

# ÎNTELEGEREA GENODERMATOZELOR – PERSPECTIVE DIN ANALIZA EPIDEMIOLOGICĂ PE UN LOT DE CAZURI SELECTATE

## UNDERSTANDING GENODERMATOSES – INSIGHTS FROM EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS ON A SELECTED CASE COHORT

SILVIA POPESCU\*, ZOLTAN JANOS KÖVÉR\*, DUMITRU TOMA\*, GABRIEL-PETRE GORECKI\*\*,\*\*\*,  
LIVIU CARAZANU\*\*\*\*, MIHAELA ANCA POPESCU\*\*\*\*\*, OLGUȚA ANCA ORZAN\*\*\*\*\*,  
CĂLIN GIURCĂNEANU\*\*\*\*\*,\*\*\*\*\*

### Rezumat

*Genodermatozele constituie boli cu un impact psihosocial major în ciuda faptului că acestea sunt afecțiuni relativ rare, a căror incidență raportată variază între 1:6000 și 1:500.000 [1] și este în continuă creștere, cel mai probabil datorită elaborării unor metode mai eficiente de diagnosticare.*

*Severitatea expresiei clinice a defectelor genetice responsabile de apariția genodermatozelor variază larg, însă în unele cazuri acestea îmbracă forma unor boli grave ce*

### Summary

*Genodermatoses are diseases with significant psychosocial impact despite being relatively rare conditions, with a reported incidence that varies between 1:6000 and 1:500,000 [1] and is continually increasing, most likely due to the development of more effective diagnostic methods.*

*Severity of the clinical expression of the genetic defects responsible for the occurrence of genodermatoses varies widely, with some cases taking the form of serious diseases that cause significant alteration of patients' quality of life,*

- \* Spitalul Clinic CF2, București, Secția de Chirurgie Generală/CF2 Clinical Hospital, Bucharest, Department of General Surgery
- \*\* Spitalul Clinic CF2, București, Secția de Anestezie și Terapie Intensivă/ F2 Clinical Hospital, Bucharest, Department of Anesthesia and Intensive Care
- \*\*\* Universitatea "Titu Maiorescu", Facultatea de Medicină, București, Catedra de Anestezie și Terapie Intensivă/"Titu Maiorescu" University of Medicine, Bucharest, Department of Anesthesia and Intensive Care
- \*\*\*\* Spitalul Clinic CF2, București, Secția de Anatomie Patologică/CF2 Clinical Hospital, Bucharest, Department of Histopathology
- \*\*\*\*\* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", București, Secția Clinică Dermatologie/"Dr. Victor Babeș" Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest, Department of Dermatology
- \*\*\*\*\* Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, Secția de Dermatologie/Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Department of Dermatology
- \*\*\*\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, Catedra de Oncologie Dermatologică/"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Department of Oncology Dermatology
- \*\*\*\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, Catedra de Dermatologie/"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Department of Dermatology

determină alterarea semnificativă a calității vieții pacienților și a familiilor acestora, precum și reducerea speranței de viață a bolnavilor. Dat fiind faptul că genodermatozele sunt boli cronice, incurabile, asociate frecvent cu dizabilități invalidante și chiar cu potențial de degenerare malignă, în îngrijirea acestor pacienți este necesară colaborarea dintre membrii unei echipe multidisciplinare și un regim terapeutic complex, ceea ce implică și resurse considerabile. Prin urmare, ținând cont de toate aceste considerente, genodermatozele reprezintă importante probleme de sănătate publică.

În cadrul lucrării de față sunt prezentate rezultatele unui studiu prospectiv și retrospectiv realizat în perioada 2013–2023 pe un număr de 253 de pacienți nou diagnosticați cu diverse forme clinice de genodermatoze, internați în secții de dermatologie din București.

**Cuvinte cheie:** genodermatoze, ihtioze, keratodermii, boala Darier, neurofibromatoze, epidermolize, porfirii.

Intrat în redacție: 27.02.2024

Acceptat: 23.03.2024

as well as that of their families, and also reduce the patients' life expectancy. Given the fact that genodermatoses are chronic, incurable diseases that are frequently associated with incapacitating disabilities and even with malignant degeneration potential, their management requires collaboration among members of a multidisciplinary team and a complex therapeutic regimen, which also demands considerable resources. Therefore, taking into account all these considerations, genodermatoses represent important public health issues.

In the current paper we present the results of a prospective and retrospective study conducted between 2013 and 2023 on a number of 253 newly diagnosed patients with various clinical forms of genodermatoses, admitted to Dermatology departments in Bucharest.

**Keywords:** genodermatoses, ichthyosis, keratodermas, Darier's disease, neurofibromatosis, epidermolysis, porphyrias.

Received: 27.02.2024

Accepted: 23.03.2024

## Introducere și Obiective

În categoria genodermatozelor se regăsesc peste 1000 de afecțiuni cutanate cu determinism genetic, inclusiv anomalii cromozomiale și defecte mono- sau plurigenice cu o expresie clinică polimorfă ce poate să nu se manifeste de la naștere și asociază frecvent manifestări pluriorganice și plurisistemice [2,3,4,5], precum și o complexă patologie oncologică, astfel încât alterează calitatea vieții și determină creșterea morbidității și a mortalității pacienților [6].

Diagnosticul molecular al genodermatozelor a fost marcat de un progres semnificativ din 1987 și până în prezent, după descoperirea delețiilor steroid-sulfatazei ce produc ihtioza și datorită proiectului "Genomul uman" lansat în 1990 și completat în 2003 [7].

Studiul realizat în lucrarea de față are drept obiectiv examinarea variatelor manifestări clinice ale genodermatozelor și a relațiilor acestora cu informațiile din literatura de specialitate, precum și impactul genodermatozelor asupra calității vieții pacienților, cu scopul de a realiza un progres în recunoașterea și managementul acestor afecțiuni rare și redutabile.

## Introduction and Objectives

In the category of genodermatoses, there are over 1000 cutaneous conditions with genetic determinism, including chromosomal abnormalities and mono- or plurigenic defects with a polymorphic clinical expression that may not manifest at birth and often associate multiorgan and multisystemic manifestations [2,3,4,5], as well as a complex oncological pathology, thus impairing quality of life and increasing morbidity and mortality rates among patients [6].

Molecular diagnosis of genodermatoses has seen significant progress since 1987, following the discovery of steroid sulfatase deletions that cause ichthyosis, and also due to the "Human Genome Project" launched in 1990 and completed in 2003 [7].

The present study aims to examine the various clinical manifestations of genodermatoses and their correlations with information from the specialized literature, as well as the impact of genodermatoses on patients' quality of life, with the objective of making progress in recognizing and managing these rare and redoubtable conditions.

Având în vedere raritatea acestor afecțiuni și faptul că îmbracă forme clinice extrem de complexe și variate, cu implicații multiple și în alte specialități medicale, este deosebit de important efortul comun pluridisciplinar pentru clarificarea aspectelor complexe ridicate de genodermatoze, astfel încât pacienții și rudele acestora să poată beneficia de sfatul genetic, de metode eficiente de diagnostic prenatal și de un tratament corect instituit precoce spre a ameliora prognosticul vital și calitatea vieții bolnavilor.

## Material și Metodă

În cadrul lucrării de față am realizat un studiu clinico-epidemiologic deschis prospectiv și retrospectiv pe un număr de 253 de pacienți nou diagnosticați cu diverse forme clinice de genodermatoze internați în secții de dermatologie din București în perioada 2013–2023.

Ținând cont de raritatea acestor afecțiuni și de faptul că unele genodermatoze prezintă comorbidități grave ce nu necesită internare pe secția de dermatologie și impun îndreptarea către alte servicii medicale, a fost necesară alegerea unui interval de timp mai îndelungat pentru efectuarea acestui studiu, în scopul de a identifica cât mai multe varietăți de afecțiuni cutanate cu determinism genetic.

Din documentele examinate am extras informații legate de identificarea, vârsta, sexul și mediul de proveniență, antecedente personale patologice și heredocolaterale, ancheta familială, istoricul și evoluția bolii, comorbidități, explorări paraclinice, cu precădere examenul histopatologic, diagnosticul la externare (forma clinică de boală și încadrarea etiopatogenică a afecțiunii), opțiunile terapeutice disponibile și tratamentul de care au beneficiat pacienții, numărul de zile de spitalizare, tipul de ereditate, sfatul genetic și metode de screening.

