



Universitatea *Transilvania* din Braşov

Facultatea de Medicina

Departamentul: Specialitati medicale si chirurgicale

TEZĂ DE ABILITARE
HABILITATION THESIS

Rozaceea si dermita faciala rosaceiforma indusa de steroidii topici-perspective clinice,
dermoscopice si spectrometrice asupra microbiomului cutanat

Rosacea and topical steroids induced facial dermatitis - clinical, dermoscopy and spectrometry
perspectives on the skin microbiome

Domeniul: Medicina

Domain: Medicine

Autor/Author: Dr Tatu Alin Laurentiu
Universitatea „Dunarea de Jos” din Galati

BRASOV, 2017

CUPRINS

Mulumiri	2
Lista de notații.....	3
Lista de abrevieri.....	4
(A) Summary: Rosacea and topical steroids induced facial dermatitis - clinical, dermoscopy and spectrometry perspectives on the skin microbiome	5
(B-i). Realizari științifice și profesionale.....	8
Introducere	8
Capitolul 1: Stadiul cunostintelor actuale in domeniu	13
A.Dermoscopie.....	13
Pasul întâi	14
Pasul doi	16
B.Rozacee.....	22
Rozacea - aspecte clinico-dermoscopice.....	22
C.Rozacee steroidiana	23
D.Demodectoză	23
E. Maldiciti	24
F.Bacillus Oleronius.....	25
Rezultate.....	26
Capitolul 2: Rezultate stiintifice proprii publicate	42
A. Articole.....	42
B. Premii si distinctii.....	53
C. Carti publicate.....	54
D. Proiecte de cercetare.....	54
E. Parcurs profesional	56
Concluzii	58
(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei	66
B2.1. In plan științific -direcții de cercetare care urmează a fi dezvoltate.....	66
B2.2 In plan academic direcții de predare/aplicații practice si moduri de acțiune vizate pentru punerea în practică a acestora.....	68
Bibliografie.....	71

Mulumiri

Mulumesc din suflet familiei mele, parintilor mei - mamei mele Sofia si tatalui meu Gheorghe Tatu pentru suportul, ajutorul si incurajarile constante de a persevera in cariera medicala si didactica. Fara suportul lor aceasta teza nu ar fi existat. Mulumesc mentorilor mei Dr Smaranda Iosif, Prof Dr Dan Forsea, Prof Dr Calin Giurcaneanu, Prof Virgil Feier, Prof. Dr Alexandru Dimitrescu pentru punerea mea pe fagasul fascinant al cunoasterii, intelegerii, aplicarii si aprofundarii dermatologiei din mai multe perspective. Mulumesc de asemenea colegilor mei de rezidentiat Sorin si Olga (acum profesori universitari de Dermatologie) pentru suportul constant pe parcursul carierei mele didactice. Mulumesc de asemenea prietenului meu Toni Ionescu dermatolog in Paris pentru discutiile si ideile schimbate permanent si cu patos in timp, ce au fost o sursa de provocare intelectuala pe linia studierii microbiomului cutanat si al publicarii de articole. Mulumesc Dr Violeta Cristea medic specialist bacteriolog cu ajutorul careia am identificat in premiera noile specii de Bacillus legate de Demodex Folliculorum. Mulumesc Domnului Decan Aurel Nechita pentru interesul si sprijinul neconditionat si constant acordat pe parcursul carierei mele didactice in cadrul Facultatii de Medicina si Farmacie din Universitatea „Dunarea de Jos” din Galati.

Lista de notații

Fig.1.a. Imagine clinica-spinulozis facial

Fig.1.b Prezenta dermoscopia de cozi de Demodex si dopuri foliculare-markeri ai prezentei Demodex Folliculorum-caz de dermita faciala indusa de steroizi topici

Fig.2.a Demodex-aspect Histopatologic

Fig.2.b Demodex Brevis

Fig.2.c Demodex Folliculorum

Fig.3.a **Bacillus Cereus** aspect pe mediu de cultura Columbia Agar cu 5% sange de berbec la 72 ore

Fig.3.b Spectrul obtinut la identificarea **Bacilus Cereus** prin Spectrometrie de masa MALDI-TOF

Fig.4.a. Demodecidoza spinulozica

Fig.4.b Dermoscopie cu Demodex crutand nebul;

Fig 4.c Demodex-imagine histopatologica

Fig.5.a **Bacillus Simplex**– imagine cultura la 72 ore pe mediu Columbia Agar cu 5% sange berbec

Fig.5.b Spectrul obtinut la identificarea **Bacilus Simplex** prin Spectrometrie de masa MALDI-TOF

Fig.6.a Rozacee-spinulozis

Fig.6.b. Dermoscopie Demodex in rozacee

Fig.6.c. Demodex Folliculorum

Fig.7.a **Bacillus Pumilus** – imagine cultura la 72 ore pe mediu Columbia Agar cu 5% sange berbec

Fig.7.b Spectrul obtinut la identificarea **Bacilus Pumilus** prin Spectrometrie de masa MALDI-TOF

Lista de abrevieri

MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight.

TDS: Total Dermoscopic Score

MMP-9: metalopeptidaza 9

IL-8 : interleukina 8

TNF- α : tumor necrosis factor α

HCCA: α -cyano-4-hydroxycinnamic acid

IGF 1: insulin growth factor 1

mTORC1 : the nutrient-sensitive kinase mammalian target of rapamycin complex 1

FGFs: fibroblast growth factors

COX-2: ciclooxigenaza 2

DHEAS: dihidroepiandrosteron sulfat

MAS: multiple autoimmune syndrome

ISD: international society of dermatology

EHRS: european hair resesarch society

JSID: japanese society of investigative dermatology

(A) Summary: Rosacea and topical steroids induced facial dermatitis - clinical, dermoscopy and spectrometry perspectives on the skin microbiome

Firstly, I must mention that after the presentation of my PhD thesis, I subsequently extended the dermoscopic observation at all the cutaneous/skin structures- hair, nails, mucous extremities but also in various nonpigmentary pathologies. I assigned an important part of my professional academic, scientific and research activity to facial rosacea dermatitis induced by the prolonged use of topical corticosteroids in order to observe the earliest facial manifestations and succeed in managing and monitoring the post-cortisone situation. I studied skin microbiome in manifestations connected with Demodex Folliculorum: primary demodecidosis, rosacea, steroid-induced rosacea. The little data in the literature related to the isolation of Bacillus Oleronius from only one Demodex Folliculorum, the good response to antibiotics in Rosacea and the possibility of precise bacteriological identification by “Mass Spectrometry (MALDI-TOF)” made me focus on this segment in particular, without neglecting the dermoscopy related fields, comorbidities from rosacea and nevi, particularly halo nevi, vitiligo and their comorbidities, adverse reactions to medicines with cutaneous impact. I described the dermoscopic manifestations of Rosacea and its main comorbidities, steroid Rosacea and criteria of dermoscopic diagnosis for Demodex Folliculorum. The main original contributions in the field of Dermatology targeted for the first time in the specialty literature the isolation and identification through mass spectrometry of some other bacteria from Demodex Folicullorum different from Bacillus Oleronius, namely: Bacillus Simplex in primary Demodecidosis, Bacillus Cereus in steroid-induced Rosacea and Bacillus Pumilus in Rosacea. Their discovery was the result of researches carried out continuously and especially within postdoctoral research project won in the national competition of projects –“The study of clinical, dermoscopy, laboratory and histopathological correlations regarding the role of Demodex Folicullorum of Bacilus Oleronius and the serum level of phosphate Riboflavin in the ethiopathogeny of Rosacea and in post-steroid facial dermatitis” within a vast project –“Postdoctoral and doctoral research, priority of Romanian higher education (Doc-Postdoc, co-funded in POSDRU 2007-2013 Priority axis 1, POSDRU/159/1.5/S/137390 contract”. The activity resulted within the project has won four awards, two awards at the 23rd World Congress of Dermatology, 8-13 June 2015, Vancouver, Canada during the session FC03 - Dermoscopy and Skin Imaging (award from the organizers

