, 19, 30, 32, 37, 39), iar în 1879 *Fox* și în 1882 *Goldscheider* au numit maladia „*epidermoliza buloasă*”, ulterior descrisă de *Koebner* ca „*epidermoliza buloasă ereditară*” în 1886. Separarea EB în formele simple și distrofice s-a efectuat de *Hallopeau* în 1890. În 1935 *Herlitz* identifică EB joncțională și „*EB letalis*”. Caracteristicile detaliate ale EB simple, joncționale și distrofice, inclusiv și cele electrono-optice, pentru prima dată au fost raportate de *Pearson* în 1962 (2). Cu ajutorul anticorpilor monoclonali *Goldsmith*, *Briggaman*, *Fine* et al. și *Heagerty* au furnizat defectele proteice și au determinat tipurile și subtipurile maladii (2). Defectele specifice ale proteinelor caracteristice pentru varietățile clinice ale EB în detalii au fost descrise de *Heagerty et al.* (2, 8). În 1986 în SUA *National EB Registry* cu ajutorul *National Institutes of Health* au efectuat studii complexe epidemiologice, clinice și paraclinice pe o cohortă de 3300 pacienți cu forme majore și minore ale EB (2, 11, 14). În 1991 *Bonifas et al.* au demonstrat pentru prima dată defectele moleculare caracteristice pentru EB simplă (2, 3). Ulterior s-au efectuat studii multiple privind bazele moleculare pentru alte forme de EB.

Per ansamblu, EB se înregistrează în circa 1,7 cazuri la 100 000 de nașteri (38). În general, formele recesive se observă în 1:300 000 – 1:500 000, iar cele dominante – în 1:50 000 de nașteri (39, 40). În Marea Britania EB se depistează în circa 1:50 000 de nașteri (38), în celelalte țări europene – în circa 1:30 000 de nașteri. După datele *Tildman et al.* (2003), în Norvegia EB constituie 54 cazuri, în Croația 9,6 cazuri și în Japonia 7,8 cazuri la 1 mln. de nașteri (30). Conform datelor *National Epidermolysis Bullosa Registry* din SUA, incidența EB constituie 50 la 1 mln. de nașteri, inclusiv: EB simple (EBS) – 92%, EB joncționale (EBJ) – 5 %, EB distrofice (EBD) – 1% și formele neclasificate – 2% (2, 19). Datele sumare privind prevalența și incidența formelor EB în SUA – simplă (EBS), joncțională (EBJ), distrofică dominantă (EBDD) și distrofică recesivă (EBDR) – sunt prezentate în tab.1 (25).

Tabelul 1

#### Incidența și prevalența formelor clinice ale EB în SUA, 2001

Forma clinică EB	EBS	EBJ	EBDD	EBDR
Prevalența	4,6	0,44	0,99	0,92
Incidența	10,75	0,4	2,86	2,04

EB sunt clasificate în trei grupe în funcție de modul de transmitere, severitate și asociere cu alte manifestări viscerale: epidermolizele buloase simple (epidermolitice) cu clivajul intraepidermic; epidermolizele buloase joncționale cu clivajul în *lamina lucida*; epidermolizele buloase distrofice (dermolitice) cu clivajul în dermul superficial, sub *lamina densa*, datorită lipsei de fibrilelor de ancorare (EBD), tipurile de bază au încadrate și o serie de subtipuri – tab.2 (2, 19).