## Rezultate

În perioada 2013–2023 a fost înregistrat un număr de 36899 de pacienți diagnosticați cu afecțiuni dermatovenerologice pe secții de dermatologie din București, dintre care un număr de 253 de pacienți (0.68%) au fost diagnosticați cu diverse forme etiopatogenice și clinice de

Considering the rarity of these diseases and the fact that they present extremely complex and varied clinical forms, with multiple implications in other medical specialties, it is crucial to have a collaborative multidisciplinary effort to clarify the complex aspects raised by genodermatoses, so that patients and their families can benefit from genetic counseling, effective prenatal diagnosis methods and early instituted correct treatment to improve patients' prognosis and quality of life.

## Material and Method

In the current study, we conducted a prospective and retrospective open clinical-epidemiological study on a total of 253 newly diagnosed patients with various clinical forms of genodermatoses admitted to Dermatology departments in Bucharest during 2013–2023.

Considering the rarity of these conditions and the fact that some genodermatoses present serious comorbidities that do not require admission to the dermatology department and necessitate referral to other medical services, it was necessary to choose a longer time interval for conducting this study in order to identify as many varieties of cutaneous conditions with genetic determinism as possible.

From the examined observation records, there were extracted information related to identification, age, gender, environment of origin, personal pathological and heredocolateral antecedents, familial investigation, disease history and clinical evolution, comorbidities, paraclinical explorations, particularly histopathological examination, discharge diagnosis (clinical form of the disease and etiopathogenic classification of the condition), available therapeutic options and treatment received by patients, length of hospitalization, inheritance type, genetic counseling and screening methods.

## Results

Between 2013 and 2023, a total of 36,899 patients diagnosed with dermatovenerological conditions were registered in Dermatology departments in Bucharest, of which 253 patients (0.68%) were diagnosed with various etiopathogenic and clinical forms of genodermatoses and

genodermatoze și au fost incluși în studiul prezentat în lucrarea de față (figura 1).

Aceste date corespund cu datele din literatura de specialitate, întrucât genodermatozele reprezintă afecțiuni rare, cu o incidență scăzută în populația generală.

were included in the study presented in this paper (figure 1).

These data correspond to those found in specialized literature, as genodermatoses represent rare conditions with a low incidence in the general population.

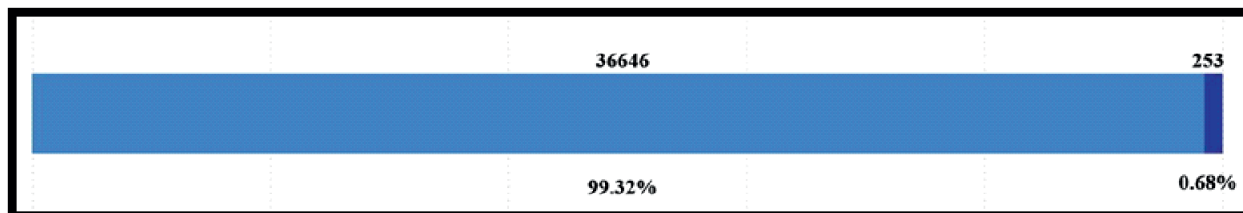


Figura 1. Relația numerică dintre numărul total de pacienți diagnosticați cu afecțiuni dermatologice și numărul de pacienți diagnosticați cu genodermatoze în perioada 2013–2023.

Figure 1. The numerical relationship between the total number of patients diagnosed with dermatological conditions and the number of patients diagnosed with genodermatoses during the period 2013–2023

Repartiția în funcție de categoria etiopatogenică și clinică de boală a cazurilor de genodermatoze studiate este redată în tabelul 1 și ilustrată în figura 2.

The distribution according to the etiopathogenic and clinical category of disease of the genodermatoses cases studied is presented in Table 1 and illustrated in Figure 2.

**Tabelul 1.** Repartiția genodermatozelor în funcție de forma clinico-etiopatogenică de boală  
**Table 1.** Distribution of genodermatoses according to the clinical-etiopathogenic form of the disease

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Total	
		Număr Number	Procente Percentage
1	Ihtioză vulgară / Ichthyosis vulgaris	13	5.14%
2	Eritrodermie ihtioziformă buloasă congenitală / Congenital bullous ichthyosiform erythroderma	1	0.40%
3	Ihtioză congenitală / Congenital ichthyosis	4	1.58%
4	Alte forme de ihtioză / Other forms of ichthyoses	25	9.88%
5	Keratodermii palmo-plantare / Palmoplantar keratodermas	46	18.18%
6	Boala Darier / Darier's disease	23	9.09%
7	Acrokeratoză veruciformă Hopf / Acrokeratosis verruciformis of Hopf	1	0.40%
8	Epidermoliză buloasă simplă / Epidermolysis bullosa simplex	3	1.19%
9	Epidermoliză buloasă distrofică / Dystrophic epidermolysis bullosa	2	0.79%
10	Alte epidermolize buloase / Other bullous epidermolyses	14	5.53%
11	Pemfigus benign familial Hailey-Hailey / Hailey-Hailey disease	6	2.37%

Tabelul 1. (continuare)

Table 1. (continued)

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Total	
		Număr Number	Procente Percentage
12	Porfirie cutanată tardivă / Porphyrria cutanea tarda	29	11.46%
13	Porfirie eritropoietică ereditară / Hereditary erythropoietic porphyria	6	2.37%
14	Alte porfirii / Other porphyrias	7	2.77%
15	Neurofibromatoză / Neurofibromatosis	63	24.90%
16	Scleroză tuberoasă / Tuberous sclerosis	7	2.77%
17	Boala Fox-Fordyce / Fox-Fordyce disease	2	0.79%
18	Sindrom Peutz-Jeghers / Peutz-Jeghers syndrome	1	0.40%
	<b>Total</b>	<b>253</b>	<b>100 %</b>

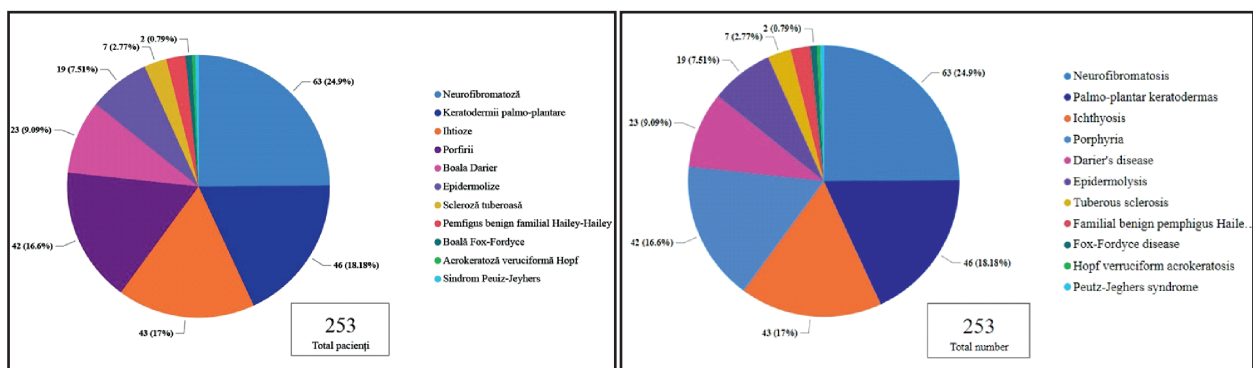


Figura 2. Repartiția genodermatozelor în funcție de forma clinico-etio-patogenică de boală  
 Figure 2. Distribution of genodermatoses according to the clinical-etio-pathogenic form of the disease

Din studiul prezentat reiese că cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în intervalul 2013–2023 în secții de dermatologie din București sunt reprezentate de neurofibromatoze, keratodermii palmo-plantare, ihtioze și porfirii (Tabelul 2).

Din repartiția în funcție de sex a cazurilor de genodermatoze studiate, redată în tabelul 3 și ilustrată în figura 3, se constată o ușoară predominanță a sexului feminin.

Datele redată în tabelul 3 corespund cu cele raportate în literatura de specialitate, cu câteva excepții. În cazul ihtiozei vulgare, a sclerozei tuberoase și a pemfigusului benign familial Hailey-Hailey se remarcă predominanța sexului feminin, în timp ce în literatura de specialitate

The presented study indicates that the most frequent genodermatoses encountered between 2013 and 2023 in dermatology departments in Bucharest are represented by neurofibromatosis, palmoplantar keratodermas, ichthyoses and porphyrias (Table 2).

From the distribution according to gender of the genodermatoses cases studied, presented in Table 3 and illustrated in Figure 3, a slight predominance of the female sex is observed.

