

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ DENTARĂ**

*MANIFESTĂRILE GINGIVALE DIN AFECȚIUNILE
SISTEMICE*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ȚOVARU RADU ȘERBAN

Student-doctorand:

**TOFAN ELENA
CRISTINA**

2020

CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
I. PARTE GENERALĂ.....	14
1. INFECȚIILE HERPETICE.....	14
1.1 Introducere.....	14
1.2 Generalități despre Virusul Herpes Simplex.....	15
1.3 Date epidemiologice ale infecției cu Virusul Herpes Simplex.....	17
1.4 Căi de transmitere ale infecției cu Virusul Herpes Simplex.....	18
1.5 Evoluția naturală a infecției cu Virusul Herpes Simplex.....	19
1.6 Modalități de prevenire a transmiterii Virusul Herpes Simplex.....	20
1.7 Aspecte clinice ale infecției cu Virusul Herpes Simplex.....	22
1.7.1 Infecții herpetice primare.....	22
1.7.2 Infecții herpetice secundare/recurente.....	24
1.8 Criterii de diagnostic pozitiv și diferențial.....	26
1.8.1 Diagnostic pozitiv.....	26
1.8.2 Diagnostic diferențial.....	27
1.9 Tratament.....	28
2 LICHEN PLAN BUCAL.....	30
2.1 Noțiuni introductive.....	30
2.2 Date epidemiologice.....	31
2.3 Etiologie și etiopatogenie.....	31
2.3.1 Mecanisme de fiziopatogenitate.....	32
2.3.2 Factori predispozanți.....	33
2.3.3 Asocierea cu afecțiuni sistemice.....	34
2.3.4 Reacții lichenoide.....	35
2.4 Formele clinice ale leziunilor extraorale și intraorale ale Lichenului Plan.....	36
2.4.1 Forme clinice extraorale.....	36
2.4.2 Forme clinice intraorale.....	37
2.5 Semne, simptome și tipar evolutiv.....	38
2.6 Aspect histopatologic.....	40
2.7 Criterii și tehnici de diagnostic pozitiv și diferențial.....	42

2.8	Tratamentul pacienților diagnosticați cu Lichen Plan Bucal	45
2.9	Potențialul de malignizare al Lichenului Plan Bucal	48
3	DERMATOZE BULOASE AUTOIMUNE	50
3.1	Introducere	50
3.2	Particularități structurale și ultrastructurale ale mucoasei orale	51
3.3	Date epidemiologice.....	55
3.4	Etiologie și etiopatogenie.....	56
3.5	Semne, simptome, aspecte clinice și tipar evolutiv	59
3.6	Diagnostic pozitiv și diferențial	61
3.7	Tratament	67
II.	CONTRIBUȚII PERSONALE	70
4	IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	70
4.1	Ipoteza de lucru	70
4.2	Scopul studiului și obiectivele generale	71
5	METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	72
6	STUDIUL PRIVIND CARACTERISTICILE CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU INFECȚII ORALE CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX 74	
6.1	Introducere	74
6.2	Material și metodă.....	75
6.3	Rezultatele studiului.....	77
6.3.1	Analiza subgrupului primoinfecție herpetică (PH)	77
6.3.2	Analiza subgrupului infecție herpetică secundară (SH).....	93
6.4	Interpretarea datelor și discuții	103
6.4.1	Interpretarea datelor obținute din analizarea subgrupului PH	103
6.4.2	Interpretarea datelor obținute din analizarea subgrupului SH	108
6.4.3	Analizarea lotului de PH cu manifestări gingivale in raport cu lotul SH cu manifestări gingivale.....	113
6.5	Concluzii.....	116
	CAZURI CLINICE:	117
7	STUDIUL PRIVIND CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU LICHEN PLAN BUCAL CU MANIFESTĂRI GINGIVALE	124
7.1	Introducere	124
7.2	Material și metodă.....	125

7.3	Rezultatele studiului.....	128
7.3.1	Analiza cazurilor cu manifestări gingivale.....	128
7.3.2	Analiza caracteristicilor demografice și clinice ale pacienților diagnosticați cu LPB, cu leziuni exclusiv gingivale.....	139
7.4	Interpretarea datelor și discuții	150
7.5	Concluzii.....	157
	CAZURI CLINICE:.....	158
8	STUDIU PRIVIND CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU DERMATOZE BULOASE AUTOIMUNE	167
8.1	Introducere	167
8.2	Material și metodă.....	168
8.3	Rezultatele studiului.....	170
8.3.1	Analiza caracteristicilor clinice ale cazurilor diagnosticate cu pemfigus vulgaris.....	170
8.3.2	Analiza caracteristicilor clinice ale cazurilor diagnosticate cu pemfigoid	177
8.4	Interpretarea datelor și discuții	182
8.4.1	Interpretarea datelor obținute din analizarea lotului de pemfigus vulgaris	183
8.4.2	Interpretarea datelor obținute din analizarea lotului de pemfigoid	188
8.4.3	Interpretarea comparativă a manifestărilor gingivale din cele două loturi de studiu 199	
8.5	Concluzii.....	203
	CAZURI CLINICE	204
9	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	216
9.1	Concluzii și contribuții personale	216
9.2	Avantajele și dezavantajele tehnico-economice ale prezentei cercetări.....	220
9.3	Problemele rămase nerezolvate și direcții ulterioare de cercetare	220
	BIBLIOGRAFIE	221
	ANEXE.....	242

INTRODUCERE

Numeroase afecțiuni sistemice pot induce modificări clinice specifice la nivelul cavității orale. De altfel, încă din antichitate cavitatea orală era considerată ”oglinda” întregului organism.

Principalul considerent pentru care am ales abordarea acestei teme în teza mea de doctorat este faptul că eu consider că (*motivația alegerii temei*) medicina dentară nu trebuie să se limiteze numai la cavitatea bucală. Medicii stomatologi trebuie frecvent să abordeze pacienții în contextul complex al patologiei generale pe care aceștia o asociază. De multe ori aceștia sunt puși în situația de a diagnostica precoce afecțiuni sistemice grave care au ca manifestare, uneori unică, apariția modificărilor gingivale.

Introducerea în curricula de pregătire postuniversitară a specializării în Parodontologie aduce la momentul actual o creștere substanțială a numărului de medici care se preocupă exclusiv de sănătatea gingivală și parodontală. Apare astfel necesitatea unor studii de nișă care să analizeze particularitățile manifestărilor gingivale apărute în cadrul afecțiunilor sistemice. Cu toate acestea în literatura de specialitate internațională există puține studii care să abordeze tema prezentată, iar pe plan local nu am putut identifica niciunul. Din aceste considerente prezenta cercetare este de *actualitate*. Scopul studiilor prezentate este de a familiariza medicii stomatologi, generaliști sau specialiști cu aspectul clinic al modificărilor gingivale din dermatozele autoimune și din infecțiile orale cu Herpes Simplex. Mai mult, analiza asocierii topografice a leziunilor și distribuția acestora la nivelul cavității orale nu a fost anterior analizată, conferind un *caracter de unicitate și autenticitate* prezentei cercetări.

Deoarece cazurile incluse în studiu au fost diagnosticate cu infecții virale și afecțiuni dermatologice, prezenta cercetare este de folos și medicilor de familie, medicilor specialiști în Dermatologie sau Oto-Rino-Laringologie. În cazul acestor specialități examinarea orală este frecvent omisă din cauza necunoașterii aspectelor clinice orale sau neconcludentă din cauza condițiilor precare de vizibilitate și iluminare a câmpului operator. Din acest motiv pot afirma că prezenta cercetare are un pronunțat *caracter multidisciplinar*. Mai mult, în cazul dermatozelor autoimune, care sunt afecțiuni cronice, cu evoluție ciclică și la care de cele mai multe ori rezultatele terapeutice sunt inconstante în timp, conduita în ceea ce privește tratamentul presupune în mod obligatoriu formarea unei *echipe interdisciplinare* (cel mai adesea formată din medicul stomatolog și cel dermatolog) care să conlucreze pentru a trata și dispensariza aceste cazuri.

Polimorfismul lezional caracteristic pentru majoritatea afecțiunilor mucoasei orale, combinat, în unele situații, cu necunoașterea acestor leziuni, cu precădere gingivale, poate să explice de ce, în multe cazuri, diagnosticul de certitudine este stabilit tardiv. Mai mult, afecțiunile analizate în această cercetare sunt afecțiuni cronice, cu evoluție îndelungată, care frecvent își modifică aspectul clinic. Din aceste motive prezenta cercetare își dovedește utilitatea, reprezentând o actualizare a particularităților clinice și a criteriilor de diagnostic pozitiv și diferențial pentru manifestările gingivale ale afecțiunilor orale.

I. SINTEZA PĂRȚII GENERALE

1. INFECȚIILE HERPETICE

Patologia virală reprezintă aproximativ 90% din totalul patologiilor umane(1). Infecția cu virusul Herpes Simplex tip 1 este o infecție ubicuitară, întâlnită în populație sub două forme clinice: primoinfecție herpetică (descrisă în literatură ca afectând cel mai frecvent copii cu vârste cuprinse între 3-5 ani) (2)și infecție herpetică secundară. Infecția cu acest virus este considerată cea mai frecventă viroza umană, iar la nivelul cavității orale reprezintă cea mai frecventă infecție acută(3).

Date epidemiologice:

În România cel mai recent studiu este din 2010 și conform acestuia seroprevalența pentru HSV tip 1 este 87,2% cu valori similare pentru femei (88%) și bărbați (85,2%)(4). În România se atinge un maxim al numărului de persoane seropozitive HSV tip 2 în jurul vârstei de 40-44 ani, 38,3% femei și 27,1% bărbați(5). Se remarcă o creștere până la aceste valori pe parcursul înaintării în vârstă, în același lot femeile de 15-19 ani erau purtătoare de HSV tip 2 în proporție de 11%, iar bărbații de 20-24 ani în 4% din cazuri(5).

Căi de transmitere ale infecției cu Virusul Herpes Simplex

Se descriu 2 căi de transmitere: contact **direct**, care poate fi: *direct cutaneo-mucos* cu o leziune herpetică; *direct cu secrețiile* unui bolnav sau ale unui purtător clinic sănătos; și **indirect** prin *obiecte contaminate*- cel mai des obiecte de igienă personală.

O particularitate a pacienților HSV tip 1 pozitivi este că ei sunt purtători sănătoși, iar reactivările sunt de multe ori asimptomatice. Deși clinic sănătoși ei sunt infecțioși și pot transmite virusul atât prin metode directe cât și indirecte. Această caracteristică împreună cu

faptul că ei nu au cunoștință de acest de fapt se traduce printr-un risc crescut de transmitere a infecției.