and award from “International Leagues of Dermatology Societies ILDS”) and two awards in the European project POSDRU (Award for exceeding the indicator of scientific researches obtained and Excellence Award). Regarding the study of adverse skin reactions at medicines, I have described for the first time in the specialty literature on the one hand, the induction of psoriatic arthropathy debut due to metoprolol and did a review on the action of selective / non-selective beta blockers on skin and joints and I have also written for the firsttime in the specialty literature an adverse reaction of bullous type after etoricoxib intake and then doing a review on few known adverse skin reactions of selective inhibitors of Cyclooxygenase 2 and also about the contact dermatitis induced by mometasone furoate. After graduating the doctorate, I continued to write books, of which two from the last didactic promotion. Moreover, since the latest didactic promotion I have been involved in three research projects in relation to the “Lower Danube” University: 1)Responsible with the project from the “Lower Danube” University Galati: 2013-2017:ISCH COST Action TD1206 Development and Implementation of European Standards on Prevention of Occupational Skin Diseases (StanDerm). Project COST (European competition). 2013-2015 Financing: COST Association and European Commission (104 mil. Euro)’’; 2 national scientific research projects with third parties:2)Project manager won in the competition - Project 689/26.09.2016 - Study on identifying the clinical, imaging, dermoscopy elements and skin microbiome in Rosacea and 3) Project manager won in the competition 690 / 28.09.2016 - Facial dermatitis induced by prolonged use of topical steroids - clinical, dermoscopy and parasitological aspects; source of origin, reasons for use, methods of treatment and ending cortical addiction;also I have win the competition with my project to obtain a grant from the POSDRU project POSDRU/159/1.5/S/137390 contract;also 4) Project Manager-Financing contract „Programul operational de competitivitate”NR.150/07.11.2016-P_34_499 with title „Infiintarea unui centru de cercetare pentru materiale avansate si membrane polimerice nanostructurate”,between-15.01.2017-30.11.2019.SC Grupul de Masuratori si Diagnoza SRL.Contract value as CIM nr 1/2017.5) Project manager won in the competition nr700/31.03.2017 with the title’’ Studiu asupra beneficiului sau riscului autoadministrarii suplimentelor alimentare de multivitamine si minerale.’’ I gained 14 years’ experience of academic teaching in the field of Medicine-Dermatology – initially as associate professor on the position of University assistant, respectively Head of works between 2003-2010, then tenured professor as Head of works between 2011-2017. Practical works and course holder for the Discipline Dermatology, Venereology 2011-2017 “Lower Danube” University of Galati, Faculty of Medicine and Pharmacy for the following Specializations: Medicine, Pharmacy, Midwifery,

Dentistry, Nursing. I am first author/ coauthor of 161 papers presented as oral communications, posters at national or international congresses, symposia, workshops (98), 63 of them published as abstracts (26) or in extenso published scientific papers (39), 14 of them in ISI indexed, 25 in IDB indexed journals and I attended 78 congresses. I am a member of 24 international/ national Academies/ Societys and Board Director/ Vice President of the International Society of Dermatology. As development plans and career development I include three directions of scientific research: 1) Serum riboflavin, new strains of Bacillus/ Rosacea 2) Dermato-Endocrinology 3) The study of skin reactions after taking medicines. On the academic level, the directions of teaching/ practical applications and modes of action envisages for implementation, will require to continuously improve the method of education, teaching and training in the field of Dermato-Venerology based on educational requirements and centered on the expectations and needs of knowledge in the field by students and residents, PhD students. I will stimulate interactive debates, teamwork by drafting projects/ articles presented publicly and I will coordinate scientific papers, graduate and doctoral papers.

I want to set up a teledermatology group by smartphone, to start a postgraduate course of Training in Dermatoscopy for nondermatologists, to implement at the “Lower Danube” University the application UpToDateMobile Apps with access to 10500 topics evidence-based for 24 medical specialties, constantly updated by an editorial team of 6,300 doctors, world opinion leaders who monitor over 460 medical journals. I will organize one activity of continuing medical education per year with the support of the “Lower Danube” University and the Medical College in the Dermatology field. I will initiate a project to set up a treatment center with Excimer laser for Psoriasis, Vitiligo, Alopecia Areata, a project of financing the equipment for Coherent Optical Tomography, a multidisciplinary project. The results and experiences thus gained will be used for writing books, studies and articles that will be submitted for publication.

(B-i). Realizari științifice și profesionale

Introducere

În anul 2009 am susținut teza de Doctorat Manifestari cutanate pigmentare în legatură cu sarcina în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila din București sub coordonarea Prof. Dr. Alexandru Dimitrescu. În cadrul tezei am făcut observații asupra nevilor în sarcină în special folosindu-mă mai ales de observațiile făcute din punct de vedere dermoscopic asupra evolutivității nevice din sarcină sau postpartum. Pacientele făceau parte dintr-un lot observat între anii 2001 și 2009, ani în care am acumulat o experiență în acest domeniu. Rezumatul cu principalele concluzii ale lucrării de doctorat este prezentat în continuare apoi voi face referințe punctuale despre dermoscopie.

1. Am studiat 420 de gravide și un număr de 1642 nevi nevocelulari pe parcursul a 8 ani, gravide cu vârste între 19 și 36 de ani;

1. În sarcină apar puțini nevi noi (1,19%) în intervalul de 9 luni de sarcină și 6 luni post partum, iar 0,05% involuează;

2. Pe parcursul sarcinii unii nevi nevocelulari se modifică și anume 4,6% cresc în dimensiuni în trimestrul III față de trimestrul I și din aceștia 28,5% revin la dimensiunea inițială la 6 luni post partum, creșterea și descreșterea fiind uniformă și simetrică;

3. Nevii nevocelulari situați în zone de expansiune cutanată cresc în dimensiuni cu 0,5 – 3 mm într-o proporție de 13,72% în trimestrul III față de trimestrul I, iar 77,5% din ei revin la 6 luni post partum la dimensiunile din trimestrul III (30% din nevi ce crescuseră cu 2 și cu 3 mm scad cu 1 mm);

4. Limitele examenului clinic al nevilor nevocelulari în sarcină sunt: nu conferă certitudine, nu întotdeauna modificările clinice se corelează cu modificări dermoscopice și histopatologice chiar și unii nevi nevocelulari aparent stabili clinic pot fi modificați dermoscopic;

5. În sarcină asistăm la o creștere a pigmentării cutanate relatată anamnestic și dovedită fotografic; pigmentarea este de tip difuz, este apărută sub imperiul secreției de MSH, estrogen și progesteron. 73,57% din gravide au hiperpigmentarea areolelor mamare, linia nigra și a mucoasei genitale. La 28,09% din gravide, efelidele se accentuează sau se exprimă de novo în

trimestrul III. La 6 luni post partum, 93,2% din hiperpigmentările linea nigra și ale mucoasei genitale revin la normal; hiperpigmentarea areolară persistă la 6 luni post partum. La 78,8%, efelidele revin la pigmentația inițială;