Tabelul 2

#### Formele clinice de EB (J. Bologna, 2008)

EB simplă (EBS)	1.EBS Weber–Cockayne (EBS-WC) 2.EBS Koebner (EBS-K) 3.EBS Dowling-Meara (EBS-DM asociată cu distrofie musculară)	1.EBS asociată cu tulburări de pigmentare(EBS-TP) 2.Autosomal recesivă (EBS-AR) 3.EBS Ognă 4.EBS cu atrezie pilorică
EB joncționale (EBJ)	1.EB joncțională tip Herlitz (EBJ-H) 2.EB joncțională tip non-Herlitz (EBJ-nH)	1.EBJ localizată (EBJ-Lo) 2.EBJ inversă (EBJ-I)
EB dermolitice distrofice (EBD)	1.EB dominantă (EBD) – (EBDD) 2.EB recesivă distrofică Hallopeau-Siemens (EBDR - HS) 3.EB recesivă distrofică non-Hallopeau-Siemens (EBDR - nHS)	1. EBDD pretibială (EBDD - Pt) 2. EBDD pruriginoasă (EBDD-Pr) 3. EBD tranzitorie a nou născutului (EBD-TNN) 4. EBD, autosomal-dominantă/autosomal-recesivă la heterozigoți 5. EBDR inversă (EBDR-I) 6. EBDR centripetă (EBDR-Ce)

EB rezultă prin defecte genetice ale moleculelor adezive ale pielii. Mucoasa și pielea conțin numeroase straturi epiteliale menținute împreună de componente specializate, care se combină pentru a forma complexul de ancorare – tab.3 (2, 26, 33, 34), acestea prezintă defecte genetice specifice în diferite forme de EB (tab.3):

Tabelul 3

### Țintele moleculare ale EB

Citoscheletul keratinocitelor bazale	keratina 5 keratina 14
Complexul hemidesmozomi-filamente de ancorare, lamina lucida	plectina; bulos pemfigoid antigen 1 (colagenul XVII); bulos pemfigoid antigen 2; integrina, subunitatea $\alpha_6$ ; integrina, subunitatea $\beta_4$ ; tetraspanul CD151; laminina 5
Lamina densa	heparanul sulfat, proteoglicanul; laminina 5 (laminina-332); laminina 6 (laminina-311); laminina 10 (laminina-511); nidogenul; tipul IV de collagen.
Sublamina densa	tipul VII de collagen; tipul IV de collagen; elastina; fibuline; fibrile; TGF- $\beta$ -proteine; linkine; tipul III de collagen; tipul I de collagen

#### Scopul

Studierea particularităților anamnestice, clinico-evolutive, diagnostice și de tratament ale pacienților cu EB.

#### Material și metode

Studiul descriptiv se referă la 41 pacienți cu epidermolize buloase (EB) spitalizați în perioada 2000-2012 în Clinica Dermatologie USMF „Nicolae Testemițanu”, amplasată în cadrul IMSP Spitalul Dermatologie și Maladii Comunicabile.

#### Rezultate și discuții

Totalul pacienților investigați – 41, vârste între 2 luni și 52 ani, masculin/feminin –28/13; rural/urban – 25/16. Spectrul nozologic depistat s-a prezentat în felul următor: EBS Koebner – 11 (m/f – 6/5, r/u – 5/6); EBS Weber-Cockayne – 9 (m/f – 7/2; r/u – 6/3); EBS asociată cu tulburări de pigmentare (EBS-TP) – 1 (m, r); EBJ tip Herlitz (EBJ-H) – 1 (m, r); EBDD Cockayne-Touraine – 12, m/f – 6/6, r/u – 8/4); EBDD tip Passini – 3 (m – 3, rural – 3); EBDR Hallopeau-Siemens – 4 (m/f – 3/1; r/u – 3/1). Așadar, EBS s-a constatat în 51,2% cazuri, EBJ – în 2,4% și EBD – în 46,34% cazuri. Formele EB transmise dominant s-au evidențiat în 87,8%, cele recesive – în 12,19% cazuri.