În ceea ce privește evoluția în cazul *primoinfecțiilor* simptomatice erupția este veziculo-ulcerativă și localizarea depinde de poarta de intrare a virusului în organism. Primele zile sunt însoțite de febră (între 38 și 39 grade Celsius), astenie și adenopatie. Scăderea febrei marchează momentul apariției leziunilor veziculare, care în decurs de câteva ore se sparg lăsând în urmă ulcerații acoperite de un depozit gri-cenușiu, sângerânde și dureroase. Vindecare apare spontan în decurs de 7-14 zile, adenopatia putând să persiste perioade mai lungi de timp(2). În cazuri rare astenia poate să se prelungească cu câteva săptămâni post-eruptiv.

Herpesul secundar reactivării este localizat la nivelul joncțiunii cutaneo-mucoase, frecvent labial, genital dar și nazal. Erupția veziculară este precedată de apariția unor semne prodromale locale (prurit, usturime, înțepături). Veziculele se sparg, lăsând în urmă leziuni ulcerative sângerânde acoperite de cruste, care se rup frecvent în timpul actelor funcționale (masticăție, vorbire). Vindecarea survine în 7 -10 zile cu restitutio ad integrum.

Ca **modalități de prevenire a transmiterii HSV** tip 1 și tip 2 tehnicile de prevenție prin educarea populației sunt cele mai eficiente, însă beneficiul adus e limitat datorită particularităților acestei infecții.

Din punct de vedere clinic infecția cu virus Herpes Simplex îmbracă două forme:

1. **Primoinfecție herpetică**- atunci când organismul se întâlnește prima dată cu virusul;
2. **Infecție herpetică secundară/recrudescență**- când apare o reactivare a virusului cantonat la nivel ganglionar;

Diagnosticul pozitiv al primoinfecției se pune pe baza anamnezei, pacientul relatează în istoric unul sau mai multe din semnele prodromale (febră, astenie, greață, cefalee), și a examenului clinic care obiectivează leziuni veziculare de dimensiuni mici, ulcerații puțin adânci, simetrice, cu contur circular sau neregulat și eritem gingival intens(6). În cazul *erupțiilor recrudescențe orale* pacientul relatează apariția unor senzații dureroase locale care au precedat apariția unor vezicule mici, grupate, care s-au spart, lăsând în urmă ulcerații care în evoluție au confluat.

Diagnosticul paraclinic se poate realiza prin 4 metode: culturi virale, examen de citologie exfoliativă, identificare virală PCR și teste de serologie.

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte afecțiuni care generează leziuni veziculare sau ulcerative orale, care pot sau nu să aibă etiologie infecțioasă(Tabel I.1).

Tabel I.1 Dignostic diferențial- leziuni herpetice

	Primoinfecție herpetică	Herpes secundar
Cauze infecțioase	Varicelă Herpangina Boala mână-picior-gură Ulcerații orale din HIV	Leziuni cauzate de CMV Herpes zoster
Cauze non-infecțioase	Eritem polimorf Stomatită alergică Stomatită aftoasă Stomatite herpetiforme	Boala Bechet Sifilis Leziuni traumatice Tumori maligne ulcerative

Tratamentul:

Conform ghidurilor medicale terapia sistemică cu aciclovir se recomandă a se face per os în cazurile de primoinfecție (gingivostomatită severă, infecții cutanate la copii cu dermatită atopică, herpes ocular, herpes genital) dar și în cazul recutizărilor frecvente și intravenos în cazurile de herpes neonatal, pacienți imunocompromiși și în cazurile cu complicații neurologice(7).

2. LICHEN PLAN

Lichenul plan bucal este o dermatoză cutaneo-mucoasă de natură autoimună care afectează țesuturile cu structură malpighiană(8-10).

Etiologia lichenului plan bucal este insuficient elucidată, iar mecanismele de declanșare a bolii fac și astăzi obiectul multor studii și cercetări. *Mecanismul fiziopatogenic* al lichenului plan are la bază componente ale sistemului imun celular. Există o serie de *afecțiuni sistemice* care au fost diagnosticate concomitent cu lichenul plan dând naștere suspiciunii unei asocieri, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili cu certitudine relația dintre acestea.

Reacțiile lichenoide sunt entități clinice cu manifestări orale indistinctibile de lichenul plan oral idiopatic. Acestea pot fi generate de factori locali, având ca etiologie reacții alergice

la diferite tipuri de materiale utilizate în stomatologie(amalgam, compozit, acrilat, cobalt, nichel)(11, 12) sau factori sistemici, etiologia fiind medicamentoasă.

Lichenul plan este o afecțiune cutaneo-mucoasă de natură autoimună. Leziunile caracteristice pot fi observate atât la nivelul mucoaselor (orală, genitală, anală, esofagiană) cât și la nivelul tegumentelor și anexelor ei(10, 13, 14).

Din punct de vedere clinic, **intraoral** se descriu șase forme de lichen plan bucal care pot să apară de sine stătătoare sau asociate. Trei sunt keratozice și considerate asimptomatice: forma papulară, forma de placard și forma reticulară; iar trei sunt simptomatice: forma atrofica, forma eroziv-ulcerativă și forma buloasă.

Leziunile de lichen plan oral pot să intereseze orice zonă a cavității orale. În mod patognomonic leziunile interesează mucoasa jugală în treimea posterioară și sunt distribuite simetric și bilateral(15). Aproximativ două treimi din pacienții diagnosticați cu lichen plan oral prezintă la un moment dat o formă de disconfort oral(16). **Semnele și simptomele** pot avea variații ample, în principal depinzând de forma clinică.

Pentru a facilita stabilirea unui diagnostic corect Organizația Mondială a Sănătății a elaborat în 1978 un **ghid de diagnostic** al acestei afecțiuni. Fiindcă nu a existat un consens asupra criteriilor clinice și paraclinice de diagnostic, în 2003 ghidul a fost reevaluat și modificat(17) (vezi Tabel II.1).

Tabel II.1 Criterii clinice și histologice pentru diagnosticarea OLP și OLR

Criterii clinice
Prezența bilaterală și simetrică a leziunilor;
Prezența unor striuri ușor reliefate, de culoare alb-gri dispuse sub formă de rețea (keratoză reticulară);
Leziunile erozive, atrofice, buloase, și placardele keratozice sunt acceptate ca și subtipuri doar când coexistă cu leziuni reticulare;
În toate cazurile în care modificările seamănă cu leziunile de lichen plan oral dar nu respectă întru totul cele descrise anterior, se va utiliza pentru diagnostic termenul de ”compatibil din punct de vedere clinic”.
Criterii histopatologice
Prezența unui infiltrat inflamator dipus în banda, bine delimitat, format în principal din limfocite, în porțiunea superficială a corionului;

Semne de vacuolizare a celulelor din stratul bazal;
Absența displaziei epiteliale;
Când modificările histopatologice nu sunt atât de evidente se va folosi termenul de ”compatibil din punct de vedere histologic”.
Diagnostic final pentru OLP și OLR:
În vederea stabilirii unui diagnostic final trebuie luate în calcul toate criteriile clinice și histopatologice;
Pentru OLP:
Toate criteriile clinice și histopatologice trebuie respectate;
Pentru OLR:
Termenul de reacție lichenoidă trebuie utilizat în următoarele condiții:
1. Aspectul clinic tipic pentru OLP dar histologic ”compatibil cu OLP”;
2. Aspectul histopatologic tipic pentru OLP dar criteriile clinice sunt ”compatibile cu OLP”;
3. Atât clinic cât și histopatologic ”compatibil cu diagnosticul de OLP”.

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine el mai frecvent se recomandă examinarea histopatologică, însă de o valoare incontestabilă sunt și studiile de imunofluorescență directă și indirectă.

Diagnosticul diferențial al lichenului plan oral depinde de forma clinică. Astfel formele keratozice cu leziuni de tip placard, mai ales în cazurile cu distribuție unilaterală, trebuie diferențiate de leucoplazii, cu care se aseamănă din punct de vedere clinic. Lichenul plan bulos trebuie diferențiat de alte tipuri de dermatoze buloase autoimune(18) iar formele keratozice necesită realizarea unui examen histopatologic pentru diferențierea de leziuni displazice sau malignități(19). Formele erozive și ulcerative ale LPB trebuie diferențiate de dermatozele buloase, lupusul cronic discoid, candidoza cronică eritematoasă, eritemul polimorf, aftele cronice recidivante și de erupțiile ulcerative acute de diverse etiologii care pot îmbrăca forme clinice similare(18, 20).

Agenții terapeutici utilizați în mod curent în terapia lichenului fac parte din trei clase distincte, după cum urmează: **Corticosteroizi; Retinoizi; Imunosupresoare.**

Corticoterapia locală reprezintă tratamentul de elecție în cazul lichenului plan oral în special datorită efectelor adverse limitate.

Riscul de transformare malignă al leziunilor din lichenul plan bucal face obiectul a numeroase studii și a unor ample dezbateri. Cu toate acestea încă nu s-a ajuns la un consens în această privință. Organizația mondială a sănătății a hotărât ca, până la stabilirea unor noi criterii de diagnostic pozitiv și diferențial, atât leziunile de lichen plan cât și cele lichenoide să fie considerate leziuni cu **risc de malignizare**(21).

3. DERMATOZE BULOASE AUTOIMUNE

Dermatozele buloase autoimune sunt un grup de afecțiuni sistemice, care generează apariția unor autoanticorpi împotriva unor antigene care se găsesc pe suprafața keratinocitelor(22, 23). Ele pot fi împărțite în două categorii: intraepiteliale(grupul pemfigus), și subepiteliale(grupul pemfigoid).

Date epidemiologice

În România în 2010 s-a publicat primul studiu de incidență și prevalență a dermatozelor buloase autoimune. Rezultatele au arătat o incidență de 4 cazuri noi la 1000000 de locuitori pe an, cu o prevalență de 0,0024% pentru grupul pemfigus și o incidență de 2,5 la 1000000 de locuitori pe an, cu o prevalență de 0,00146% pentru grupul de pemfigoid bulos. Raportat la numărul de cazuri incluse în studiu 58,6% au fost diagnosticați cu pemfigus, 34,5% din cazuri cu pemfigoid bulos, și 6,9% din cazuri cu alte tipuri de dermatoze buloase autoimune sub-epiteliale(24).

În ceea ce privește **etiologia**: Pemfigusul vulgar este caracterizat de acțiunea autoanticorpilor la nivelul moleculelor de suprafață ale keratinocitelor bazale, și alterarea legăturilor intercelulare cu separarea consecutivă a keratinocitelor și formarea de bule intraepiteliale. Acest proces este cunoscut sub numele de acantoliză(25). Etiologia pemfigoidului benign al mucoaselor (PB) este încă incomplet elucidată. În majoritatea cazurilor factorul care inițiază răspunsul autoimun nu este cunoscut, însă uneori poate fi incriminată o substanță medicamentoasă de tipul furosemid(26).