6. 74% din gravide dezvoltă acrocordoane sau asistăm la hiperpigmentarea celor existente. 77,2% din ele dispar la 6 luni post partum;

7. Hiperpigmentarea intrinsecă a nevilor în sarcină este un fenomen izolat. Când acest fenomen are loc, el se corelează și cu hiperpigmentarea în tegumentul fără nev și se asociază și cu alte hiperpigmentări: ale areolelor mamare, efelide, linea nigra, ale mucoasei genitale;

8. Melasma în sarcină fiind o condiție ce presupune predispoziție genetică, se exprimă la 42% din gravide în trimestrul III, iar la 6 luni post partum la 40,5% diminuează, însă la 15,1% se accentuează hiperpigmentarea la 6 luni post partum; aceasta indică importanța expunerii solare ceea ce subliniază că sarcina este doar unul din factorii ce pot induce și/sau agrava melasma;

9. Efectuarea dermoscopiei la un număr mare de nevi mi-a permis unele observații și contribuții personale privind evolutivitatea nevilor nevocelulari în sarcină: Prezența globulilor pigmentari distribuiți în periferie în nevi nevocelulari de sarcină semnifică histopatologic activitatea joncțională; Nevii congenitali de mici dimensiuni au aspecte dermoscopice atipice, astfel că anamneza este importantă în sarcină pentru diferențierea de nevi displazici; Algoritmul dermoscopic „Pattern analysis” nu este util în urmărirea în sarcină a unui nev deoarece nu permite recunoașterea apariției de structuri dermoscopice noi, având doar un rol de evaluare static; Algoritmul 7 point check list este util în sarcină doar pentru selecția nevilor cu punctaj mai mic decât 3, adică cu punctaj 1 și 2, întrucât punctajul 3 indică suspiciuni de melanom. Selecția lor trebuie să fie urmată de calcularea TDS.

10. O altă concluzie personală este observarea avantajului utilizării calculării TDS la nivelul nevilor în sarcină a fost că fiecare structură dermoscopică **nou apărută** este cuantificată într-un TDS mai mare, ca și **modificarea** formei și distribuției structurale și a marginilor ce a determinat modificarea TDS;

11. Creșterea în dimensiuni a nevilor în sarcină poate fi pusă uneori pe seama localizării lor pe zone de distensie cutanată, iar alteori este autonomă dar TDS nu este crescut în toate aceste situații. Astfel, doar 13,74% din nevi din zone de expansiune cresc clinic și din ei doar 30,6% au modificări dermoscopice. Doar 2,18% din nevi situați în zone de neexpansiune cutanată cresc în dimensiuni în sarcină în trimestrul III față de trimestrul I și din ei doar 25% apar modificări dermoscopice;

12. În sarcină, doar 4,68% din nevi cresc în dimensiuni și doar o treime din ei se însoțesc de creșterea TDS (contribuție personală). Cei mai mulți nevi (95,32%) dintre nevii nevocelulari rămân modificați clinic în sarcină;

13. Cele mai frecvente modificări dermoscopice ale nevilor în sarcină sunt: modificarea structurilor dermoscopice preexistente: lărgirea ochiurilor rețelei, îngroșarea rețelei pigmentare și virajul culorii globulilor (33,8% din nevii ce au modificări dermoscopice); apariția de structuri noi dermoscopice: în trimestrul III față de trimestrul I, apariția de strii, globuli și puncte negre (29,8%) din nevii cu modificări dermoscopice.

14. Cele mai multe structuri dermoscopice noi apar pe zone **fără expandare cutanată** (74%), mai frecvent **pe toracele posterior** (56,5%) la nevi ce prezintă predominant **pattern globular** (69,5%), iar cea mai frecventă structură dermoscopică nou apărută a fost reprezentată de **globuli**;

15. Structurile dermoscopice nou apărute în trimestrul III sunt prezente într-o proporție mai mare la nivelul nevilor nevocelulari ce macroscopic **nu prezintă modificări clinice**, iar structurile nou apărute au dus la creșterea TDS cu **23,4%** în trimestrul III față de trimestrul I;

16. Cele mai multe structuri dermoscopice se modifică în trimestrul III față de trimestrul I la nivelul **zonelor de expandare** cutanată, cea mai frecventă schimbare fiind lărgirea ochiurilor rețelei (63,3%), iar modificarea structurilor a dus la creșterea TDS cu 7,7% în trimestrul III față de trimestrul I;

17. Sarcina determină la nivelul nevilor nevocelulari cu modificări ale structurilor dermoscopice creșterea TDS în trimestrul III față de trimestrul I, apoi la 6 luni post partum asistăm la o revenire apropiată de valorile inițiale: $TDS_M \text{ trim.I} = 3,99\%$, $TDS_M \text{ trim.III} = 4,3\%$, $TDS_M \text{ 6 luni post partum} = 4,1\%$,

18. În sarcină, fie că sunt prezente modificări dermoscopice ale structurilor preexistente, fie că apar structuri dermoscopice noi, se va alege TDS ca parametru unificator în selectarea nevilor în vederea exciziei (toți nevii excizați cu scor TDS > 4,75 au fost displazici). Excizia a fost necesară la 0,7% dintre nevii nevocelulari pe criteriul TDS > 4,75. toți nevii excizați au fost displazici atipii nucleare fiind prezente mai ales la nivelul nevilor ce dermoscopic prezentau strii;

19. La examenul dermoscopic comparativ se utilizează același tip de instrument dermoscopic pentru același nev și aceeași gravidă; pe zonele de distensie susțin folosirea ambelor metode : cu lumină polarizată și nepolarizată, în timp ce pe zonele nedestinate doar una din metode;

20. Raportul melanom – sarcină:

- Sarcina nu influențează rata de supraviețuire și intervalul liber de boală, singurul parametru important fiind grosimea tumorii;
- Chiar și la femeile cu melanom cu metastaze avortul terapeutic nu este recomandat ci doar examinare regulată cutanată și hepatică ;
- Femeia diagnosticată cu melanom trebuie să aștepte 2–3 ani pentru a deveni gravidă (perioadă bazată pe cea în care recurențele apar cel mai frecvent) și nu bazată pe impactul negativ al sarcinii;
- Melanoamele diagnosticate în timpul sarcinii au grosime mai mare ca la negravidă.

La etapa anilor 2000 dermoscopia era la început și observațiile timpului erau centrate mai ales pe descrierea statică ale nevilor, melanomului sau altor structuri pigmentare, realizându-se inițial un algoritm de descriere și interpretare ale criteriilor dermoscopice apoi comparând în timp eventualele modificări apărute. Capătând încredere în această metodă simplă și neinvazivă de explorare cutanată am extins ulterior observarea dermoscopică la toate celelalte structuri cutanate fiziologice - par, unghii, mucoase, extremități dar și în patologii diverse nepigmentare unde informațiile culese clinic aveau să fie completate rapid și cu mai multă precizie de dermoscopie pentru depistarea sau recunoașterea structurilor incipiente sau infraclinice. Astfel am început să studiez și alte leziuni pigmentare ca verucile seboreice, dermatofibroamele, fibroamele pendulans dar și bolile inflamatorii ca psoriazisul, lichenul plan, rozaceea sau rozaceea indusă steroidian (inflamoscopie) precum și afecțiunile părului: alopecia areata, alopecia androgenică, dar și partea de entomodermoscopie - depistarea sarcopetesc scabiei și mai ales depistarea precisă dermoscopică a *Demodex Folliculorum*. Deoarece în activitatea curentă am întâlnit frecvente cazuri de Dermita facială rozaceiformă indusă de utilizarea prelungită de dermatocorticoizi topici am alocat o parte importantă a studiului către această patologie pentru a observa mai precoce manifestările faciale și a reuși să am un management al situației postcortizonice când reboundul la stoparea dermatocorticoizilor topici pune probleme sensibile și dificil de stăpânit. Urmarind constant literatura de specialitate am încercat să obțin și informații privind microbiomul cutanat în manifestările legate de prezența *Demodex Folliculorum*: Demodicoză primară, Rozacee, Rozacee indusă steroidian. Datele puține din literatura legate de izolarea *Bacillus Oleronius* dintr-un singur *Demodex Folliculorum*, răspunsul bun la antibiotice în Rozacee și posibilitatea de identificare bacteriologică precisă și de top prin Spectrometrie de masă (MALDI-TOF