#### *Epidermolizele buloase simple – caracteristica cazurilor:*

*EBS forma Koebner (EBS-K)* – a constituit 26,8% cazuri, vârsta pacienților fiind la 5 copii între 3-7 ani și la 6 adulți între 28-52 ani. Anamneza eredo-colaterală pozitivă s-a evidențiat în 2 cazuri, maladia observându-se în 4 generații. La toți pacienții debutul maladiei s-a constatat la naștere, având o evoluție cronică-recidivantă, cu agravări vara, bulele apărând pe locul minimelor traumatisme cutanate, de mărimi diverse (până la 1-3cm), cu conținutul serocitrin la 4 și hemoragic – la 7 pacienți, vindecându-se fără cicatrici. Localizarea bulelor la nivelul coatelor și genunchilor s-a observat la toți pacienți (100%), pe față, antebrățe, gambe, dosul mâinilor, plante – la 7 (63,3%), precum și pe torace, abdomen, fese – la 4 (36,4%) pacienți. La toți bolnavii cu EBS-K starea generală nu a fost agravată. La 7 pacienți s-a constatat afectarea unghială și la 2 – piodermie acută.

*EBS Weber-Cockayne (EBS-WC), palmo-plantară* – s-a constatat la 9 pacienți (m/f – 7/2; r/u – 6/3), cu vârste între 1-40 ani. Debutul maladiei s-a observat în felul următor: între 1- 2 ani – la 3, între 2-4 ani – la 2, peste 3-5 ani – la 4 pacienți. Anamneza eredo-colaterală pozitivă s-a evidențiat în 2 cazuri, fiind observată în patru generații. La toți bolnavii bulele s-au observat pe

plante și, anume, pe degete, călcâi – în 6 cazuri, partea laterală a plantei fiind asociată cu afectarea palmelor (regiunea tenară și hipotenară, degete) – în 3 cazuri. Asocierea cu hiperhidroză s-a constatat la 5, iar keratodermia palmo-plantară și onicodistrofiile – la 4 bolnavi. Din maladii concomitente au fost constatate piodermie – 2, hepatita – 1, anemie – 2, pneumonie acută – 1 caz. În general evoluția EBS-WC a fost favorabilă, acutizările fiind observate mai des în timpul cald – 5 cazuri.

*EBS cu tulburări pigmentare* – o pacientă de 16 ani, din mediu rural, debutul fiind la naștere, cu anamneza eredo-colaterală negativă. S-a evidențiat un tabloul clinic asemănător cu EBS Koebner (EBS-K), având tulburări pigmentare adiționale (macule hipo- și hiperpigmentate multiple).

***Epidermolizele buloase joncționale – caracteristică cazurilor:***

*EB joncțională – tip Herlitz (EBJ-H)* s-a observat la un băiat din mediul rural, decedat la 2 luni. Manifestările cutaneo-mucoase s-au constatat în primele ore de naștere, prezentând decolări extinse până la 70-80%, bule hemoragice, urmate de eroziuni pe membre, trunchi, perioral, perinazal, periarticular, mucoasa bucală, nazală, etc., cu tendință la reepitelizare scăzută, lipsa lamei unghiale. Decesul a fost cauzat de suprainfectare și septicemie la 2 luni de la naștere.

***Epidermolizele buloase dermolitice distrofice dominante – caracteristica cazurilor:***

Totalul bolnavilor cu *EBD Cockayne-Touraine* a constituit 12 pacienți (m/f – 6/6; r/u – 8/4), cu vârste între 2 luni și 40 ani. Maladia dată s-a constatat în trei generații în 3 cazuri, observându-se în a 3-a generație forma Passini de EBD. Debutul maladiei la naștere s-a observat în 7 și până la un an – 5 cazuri. Manifestările cutanate generalizate s-au evidențiat la 3 pacienți, cele diseminate la 9 pacienți. La toți pacienții s-a constatat apariția bulelor mari (până la 4-5 cm și mai mult) după traumatisme minore sau spontan, având un conținut sero-hemoragic și plafonul mai rezistent comparativ cu alte formele clinice. Epitelizarea eroziunilor s-a constatat în parcursul a 1-2 săptămâni în 7 cazuri și într-o săptămână – în 5 cazuri. La toți pacienți s-au observat cicatrici, cele cheloide fiind semnalate în 3 cazuri. În 10 cazuri pielea la coate și genunchi avea un aspect atrofic ca „foița de țigară”. În 7 cazuri în zonele atrofo-cicatriciale s-au evidențiat millium, chisturi epidermice, papule în placarde. Afectarea mucoasei bucale s-a constatat la 7, ihtioză – la 2, hiperkeratoză palmo-plantară – la 6, onicodistrofii (îngroșarea unghiilor) – la toți pacienții, alopecie – la 3, distrofii dentare – la 8 pacienți. Asocierile morbide constatate: cu piodermie – în 3 cazuri, candidoză – în 2, pielonefrită cronică – în 1, anemie – în 3, bronhopneumonie acută – în 2, pancreatita cronică – în 2 cazuri. În 4 cazuri s-a constatat întârzieri în dezvoltarea mentală și fizică. Fragilitatea cutanată s-a atenuat cu vârstă spre adolescență. Prognosticul vital a fost favorabil în timp pentru toți pacienții.