Manifestările clinice orale în cazul pemfigusului vulgar și al pemfigoidului sunt asemănătoare. Mucoasa orală reprezintă primul situs afectat în 50% până la 80% din cazurile de pemfigus vulgar, și în peste 90% din cazurile de pemfigoid(27). Leziunile primare sunt veziculele, când diametrul este mai mic de 5mm, sau bulele, când diametrul este mai mare de 5mm.

Simptomatologia este marcată, pacienții acuzând durere intensă, halenă fetidă, sângerări spontane, disfagie, descuamarea mucoaselor și pierdere în greutate. De multe ori actele funcționale se realizează cu dificultate.

Tiparul evolutiv este cronic, remiterea completă a leziunilor se face lent, iar în cazul pemfigoidului, uneori, cu cicatrici retractile.

Pentru stabilirea **diagnosticului de certitudine** este necesară biopsia leziunilor și efectuarea analizelor histologice și a testelor de imunofluorescență.

În cazul pemfigoidului la examenul histopatologic se vor observa bule subepiteliale care conțin plasmă, fibrină și sunt însoțite de infiltrat inflamator format din eozinofile, limfocite și mai rar neutrofile(28). Se remarcă desprinderea totală a epitelului de pe membrana bazală, cu absența aspectului de ”pietre de mormânt”. Testele de imunofluorescență directă relevă prezența complexelor IgG, C₃ și uneori IgA de-a lungul membranei bazale(29).

Examenul histopatologic în cazul pemfigusului vulgar relevă prezența unei vezicule care conține celule inflamatorii și celule Tzank(keratinocite rotunde, plutitoare, separate de celelalte celule)(30). Baza leziunii buloase prezintă din loc în loc keratinocite normale, încă atașate de membrana bazală, care conferă aspectul caracteristic de ”pietre de mormânt” . Imunofluorescența directă arată depozitele de IgA și C₃ dispuse intercelular cu aspect caracteristic de ”plasă de pescuit”(31).

Diagnosticul diferențial se va face între următoarele entități după Rashid et al(32):

- Afecțiuni buloase autoimune; Pemfigus paraneoplazic; Pemfigus vulgaris; Pemfigoidul muco-membranos; Pemfigoidul bulos; Boală de IgA linear; Epidermolysis bullosa acquisita; Pemfigoid anti-p200.
- Afecțiuni induse medicamentos: Mucozita generată de methotrexat; Gingivostomatită indusă de ”checkpoint inhibitors”; Sindromul Steven-Johnson.
- Afecțiuni sistemice: Lichen plan oral; Lupus eritematos sistemic; Boală grefă contra primitor; Epidermoliza buloasă; Boală Behcet.
- Alte afecțiuni: afecțiuni generate de diferiți agenți infecțioși; stomatita aftoasă recurentă; angină buloasă hemoragică; stomatită cronică ulcerativă; dermatită de contact; malignități; traumă.

În ceea ce privește **tratamentul**, cel *local este de primă intenție*. Corticosteroizii sunt agenții cel mai frecvent utilizați, iar în cazurile corticorezistente s-au obținut rezultate satisfăcătoare după aplicarea topică de ciclosporine și tacrolimus(33). **Corticoterapia sistemică** reprezintă tratamentul de primă intenție în cazul dermatozelor buloase autoimune cu leziuni orale extinse și/sau cutanate(34, 35).

II. SINTEZA CONTRIBUȚIILOR PERSONALE

4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

În prezenta cercetarea **ipoteza de lucru** a fost aceea că manifestările gingivale din anumite afecțiuni sistemice sunt printre primele semne care apar intraoral, și cunoșterea lor poate facilita diagnosticarea precoce a afecțiunii sistemice.

Scopul studiilor ce urmează a fi descrise este de a analiza caracteristicile clinice pacienților cu manifestări gingivale din infecțiile cu HSV tip I și din dermatozele autoimune pentru a înlesni diagnosticul corect al acestor leziuni, și implicit pentru a facilita stabilirea precoce a diagnosticului afecțiunii generale. Pentru îndeplinirea acestui scop s-au urmărit o serie de **obiective generale**, prezentate succint în cele ce urmează:

1. Calcularea frecvenței de apariție a manifestărilor gingivale în fiecare lot studiat.
2. Cunoașterea aspectelor generale și a mecanismelor de producere care stau la baza modificărilor intraorale specifice fiecărei afecțiuni sistemice.
3. Identificare particularităților leziunilor gingivale.
4. Identificare particularităților clinice ale cazurilor cu manifestări gingivale
5. Corelarea leziunilor gingivale cu alte elemente clinice.

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Prezenta cercetare este compusă din *trei studii retrospective, analitic descriptive* (cross-sectional, observaționale). Pentru realizarea loturilor de studiu au fost analizate datele din foile de observație ale pacienților diagnosticați și dispensarizați în serviciul clinic de Patologie Orală a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" între anii 1996-2019.

Primul studiu a avut în vedere analizarea cazurilor diagnosticate cu *infecții orale cu HSV*. Pacienții au fost repartizați în două loturi analizate în mod independent dar și comparativ. Primul lot a fost format din cazurile diagnosticate cu Primoinfecție Herpetică

(87 de cazuri) și al doilea lot a inclus cazurile diagnosticate cu Infecție Herpetică Secundară (77 de cazuri).

Al doilea studiu a avut în vedere analizarea cazurilor diagnosticate cu *Lichen Plan Bucal* (1697 de cazuri). Au fost analizate particularitățile clinice ale pacienților cu leziuni gingivale (456 de cazuri) și existența corelațiilor dintre diferiți factori. De asemenea s-a realizat un studiu pe 40 de cazuri care au fost diagnosticate cu manifestări exclusiv gingivale.

Al treilea studiu analizează cazurile diagnosticate cu *dermatoze buloase autoimune* cu manifestări orale. Asemănător primului studiu, și în acesta baza de date a fost împărțită în două loturi distincte, analizate independent și apoi comparativ. Primul lot a fost format din 55 de cazuri cu diagnostic confirmat de pemfigus vulgaris, și al doilea lot din 40 de cazuri diagnosticate cu pemfigoid benign.

În vederea unei abordări sistematizate am elaborat un *protocol de lucru* în care am descris metodologia și obiectivele cercetării (Anexa 1). Consimțământul informat verbal și scris a fost obținut de la pacienții analizați (Anexa 2). Protocolul de studiu a fost aprobat de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice din Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București (Anexa 3) și a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki. Declarația de la Helsinki a fost elaborată de către Adunarea Generală a Asociației Medicale Mondiale, și cuprinde un set de norme și principii etice care reglementează cercetarea medicală pe subiecți umani.

În vederea realizării *bazelor de date* s-a utilizat programul Excel 2013 (Microsoft Office Professional Plus 2013). În vederea realizării *analizei statistice* s-a utilizat programul SPSS, IBM (SPSS 13.0 for Windows, release 13.0, 01 Sep 2004, Copyright SPSS Inc., 1989-2004).

La sfârșitul fiecărui capitol au fost prezentate cazuri clinice reprezentative.

6. STUDIUL PRIVIND CARACTERISTICILE CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU INFECȚII ORALE CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX

INTRODUCERE

Studiile populaționale legate de manifestările orale la pacienții cu infecții herpetice au oferit rezultate variabile privind incidența în populație și caracterele clinice în funcție de loturile studiate. În România există puține studii publicate care să abordeze acest subiect.

Scopul acestui studiu este de a prezenta caracteristicile generale, clinice și evolutive ale infecțiilor herpetice orale la pacienții din țara noastră. O atenție specială a fost acordată manifestărilor gingivale și tiparului intraoral de repartizare a leziunilor.

Obiectivele studiului sunt:

1. Realizarea unei baze de date în care au fost incluși pacienții diagnosticați cu infecții herpetice.
2. Evaluarea particularităților demografice și clinice ale infecțiilor herpetice orale la pacienții din România (populație de spital de specialitate).
3. Evaluarea asocierilor dintre diferiți parametri demografici și clinici în vederea stabilirii unor coeficienți de corelație.
4. Evidențierea caracterelor clinice ale leziunilor gingivale din lotul studiat.
5. Evaluarea particularităților demografice și clinice ale pacienților cu afectare gingivală.
6. Compararea caracteristicilor pacienților cu infecții herpetice din studiul meu cu rezultatele unor studii similare din literatura de specialitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu retrospectiv, analitic descriptiv (cross-sectional, observațional) în cadrul căruia au fost analizate foile de observație a 250 de pacienți diagnosticați cu primoinfecție herpetică sau infecție herpetică secundară în serviciul clinic de Patologie Orală din cadrul Disciplinei de Patologie Orală, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Carol Davila, în perioada 1997-2018. Au fost incluși în studiu doar pacienții cu foi de observație complete.

În funcție de tipul infecției pacienții au fost grupați în 2 loturi-

- **Primoinfecție herpetică 87 de cazuri-** *criterii de includere* date anamnestice care să infirme existența unui episod acut eruptiv oral și/sau a unei leziuni ulcerative la nivelul joncțiunii cutaneo-mucoase labiale în istoric; prezența cel puțin a unuia dintre următoarele semne și simptome generale: febră, adenopatie, stare generală alterată în diferite grade; semne și simptome locale: durere la nivelul cavității orale sau a istmului faringian, erupție ulcerativă extinsă, care afectează mai multe zone ale cavității orale, în special manifestări gingivale. *Criterii de excludere:* absența semnelor și simptomelor specifice; rezultatele inconcludente ale investigațiilor paraclinice.

- **Infecție herpetică secundară 77 de cazuri-** *criterii de includere:* date anamnestice sugestive pentru existența anterioară a unui episod eruptiv de tip herpetic sau de herpes recidivant; leziuni ulcerative intraorale la nivelul mucoasei keratinizate sau intraorale și la nivelul joncțiunii cutaneo-mucoase a buzelor; diagnostic confirmat prin metode paraclinice: culturi celulare, citologie exfoliativă care relevă celule Tzank sau determinare PCR; serologie specifică. *Criterii de excludere:* pacienți imunocompromiși; pacienți cu afecțiuni sistemice care generează, per se sau din cauza tratamentului aferent, imunosupresie.

Au fost analizate date despre: vârstă, sex, antecedente heredo-colaterale și personale, momentul prezentării, aspect clinic: topografia leziunilor și extinderea lor. Analiza a fost făcută separat pentru cazurile de Primoinfecție Herpetică, Primoinfecție Herpetică cu manifestări gingivale și fără, Infecție Herpetică Secundară, Infecție Herpetică secundară cu manifestări gingivale și fără. Acestea au fost analizate comparativ, cu literatura de specialitate și între loturi.

REZULTATELE STUDIULUI

ANALIZA CAZURILOR DE PRIMOIINFECȚIE HERPETICĂ

Vârsta medie a grupului de studiu a fost de 18,3 ani, cu o minimă de 2 ani, o maximă de 61, și o deviație standard de 11,8. Sexul masculin a fost afectat în 52,9% (n=46) din cazuri, iar cel feminin în 47,1% (n=41) din cazuri.