Spectrometry) au facut sa ma focusez pe acest segment in special dar fara a neglija si domeniile conexe dermoscopiei, comorbiditatile din rozacee si ale nevilor in special nevii cu halou, vitiligo si comorbiditatile lor, reactiile adverse la medicamente folosite pentru diverse afectiuni dar cu rasunet si impact la nivel cutanat producand comorbiditati.

Capitolul 1: Stadiul cunostintelor actuale in domeniu

A.Dermoscopie

Dermatoscopia reprezintă o metodă de diagnosticare in vivo a leziunilor pigmentare ale pielii. Metoda se bazează pe imersia în ulei, permite vizualizarea structurilor cutanate de la suprafață și din vecinătatea acesteia, structuri morfologice ce nu pot fi văzute cu ochiul liber, dând astfel posibilitatea unui diagnostic de acuratețe a leziunilor cutanate pigmentare[1].

Dermoscopul este un dispozitiv optic prevăzut cu o sursă de lumină, înclinație 20° față de orizontală și alimentată de acumulatori dispuși în mâner. Lupa asigură o mărire standard de 10 ori și se aplică prin intermediul unei plăci de contact și a unei picături de lichid de imersie ca uleiul de parafină sau alcool, ce conferă transparența stratului cornos, înlăturând astfel reflexia luminii de la suprafața pielii[2],[3].

Se vizualizează astfel structura pigmentară din epiderm, dermul superficial și cel mijlociu, reprezentată prin diverse culori, existând o corespondență între elementele structurale dermatologice și cele histopatologice legat de localizarea și concentrația pigmentului melanic.

Există următoarele corespondente:

- culoare neagră: pigment melanic în stratul cornos și/sau epidermul de suprafață sau în mai multe straturi ale pielii;
- culoare brună: brun-închis pigment melanic în epidermul profund, brun-deschis pigment melanic în joncțiunea dermoepidermică;
- culoare gri: pigment melanic și/sau melanofage din dermul superficial și mijlociu;
- culoare albastră: pigment melanic din dermul mijlociu și/sau profund;
- culoare roșie: pentru vase de neoformație, vase dilatate și sufuziuni sangvine;
- culoare albă: zone de regresie prin fibroză și/sau cicatrizare;
- culoare galbenă: pielea normală[4].

Pentru clasificarea dermatoscopică și diagnosticarea leziunilor pigmentare s-a impus un concept unificator și anume o procedură în doi pași:

- *Pasul întâi*: să diferențiem leziunile melanocitare de cele non melanocitare;
- *Pasul doi*: să diferențiem leziunile melanocitare benigne de melanom.

Pasul întâi

Algoritmul de diagnostic pentru diferențierea leziunilor melanocitare de cele non melanocitare:

1. Criterii pentru leziuni melanocitare:

a. Pigment network – rețeaua pigmentară (excepția 1) reprezintă un semn esențial dermatoscopic al leziunilor melanocitare, construit într-o rețea (grilă) de linii brun-închis, corespunzând liniei creștelor interpapilare și din aderențele acestea, reprezentând papile dermice. Excepția se referă la faptul că rețeaua pigmentară sau pseudorețeaua este de asemenea prezentă în lentigo solar, Keratozele seboreice și sub o formă delicată, inelară, e observată în dermatofibrom. Rețeaua pigmentară a feței are un aspect caracteristic datorită ostiumurilor foliculare și a glandelor sudoripare prezente aici, în jurul cărora se află pigmentul melanic: aspect de pseudorețea;

b. Aggregated globules – globule pigmentare agregate (globule brune) sunt elemente rotunde sau ovale cu diametru peste 0,1 mm și reprezintă cuiburi de melanocite nepigmentate, localizate în dermul papilar și mai ales la joncțiunea dermoepidermică;

c. Branched streaks – striurile ramificate sunt rezultate din alterarea rețelei pigmentare și care apar sub forma unor ramificații ale acesteia, fără a mai păstra ostiurile și regularitatea ei;

d. Parallel pattern – dispoziție paralelă a liniilor pigmentare în leziunile melanocitare ale palmelor și plantelor;

e. Homogeneous blue pigmentation – pigmentarea albastră omogenă este semnul dermatoscopic al nervului albastru. Excepția: se poate întâlni dar neobișnuit în hemangioame și carcinomul bazocelular și frecvent în metastazele de melanom intradermice[5],[6].

Dacă nu se regăsesc criteriile de mai sus, se trece la căutarea criteriilor pentru leziuni non melanocitare:

2. Criterii pt Keratoze seboreice:

a. Multiple milia like cysts – chisturi cornoase intrapidermice, se prezintă ca elemente rotunde, alb-gălbui, de dimensiuni variabile;

b. Comedo like openings (irregular crypts) – cripte pseudofoliculare, dopuri cornoase, structuri rotunde, ovale sau neregulate bine determinate, de culoare brun-galben sau brun-neagră;

c. Light-brown fingerprint like structures – structuri brun-deschis cu aspect de amprente digitale;

d. Fissures/ridges (brain like appearance) – imagine caracteristică circumvoluțiilor cerebrale.

3. Dacă nu se ajunge la o concluzie, se caută în continuare criteriile de diagnostic pentru carcinomul basocelular:

Criteriile sunt:

Absența rețelei pigmentare și unul dintre:

a. Arborising vessels – capilare ramificate;

b. Leaf - like areas – structuri în forma frunzei de arțar. Sunt arii brune spre gri-albastre, ca niște extensii bulbare, având o distribuție în frunză. Histopatologic corespund agregărilor de celule bazaloide din dermul papilar.

c. Large blue-gray ovoid nests – cuiburi ovoide mari, gri-albastre; sunt arii confluențe, bine circumscrise sau aproape confluențe de formă ovoidă sau ca niște elongații mai mari decât globulii și neconectați cu corpul tumoral pigmentar;

d. Multiple blue-gray globules – globuli multipli gri-albastru. Nu sunt puncte ci globuli și trebuie diferențiați de punctele multiple gri-albastre ce reprezintă melanofage;

e. Spoke wheel areas – arii în spiță de roată; proiecții radiale bine circumscrise, de obicei brune, dar posibil și albastre sau gri, cu punct de întâlnire un ax central de culoare mai închisă (brun-albastru sau gri);

f. Ulceration – ulceratie; absența epidermului adesea asociată cu sufuziuni sangvine și nedatorată unui istoric recent de traumatizare. Excepție: ulceratia mai este întâlnită în melanomul invaziv.