*EB tip Passini* a fost depistată la 3 pacienți de sex masculin care provin din mediul rural, cu vârste 2, 6 și 18 ani, având debutul la naștere la 1 pacient și după un an – la ceilalți 2. Maladia se constată într-o familie unde copiii prezintă a 3-a generație, rudele apropiate (bunica, tata, sora tatei) având EBD Cockayne-Touraine. La toți pacienții s-a evidențiat o erupție buloasă similară formei precedente, asociată cu leziuni papuloase perifoliculare, de culoare alb-sidefie, ușor proeminente, netede, bine delimitate, elastice sau dure, cu tendința la confluare, formând placarde, cu contur geografic, cu localizări diverse (trunchi, antebrățe, membre inferioare). Agravarea maladiei s-a constatat la 1 pacient la vârsta 13 ani.

***Epidermolizele buloase dermolitice distrofice recesive – caracteristica cazurilor:***

*EBDR Hallopeau-Siemens*. Totalul bolnavilor – 4 (m/f – 3/1; r/u – 3/1), cu vârste între 3 – 36 ani. Anamneza eredo-colaterală – negativă. Prezența bulelor s-a observat la naștere la toți pacienții, având dimensiuni mari, cu conținut sero-hemoragic, cu tendință spre generalizare, afectare obligatorie a extremităților. Semnul Nikolski a fost pozitiv la toți pacienți. S-au observat formațiuni multiple, alb-sidefii, ușor proeminente, cu consistență elastică, de tip milium. Vindecarea eroziunilor se dovedește lentă, cu cicatrici și pigmentări multiple. S-a evidențiat lipsa lamei unghiale și afectarea mucoasei bucale și organelor genitale externe la toți pacienții, formând cicatrici și stenoză parțială ale orificiilor. De asemenea, s-au observat anomalii dentare

– 4, hiperhidroza palmo-plantară – 3, piodermie acută – 3, hepatita – 2, malnutriție – 2, anemie – 3 cazuri. Dezvoltarea intelectuală întârziată s-a constatat la 3 pacienți. Evoluția maladiei s-a apreciat ca gravă. La toți pacienții s-au evidențiat liza spontană a falangelor la mâini și picioare, acestea devenind amputate și nefuncționale (contracturi, mutilații, acrosclerodactilie), asociate cu stenoza parțială ale orificiilor.

Nici o familie cu risc de EB nu a primit consultul genetic necesar. Investigațiile prenatale nu au pus în evidență eventualitatea instalării EB.