Analiza **debutului** a avut în analizarea numărului de zile de la apariția primelor simptome până la momentul prezentării în serviciul de Patologie Orală. Am observat că, în medie, pacienții s-au prezentat în serviciul de Patologie Orală la *3 zile de la debut* cu o mediană de 6 zile. 28,7%(n=25) dintre pacienți au declarat că simptomele au început în urmă cu 7 zile, iar 26,4% (n=23) situează debutul cu 5 zile în urmă.

Starea generală a fost nealterată în 18,4% din cazuri(n=16), ușor alterată în 14,9% din cazuri (n=13), moderat alterată în 10,3% din cazuri (n=9) și sever alterată în majoritatea cazurilor, 56,3% (n=49) (Figura 6.5). La examenul clinic s-a decelat *adenopatie* bilaterală latero-cervicală în 81,6% (n=71) din cazuri, și unilaterală în 4,6% din cazuri (n=4).

În ceea ce privește **aspectele clinice**, în ordinea frecvenței cel mai des au prezentat leziuni următoarele: gingival 72,4% (n=63), mucoasă labială inferioară 65,5% din cazuri (n=57), limbă 55,2% din cazuri (n=48), palat dur 39,1% din cazuri (n=34), mucoasă labială

superioară și mucoasă jugală 29,9% din cazuri (n=26), pilieri amigdalieni în 12,6% din cazuri (n=11), comisură intermaxilară 10,3% din cazuri (n=9), vâl palatin în 9,2% din cazuri (n=8), planșeu bucal în 5,7% din cazuri (n=5) și peretele posterior al faringelui în 3,4% din cazuri (n=3) (Figura 6.7).

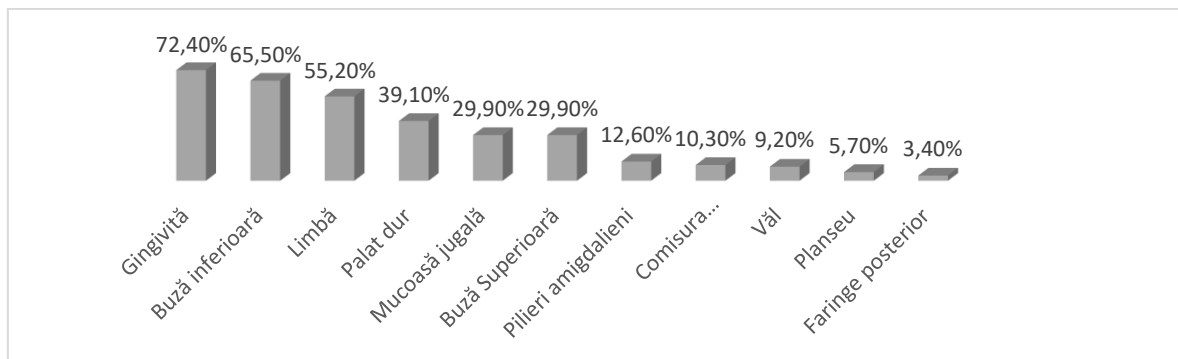


Figure Error! No text of specified style in document..1 Zonele afectate din grupul PH- în funcție de frecvență

Luând în considerare **numărul de zone afectate** s-a observat că cei mai mulți pacienți au prezentat leziuni la nivelul a 3 zone diferite (27,6%, n= 24), apoi 4 zone (24,1%, n=21), apoi 2 zone (19,5%, n=17).

ANALIZA CAZURILOR DE PRIMAINFECȚIE HERPETICĂ CU MANIFESTĂRI GINGIVALE:

Vârsta medie a fost de 17,7 ani cu o mediană de 16. *Raportul femei/bărbați* s-a menținut, cu un procent de 52,4%M și 47,6% F.

Analizată în raport cu grupele de vârstă s-a remarcat că gingivita herpetică apare cu precădere în grupa de vârstă 0-15 ani (35,6%; n=31).

Analizând **debutul** s-a observat că 51,7% dintre cei cu gingivită s-au adresat serviciului de Patologie Orală pentru diagnostic și tratament în intervalul de 5-7 zile de la apariția primelor simptome.

Dintre cei 76 de pacienți (87,3%) care au prezentat **febră** la debut, 55 aveau leziuni gingivale în momentul prezentării (72,3%). Iar dintre cei 75 de pacienți cu **adenopatie** (86,2%) 63,2% (n=55) aveau leziuni gingivale.

În ceea ce privește **repartiția leziunilor la nivel oral**, considerând absența gingivitei herpetice factor eliminator; așa încât toți pacienții au prezentat clinic cel puțin gingivită herpetică (Figura 6.9).

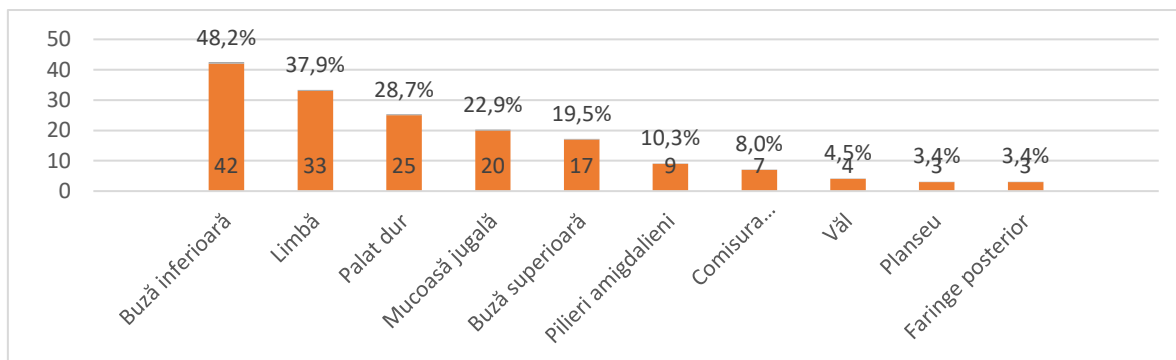


Figura Error! No text of specified style in document..2 Frecvența zonelor afectate la pacienții cu gingivită herpetică

Se remarcă asocierea gingivitei herpetice cu buza inferioară în 48,2% din cazuri (n=42), cu limba în 37,9% din cazuri (n=33), cu palatul dur în 28,7% (n=25), cu mucoasa jugală în 22,9% din cazuri (n=20), cu buza superioară în 19,5% din cazuri (n=17), cu pilieri amigdalieni în 10,3% din cazuri (n=9), comisura intermaxilară în 8% din cazuri (n=7) și în sub 5% cu vălul, planșeul bucal și peretele posterior al faringelui.

În raport cu **numărul de situsuri afectate** a fost analizată frecvența asocierii dintre zonele cu leziuni decelabile clinic. Din analiza lor am observat că cea mai frecventă asociere a fost *între gingivită și buza inferioară*(48,2%). A doua asociere ca frecvență a fost asocierea dintre *leziunile gingivale și mucoasa linguală* (37,9%).

ANALIZA CAZURILOR DE PRIMAINFECȚIE HERPETICĂ FĂRĂ MANIFESTĂRI GINGIVALE

Vârsta medie a acestora a fost de 19,8 ani cu un minim de 3 ani și un maxim de 34. *Raportul dintre femei și bărbați* a fost de 1,2 la 1 cu 54,2% F versus 45,8% M.

79% dintre pacienți s-au prezentat pentru diagnostic și tratament în cadrul Serviciului de Patologie Orală în decursul *primei săptămâni*. 87,5% dintre pacienți au acuzat febră la debut și 83,3% au prezentat adenopatie, în toate cazurile aceasta fiind bilaterală.

Starea generală a fost cel mai frecvent sever alterată (54,2% din cazuri, n=13), apoi nealterată în 20,8% din cazuri și ușor/moderat alterată în câte 12,4% din cazuri

În ceea ce privește **aspectele clinice** majoritatea pacienților au prezentat leziuni la nivelul *a două zone* (42%, n=10). Cele mai frecvente zone afectate sunt prezentate în funcție de frecvență în figura de mai jos (Figura 6.14).

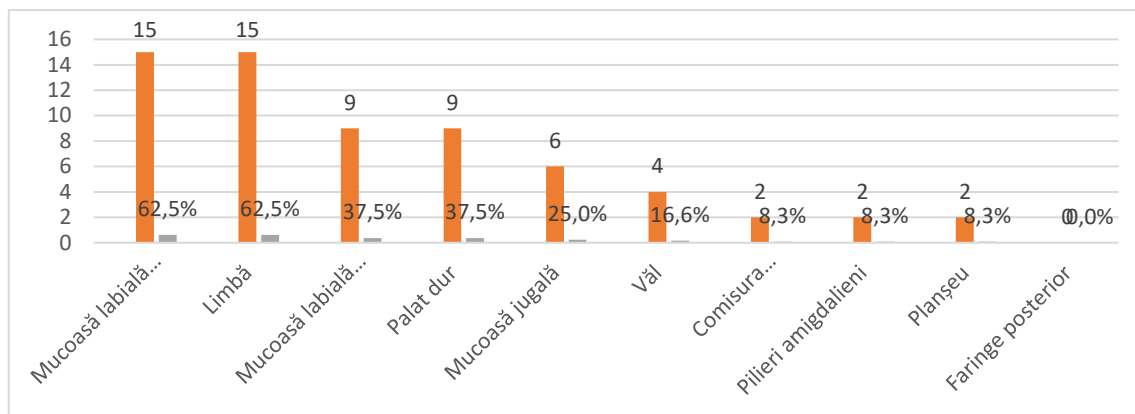


Figure **Error! No text of specified style in document.**3 Frecvența zonelor afectate în lotul de pacienți cu PH, fără gingivită herpetică

În ceea ce privește numărul zonelor care prezentau concomitent leziuni, s-au identificat doi pacienți cu leziuni decelabile clinic în momentul prezentării doar la nivel labial inferior; 6 pacienți (40%) asociau și alte localizări, prezentând 2 situsuri afectate; 3 pacienți (20%) prezentau 4 situsuri afectate; și câte un pacient prezenta 3, 5 respectiv 6 situsuri afectate.

ANALIZA CAZURILOR DE INFECȚIE HERPETICĂ SECUNDARĂ

Vârsta medie a pacienților a fost de 36,13 ani cu o deviație standard de 19,3 și mediană la 28. *Raportul femei/bărbați* a fost de doi la unu (F:M=2:1) (Figura 6.17), cu un număr de 52 de femei (67,5%) la 25 de bărbați (32,5%).

Starea generală a fost, în majoritatea cazurilor nealterată (n=41, în 53,2% din cazuri). În restul cazurilor starea generală a fost modificată în proporții variabile (20,8% au raportat o stare sever alterată, 11,7% moderat alterată și 14,3% ușor alterată).