The data presented in Table 3 correspond to those reported in specialized literature, with a few exceptions. Thus, in the case of ichthyosis vulgaris, tuberous sclerosis and Hailey-Hailey disease, a predominance of the female sex is



**Tablelul 2.** Distribuția genodermatozelor în funcție de incidența categoriilor etiopatogenice  
**Table 2.** Distribution of genodermatoses according to the incidence of etiopathogenic categories

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Total	
		Număr Number	Procente Percentage
1	Neurofibromatoză / Neurofibromatosis	63	24.90%
2	Keratodermii palmo-plantare / Palmoplantar keratodermas	46	18.18%
3	Ihtioze / Ichthyoses	43	16.99%
4	Porfirii / Porphyrias	42	16.60%
5	Boala Darier / Darier’s disease	23	9.09%
6	Epidermolize buloase / Bullous epidermolyses	19	7.50%
7	Scleroză tuberoasă / Tuberous sclerosis	7	2.77%
8	Pemfigus benign familial Hailey-Hailey / Hailey-Hailey disease	6	2.37%
9	Boala Fox-Fordyce / Fox-Fordyce disease	2	0.79%
10	Acrokeratoză veruciformă Hopf / Acrokeratosis verruciformis of Hopf	1	0.40%
11	Sindrom Peutz-Jeghers / Peutz-Jeghers syndrome	1	0.40%
	<b>Total</b>	<b>253</b>	<b>100%</b>

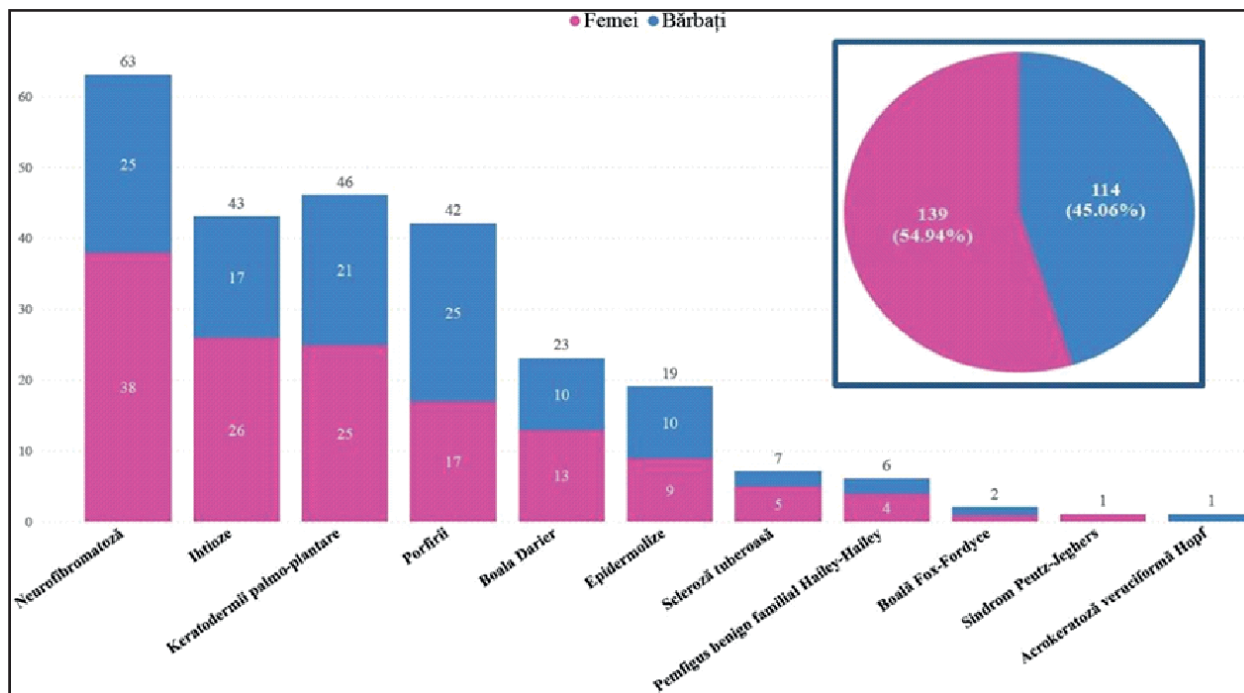


Figura 3. Repartiția genodermatozelor în funcție de sexul pacientului.

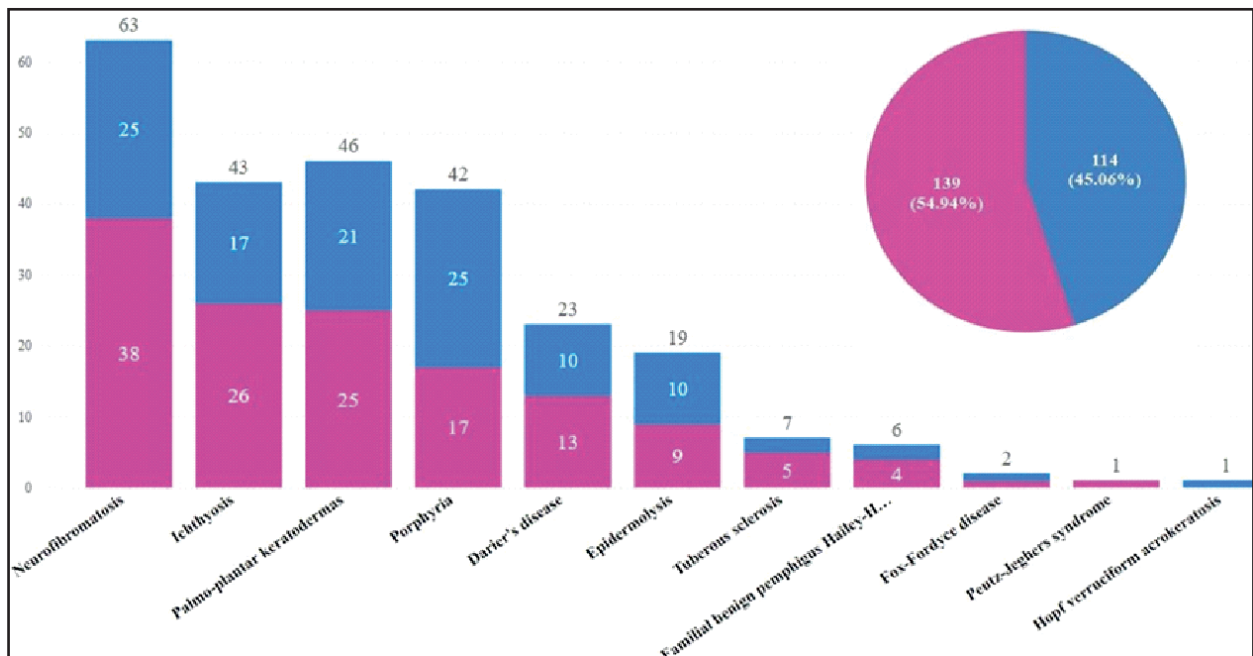


Figure 3. Distribution of genodermatoses according to the patient's gender.

**Tabelul 3.** Repartiția diverselor forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze în funcție de sexul pacientului

**Table 3.** Distribution of various clinical-etiotopathogenic forms of genodermatoses according to the patient's gender

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Distribuția pe sexe Distribution by sex		Total
		Bărbați / Men	Femei / Women	
1	Ihtioză vulgară / Ichthyosis vulgaris	2	11	13
2	Eritrodermie ihtioziformă buloasă congenitală / Congenital bullous ichthyosiform erythroderma	1	0	1
3	Ihtioza congenitală / Congenital ichthyosis	2	2	4
4	Alte forme de ihtioză / Other forms of ichthyoses	12	13	25
5	Keratodermii palmo-plantare / Palmoplantar keratodermas	21	25	46
6	Boala Darier / Darier's disease	10	13	23
7	Acrokeratoză veruciformă Hopf / Acrokeratosis verruciformis of Hopf	1	0	1
8	Epidermoliză buloasă simplă / Epidermolysis bullosa simplex	1	2	3

Tabelul 3. (continuare)

Table 3. (continued)

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Distribuția pe sexe Distribution by sex		Total
		Bărbați / Men	Femei / Women	
9	Epidermoliză buloasă distrofică /Dystrophic epidermolysis bullosa	2	0	2
10	Alte epidermolize buloase / Other bullous epidermolyses	7	7	14
11	Pemfigus benign familial Hailey-Hailey / Hailey-Hailey disease	2	4	6
12	Porfirie cutanată tardivă / Porphyria cutanea tarda	20	9	29
13	Porfirie eritropoietică ereditară / Hereditary erythropoietic porphyria	3	3	6
14	Alte porfirii / Other porphyrias	2	5	7
15	Neurofibromatoză / Neurofibromatosis	25	38	63
16	Scleroză tuberoasă / Tuberous sclerosis	2	5	7
17	Boala Fox-Fordyce / Fox-Fordyce disease	1	1	2
18	Sindrom Peutz-Jeghers / Peutz-Jeghers syndrome	0	1	1
	<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>139</b>	<b>253</b>

este descrisă o distribuție relativ egală pe sexe, astfel încât se poate specula că în cazul formelor ușoare de boală este posibil ca adresabilitatea pacienților de sex feminin către servicii de specialitate să fie mai crescută din criterii estetice.