### **Concluzii**

Profilul pacienților cu epidermolize buloase constată predominarea sexului masculin, proveniența din mediul rural, precum și prevalarea formelor dominante de EB. Manifestările buloase de epidermoliză au fost completate în o treime din cazuri cu afectare unghială, iar hiperhidroza, keratoderma palmo-plantară, alopecia și leziunile ichtioziforme au fost semnalate sporadic. La circa o jumătate din pacienți au fost constatate o serie de maladii concomitente (anemii, pneumonii, hepatite, pancreatite, pielonefrite). Comune au fost anomaliile dentare și afectarea mucoaselor, raportate la o treime din pacienți, fiecare al zecelea pacient având și retard mental. La circa 20% bolnavi cu epidermolize buloase au fost observate complicații cu agenți microbieni, acrosclerodactilie, contracturi, mutilații, stenoze esofagiene, precum și un caz de deces. Constituentele esențiale în conduita acestor pacienți sunt: diagnosticul prenatal oportun; îngrijirea continuă, adecvată, cât mai precoce a pacienților cu aplicarea pansamentelor non-aderente; conlucrarea cu organizațiile de suport ale pacienților cu EB de tip „DEBRA-Moldova”.

### **Bibliografie**

1. Bauer EA, Cooper TW, Tucker DR, Esterly NB: Phenytoin therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clinical trial and proposed mechanism of action on collagenase. *N Engl J Med* 1980; 303:776-781.
2. Bologna MD J.L., Jorizzo MD Joseph L., Schaffer MD Julie V. *Dermatology*, Third Edition, 2008.
3. Bonifas JM, Rothman AL, Epstein E. Linkage of epidermolysis bullosa simplex to probes in the region of keratin gene clusters on chromosomes 12q and 17q. *J Invest Dermatol* 1991; 39:503A.
4. Caldwell-Brown D, Stern RS, Lin AN, Carter DM: Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 1992; 327: 163-167.
5. Christiano AM, Fine JD, Uitto J: Genetic basis of dominantly inherited transient bullous dermolysis of the newborn: a splice site mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol* 1997; 109:811-814.
6. Gedde-Dahl Jr T: *Epidermolysis Bullasa. A Clinical, Genetic and Epidemiologic Study*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1971:1-180.
7. Guidedelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. 2012.
8. Heagerty AHM, Kennedy AR, Leigh IM, et al: Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH 7:2 monoclonal antibody: use in diagnosis. *Br J Dermatol* 1986; 115:125-131.
9. Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA: Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds *Arch Oermatol* 2000; 136: 1225-1230.
10. Fassihi H., Eady R. A., Mellerio J. E. Et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. *Br J Dermatol*. 2006; 154 (1); 106 – 13.
11. Fenjves ES: Gene therapy: principles and potential application in inherited epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:407-419.
12. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. Revised classification system for inherited

epidermolysis bullosa; Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *Am Acad Dermatol* 2000; 42; 1051 – 66.

13. Fine J.D. et al. KF-1 monoclonal antibody defines a specific basement membrane antigenic defect in dystrophic epidermolysis bullosa by LH 7&2 monoclonal antibody: use in diagnosis. *Br. J. Dermatol* 1986; 115:121-131.

14. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al: Cutaneous and skin-associated musculoskeletal manifestations of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa Registry experience. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999: 114-146.

15. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al: Extracutaneous features of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa Registry experience In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:147-174.

16. Fine JD, Johnson LB, Currence D, et al: Intracytoplasmic retention of type VII collagen and dominant dystrophic epidermolysis bullosa: reversal of defect following cessation of or marked improvement in disease activity. *J Invest Dermatol* 1993; 101:232-236.

17. Fine JD, Smith L T: Non-molecular diagnostic testing of inherited epidermolysis bullosa: current techniques, major findings, and relative sensitivity and specificity. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:48-78.

18. Fine JD, Johnson L: Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124:1402-1406.

19. Fine JD: The classification of inherited epidermolysis bullosa current approach, pitfalls, unanswered questions, and future directions. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:20-47.

20. Fuchs E, Coulombe P, Cheng J, et al: Genetic bases of epidermolysis bullosa simplex and epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 1994; 103(suppl.):25S-30S.

21. Fuchs EV: The molecular biology of epidermolysis bullosa simplex. In Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:280-299.