În urma analizării datelor s-a observat că din subgrupul SH 81,8% dintre pacienți (n=63) au prezentat forme minore de îmbolnăvire, 7,8% (n=6) forme medii, și 10,4%(n=8) forme majore.

Zonele afectate au fost următoarele, în ordinea frecvenței,: mucoasă gingivală 40,2% (n=31), buza inferioară 33,7% (n=26), palat dur 27,2% (n=21), buza superioară 26% (n=20), limbă 23,3% (n=18), mucoasă jugală 13% (n=10), văl 11,6% (n=9), comisura intermaxilară 9% (n=7), plnșeu bucal 5% (n=5), pilieri amigdalieni și peretele posterior faringian 2,5% (n=2) (Figura 6.23).

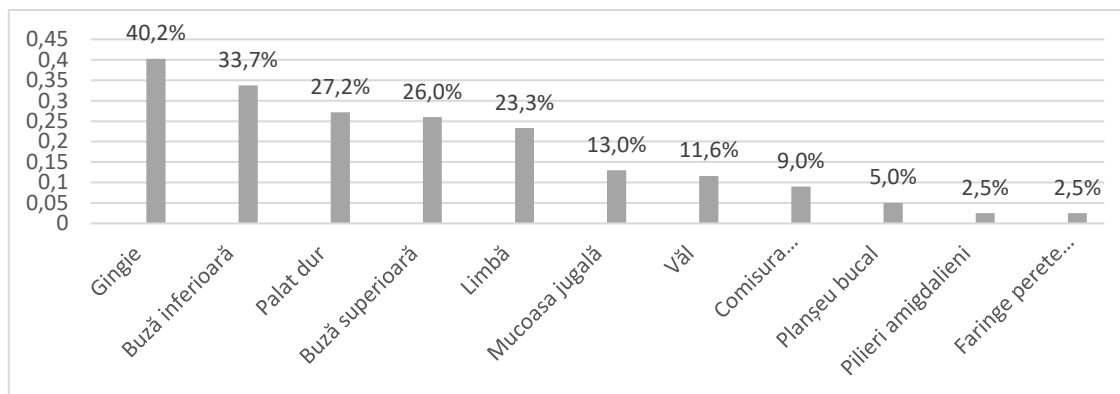


Figura Error! No text of specified style in document..4 Zone afectate în lotul SH- în funcție de frecvență

ANALIZA CAZURILOR DE INFECȚIE HERPETICĂ SECUNDARĂ CU MANIFESTĂRI GINGIVALE

Vârsta medie a femeilor a fost de 29,3 ani (cu mediana la 27), iar bărbații au avut vârsta medie de 40,3 ani (cu mediana la 34).

O parte din pacienții cu gingivită herpetică au prezentat leziuni și în alte zone. Acestea sunt prezentate în figura de mai jos, în ordinea frecvenței (Figura 6.25).

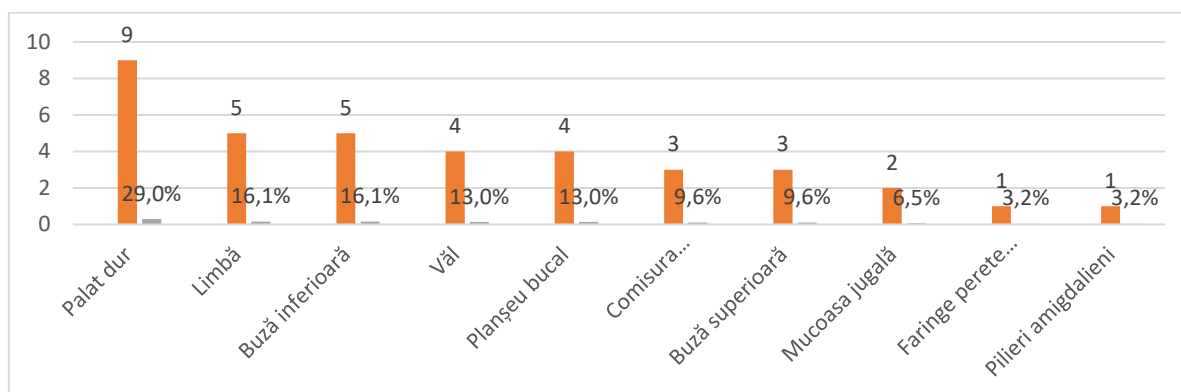


Figura Error! No text of specified style in document..5 Localizarea leziunilor (în ordinea frecvenței) la pacienții cu gingivită herpetică din lotul SH

Analizând **extinderea leziunilor** s-a remarcat că 11 pacienți au suferit forme minore de îmbolnăvire, iar gingivita herpetică a fost singurul semn clinic.

ANALIZA CAZURILOR DE INFECȚIE HERPETICĂ SECUNDARĂ FĂRĂ MANIFESTĂRI GINGIVALE

Vârsta medie a acestora a fost de 38,3 ani, cu o minimă de 12 ani și o maximă de 81. 50% din lotul studiat a avut vârsta cuprinsă între 11 și 30 de ani. Raportul dintre femei și bărbați este de 2:1.

În urma analizării **extinderii leziunilor** s-a observat că în majoritatea cazurilor au fost afectate 2 zone (n=10, 48%), urmat de o zonă (n=6, 29%), apoi 3 și 4 zone (n=2, 10%), și într-un singur caz 6 zone.

Următoarele zone cel mai frecvent afectate au fost: buză superioară 48%(n=10); mucoasă jugală și linguală 24%(n=5); vâl 10%(n=2); palat dur, pilieri amigdalieni și planșeu bucal 5%(n=1) (Figura 6.28).

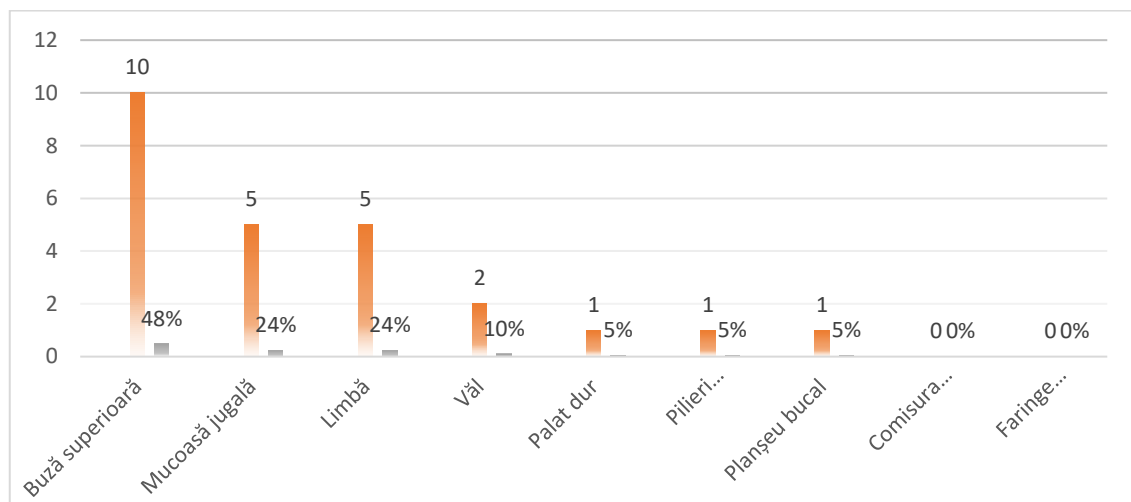


Figura Error! No text of specified style in document..6 Localizarea leziunilor în funcție de frecvență

INTERPRETAREA DATELOR ȘI DISCUȚII

Interpretarea rezultatelor obținute în urma analizării cazurilor de Priominfecție Herpetică și Infecție Herpetică Secundară a fost făcută în raport cu literatura de specialitate. De asemenea au fost analizate comparativ datele despre cazurile cu și fără manifestări gingivale din cele două loturi, și în cadrul acelorași loturi.

CONCLUZII

Gingivita herpetică apare cu precădere la pacienții mai tineri și are o prevalență crescută în rândul femeilor.

Deși cazurile cu erupție majoră, extinsă sunt mai des întâlnite în cazul primoinfecției totuși ele pot fi prezente într-un număr important și în cazul pacienților cu infecție secundară.

Asocierea leziunilor gingivale cu alte zone de mucoasă nekeratinizată orientează diagnosticul către primoinfecție herpetică.

Interesarea zonelor cu mucoasă keratinizată și asocierea lor nu este un semn distinctiv al infecției secundare.

Leziunile labiale apar în aceeași măsură în ambele forme de infecție herpetică.

Leziunile mucoasei jugale pledează pentru o infecție primară.

Leziunile linguale unice se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu infecție secundară.

Pacienții cu primoinfecție herpetică fără manifestări gingivale prezintă un tipar de extensie a erupției și de frecvență a zonelor afectate mai apropiată de cele descrise pentru lotul de infecție secundară, îngreunând diagnosticul diferențial.

Asocierea dintre gingivită și leziunile labiale superior și inferior este mai frecventă în cazurile de infecție secundară.

Gingivita herpetică este mai frecvent întâlnită ca leziune unică în lotul de infecție secundară.

7. STUDIU PRIVIND CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU LICHEN PLAN BUCAL CU MANIFESTĂRI GINGIVALE

INTRODUCERE

Tema aleasă are ca **scop** aprofundarea legăturii dintre patologia gingivală și cea sistemică. În prezentul studiu am urmărit următoarele **obiective**:

1. Evaluarea caracteristicilor generale și clinice ale pacienților diagnosticați cu LPB și compararea rezultatelor personale cu rezultatele unor studii similare din literatura de specialitate
2. Incidența manifestărilor gingivale la pacienții cu LPB. De asemenea am evaluat caracteristicile demografice (vârstă, sex, mediul de proveniență) și forma clinică de LPB care sunt asociate cu gingivita descuamativă.
3. Analizarea asocierilor dintre elementele analizate. Rezultatele cercetării personale au fost comparate cu cele ale unor studii similare publicate de diverși autori în literatura medicală de specialitate.

Analiza caracteristicilor demografice și clinice ale LPB la pacienții care prezintă leziuni gingivale comparativ cu grupul pacienților diagnosticați cu LPB la care nu coexistă această manifestare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am conceput o cercetare cu un design analitic descriptiv (de prevalență, cross sectorial) retrospectiv, pentru care am folosit datele din foile de observație ale pacienților diagnosticați și dispensarizați în serviciul clinic de Patologie Orală a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" între anii 1996-2019.

Diagnosticul de LPB a fost stabilit în concordanță cu criteriile clinice și histopatologice propuse de OMS în anul 1978 și de modificările recomandate în 2003 de Meij și colaboratorii(17).