Din analiza datelor legate de repartitia pacienților în funcție de mediul de proveniență, redată în tabelul 4 și ilustrată în figura 4, se observă predominanța bolnavilor din mediul urban. Acest lucru se poate datora lipsei de informare medicală a pacienților și tendinței acestora de a evita sau amâna solicitarea serviciilor medicale de specialitate până în stadii avansate de boală. Excepție fac neurofibromatozele și formele mai grave de porfirii, epidermolize buloase și ihtioze, unde s-a remarcat o distribuție relativ egală a pacienților raportat la mediul de proveniență, cel mai probabil din cauza severității manifestărilor clinice.

Repartitia în funcție de categoriile de vârstă este redată în tabelul 5 și în figura 5, unde se

noted, while in the specialized literature a relatively equal distribution between sexes is described, so it can be speculated that in the case of mild forms of disease it is possible that the addressability of female patients to specialized services may be higher due to aesthetic criteria.

From the analysis of data related to the distribution of patients according to the environment of origin, presented in Table 4 and illustrated in Figure 4, a predominance of patients from urban areas is observed. This may be due to patients' lack of medical information and their tendency to avoid or delay seeking specialized medical services until advanced stages of disease. Exceptions are neuro-fibromatoses and more severe forms of porphyrias, bullous epidermolyses and ichthyoses, where a relatively equal distribution of patients was noted concerning the environment of origin, most likely due to the severity of clinical manifestations.



**Tabelul 4.** Repartiția diverselor forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze în funcție de mediul de proveniență

**Table 4.** Distribution of the various etiopathogenic clinical forms of genodermatoses depending on the environment of origin

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Mediul de proveniență Provenience		Total
		Rural	Urban	
1	Ihtioză vulgară / Ichthyosis vulgaris	3	10	13
2	Eritrodermie ihtioziformă buloasă congenitală / Congenital bullous ichthyosiform erythroderma	1	0	1
3	Ihtioză congenitală / Congenital ichthyosis	2	2	4
4	Alte forme de ihtioză / Other forms of ichthyoses	12	13	25
5	Keratodermii palmo-plantare / Palmoplantar keratodermas	15	31	46
6	Boala Darier / Darier's disease	5	18	23
7	Acrokeratoză veruciformă Hopf / Acrokeratosis verruciformis of Hopf	0	1	1
8	Epidermoliză buloasă simplă / Epidermolysis bullosa simplex	1	2	3
9	Epidermoliză buloasă distrofică / Dystrophic epidermolysis bullosa	2	0	2
10	Alte epidermolize buloase / Other bullous epidermolyses	8	6	14
11	Pemfigus benign familial Hailey-Hailey / Hailey-Hailey disease	1	5	6
12	Porfirie cutanată tardivă / Porphyria cutanea tarda	11	18	29
13	Porfirie eritropoietică ereditară / Hereditary erythropoietic porphyria	2	4	6
14	Alte porfirii / Other porphyrias	3	4	7
15	Neurofibromatoză / Neurofibromatosis	32	31	63
16	Scleroză tuberoasă / Tuberous sclerosis	3	4	7
17	Boala Fox-Fordyce / Fox-Fordyce disease	0	2	2
18	Sindrom Peutz-Jeghers / Peutz-Jeghers syndrome	1	0	1
	<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>151</b>	<b>253</b>

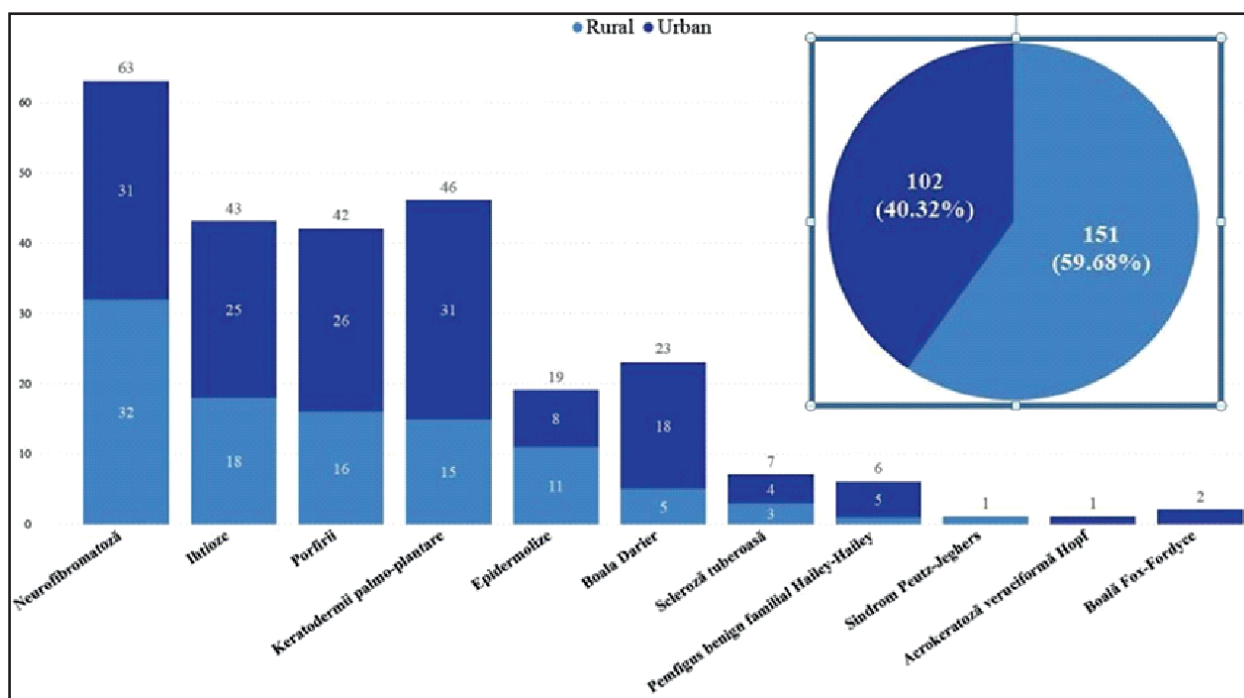


Figura 4. Repartiția diverselor forme clinico-etiopatogenice de genodermatoze în funcție de mediul de proveniență

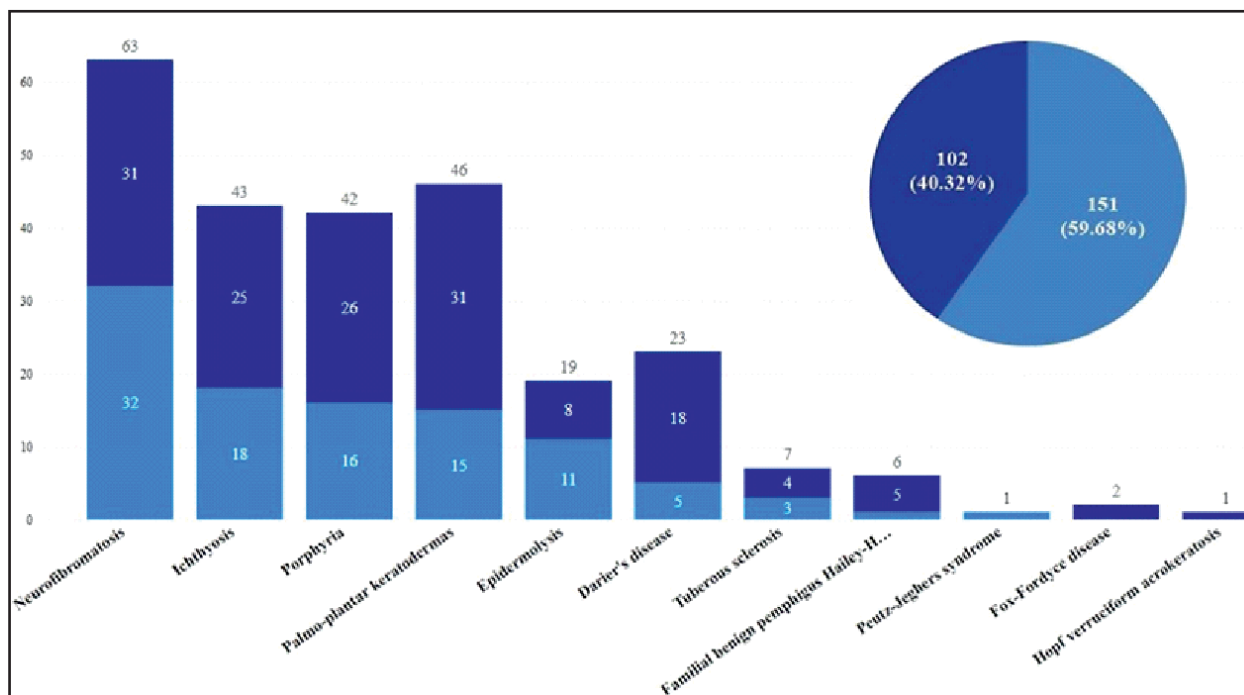


Figure 4. Distribution of various clinical-etiopathogenic forms of genodermatoses according to the environment of origin