22. Kopp J, Horch RE, Stachel K-D, et al: Hematopoietic stem cell transplantation and subsequent 80% skin exchange by grafts from the same donor in a patient with Herlitz disease. *Transplantation* 2005; 79:255-256.

23. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al: Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nature Med* 2006; 12:1397-1402.

24. Ortiz-Urda S, Thyagarajan B, Keene DR, et al: PhiC31 integrase-mediated nonviral genetic correction of junctional epidermolysis bullosa. *Human Gene Ther* 2003; 14:923-928.

25. Pfindner E, Uitto J, Fine J-D: Epidermolysis bullosa carrier frequencies in the US population. *J Invest Dermatol* 2001; 116:483-484.

26. Pulkkinen L, Uitto J, Christiano AM: The molecular basis of the junctional forms of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:300-325.

27. Retief CR, Malkinson FD, Pearson RW: Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated with tetracycline. *Arch Dermatol* 1999; 135:997-998.

28. Tkach JR: Treatment of recurrent bullous eruption of the hand and feet (Weber-Cockayne disease) with topical aluminum chloride [Letter]. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 1095-1096.
29. Tidman M., Garzon M., Sawamura O., Nakano H., Matsuzaki V. Overview of epidermolysis bullosa. J Dermatol 2010; 37 (3); 214 - 9.
30. Vesiculobullous I. L. A. Schachner & R. C. Hansen (Eds.), Pediatric dermatology (3rd ed.), 2003; 683 – 692.
31. McGrath J. A., Mellerio J. E. Epidermolysis bullosa. Br J Hosp Med 2006; 67 (4); 188 – 91.
32. Uitto J, Christiano AM: Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. Arch Dermatol Res 1994; 287: 16-22.
33. Uitto J, Pulkkinen L, Christiano AM: The molecular basis of the dystrophic forms of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, ed. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry, Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:326-350.
34. Wright JT, Fine JD, Johnson LB: Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. Pediatr Dent 1993; 15:242-248.
35. Wright JT, Fine JD, Johnson L: Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. Pediatr Dent 1994; 16:427-432.
36. Альбанова В. И. Буллезный эпидермолиз. В кн.: Куклин В. Т., Суворова К. Н. Моногенные дерматозы. Йошкар-Ола, 1993, 104 - 26.
37. Коталевская Ю.Ю., Кропачева В.В., Марычева Н.М. Буллезный эпидермолиз – состояние проблемы в России Коталевская Ю.Ю., Москва, 2012. Материалы с I Евразийской Конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам.
38. Мордовцев В. Н., Суворова К. Н. Наследственные заболевания кожи. Алматы, 1995; 554 с.
39. Суворова К. Н., Антоньев А. А., Гребенников В. А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону, 1990; 336 с.

## DERMATITA ATOPICĂ INFANTILĂ: ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE

Nadejda Dolma, Mircea Bețiu

Catedra Dermatovenerologie USMF “Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Atopic dermatitis in infants: clinical and course aspects*

Authors present personal observations on atopic dermatitis after specifying recent data about epidemiology, aetiology, pathogenesis and clinical aspects of the disease and describe 58 cases of atopic dermatitis in children. It is established a high frequency of recent clinical manifestations in children with hereditary predisposition, early onset of disease, a severe-to-moderate course without remission. High incidence of ante- and intranatal hypoxia, irrational feeding, immunodeficiency provoke disorders of adaptive physiological mechanisms and facilitate an early onset of disease, disseminated clinical manifestations, torpid course with frequent recurrences.

### Rezumat

Autorii, după ce trec în revistă datele din literatură privind epidemiologie, patogenie și aspecte clinice a dermatitei atopice, prezintă observații personale în această problemă asupra 58 cazuri de dermatita atopică infantilă. Se constată o frecvență înaltă a manifestărilor clinice recente la copii cu predispoziție ereditară, un debut timpuriu, o evoluție gravă/moderată și continuă fără ameliorări. Incidență înaltă a factorilor de hipoxie ante- și intranatală, alimentația