4. Dacă nu se ajunge la o concluzie, se caută criterii pentru leziunile vasculare:

a. Red blue lacunas – lacune roșu-albăstrui;

b. Redbluish to redblack homogeneous areas – arii omogene roșu-albăstrui sau roșu-negre;

5. Dacă nu se ajunge la o concluzie și aspectul este nespecific în absența criteriilor dermatoscopice 1-4, se poate considera leziunea ca *melanocitară* și poate fi introdusă în unul din criteriile prezentate anterior, în care se includ toate leziunile pigmentare melanocitare și nu rareori se constată că în final este vorba de un melanom. Se trece astfel la pasul doi[7].

Pasul doi

Algoritmii diagnostici pentru diferențierea leziunilor melanocitare benigne de melanom sunt multipli:

- I. Analiza structurală (Pehennberger 4,5) (Pattern analysis);
- II. Regula ABCD (Stolz);
- III. Metoda scorului lui Menzies (Menzies' scoring method);
- IV. Lista celor 7 puncte (7 point checklist).
- V. Chaos and Clues
- VI. Think and Blink

Există unele leziuni cutanate melanocitare cu aspect dermatoscopic caracteristic ce sunt excluse din algoritmurile diagnostice:

- Nevul melanocitar cu globuli – aspect pavimentos cu globuli mari, omogeni, nev cu scor dermatoscopic mare dar benign;
- Nevul melanocitar papilomatos (Nev Unna) cu structură uniformă și desen vascular regulat, cu capilare în ac de păr (hairpin vessels) de calibru egal;
- Nevul Spitz și nevul fusiform pigmentar Reed cu aspect caracteristic (starburst Pattern);
- Nevul melanocitar congenital, structurat în insule diseminate ce conțin rețea pigmentară, globuli, puncte și/sau striuri ramificate;
- Nevus spilus;
- Nevul melanocitar recurent;
- Ink spot lentigo sau lentigo solar, cu liniile desenului pigmentar groase și neregulate, asimetric, fără capilare.

Cu excepțiile prezentate, odată stabilit că este vorba de o leziune melanocitară, se trece la aplicarea unui algoritm de diagnosticare:

I. Analiza structurală (Modified Pattern Analysis 2000 Pehamberger).

Se vor aprecia următorii parametri:

1. Structura globală:
 - a) Structura reticulară (nevul Clark);
 - b) Structura globulară (nevul Clark);
 - c) Structura în piatră de cobalt (nevul dermic);

- d) Structura omogenă (nevil albastru);
- e) Structura paralelă (nev acral);
- f) Structura în explozie stelară (Nev Reed/Spitz);
- g) Structura multicomponentă (în melanom) – 3 sau mai multe structuri distincte;
- h) Structura nespecifică.

2. Rețeaua pigmentară

a) Rețea pigmentară tipică: rețea pigmentară brun-deschis până la brun-închis, cu dispoziție regulată în leziune și în mod obișnuit cu un aspect mai fin în periferie;

b) Rețea pigmentară atipică – rețea brună, neagră sau gri, cu liniile neregulate și groase.

3. Strii. Striile sunt structuri regulate sau neregulate, mai mult sau mai puțin confluențe, liniare, distribuite la periferia leziunii și fără a fi clar combinate cu rețeauă pigmentară. Pot fi:

- a) tipice (regulate), de exemplu în Nevul Reed/Spitz;
- b) atipice (neregulate), în melanom.

Precizare: pseudopodele și striurile radiare sunt considerate un singur criteriu și se corelează histopatologic cu prezența unor cuiburi joncționale de melanocite.

4. Puncte/globule. Sunt structuri brune, gri sau brune, rotunde sau ovale, au diverse mărimi și sunt distribuite regulat sau neregulat în interiorul leziunii.

Precizare: globulele brune și punctele negre sunt considerate ca un singur criteriu; punctele și globulele pot fi negre, brune sau chiar albastre.

5. Vălul albastru-alburiu (Blue whitish veil) reprezintă o pigmentație difuză, neregulată, confluentă, de culoare de la gri la gri-albastru la alburiu-albastru.

6. Structuri de regresie (regression structures).

Precizare: ariile albe și albastre sunt considerate împreună, reflectând cele două aspecte morfologice ale regresiei: fibroza și melanoza. Ariile albe (ariile albe pseudocicatriceale) sau ariile albastre (arii gri-albastre, puncte multiple gri-albastre) sunt în mod obișnuit asociate, rezultând ariile albastru-alburii care sunt aproape de nedistins de valul albastru-alburiu.

7. Hipopigmentarea – arii difuze sau localizate (uni sau multifocale) în care gradul de pigmentare este scăzut.

8. Globi (Blotches) – arii cu contur regulat sau neregulat de culoare neagră, brună și/sau gri; cu pigmentare, localizate sau difuze.

9. Arhitectura vasculară (vascular pattern):

- a) capilare în formă de virgule (comune vessels) în nevil dermic;

- b) capilare în ac de păr (hairpins vessels) în melanom și keratoze seboreice;
- c) capilare punctiforme (dotted vessels);
- d) capilare lineare neregulate (linear irregular vessels) în melanoame;
- e) capilare din zone de regresie (vessels within regresion structures), se întâlnesc mai frecvent în zonele albe ale melanoamelor regresive[5].

Manifestări legate de locație specifică:

1. La nivelul feței: lentigo malign:

- cu puține sau fără criterii dermatoscopice de malignitate;
- pseudorețea atipică, tipizat după diversele morfologii, concordând cu progresia melanomului:
 - Structuri inelare – granulare: multiple puncte gri-albastre, înconjurând ostimul folicular cu aspect inelar granular;
 - Pseudorețea gri: pigmentație gri, înconjurând ostiumul folicular, formată din confluențele structurilor inelar-granulare;
 - Structuri romboidale: pigmentație gri-brun în jurul ostiumului folicular cu aspect romboidal;
 - Foliculi pigmentari asimetrice: pigmentar asimetric în jurul deschiderilor foliculare.

2. Leziunile melanocitare acrale.

Caracteristici:

- absența rețelei pigmentare;
- arhitectură paralelă tipizată pe diverse aspecte morfologice;
- structuri paralelă furrow;
- structură latic-like;
- structură fibrilară;
- structuri parallel ridge.

II. Regula ABCD (Stolz)

Pentru calculul scorului ABCD, criteriul dermatoscopic semicantitativ este nevoie de multiplicarea cu un factor de greutate pentru a obține un scor total dermatoscopic (TDS). Valori TDS sub 4,75 indică o leziune benignă, între 4,8 și 5,45 leziunea este suspectă și valori mai mari sau egale cu 5,45 sunt foarte sugestive pentru melanom.

Criteriile ABCD sunt:

A – Asymetry (asimetrie): asimetria privește forma dar mai ales pigmentarea și distribuția elementelor structurale. Se stabilesc două diagonale perpendiculare astfel încât să se producă cel

mai mic scor al asimetriei. Asimetria față de cele două axe are scorul 2 față de o axă are scorul 1 și asimetria absentă are scorul 0.

B – Borderline (marginile): leziunea este divizată în optimi și se studiază structura pigmentării. În interiorul fiecărei optimi se urmărește dacă pigmentarea se întrerupe brusc la periferie, acest lucru are un scor 1; prin contrast, o pigmentare ce descrește dinspre centru spre periferie graduolare un scor 0. Ca atare, scorul maxim al marginilor poate fi 8 iar cel minim 0.