constată că variază între vârste sub 1 an și peste 85 de ani și că cele mai frecvente categorii de vârstă sunt 45-54 de ani și 55-64 de ani. În cea mai mare parte a cazurilor vârsta stabilirii diagnosticului a coincis cu debutul bolii, cu precădere în cazurile cu manifestări clinice moderat-severe (ihtioze, epidermolize buloase, neurofibromatoze, scleroză tuberoasă). În cazurile de ihtioză, keratodermii și boală Darier cu manifestări blânde se observă discrepanțe între vârsta debutului și cea a diagnosticului, posibil datorită tendinței de a neglija boala.

Repartiția diverselor forme clinico-etio-patogenice de genodermatoze raportat la cea mai frecventă categorie de vârstă afectată este evidențiată cu portocaliu în tabelul 5, iar datele corespund în cea mai mare parte cu cele din literatura de specialitate. Deși leziunile cutanate din neurofibromatoze debutează în copilărie, cea mai frecventă categorie de vârstă este 25-34 de ani, posibil datorită neglijării formelor blânde de boală sau a solicitării serviciilor de specialitate în momentul apariției complicațiilor sau pentru diverse comorbidități. Pentru alte forme de ihtioză, epidermoliza buloasă distrofică, pemfigusul benign familial Hailey-Hailey, porfirie eritropoietică ereditară, alte forme de porfirie și sindromul Peutz-Jeghers, cea mai frecventă categorie de vârstă este 45-54 de ani, probabil datorită formelor ușoare de boală și ameliorării clinice odată cu înaintarea în vârstă în unele forme de ihtioze, respectiv datorită posibilității debutului la vârsta adultă în unele forme de porfirii și nu în ultimul rând, datorită adresării către servicii de specialitate în momentul apariției complicațiilor (malignizarea polipilor digestivi) în cazul sindromului Peutz-Jeghers. Pentru keratodermii, boala Darier, acrokeratoza veruciformă Hopf, epidermoliza buloasă simplă, porfirie cutanată tardivă și porfirie eritropoietică ereditară, cea mai frecventă categorie de vârstă este 55-64 de ani, probabil din cauza mecanismelor evolutive ale anomaliilor de keratinizare din keratodermiilor palmo-plantare, manifestărilor clinice blânde ale bolii Darier și acrokeratozei veruciforme Hopf, ameliorării manifestărilor clinice odată cu înaintarea în vârstă în cazul epidermolizei buloase simple și respectiv, datorită debutului la vârsta adultă și evoluției intermitente, de o severitate variabilă în cazul porfiriilor cutanate.

The distribution according to age categories is presented in Table 5 and Figure 5, where it is observed to vary between ages under 1 year and over 85 years, with the most frequent age categories being 45-54 years and 55-64 years old. In most cases, the age of diagnosis coincided with the onset of the disease, especially in cases with moderate-severe clinical manifestations (ichthyoses, epidermolysis bullosa, neurofibromatoses, tuberous sclerosis). In cases of ichthyoses, keratodermas and Darier's disease with mild manifestations, discrepancies between the age of onset and diagnosis are observed, possibly due to the tendency to neglect the disease.

The distribution of the various clinical-etio-pathogenic forms of genodermatoses in relation to the most affected age category is highlighted in orange in Table 5, and the data largely correspond to those found in specialized literature. Although cutaneous lesions in neurofibromatoses appear in childhood, the most frequent age category is 25-34 years, possibly due to neglect of mild forms of disease or seeking specialized services when complications arise or for various comorbidities. For other forms of ichthyoses, dystrophic epidermolysis bullosa, benign familial pemphigus Hailey-Hailey, hereditary erythropoietic porphyria, other forms of porphyria, and Peutz-Jeghers syndrome, the most common age range is 45-54 years, probably due to mild forms of disease and clinical improvement with age in some forms of ichthyoses, respectively due to the possibility of onset in adulthood in some forms of porphyria and lastly, due to referral to specialized services when complications arise (malignancy of digestive polyps) in the case of Peutz-Jeghers syndrome. For keratodermas, Darier's disease, acrokeratosis verruciformis of Hopf, epidermolysis bullosa simplex, porphyria cutanea tarda, and hereditary erythropoietic porphyria, the most frequent age category is 55-64 years, probably due to evolutionary mechanisms of keratinization in palmo-plantar keratodermas, mild clinical manifestations of Darier's disease and acrokeratosis verruciformis of Hopf, improvement of clinical manifestations with age in the case of epidermolysis bullosa simplex, and respectively, due to onset in adulthood and intermittent evolution of variable severity in the case of cutaneous porphyrias.

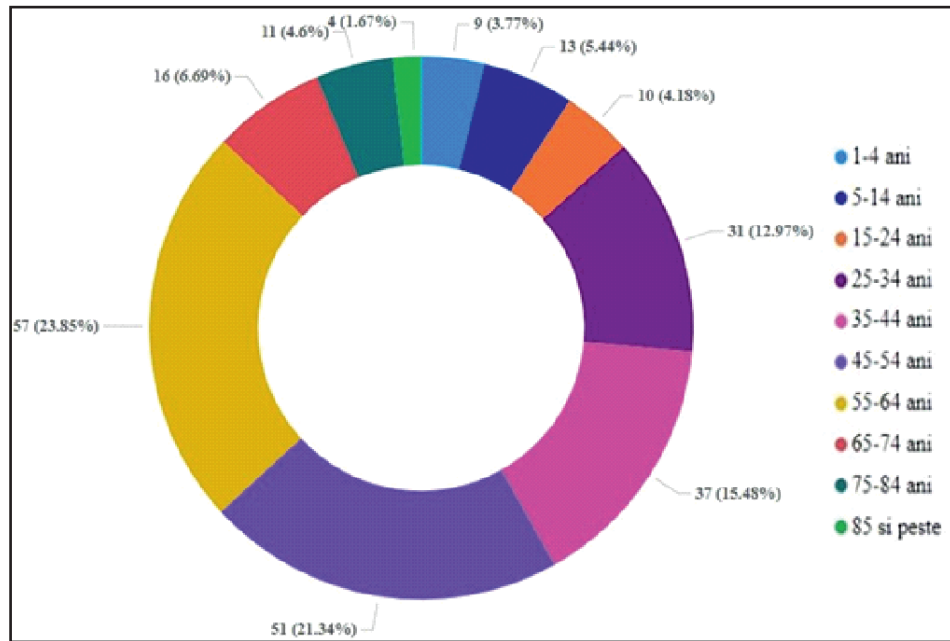


Figura 5. Distribuția genodermatozelor studiate în funcție de vârsta pacienților

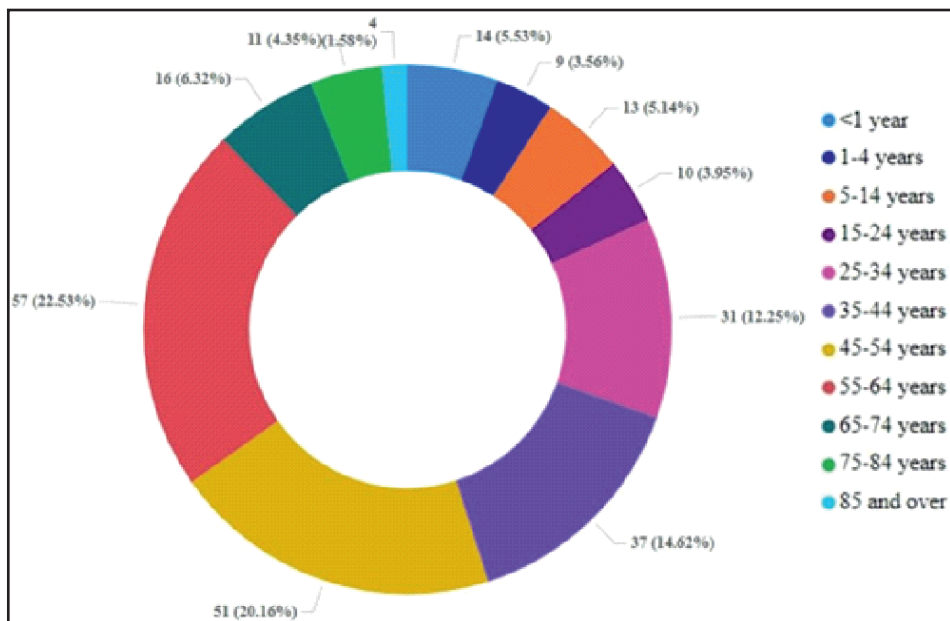


Figure 5. Distribution of the studied genodermatoses according to the age of the patients