S-au urmărit următoarele **criterii de includere**:

- Pacienți cu discernământ, având capacitatea de a înțelege implicațiile participării la studiu și de a semna consimțământul informat.
- Pacienți care au îndeplinit criteriile clinice de încadrare pentru diagnosticul de LPB.
- Foi de observație cu date anamnestice și clinice complete în care să fie notate informații generale despre pacienți, antecedentele personale patologice medicale și chirurgicale, aspectul clinic și localizarea leziunilor în momentul prezentării, simptomatologia, momentul debutului și evoluția leziunilor pe parcursul dispensarizării.
- Foile de observație să conțină rezultatele investigațiilor paraclinice.

Criteriile de excludere au constat în:

- Foi de observație incomplet/incorrect completate.
- Pacienți care nu au îndeplinit cel puțin criteriile clinice recomandate, iar examenele paraclinice au furnizat informații neconcludente pentru diagnostic.
- Pacienții care urmau tratament sistemic cu substanțe medicamentoase implicate în apariția reacțiilor lichenoide.
- Pacienți care prezentau factori locali intraorali implicați în etiologia reacțiilor lichenoide.
- Pacienții care au prezentat semnele clinice/histopatologice ale unor leziuni displazice de mucoasa în asociere cu cele de LP la examinarea clinică inițială.

Au fost *analizate 2000 de fișe de observație*, din care, după aplicarea criteriilor de includere și excludere au fost eliminate 303 cazuri. În final am obținut un *lot de 1697 de cazuri*. Studiul a avut în vedere analizarea cazurilor cu leziuni gingivale (456 de cazuri) și a celor cu leziuni exclusiv gingivale (40 de cazuri).

REZULTATELE STUDIULUI

ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICE ALE CAZURILOR CU MANIFESTĂRI GINGIVALE

Vârsta medie a lotului studiat a fost 56,6 de ani $\pm 13,2$ ani , cu un minim de 19 ani și un maxim de 90 și cu mediana lotului la 58 de ani. *Raportul femeii/bărbați* a fost de 5 la 1 (cu un număr de 381 femei- 83,5% la 75 bărbați- 16,5%).

Incidența cazurilor cu manifestări gingivale- din 1697 de pacienți diagnosticați cu Lichen Plan Bucal: 456 (27%) au prezentat leziuni gingivale. Dintre aceștia:

- 407 au prezentat concomitent *leziuni gingivale* și leziuni în alte zone ale cavității orale
- 49 au avut *exclusiv manifestări gingivale* (Figura 7.2).

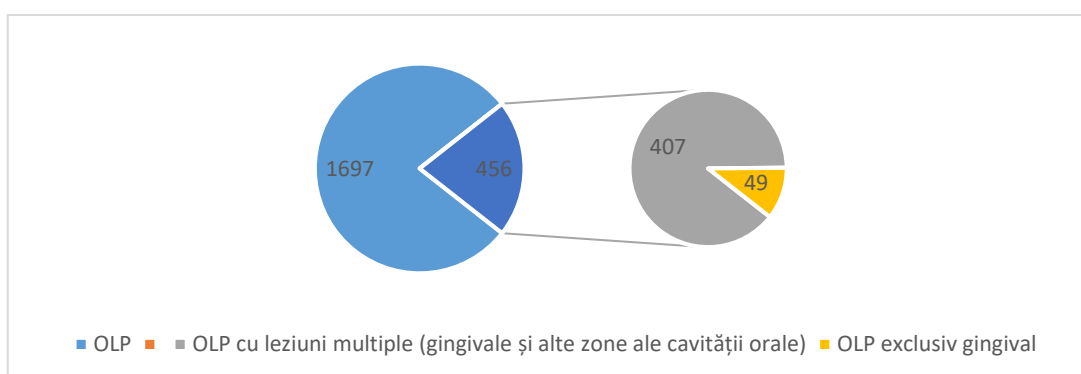


Figura Error! No text of specified style in document..2 Incidența manifestărilor gingivale

Leziunile gingivale au fost observate la pacienții cu următoarele forme clinice (Figura 7.3):

- Gingivita descumativă a fost unicul semn în 49 de cazuri- 10,7%
- Forma keratozică a fost întâlnită în 34,4% din cazuri (n=157)
- Forma eroziv/ulcerativă a fost întâlnită în 26,1% din cazuri (n=119)
- Forma atrofică a fost întâlnită în 22,6% din cazuri (n=103)
- Forma buloasă a fost întâlnită în 6,1% din cazuri (n=28)

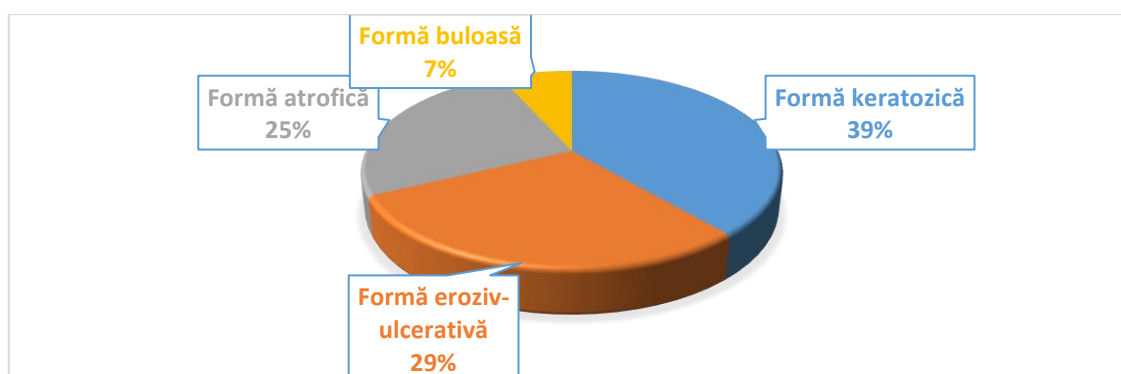


Figura Error! No text of specified style in document..3 Formele clinice în cazurile de LPB cu interesare gingivală

Localizarea leziunilor este următoarea în ordinea frecvenței: mucoasă jugală 85,5%, n=390 (dintre care unilateral 10,5% cu n=48 și bilateral 75% cu n= 342), mucoasă linguală 39,3% (n=179) și alte zone 37,3% (n=170).

Am analizat **extinderea leziunilor** la pacienții cu lichen plan bucal care prezintă leziuni la nivel gingival. S-au obținut următoarele rezultate (Figura 7.8):

- Cel mai frecvent leziunile au fost decelate la nivelul a două zone- 43% (n=196);
- Apoi la nivelul a 3 zone- 32,2% (n=147);
- O zonă a fost afectată în 11% din cazuri (n=49) (exclusiv gingivită descuamativă);
- 10,5% din cazuri au prezentat leziuni la nivelul a 4 zone distincte (n=48);
- 2,2% din cazuri au prezentat leziuni la nivelul a 5 zone (n=10);
- Și în 5 cazuri (1,1%) leziunile au fost prezente în mai mult de 5 situsuri intraorale.

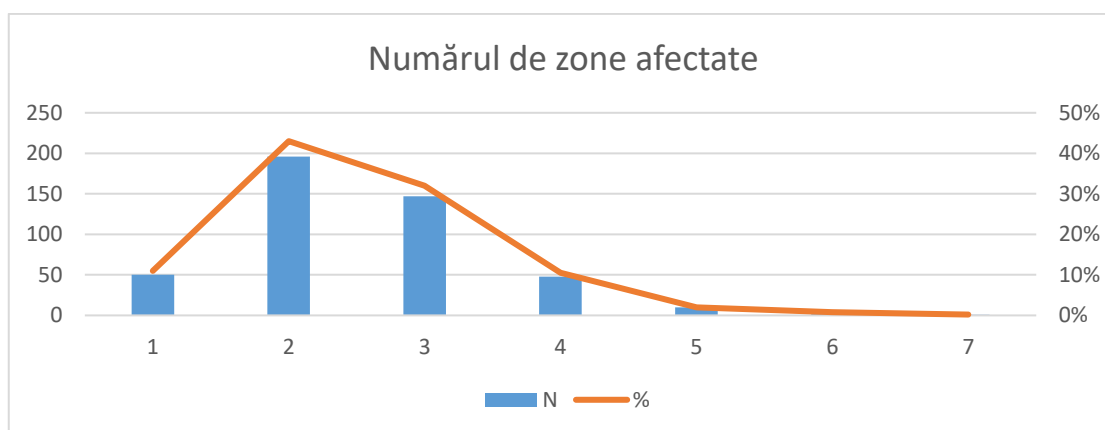


Figura Error! No text of specified style in document..8 Numărul de zone afectate în cazul pacienților cu leziuni gingivale

Manifestările extraorale au fost rar întâlnite, și prevalența cea mai mare au avut-o leziunile cutanate. *Leziunile cutanate* s-au întâlnit în 77 de cazuri (16,9%) din cazuri și *leziunile genitale* în 9 cazuri(1,9%).

ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICE ALE CAZURILOR CU MANIFESTĂRI EXCLUSIV GINGIVALE

Vârsta medie a lotului a fost de 54,32 de ani \pm 14,3, și mediana la 54,50 ani. *Raportul femeii: bărbați* a fost de 2,3 la 1, cu un procent de 70% versus 30%.

Am analizat asocierea **obiceiurilor vicioase** și am obținut următoarele rezultate: 62,5% (n=25) dintre pacienți au fost nefumători, 20% (n=8) foști fumători și 17,5% (n=7) fumători.

În urma analizării **debutului** subiectiv am obținut următoarele rezultate: 52,5% (n=21) dintre pacienți s-au prezentat în primele 6 luni de la debut, 22,5% (n=9) dintre pacienți s-au prezentat la mai puțin de 1 an, 20% (n=8) între 1 și 5 ani , și 5% (n=2) s-au prezentat la mai mult de 5 ani.

35% (n=14) dintre pacienți au fost **asimptomatici** și 65% (n=26) au prezentat acuze subiective în momentul prezentării. Dintre simptome, cel mai frecvent a fost semnalată *usturimea* (48%, n=13), apoi *disconfortul* (30%, n=8), *durera* (18,5%, n=5), *senzație de arsură* (11%, n=3) și cel mai rar *înțepături* (3%, n=1). *Sângerarea* a fost prezentă în 18,5% din cazuri (n=5).

În privința **aspectului clinic** cel mai frecvent au fost întâlnite leziuni atrofice 80% (n=32), apoi keratozice reticulare 77,5% (n=31), keratoză tip placard 25%(n=10), ulcerativ-erozive 17,5% (n=7) și buloase 2,5% (n=1) (procentul cumulativ este mai mare de 100 pentru că au existat cazuri care au prezentat leziuni asociate). Femeile prezintă mai frecvent leziuni atrofice și ulcerativ-erozive decât bărbații.

Leziunile unice au fost prezente în 27,5% din cazuri (11 cazuri). 45,5% din cazuri au prezentat doar leziuni keratozice de tip reticular. 9,1% au prezentat doar leziuni keratozice de tip placard. Leziunile atrofice unice au apărut în procent de 36,4%. Leziunile erozive/ulcerative unice au apărut în 9,1% din cazuri. Leziunile buloase nu au apărut niciodată ca leziuni unice. *Leziunile asociate* au apărut în procent de 72,5% în lotul studiat.