C – Color (culoare): 6 culori sunt luate în considerare pentru a determina scorul culorii: alb, roșu, brun-deschis, brun-închis, albastru-gri și negru. Pentru fiecare culoare prezintă se adaugă 1 punct. Ca atare, scorul minim este 1, scorul mare este 6.

D – Dermoscopic structures (structuri dermoscopice): evaluarea structurilor dermoscopice se centrează pe 5 aspecte diferențiale:

- rețea pigmentară;
- arii astructurate sau omogene;
- striuri ale rețelei pigmentare;
- puncte;
- globule.

Observații:

- ariile astructurate trebuie să fie mai mari de 10% din leziune pentru a fi considerate prezente;
- striurile și punctele sunt luate în considerare când sunt prezente mai mult de 2;
- prezența unui singur globul este suficient pentru o leziune pentru a fi un criteriu pozitiv.

Factorii de greutate privind ponderea fiecărui criteriu ABCD sunt 1,3 puncte asimetric, 0,1 pentru Borderline, 0,5 pentru culoare și 0,5 pentru D.

Scorul total dermatoscopic TDS se calculează astfel: $TDS = (\text{scorul A } (0-2) \times 1,3) + (\text{scorul B } (0-8) \times 0,1) + (\text{scorul C } (1-6) \times 0,5) + (\text{scorul D } (1-5) \times 0,5)$. Ca atare, valorile TDS sunt cuprinse între 1 și 8,9 și $< 4,75$ = leziune melanocitare benignă; între 4,75 și 5,45 leziune melanocitare suspectă ce necesită urmărire clinică și dermatoscopică; $> 5,45$ leziune cu grad de suspiciune de melanom. Există câteva situații în care apare un scor fals pozitiv: nevul Reed-Spitz; nevul Clark cu aspect globular, nevii melanocitari congenitali, nevii melanocitari papilomatoși, nevus spilus, nevii recurenți și lentigo solar. Aceste leziuni au un TDS 5,45 dar au un aspect caracteristic. Dacă există suspiciuni se utilizează alte algoritmi diagnostice sau se excizează leziunea[8].

III. Metoda scorului lui Menzies

Scorul lui Menzies pe două tipuri de elemente: elemente negative (ce nu trebuie să apară) și elemente pozitive (măcar unul să fie prezent).

10. Elemente negative (nu trebuie să apară):

- Simetria structurală (a pigmentării): este cerută în lungul tuturor axelor din centrul leziunii;
- Prezența unei singure culori: sunt luate în considerare 5 culori: negru, gri, albastru, brun-închis, brun-deschis și roșu (albul nu intră ca și criteriu).

2. Elemente pozitive (cel puțin unul trebuie să fie prezent):

- Val alb-albastru: arie astructurată de pigmentație albastru, care nu ocupă întreaga leziune și nu se asociază cu lacune roșu-albastre;
- Multiple puncte brune (nu globule);
- Pseudopode: sunt proiecții bulbare găsite la periferia leziunii în conexiune directă cu corpul leziunii sau rețeaua pigmentară. Nu pot fi niciodată distribuite regulat sau simetric în jurul leziunii când sunt conectate direct cu corpul leziunii trebuie să aibă un unghi ascuțit înspre corpi și să nu apară din extensiile lineare. Când sunt conectate cu rețeaua pigmentară, terminația bulbară trebuie să fie mai mare decât oricare parte a rețelei înconjurătoare și cel puțin dublă cu dimensiuni față de proiecția direct de conectare cu rețeaua.
- Striuri radiare: extensii în deget care nu sunt niciodată distribuite regulat sau simetric în jurul leziunii;
- Depigmentarea cicatriceală: arii de extensie distincte, regulate, albe ce nu trebuie confundată cu hipo sau depigmentarea datorate lipsei de melanină;
- Puncte/globule negre periferice trebuie să fie la sau lângă extremitatea leziunii și au culoarea neagră nu brună;
- Multiple culori (5-6): negru, gri, albastru, brun-închis, brun-deschis și roșu;
- Multiple puncte albastre/gri: focare de puncte multiple (nu globuli) în boabe de piper;
- Rețeaua pigmentară lărgită și îngroșată[4],[5].

IV. Lista celor 7 puncte (7 Point Checklist)

Sunt 7 criterii din care 3 majore cotate cu 2 puncte și 4 minore și cu 1 punct. Care au rezultat din studiile de evaluare ale incidenței unor elemente caracteristice melanomului.

	Criteriu	Definiție	Corelație histopatologică
MAJORE	1.Rețea pigmentară atipică 2 puncte	Rețea gri, brună sau neagră cu linii îngroșate și neregulate	Creste papilare neregulate și agresate
	2.Văl albastru-alburiu 2 puncte	Pigmentare difuză albastru-alburiu sau gri-albastru, neregulat și confluentă	Epiderm acantozic cu hipergranuloză focală deasupra focarelor de melanocite intens pigmentate în derm
	3.Aspect vascular atipic 2 puncte	Vase liniare neregulate sau capilare punctiforme nu clar combinate cu structuri de regresie	Neovascularizație
	4.Striuri neregulate 1 punct	Structuri liniare neregulate mai mult sau mai puțin confluențe neclar combinate cu liniile rețelei pigmentare	Cuiburi joncționale confluențe de melanocite
MINORE	5.Pigmentare neregulată 1 punct	Arii negre sau gri cu contur de distribuție neregulată	Hipopigmentare în tot cuprinsul epidermului și dermului superior
	6.Puncte/globule neregulate 1 punct	Structuri neregulate, negre, brune sau gri, rotunde cu ovalare de mărimi variabile	Agregate pigmentare în stratul cornos, epiderm, joncțiunea dermoepidermică sau dermul papilar
	7.Structuri regresive 1 punct	Arii albe (cicatriceale) și arii albastre (arii gri-albastre, în boabe de piper, puncte multiple gri-albastre) pot fi asociate, sunt în totalitate arii albastre alburiu de nedistins de vălul albastru-alburiu	Derm papilar îngroșat cu fibroză și/sau cantități variabile de melanofage

[6],[7],[9].

B.Rozacee

Rozaceea este o boala cronică inflamatorie cutanată [10][11] caracterizată printr-o evoluție fluctuantă cu manifestări clinice constând în special în flushing, eritem facial persistent, papule, pustule, telangiectazii, localizată în special în ariile convexe ale feței.[12] Leziunile cutanate elementare sunt în principal reprezentate de flushing, telangiectazii, papule, pustule [10][13] însoțite adesea de hiperplazie glandulară sebacee iar în mod secundar pot să fie prezente edem, scuame, afectare oculară, cu sau fără simptome asociate-senzatie de cald, de foc la nivelul feței, căldura pulsatilă, arsura.

Din punct de vedere etiopatogenic Rozaceea rămâne un subiect complex având încă multe aspecte neelucidate complet [14] deoarece sunt implicați mulți factori adesea dificil de identificați sau de cuantificați ca și importanți. Factorul vascular și factorul inflamator sunt cei mai importanți în Rozacee dar se adaugă în această listă și alți factori: factorul genetic (inclusiv fototipul 1 sau 2) [10], afecțiunile gastrointestinale: gastrita cronică, perturbarea echilibrului florei bacteriene intestinale, infecția cu *Helicobacter Pylori*, atrofia mucoasei jejunale, nivelul scăzut al vitaminei B12, perturbări endocrine și neuropsihologice [14], *Demodex Folliculorum* [15].