**Tablel 5.** Repartiția diverselor forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze în funcție de categoria de vârstă**Table 5.** Distribution of various clinical-etiotopathogenic forms of genodermatoses according to age categories

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Distribuția pacienților externați pe grupe de vârstă (ani) Distribution of discharged patients by age group (years)										Total	
		<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84		>85
1	Ihtioză vulgară Ichthyosis vulgaris	0	1	4	0	0	0	2	2	1	1	2	13
2	Eritrodermie ihtioziformă buloasă congenitală Congenital bullous ichthyosiform erythroderma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	Ihtioză congenitală Congenital ichthyosis	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	4
4	Alte forme de ihtioză Other forms of ichthyoses	0	0	0	0	0	3	9	7	6	0	0	25
5	Keratodermii palmo- plantare Palmoplantar keratodermas	0	1	1	0	2	11	6	17	3	4	1	46
6	Boala Darier Darier's disease	0	0	0	1	1	4	5	7	4	1	0	23
7	Acrokeratoză veruciformă Acrokeratosis verruciformis	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
8	Epidermoliză buloasă simplă Epidermolysis bullosa simplex	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	3
9	Epidermoliză buloasă distrofică Dystrophic epidermolysis bullosa	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
10	Alte epidermolize buloase Other bullous epidermolysis	10	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	14
11	Pemfigus benign familial Hailey-Hailey disease	0	0	0	0	1	1	2	1	0	1	0	6
12	Porfirie cutanată tardivă Porphyria cutanea tarda	0	0	0	0	3	4	6	14	1	1	0	29
13	Porfirie eritropoietică ereditară Hereditary erythropoietic porphyria	0	0	0	1	0	0	2	2	0	1	0	6
14	Alte porfirii Other porphyrias	0	0	0	0	1	1	4	0	0	0	1	7
15	Neurofibromatoză Neurofibromatosis	4	5	6	4	20	9	9	4	1	1	0	63
16	Scleroză tuberoasă Tuberous sclerosis	0	1	0	3	1	0	1	0	0	1	0	7
17	Boala Fox-Fordyce Fox-Fordyce disease	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
18	Sindrom Peutz-Jeghers Peutz-Jeghers syndrome	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>31</b>	<b>37</b>	<b>51</b>	<b>57</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>253</b>

Repartiția în funcție de numărul de zile de spitalizare a cazurilor de genodermatoze studiate este redată în tabelul 6 și ilustrată în figura 6. Cel mai mare număr de zile de spitalizare a fost înregistrat pentru ihtioze, porfirii cutanate, neurofibromatoze și keratodermii, probabil datorită gravității manifestărilor clinice și numărului crescut de cazuri raportat la totalul genodermatozelor diagnosticate. Un număr mai redus de zile de spitalizare a fost înregistrat pentru epidermolize buloase, pemfigus benign familial, boala Fox-Fordyce și scleroza tuberoasă, posibil din cauza numărului mai mic de pacienți și deoarece cazurile pediatrice au fost direcționate către servicii de specialitate. Cel mai scăzut număr de zile de spitalizare a fost înregistrat pentru boala Darier și acrokeratoza veruciformă, probabil datorită manifestărilor clinice mai blânde. Numărul crescut de zile de spitalizare pentru singurul pacient diagnosticat cu sindrom Peutz-Jeghers s-a datorat investigării clinico-

The distribution according to the number of hospitalization days of the studied genodermatoses cases is presented in Table 6 and illustrated in Figure 6. The highest number of hospitalization days was recorded for ichthyoses, cutaneous porphyrias, neurofibromatoses and keratodermas, probably due to the severity of clinical manifestations and the increased number of cases compared to the total number of diagnosed genodermatoses. Fewer hospitalization days were recorded for epidermolysis bullosa, familial benign pemphigus, Fox-Fordyce disease and tuberous sclerosis, possibly due to smaller number of patients and because pediatric cases were referred to specialized services. The lowest number of hospitalization days was recorded for Darier's disease and acrokeratosis verruciformis, probably due to milder clinical manifestations. The increased number of hospitalization days for the single patient diagnosed with Peutz-Jeghers syndrome was due to the

**Tabelul 6.** Repartiția diverselor forme de genodermatoze raportată la numărul de zile de spitalizare pentru totalul bolnavilor externați.

**Table 6.** Distribution of various forms of genodermatoses according to the number of hospitalization days for the total number of discharged patients.

Index	DENUMIREA BOLII NAME OF THE DISEASE	Pacienți Patients	Zile de spitalizare Hospitali- zation days	Procente Percentage
1	Ihtioze / Ichthyoses 43	405	28.36%	
2	Porfirii / Porphyrias 42	380	26.61%	
3	Neurofibromatoză / Neurofibromatosis	63	261	18.27%
4	Keratodermii palmo-plantare / Palmoplantar keratoderma	46	184	12.88%
5	Epidermolize buloase / Bullous epidermolyses	19	86	6.02%
6	Pemfigus benign familial Hailey-Hailey / Hailey-Hailey disease	6	38	2.66%
7	Boală Fox-Fordyce/ Fox-Fordyce disease	2	23	1.61%
8	Scleroză tuberoasă / Tuberous sclerosis	7	21	1.47%
9	Sindrom Peutz-Jeghers / Peutz-Jeghers syndrome	1	14	0.98%
10	Boala Darier / Darier's disease	23	14	0.98%
11	Acrokeratoză veruciformă Hopf / Acrokeratosis verruciformis of Hopf	1	2	0.14%
	<b>Total</b>	<b>253</b>	<b>1428</b>	<b>100%</b>



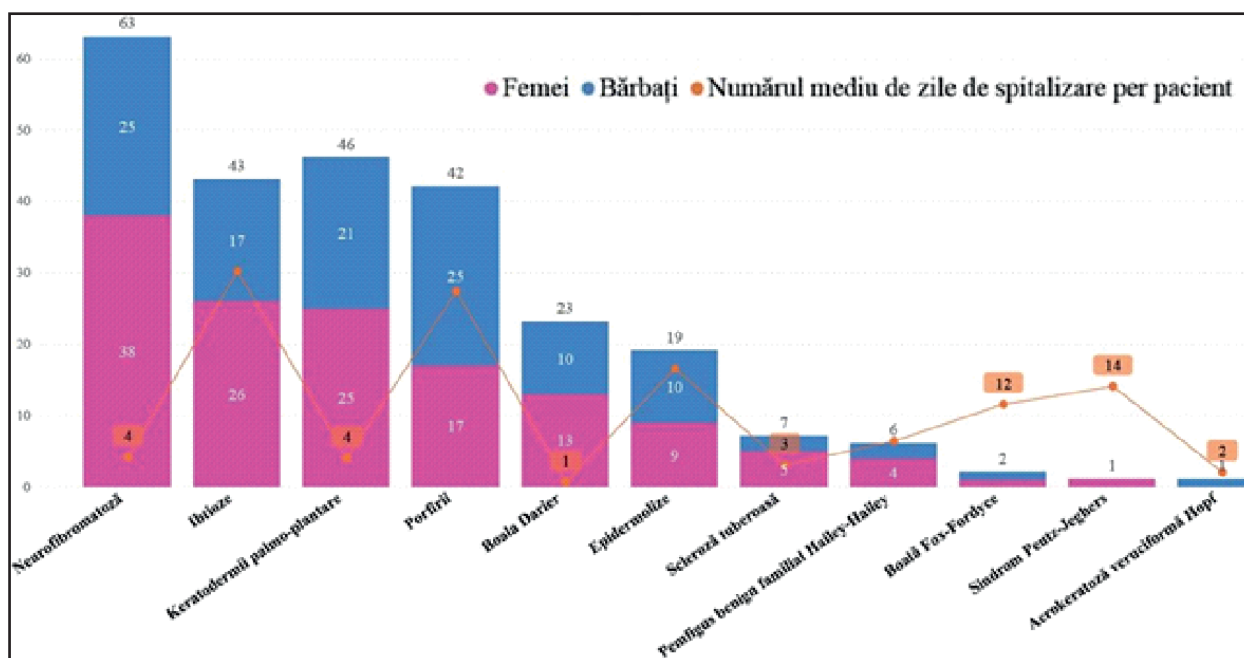


Figura 6. Repartiția diverselor forme de genodermatoze raportată la numărul de zile de spitalizare pentru totalul bolnavilor externați.