În urma analizării *localizărilor leziunilor* am obținut următoarele rezultate: gingia fixă a fost interesată în 90% din cazuri și marginea gingivală liberă și papilele în 84% din cazuri. 15% au prezentat numai leziuni la nivelul gingiei fixe și 8% doar la nivelul marginii gingivale libere și papilelor. *Marginea gingivală liberă și papilele* prezintă leziuni de tip atrofice în 88% din cazuri și eroziuni/ulcerații în procent de 17,6%. Leziunile keratozice reticulare apar în procent de 82,4%. *Gingia fixă* prezintă cel mai frecvent leziuni keratozice reticulare (80,6%), urmate de leziunile atrofice (77,8%), și de leziunile de tip placard (27,8%).

Analiza distribuției leziunilor *în funcție de arcadă (Tabel VII.3)* a arătat interesarea similară a maxilarului și mandibulei (maxilar 90%, mandibular 85%). Versantul vestibular a fost afectat în toate cazurile, pe când versantul oral a prezentat leziuni doar în 21% din cazuri.

Tabel VII.3 Frecvența de apariție a leziunilor pe sextanți

Zonă		Maxilar %	Mandibulă %
Vestibular	Dreapta	30	25
	Frontal	25	7,5
	Stânga	32,5	27,5
Oral	Dreapta	5	2,5
	Frontal	2,5	5
	Stânga	5	5

În ceea ce privește *extinderea leziunilor* cel mai frecvent au fost interesate 2 zone (25%), apoi 3 zone (15%), o zonă (12,5%), 4 zone (7,5%), 5 zone (2,5%) și 9 zone (2,5%). Leziunile au fost generalizate în 21,1% din cazuri (maxilar și mandibulă).

INTERPRETAREA DATELOR ȘI DISCUȚII

În literatura de specialitate există un număr limitat de studii care să abordeze tema prezentată. De cele mai multe ori manifestările gingivale nu sunt abordate în mod individual, ci sunt analizați pacienți care prezintă concomitent și alte leziuni intraorale. Pe plan național nu am identificat nici un studiu care să analizeze în mod descriptiv doar pacienți cu leziuni gingivale.

Loturile studiate au fost analizate comparativ cu datele altor studii de specialitate. De asemenea au fost analizate comparativ cazurile cu manifestări gingivale și cele fără din lotul studiat.

CONCLUZII

1. Pacienții diagnosticați cu lichen plan bucal prezintă frecvent leziuni gingivale.
2. Forma keratozică a fost cea mai frecventă formă de lichen plan bucal întâlnită în lotul meu de studiu, urmată de cele eroziv-ulcerative, atrofice și buloase.
3. Femeile prezintă mai des forme atrofice, eroziv-ulcerative și/sau buloase, și bărbații prezintă mai des leziuni keratozice.
4. Formele keratozice afectează mai frecvent pacienții în decada 6 de viață și formele eroziv-ulcerative și atrofice în decada 7.
5. Cel mai frecvent leziunile sunt localizate la nivelul mucoasei jugale bilateral, apoi la nivelul mucoasei linguale, și la nivelul mucoasei gingivale.

6. Leziunile mucoasei gingivale sunt întâlnite în următoarele forme clinice, în ordinea frecvenței: forme atrofice, forme keratozice, forme ulcerativ-erozive și forme buloase.
7. Femeile prezintă mai frecvent manifestări gingivale decât bărbații.
8. Majoritatea pacienților cu leziuni gingivale s-au prezentat în primele 6 luni de la apariția simptomatologiei (50,2% dintre pacienți s-au prezentat în primele 6 luni de la debut).
9. Când leziunile sunt exclusiv gingivale cel mai frecvent sunt prezente forme asociate de lichen plan bucal (mai multe tipuri de leziuni). Dintre acestea cel mai des au fost identificate leziunile atrofice, apoi cele keratozice.
10. Simptomatologia este prezentă la 65% din cazurile cu leziuni exclusiv gingivale. Iar sângerarea la periaj apare la 18% din cazuri.
11. Gingia fixă și marginea gingivală liberă sunt afectate concomitent în 77% din cazuri.
12. Gingia fixă prezintă frecvent leziuni de tip keratozic, iar marginea gingivală liberă leziuni atrofice.
13. Versantul vestibular este mai frecvent afectat decât cel oral.

8. STUDIU PRIVIND CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU DERMATOZE BULOASE AUTOIMUNE

INTRODUCERE

Grupul de afecțiuni sistemice autoimune cunoscute sub denumirea de dermatoze buloase autoimune include un grup larg de afecțiuni cutaneo-mucoase. Dintre acestea intraoral cel mai frecvent se întâlnesc leziuni în cadrul Pemfigusului Vulgar și al Pemfigoidului Benign al mucoaselor. Studiul meu are în vedere analizarea caracteristicilor clinice ale acestor afecțiuni, cu accent pe modificările gingivale.

Scopul acestui studiu este de a prezenta caracteristicile generale, clinice și evolutive ale pacienților diagnosticați cu dermatoze buloase autoimune. O atenție specială a fost acordată manifestărilor gingivale și formei de repartizare a leziunilor. Aceste date a fost analizate individual pentru pacienții diagnosticați cu pemfigus vulgaris și pentru cei cu pemfigoid benign al mucoaselor.

În prezentul studiu am urmărit următoarele **obiective**:

1. Realizarea unei baze de date în care au fost incluși pacienții diagnosticați cu dermatoze buloase autoimune.
2. Evaluarea particularităților clinice ale cazurilor diagnosticate cu dermatoze buloase autoimune la pacienții din România (lot intra-spitalicesc).
3. Evaluarea asocierilor dintre diferiți parametri clinici în vederea stabilirii unor coeficienți de corelație.
4. Evidențierea caracterelor clinice ale leziunilor gingivale din loturile studiate.
5. Evaluarea particularităților clinice ale pacienților cu afectare gingivală.

Compararea caracteristicilor pacienților cu dermatoze buloase autoimune din studiul meu, dar și cu rezultatele altor studii similare din literatura de specialitate

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am conceput o cercetare cu un design analitic descriptiv (de prevalență, cross sectorial) retrospectiv, pentru care am folosit datele din foile de observație ale pacienților diagnosticați și dispensarizați în serviciul clinic de Patologie Orală a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" între anii 1990-2019.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Pacienți cu discernământ, având capacitatea de a înțelege implicațiile participării la studiu și de a semna consimțământul informat.
- Foi de observație cu date anamnestice și clinice complete
- Foile de observație să conțină rezultatele investigațiilor paraclinice (examen histopatologic și studii de imunofluorescență directă).

Criteriile de excludere au fost:

- Foi de observație incomplet/incorct completate.
- Rezultate neconcludente la investigațiile paraclinice.
- Pacienții (sau aparținătorii) care nu au putut furniza date concludente pentru anamneză.

Diagnosticul diferențial între tipurile de dermatoze buloase autoimune și stabilirea diagnosticului de certitudine s-a făcut pe baza examenelor histopatologice și/sau studiilor de imunofluorescență directă. Pentru stabilirea diagnosticului de *pemfigus vulgaris* s-au luat în considerare recomandările publicate în martie 2014 de către Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie(36). În conformitate cu criteriile stabilite în urma analizării particularităților clinice, histologice și rezultatelor studiilor de imunofluorescență directă **55**

de cazuri au fost diagnosticate cu pemfigus vulgaris. Diagnosticul pozitiv de *pemfigoid* a fost stabilit pe baza criteriilor clinice, histologice și de imunofluorescență directă publicate în anul 2002 de Chan et al (37). În urma aplicării acestora a rezultat un **lot de 40 de cazuri**.

REZULTATELE STUDIULUI

ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICE ALE CAZURILOR DE PEMFIGUS VULGARIS

Vârsta medie a lotului studiat a fost de 54,67 ani cu o deviație standard de 2,057 ani. *Raportul femei- bărbați* a fost de 3:1 cu un procent de 25% bărbați versus 75% femei.

În ceea ce privește obiceiurile vicioase în lotul studiat 73% dintre pacienți au fost nefumători, 18,2% au fost foști fumători și 9,1% fumători.

Am analizat **localizarea leziunilor** pentru a vedea care sunt zonele cel mai frecvent afectate (Figura 8.6). Mucoasa jugală a prezentat leziuni în 78,2% din cazuri, urmată de vălul palatin în 49,1% din cazuri și mucoasa linguală în 35,5% din cazuri. *Mucoasa gingivală* a prezentat leziuni în 32,7% din cazuri. Leziuni labiale au fost decelate în 27,3% din cazuri. Pilierii amigdalieni au fost afectați în 23,6% din cazuri, și zona retromolară în procent de 21,8%. Cel mai rar au prezentat leziuni planșeul bucal și palatul dur (10,9% respectiv 7,3%).

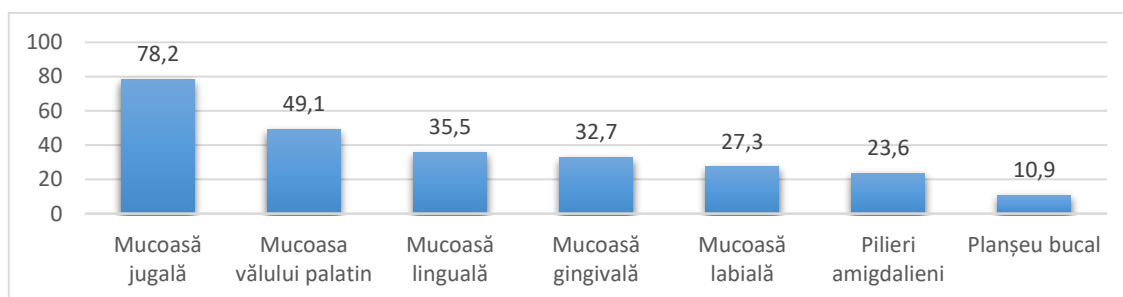


Figura Error! No text of specified style in document..7 Localizarea leziunilor- în funcție de frecvență

În urma analizării **extinderii leziunilor** am observat că majoritatea pacienților au prezentat multiple zone afectate (83,6%) (Figura 8.7). Leziunile la nivelul a 2, 3, și 4 zone au fost prezente în procente similare (25,5%, n=14, 27,3%, n=15, respectiv 21,8%, n=12). 16,4% din cazuri (n=9) au prezentat leziuni la nivelul unei singure zone și 7,3% la nivelul a 5 zone.

ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICE ALE CAZURILOR DIAGNOSTICATE CU PEMFIGOID

Vârsta medie a lotului studiat a fost de 64,13 ani cu o deviație standard de 11,034 ani. *Raportul femei- bărbați* a fost de 5,6:1 cu un procent de 15% bărbați versus 85% femei.