Rozaceea are de asemenea impact asupra calității vieții mai ales în privința handicapului produs de eritemul (adesea intens) facial asociat interuman cu consumul de alcool (neapăsător în toate situațiile) [16] [17] și de prevalența rozaceei la cei cu fototip deschis (Fitzpatrick 1 sau 2) [18]. Pacienții cu Rozacee pot trăi experiențe de tip frustrare, stima de sine la un nivel redus uneori cu izolare socială și profesională [11] [19] iar similar altor condiții cutanate afectând zonele vizibile pacienții cu Rozacee suferă de stres [20][21] și stigmatizare socială putând asocia comorbidități psihologice, anxietate, fobie socială [22][23] sau chiar depresie [24][25].

Rozaceea - aspecte clinico-dermoscopice

Rozaceea este o afecțiune inflamatorie facială cu o prevalență între 0,5 și 10 % și care interesează mai mult femeile cu o rată femei /barbați de 3 la 1.[26][27][28]

Din punct de vedere clinic diagnosticul este bazat pe prezența papulelor, pustulelor, telangiectaziilor, flush-ului tranzitoriu sau a eritemului permanent, prezența de fime și uneori a manifestărilor oculare [29]. De multe ori însă avem nevoie de modalități mai bune de observare a acestei afecțiuni și de a depista mai precoce unele aspecte infraclinice. Dermoscopia este o metodă foarte utilă pentru o mai bună vizualizare și recunoaștere a bolii, a severității sale

precum si in aprecierea precoce si monitorizarea raspunsului gradual la tratament [30]. Subtipurile de Rozacee includ formele: Eritemato-telangiectatica (caracterizata prin flushing, arsura, eritem persistent centrofacial, eritroza, telangiectazii) [31], forma papulo-pustuloasa (caracterizata prin papule, pustule, eritem, edem) [32], forma de tip fima (cu ingrosarea pielii avand o suprafata neregulata, eritematoasa presarata cu pustule si pori deschisi pe nas, frunte, barbier) [33], forma oculara (prezenta sub forma de semne oculare: blefarita, conjunctivita [34] sau de senzatii oculare de intoleranta la lumina, senzatii oculare asemanatoare prezentei unui corp strain, arsuri oculare, prurit [35]. Prin dermoscopie cel mai important semn distinctiv in Rozacee este reprezentat de vase telangiectatice rosii, tortuase, reticulare, poligonale ce sunt considerate specifice [36][37]. Datele despre dermoscopia Demodex sunt foarte putine in literatura de specialitate, dar principalele semne ale prezentei sale din punct de vedere dermoscopic sunt dopurile foliculare ovalare sau triunghiulare si cozile de Demodex [38].

C.Rozacee steroidiana

Abuzul de dermatocorticoizi la nivelul tegumentului facial pentru perioade lungi de timp este o conditie ce necesita timp indelungat si rabdare din partea medicului si pacientului pentru a fi controlata. Diagnosticul precoce al conditiei si oprirea folosirii de steroizi topici este decisiva pentru control. In acest context dermoscopia poate fi un instrument util pentru diagnosticul, urmarirea efectelor produse, monitorizarea ameliorarii conditiei cutanate dupa stoparea steroizilor topici. Dupa utilizarea prelungita de dermatocorticoizi topici se produce la nivel facial o conditie asemanatoare rozaceei dar cu particularitati ce o fac sa fie totusi diferita de aceasta. Clinic atrofia poate fi adesea una severa mai ales la utilizarea pe perioade indelungate (luni sau ani) iar principala dificultate o reprezinta instalarea corticodependentei si a reboundului la oprirea medicatiei. Nu sunt date in literatura privind studierea demoscopica a dermitei faciale induse de folosirea indelungata a steroizilor topici, fapt care a constituit si unul dintre motivele de aprofundare a segmentului de studiu.

D.Demodexidoza

Modificarile cutanate asociate cu cresterea numarului de Demodex Folliculorum sau Brevis clasificate ca apartinand Demodexidozelor secundare apar mai frecvent la pacientii care urmeaza tratament cu dermatocorticoizi topici sau inhibitori de calcineurina [39][40].

Demodecidozele primare pot fi definite de urmatoarele criterii: 1) Absenta dermatozelor inflamatorii ca acneea, rozaceea sau dermatita periorala; 2) Cresterea anormala a colonizarii cu Demodex; 3) Remisiunea bolii dupa tratament topic sau sistemic cu acaricide dar nu cu antibiotice [39]. Demodecidoza poate sa apara sub dermoscopie ca structuri semirotunde, ovale sau triunghiulare maronii, alb sau gri ca dopuri in deschiderile foliculare. Sub magnificatia 10X, cozile de Demodex se prezinta ca prelungiri cremos-gelatinoase iesind in afara deschiderilor foliculare fiind distincte de firele vellus normale; trei sau mai multe cozi pe o arie dermoscopia sunt considerate specifice pentru Demodex [38].

E. Maldi Tof

MALDI-TOF este prescurtarea de la Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight. Este o tehnica moderna si recenta de spectrometrie in masa care are ca scop identificarea precisa si riguroasa a speciei si genului unei bacterii prin masurarea timpilor de cadere dupa pulverizarea cu laser a materialului prelevat, cultivat si prelucrat in conditii de maxima rigurozitate. Ionii generati cu un laser cu nitrogen cu lungimea de unda de 337 nm sunt capturati intr-un mod liniar avand o greutate cuprinsa intre 2 si 20 kDa. Spectrele capturate se analizeaza folosind using MALDI Biotyper de control automat si Bruker Biotyper 2.0 software (Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Tehnica este descrisa in paragrafele urmatoare fiind descriși pasii necesari pentru obtinerea unui rezultat valid.

Dupa inoculare de material recoltat (proba) pe mediu Columbia Agar imbunătățit cu 5% sânge de berbecuț (Oxoid - Thermo Fischer, UK) cu incubare în atmosferă obișnuita la 37 grade 48 de ore, se efectueaza spectrometrie în masă prin metoda MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) în vederea identificării tipului bacterian (in cazul urmarit, a tipului de Bacillus). Astfel, o colonie a fost transferată și emulsionată într-un tub Eppendorf cu 300 μL de apă distilată iar ulterior s-au adăugat 900 μL alcool etilic. Soluția obținută s-a centrifugat 2 minute la 13.000 rpm, s-a eliminat supernatantul iar sedimentul a fost reconstituit în 50 μL de acid formic 70%. Ulterior s-au adaugat 50 μL de acetonitrile (Merck, Germania) iar suspensia astfel obținută s-a centrifugat 2 minute la 13.000 rpm. Din supernatantul obținut s-a prelevat 1 μL care a fost etalat în strat subțire pe unul din cele 96 de spoturi ale țintei MALDI (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) după care s-a așteptat uscarea completă a peletului. Peste acesta s-a adaugat 1μL de soluție „matrix (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid [HCCA]);

Bruker Daltonik GmbH)", iar ulterior s-a așteptat până la uscarea completă a spotului. Măsurătorile au fost efectuate cu ajutorul „Bruker microflex LT MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH) folosind softul FlexControl". Spectrele au fost colectate și analizate cu ajutorul bazei de date a analizorului Bruker Biotyper (database [DB]-5627 Species list) ce conține 5627 spectre a 319 genuri și 1946 specii. Scorul acceptat pentru identificarea de gen și specie a fost ≥ 2 . Criteriile de identificare recomandate de producător sunt: un scor peste ≥ 2.000 indică nivelul de identificare a speciei, un scor între 1.700 to 1.999 indică identificarea nivelului genului și un score sub < 1.700 e interpretat ca neidentificabil [41].