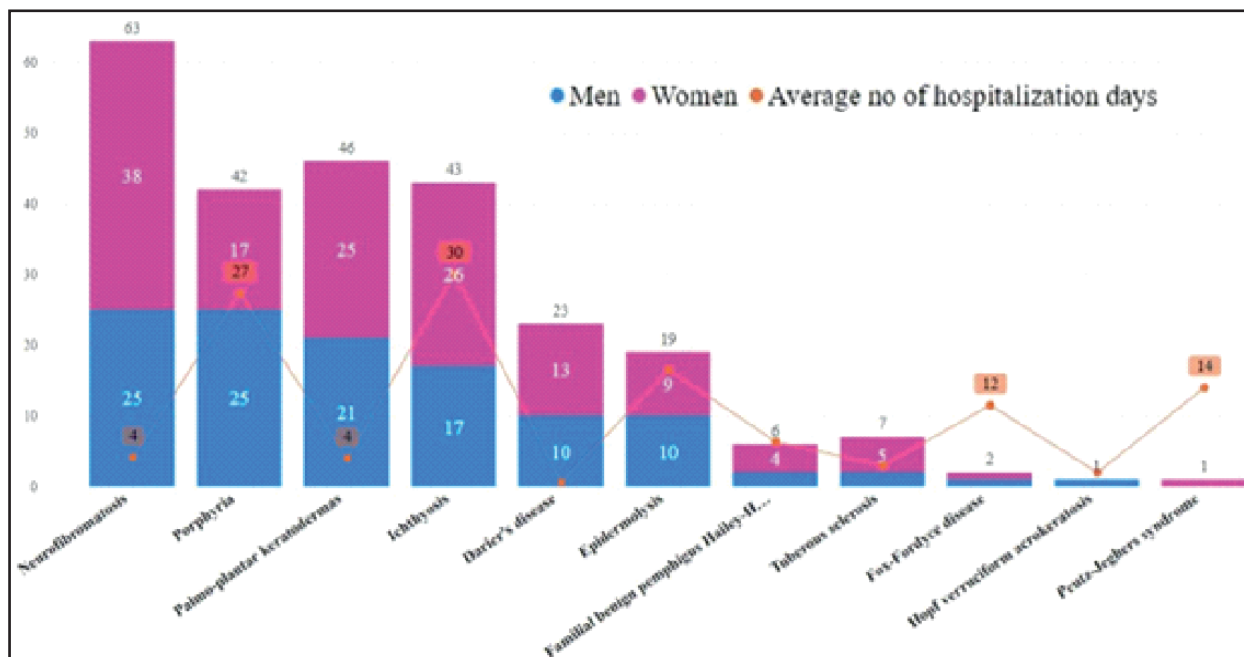


Figure 6. Distribution of various forms of genodermatoses according to the number of hospitalization days for the total number of discharged patients.

paraclinice amănunțite și intervenției chirurgicale cu viză diagnostic-curativă pentru suspiciunea de malignizare a polipilor colonici.

## Discuții

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

Din această perspectivă, un rol major este jucat de către ancheta familială și sfatul genetic, iar metodele de diagnostic prenatal trebuie să fie aduse la cunoștință și utilizate în cazul tuturor pacienților cu istoric familial sau personal de afecțiuni cu determinism genetic [1,8].

Consilierea genetică oferită de către echipe specializate are rolul de a explica informații complexe cu privire la riscurile genetice, metodele de investigare anamnestică și clinico-paraclinică, etapele stabilirii diagnosticului și opțiunile terapeutice, precum și rolul de a oferi sprijin psiho-emoțional și de a direcționa pacienții către servicii medicale moderne specializate în acest sens și adaptate nevoilor individuale.

Opțiunile terapeutice disponibile pentru pacienții diagnosticați cu diverse forme clinico-etiotopatogenice de genodermatoze sunt oarecum limitate în prezent, astfel încât sunt adeseori dezamăgitoare pentru pacienți și clinicieni, mai ales în formele severe de boală. În majoritatea cazurilor se instituie tratament simptomatic dermatologic, asociat după caz cu tratament adresat complicațiilor afecțiunilor și comorbidităților asociate frecvent acestui grup de afecțiuni. În formele ușoare sau moderate de boală, evoluția afecțiunii este frecvent favorabilă, mai ales pe termen scurt, însă fără vindecarea bolii.

În urma studiului clinico-epidemiologic realizat în perioada 2013–2023 a reieșit că genodermatozele sunt afecțiuni rare, cu o incidență raportată scăzută în perioada desfășurării studiului de față, în a căror distribuție pe sexe s-a constatat o ușoară predominanță a pacienților de sex feminin, ceea ce se corelează atât cu modelul

thorough clinical and paraclinical investigation and the surgical intervention for diagnostic-curative purposes for the suspected malignancy of the colonic polyps.

## Discussions

Genodermatoses are chronic, incurable conditions, sometimes with severe clinical manifestations and potential for serious complications, so the main objectives of treatment for these diseases are to decrease the duration of flare-ups and increase the period of remission in cases where it is possible to achieve clinical remission, as well as to prevent complications, improve quality of life and reduce morbidity and mortality.

From this perspective, a major role is played by family investigation and genetic counseling, and prenatal diagnostic methods must be explained and used for all patients with a family or personal history of genetically determined conditions [1,8].

Genetic counseling provided by specialized teams aims to explain complex information regarding genetic risks, methods of anamnestic and clinical-paraclinical investigation, stages of diagnosis establishment and therapeutic options; it also has the role of providing psycho-emotional support and directing patients towards modern medical services that are specialized in this regard and tailored to individual needs.

Therapeutic options available for patients diagnosed with various clinical-etiotopathogenic forms of genodermatoses are somewhat limited at present, so they are often disappointing for patients and clinicians, especially in severe forms of disease. In most cases, symptomatic dermatological treatment is instituted, associated as needed with treatment aimed at the complications and comorbidities frequently associated with this group of conditions. In mild or moderate forms of disease, the evolution of the condition is often favorable, especially in the short term, but without disease cure.

Following the clinical-epidemiological study conducted between 2013 and 2023, it was concluded that genodermatoses are rare conditions, with a low reported incidence during the period of the present study, in which a slight pre-

de transmitere autosomală cât și cu tipul gonozomal. De asemenea, s-a remarcat o predominanță a bolnavilor din mediul urban, fapt ce poate fi pus pe seama unei informări medicale mai bune a populației și posibilității de a accesa mai ușor servicii medicale de calitate în mediul urban.

Raportat la forma etiopatogenică de boală, s-a remarcat o distribuție heterogenă a genodermatozelor incluse în studiu, care au fost încadrate în următoarele categorii: tulburări congenitale de keratinizare (ihtioze, keratodermii palmo-plantare, boala Darier, acrokeratoza veruciformă Hopf), genodermatoze buloase (epidermolize buloase, pemfigus benign familial Hailey-Hailey, porfirii), sindroame neurocutanate congenitale (neurofibromatoze, scleroză tuberoasă), anomalii cromozomiale cu potențial de degenerare malignă (sindromul Peutz-Jeghers) și afecțiuni cu etiologie incertă (boala Fox-Fordyce). Dintre acestea, cele mai frecvente genodermatoze întâlnite în intervalul 2013 – 2023 sunt tulburările de keratinizare (113 cazuri, 44.66%).

În ceea ce privește durata internării pentru fiecare categorie clinico-etopatogenică de boală, numărul cel mai mare de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu tulburări de keratinizare (605 zile de spitalizare, reprezentând 42.36% din totalul de 1428 zile de spitalizare înregistrat pentru cei 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze). Din totalul cazurilor de tulburări de keratinizare, cel mai mare număr de zile de spitalizare a fost înregistrat în rândul pacienților diagnosticați cu ihtioze (43 de pacienți – 405 zile, 28.36%). Alte categorii clinico-etopatogenice în rândul cărora s-a înregistrat un număr crescut de zile de spitalizare sunt porfiriile (42 de pacienți – 380 de zile, 26.61%) și neurofibromatozele (63 de pacienți – 261 de zile, 18.27%), ceea ce poate fi explicat atât prin prisma nevoilor terapeutice ale pacienților, dar și prin numărul crescut de pacienți. Pe de altă parte, raportat la numărul mediu de zile de spitalizare, pe primul loc se situează sindromul Peutz-Jeghers (14 zile de spitalizare pentru 1 singur pacient) și boala Fox-Fordyce (23 de zile de spitalizare pentru 2 pacienți), ceea ce se datorează comorbidităților ce au impus tratament chirurgical (sigmoidectomie laparoscopică cu colorectoanastomoză termino-

dominance of female patients was observed; this correlates both with the autosomal transmission model and the gonosomal type. Also, a predominance of patients from urban areas was observed, which can be attributed to better medical information among the population and easier access to medical services in urban areas.