Perioada medie de timp la care s-au prezentat pacienții a fost de 19,5 luni, cu minimă la o lună și o maximă la 204 luni. 42,1% dintre pacienți s-au prezentat în primele 6 luni de la debut, dintre aceștia 87,5% au fost femei și 12,5% bărbați.

Am analizat localizarea leziunilor pentru a vedea care sunt zonele cel mai frecvent afectate și am obținut următoarele rezultate (Figura 8.13): 80% au prezentat leziuni la nivelul mucoasei gingivale; 45% la nivelul mucoasei jugale; 27,5% la nivelul vălului palatin; 15% la nivelul palatului dur; 12,5% la nivelul mucoasei labiale; 10% la nivelul pilierilor amigdalieni și mucoasei linguală; 7,5% la nivelul planșeului bucal.

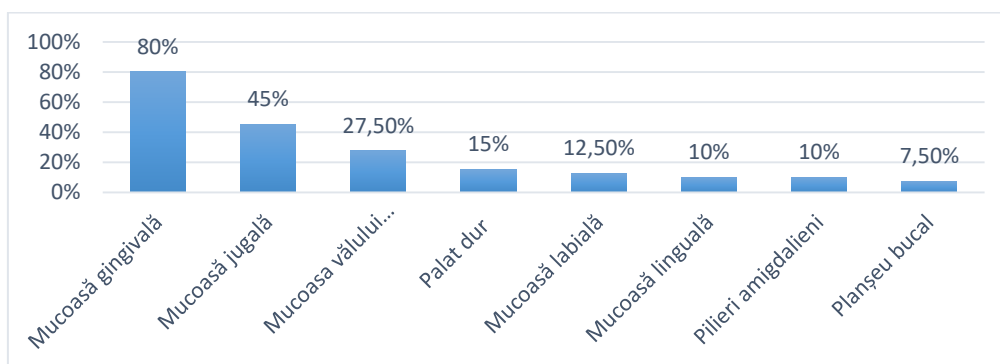


Figura *Error! No text of specified style in document.*8 Zonele afectate- în funcție de frecvență

Am analizat **incidența** cazurilor cu **gingivită descuamativă** și am obținut următoarele rezultate: din 40 de cazuri diagnosticate cu pemfigoid 32 cazuri au prezentat leziuni gingivale (80%), și în 13 cazuri (32,5%) leziunile au fost prezente exclusiv la nivel gingival.

În urma analizării **extinderii leziunilor** am observat că majoritatea pacienților au prezentat un număr limitat de zone afectate.

INTERPRETAREA DATELOR

Loturile studiate au fost analizate comparativ cu datele altor studii de specialitate. De asemenea au fost analizate comparativ cazurile cu manifestări gingivale din lotul de pemfigus cu cele din lotul de pemfigoid.

CONCLUZII

1. Aspectul clinic al manifestărilor gingivale în dermatozele buloase este de gingivită descuamativă.
2. Gingivita descuamativă apare mai frecvent la pacienții cu pemfigoid decât la cei cu pemfigus vulgaris.
3. Manifestările gingivale sunt mai frecvente în rândul femeilor decât în rândul bărbaților.
4. Manifestările gingivale sunt frecvent însoțite de leziuni la nivelul mucoasei jugale și la nivelul vălului palatin, cu o incidență mai mare în rândul pacienților cu pemfigus vulgaris (78,2% și 49,1% comparativ cu 45% și 27,5%).
5. În cazurile cu leziuni gingivale mucoasa linguală este mai frecvent afectată în cazurile de pemfigus vulgaris, decât în cele de pemfigoid.
6. Uneori gingivita descuamativă este singura manifestare clinică a afecțiunii sistemice, cu o incidență mai mare în rândul pacienților cu pemfigoid(32,5% comparativ cu 11%)
7. Leziunile exclusiv gingivale au un aspect nespecific, ceea ce îngreunează stabilirea diagnosticului corect.
8. Pacienții care prezintă clinic doar leziuni gingivale se prezintă tardiv în serviciile de specialitate.
9. Pacienții diagnosticați cu pemfigus vulgaris se adresează, pentru diagnostic și tratament, mai repede instituțiilor specializate decât cei diagnosticați cu pemfigoid.
10. Pacienții diagnosticați cu pemfigoid prezintă în debut afectare gingivală în peste 80% din cazuri. Comparativ cei cu pemfigus vulgaris prezintă cel mai frecvent leziuni la nivelul mucoasei jugale (78,2%).
11. La pacienții diagnosticați cu PV se remarcă un tipar acut al îmbolnăvirii cu interesarea frecventă a mai multor zone intraorale (mai mult de o zonă ~ 85%).
12. Pacienții diagnosticați cu pemfigoid prezintă frecvent leziuni unice, sau restrânse (mai mult de două zone ~ 25%). Dintre acestea leziunile gingivale au incidența cea mai mare.

13. Pacienții diagnosticați cu pemfigoid se adresează serviciilor medicale specializate mai târziu decât cei diagnosticați cu pemfigus vulgaris.

9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În prezenta cercetare au fost atinse toate obiectivele propuse, pentru fiecare lot în parte fiind analizate atât datele demografice (vârstă, sex, nivel educațional, mediu de proveniență etc.) cât și particularitățile clinice. Rezultatele au fost analizate individual, raportat la literatura de specialitate dar și comparativ.

Printre **contribuțiile personale** cele mai importante se numără următoarele:

1. Prezenta cercetare reprezintă primul grup de studii în care se analizează incidența manifestărilor gingivale din infecțiile herpetice și din dermatozele buloase la nivel național.
2. Numărul mare de foi de observație analizate (peste 2400) oferă relevanță statistică rezultatelor.
3. Noutatea prezentei cercetări constă în analiza diferențiată și comparativă a topografiei leziunilor urmărite.
4. Analiza comparativă a manifestărilor gingivale din Pemfigus Vulgaris și a celor din Pemfigoid subliniază o serie de criterii de diferențiere a acestor patologii putând fi privit ca un ghid de diagnostic diferențial.

BIBLIOGRAFIE

1. Norkin LC. Virology: molecular biology and pathogenesis: ASM press; 2010.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Color Atlas of Oral and Maxillofacial Diseases-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2018.
3. Laskaris G. Color atlas of oral diseases. Perative Denti Try. 2003;213.
4. Arama V, Cercel AS, Vladareanu R, Mihai C, Mihailescu R, Rankin J, et al. Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14:e25-e31.
5. Pebody R, Andrews N, Brown D, Gopal R, De Melker H, François G, et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. Sexually transmitted infections. 2004;80(3):185-91.
6. Glick M. Burket's oral medicine: PMPH USA; 2015.
7. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczyk E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. Journal of Infection and Chemotherapy. 2016;22(2):65-71.
8. Ş.R. Țovaru MȚ, M. Costache, F. Demarossi Medicină și patologie orală. 2012;1.
9. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. Oral diseases. 2005;11(6):338-49.
10. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;46(1):15-21.
11. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2003;95(3):291-9.
12. SKOGLUND A, EGELRUD T. Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome. European Journal of Oral Sciences. 1991;99(4):320-8.
13. Smith G. Crispian Scully. Oral and Maxillofacial Medicine: The Basis of Diagnosis and Treatment. ISBN: 978-0-443-06818-8. Pergamon; 2009.
14. Bidarra M, Buchanan JA, Scully C, Moles DR, Porter SR. Oral lichen planus: a condition with more persistence and extra-oral involvement than suspected? Journal of oral pathology & medicine. 2008;37(10):582-6.
15. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. Journal of oral science. 2007;49(2):89-106.
16. Parashar P. Oral lichen planus. Otolaryngologic clinics of North America. 2011;44(1):89-107.
17. Van der Meij E, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. Journal of oral pathology & medicine. 2003;32(9):507-12.
18. Țovaru Ş, Țovaru M, Costache M, Demarosi F, Mihai L. Medicină și patologie orală, vol. I. Qmed Publishing, Bucureşti. 2008.
19. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Archives of Dermatological Research. 2016;308(8):539-51.
20. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. 2002.
21. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. Journal of oral pathology & medicine. 2007;36(10):575-80.
22. Otten J, Hashimoto T, Hertl M, Payne A, Sitaru C. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. Current molecular medicine. 2014;14(1):69-95.

23. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine J-D. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clinics in dermatology*. 2016;34(2):205-13.
24. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *International journal of dermatology*. 2010;49(7):768-74.
25. Grando SA, Bystryn JC, Chernyavsky AI, Frušić-Zlotkin M, Gniadecki R, Lotti R, et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Experimental dermatology*. 2009;18(9):764-70.
26. Scully C, Muzio LL. Oral mucosal diseases: mucous membrane pemphigoid. *British journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;46(5):358-66.
27. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, Di Lernia G, Petruzzi M, Bonamonte D, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: an update from diagnosis to therapy. *Autoimmunity reviews*. 2019.
28. Radoš J. Autoimmune blistering diseases: histologic meaning. *Clinics in dermatology*. 2011;29(4):377-88.
29. Cizenski JD, Michel P, Watson IT, Frieder J, Wilder EG, Wright JM, et al. Spectrum of orocutaneous disease associations: immune-mediated conditions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):795-806.
30. Angelini G, Bonamonte D. The Tzanck smear: an auspicious return to the past. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011;25(11):1365-6.
31. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity*. 2012;45(1):7-35.
32. Rashid H, Lamberts A, Diercks GF, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, et al. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm. *American journal of clinical dermatology*. 2019:1-15.
33. Al Johani KA, Hegarty AM, Porter SR, Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(5):829-40.
34. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(3):405-14.
35. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatologic therapy*. 2010;23(3):268-80.
36. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(3):405-14.
37. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Archives of dermatology*. 2002;138(3):370-9.

LISTĂ CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate:

1. Tofan EC, Părlătescu I, Coculescu E, Țovaru Ș, Nicolae C, Coculescu B. "Gingival involvement of oral non-tumoral mucosal diseases." RJMM. 2018; 121(1):11

Link: [http://www.revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2018/05/Gingival involvement-of-oral-non-tumoral-mucosal-diseases.pdf](http://www.revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2018/05/Gingival_involvement-of-oral-non-tumoral-mucosal-diseases.pdf)

Cotație B+

2. Tofan EC, Părlătescu I, Țovaru Ș, Nicolae C, Preda AS, Funieru C. "Desquamative Gingivitis-A Clinicopathological Review." Current health sciences journal. 2018;44(4):331-6.

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421479/>

Cotație B+

3. Tofan E.C., Țovaru Ș, Tofan V.D, Nicolae C. "Gingival Involvement in Oral Herpes Simplex Virus infections." MEDICINE IN EVOLUTION. 2018;Volume XXIV(Nr. 1):77-84.

Link: http://medicineinevolution.umft.ro/2018/1_2018.pdf

Cotație B+