Related to the etiopathogenic form of the disease, a heterogeneous distribution of the genodermatoses included in the study was noted, which were classified into the following categories: congenital keratinization disorders (ichthyoses, palmoplantar keratodermas, Darier's disease, acrokeratosis verruciformis of Hopf), bullous genodermatoses (epidermolysis bullosa, benign familial pemphigus Hailey-Hailey, porphyrias), congenital neurocutaneous syndromes (neurofibromatoses, tuberous sclerosis), chromosomal abnormalities with potential for malignant degeneration (Peutz-Jeghers syndrome) and conditions of uncertain etiology (Fox-Fordyce disease). Among these, the most frequent genodermatoses encountered between 2013 – 2023 are keratinization disorders (113 cases out of 253 patients, representing 44.66%).

Regarding the length of hospitalization for each clinical-etopathogenic disease category, the highest number of hospitalization days was recorded among patients diagnosed with keratinization disorders (605 hospitalization days, representing 42.36% of the total of 1428 hospitalization days recorded for the 253 patients diagnosed with genodermatoses). Of the total keratinization disorders cases, the highest number of hospitalization days was recorded among patients diagnosed with ichthyoses (43 patients – 405 days, 28.36%). Other clinical-etopathogenic categories with a high number of hospitalization days include porphyrias (42 patients – 380 days, 26.61%) and neurofibromatoses (63 patients – 261 days, 18.27%), which can be explained both by the therapeutic needs of the patients and by the increased number of patients. On the other hand, in terms of the average number of hospitalization days, Peutz-Jeghers syndrome (14 days of hospitalization for 1 single patient) and Fox-Fordyce disease (23 days of hospitalization for 2 patients) rank first, which is due to comorbidities that required surgical treatment (laparoscopic sigmoidectomy

terminală mecanică pentru polipoză colonică cu suspiciune de degenerare malignă și displazie confirmată histopatologic și respectiv, histerectomie totală cu anexectomie bilaterală pentru polifibromatoză uterină cu focare de endometrioză).

Cu privire la manifestările clinice, în rândul celor 253 de pacienți diagnosticați cu genodermatoze incluși în studiul de față au fost identificate predominant forme ușoare sau moderate de boală, cazurile cu afectare severă fiind extrem de rare.

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

## Concluzii

Genodermatozele reprezintă afecțiuni rare cu afectare pluriorganică și pluristemică, ce îmbracă multiple forme clinice de o severitate variabilă, în unele cazuri grave fiind necesară colaborare multidisciplinară pentru diagnosticul și tratamentul corect al acestor pacienți cronici pentru care nu există până în prezent alternative terapeutice curative. Genodermatozele afectează calitatea vieții pacienților și pot modifica prognosticul vital în formele severe de boală, ceea ce reprezintă și o problemă de sănătate publică prin prisma numărului crescut de zile de spitalizare și a resurselor investite în aceste cazuri.

În acest sens, modalitățile terapeutice care intervin în căile de producere a bolii sunt de viitor și datorită faptului că s-au raportat progrese considerabile în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice de producere a genodermatozelor, s-a deschis calea către tratamente inovative ce vizează corecția anomaliilor din căile de semnalizare intercelulară, supresia inflamației prin înlocuirea proteinelor defecte sau prin terapie celulară și tehnici de inginerie genică prin care se tentează editarea genomului (rearanjare, inserție sau deleție a genelor anormale, inserție a unei gene normale, manipularea ARN-ului interferent și reprimare genică post-transcripțională) [9,10].

with mechanical end-to-end colorectal anastomosis for colonic polyposis with suspected malignant degeneration and histopathologically confirmed dysplasia and, respectively, total hysterectomy with bilateral anexectomy for uterine polyfibromatosis with foci of endometriosis).

With regard to the clinical manifestations, among the 253 patients diagnosed with genodermatoses included in the present study, predominantly mild or moderate forms of the disease were identified, with severe cases being extremely rare.

Paraclinical investigations played a significant role in establishing the clinical-etiological form of genodermatoses, and the histopathological examination served to highlight certain diagnostic criteria in accordance with the data found in specialized literature.

## Conclusions

Genodermatoses represent rare conditions with multiorgan and multisystem involvement, manifesting in multiple clinical forms of variable severity. In severe cases, multidisciplinary collaboration is necessary for the accurate diagnosis and treatment of these chronic patients for whom curative therapeutic alternatives do not currently exist. Genodermatoses affect the patients' quality of life and can alter the vital prognosis in severe forms of the disease, which also constitutes a public health issue due to the increased number of hospitalization days and resources invested in these cases.

In this regard, therapeutic modalities that intervene in disease pathways are promising for the future and due to the fact that considerable progress has been reported in understanding the pathophysiological mechanisms of genodermatoses, the way has been paved towards innovative treatments aimed at correcting abnormalities in intercellular signaling pathways, inflammation suppression by replacing defective proteins or through cell therapy, and genetic engineering techniques that attempt genome editing (rearrangement, insertion or deletion of abnormal genes, insertion of a normal gene, manipulation of interfering RNA, and post-transcriptional gene repression) [9,10].

**Bibliografie / Bibliography**

1. Rook's *Textbook of Dermatology*, 8<sup>th</sup> ed. "Genetics and Genodermatoses". Wiley-Blackwell Publishing, Oxford 2010; I:15.1-97.
2. Aravindha Babu N, Rajesh E, Jayasri Krupaa, Gnananandar G. Genodermatoses. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015 Apr; 7(Suppl 1): S203-S206.
3. Pembury ME. "Clinical perspectives in medical genetics". *Inherited Skin Disorders: The Genodermatoses.* Butterworth-Heinemann, Oxford, 1996; 3:21.
4. Shimizu H. "Genodermatoses: Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis". *Shimizu's Textbook of Dermatology.* Hokkaido University Press. 2007 Jul; 29: 511-17
5. Wright TS. *The genodermatoses: An Overview.* Sept 2022 contents/the-genodermatoses-an-overview#H29839329
6. Usatine RP, Smith MA, Chumley HS, Mayeaux EJ. *The Color Atlas of Family Medicine*, 2e, Part XIII. Dermatology, Section 20. Other Skin Disorders, Ch. 205. Genodermatoses, 2013 McGraw-Hill. .
7. Julie V. Schaffer. "Molecular Diagnostics in Genodermatoses". *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 12/2012; 31(4):211-20. .
8. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7<sup>th</sup> ed. Genodermatoses and Congenital Anomalies. McGraw-Hill Medical, Chicago 2008; 27:547-80.
9. Brooks IR, Sheriff A, Moran D, Wang J, Jacków J. "Challenges of Gene Editing Therapies for Genodermatoses". *Int J Mol Sci*, 2023 Jan 24; 24(3):2298. doi: 10.3390/ijms24032298. PMID: 36768619; PMCID: PMC9916788.
10. De Rosa L, Latella MC, Secone Seconetti A, Cattelani C, Bauer JW, Bondanza S, De Luca M. "Toward Combined Cell and Gene Therapy for Genodermatoses". *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020 May 1; 12(5):a035667. doi: 10.1101/cshperspect.a035667. PMID: 31653644; PMCID: PMC7197428.

*Această lucrare face parte dintr-un studiu doctoral intitulat "Genodermatoze – Considerații etiopatogenice, clinice, diagnostice și terapeutice cu aplicații practice în cazuistica medicală" realizat de Silvia Popescu, doctorand la Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București, România, sub îndrumarea profesor universitar doctor Giurcăneanu Călin.*

*This paper is part of a doctoral study entitled "Genodermatoses – Etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic considerations with practical applications in medical case studies" carried out by Silvia Popescu, PhD student at the "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy in Bucharest, Romania, under the guidance of university professor doctor Giurcăneanu Călin.*

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Silvia Popescu  
Spitalul Clinic CF2, Secția de Chirurgie Generală, București, România

Correspondance address: Silvia Popescu  
CF2 Clinical Hospital, Department of General Surgery, Bucharest, Romania