F. Bacillus Oleronius

Genul *Bacillus* este un grup heterogen de bacterii facultativ anaerobe, gram pozitive, formatoare de endospori. Aceste microorganisme pot cauza infecții umane severe incluzând endocardite, sepsis, meningita, pneumonie, endoftalmite sau infecții ale plagilor chirurgicale [42]. *Bacillus Oleronius* izolat din *Demodex Folliculorum* a fost identificat ca un trigger în Rozacee [39]. *Bacillus Oleronius* a fost izolat doar dintr-un singur *Demodex* de la un singur pacient cu Rozacee papulo-pustuloasă [43]. Absența reactivității serice cu antigene *Bacillus* spp la 20% din pacienții cu Rozacee precum și prezenta anticorpilor la 40% din pacienții control fără Rozacee ridică întrebări asupra rolului acestor bacterii ca trigger al procesului inflamator în Rozacee sau Rozaceea poststeroidiană [44].

Ca un corolar al datelor disponibile în literatura la momentul inițierii studiilor, deși literatura abundență în date despre Rozacee, sunt **putine informații despre dermoscopia în Rozacee și Rozaceea indusă steroidian, la fel și despre bacteriile atașate *Demodex Folliculorum*.**

Principalele forme clinice de Rozacee sunt: eritemato - telangiectatică, papulo - pustuloasă, fimatoasă și oculară. Aceste forme clinice pot fi înțiccate și unele dintre ele asociate cu existența unor particularități cum ar fi spinulozisul sau formele nodulare.

Rolul posibil al *Demodex folliculorum* în patogeneza rozaceei, în special mecanismul transferului pasiv al altor microorganisme, a fost speculat în decursul multor ani [45].

Incidența *Demodex Folliculorum* pe tegumentul facial al pacienților cu rozacee este semnificativ mai mare decât la pacienții control [46].

Bacillus oleronius a fost izolat cu succes doar la un singur pacient cu Rozacee papulo-pustuloasă [47] de la care a fost identificat *Demodex Folliculorum* și apoi a fost analizat din punct de vedere bacteriologic. *Bacillus Oleronius* poate juca un rol în facilitarea digestiei așa cum face la termite¹. Această bacterie produce două proteine înalt imunogenice care reacționează cu serul

pacienților cu Rozacee papulo-pustuloasă [48], oculară [49] și eritemato-telangiectatică. Se sugerează că eliberarea de proteine ale Bacillus Oleronius din fragmente de Demodex Folliculorum poate duce la recrutarea de neutrofile, ulterior având loc activarea lor în vecinătatea unităților pilo-sebacee [50], acest fenomen putând explica de ce adesea inflamația este centrată în jurul acestor structuri. A fost de asemenea descris rolul potențial al proteinelor din Bacillus Oleronius în a induce distrucție a corneei în Rozaceea oculară [60].

Expunerea neutrofilelor la proteinele Bacillus oleronius determină activarea lor și declanșează eliberarea de metalopeptidaze 9 (MMP-9) matriceale și de cathelicidina. Stimularea producției de IL-8 și TNF- α poate determina dezvoltarea unui proces inflamator în vivo [50].

Au fost descrise caracteristicile parțiale dermoscopice întâlnite în Rozacee dar nu au fost descrise criteriile de diagnostic dermoscopic în Rozaceea indusă de utilizarea îndelungată de steroizi topici. Nu au fost izolate până acum alte specii de Bacillus din Demodex Folliculorum. Nu a fost clarificat încă fenomenul de cruțare nevică de către Demodex Folliculorum. Nu a fost descrisă asocierea de Rozacee cu vasculita livedoidă. Nu este bine cuantificat rolul nivelului seric al riboflavin fosfatului-vitamina B2 în etiopatogenia Rozaceei sau Dermitei rozaceiforme induse steroidian și în ce măsură corecția nivelului seric îmbunătățește sau nu această condiție.

Rezultate

Având preocupări asupra dermoscopiei, nevilor, rozaceei, rozaceei induse steroidian, Demodex Folliculorum și asupra microbiomului atașat - în special Bacillus Oleronius - am încercat pe parcursul perioadei doctoratului și mai ales după susținerea publică a tezei de Doctorat să adun cât mai multe date posibile pe aceste teme, să investighez aprofundat pacienții inclusiv pe aceste linii, să adun date și rezultate ce au fost baza de selecție pentru redactarea unor articole de specialitate. Articolele publicate în perioada de după susținerea Doctoratului au fost concepute fie sub forma de lucrări elaborate pentru a fi prezentate oral sau sub forma de postere la diverse manifestări naționale și internaționale, fie sub forma de articole redactate pentru a fi trimise la diverse reviste de specialitate naționale sau internaționale. Un rol deosebit de important din punctul meu de vedere a avut participarea mea din anii 2014 și 2015 la un program de studii postdoctorale - cercetător postdoctoral - organizat de Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, program accesat prin competiție națională de proiecte depuse (link program cercetare postdoctorala-<http://www.doc-postdoc.umf.ro/>). Câteva date sunt importante pentru definirea acestui program și vor fi prezentate în continuare. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, în parteneriat cu Universitatea Politehnică din București

și Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, a câștigat proiectul „Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)” cofinanțat în cadrul Programului Operațional Sectorial - Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013 (POS-DRU), Axa Prioritară 1 „Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”, Domeniul Major de Intervenție 1.5 – „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării, contract POSDRU/159/1.5/S/137390. Proiectul se derula pe o perioadă de 18 luni și avea o valoare totală eligibilă de 12.529.123 lei. Grupul țintă al proiectului este reprezentat de 110 doctoranzi și 40 cercetători postdoctorali. Din grupul țintă vor face parte 85 doctoranzi și 30 cercetători postdoctorali ai Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, dar și doctoranzi și cercetători postdoctorali din instituțiile partenere, 20 doctoranzi și 10 cercetători postdoctorali ai Universității Politehnica din București și 5 doctoranzi proveniți de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș. Cei 150 de doctoranzi și cercetători postdoctorali au primit bursă și sprijin pentru mobilități universitare în spațiul Uniunii Europene pe parcursul pregătirii în cadrul studiilor universitare de doctorat, respectiv studiilor postdoctorale de cercetare avansată. Bursele au fost acordate pentru o perioadă de 16 luni. Sprijinul acordat doctoranzilor și cercetătorilor postdoctorali contribuie la creșterea interesului pentru ciclul de studii universitare de doctorat, respectiv cel de studii postdoctorale de cercetare avansată, și la îmbunătățirea formării cercetătorilor prin accesul la resurse de învățare și cercetare. Asigurarea de măsuri complementare pentru grupul țintă:

1. Constituirea unor nuclee de cercetare cu deschidere interdisciplinară pentru doctoranzi și cercetători postdoctorali
2. Activități de tutorat și îndrumare pentru doctoranzii și cercetătorii postdoctorali din nucleele de cercetare constituite în proiect
3. Dezvoltarea și consolidarea colaborării între instituțiile partenere ale proiectului și alte instituții din domenii conexe de interes
4. Realizarea unei baze informative electronice și printate (cărți, reviste, soluții software) în sprijinul doctoranzilor și cercetătorilor postdoctorali
5. Realizarea de sesiuni/module de pregătire a doctoranzilor și cercetătorilor postdoctorali, în vederea optimizării procesului de cercetare derulat de către aceștia, în domeniile: managementul cercetării, statistică medicală, redactare de articole și material științific, precum și alte domenii de interes.

Obiectivele atinse au fost:

1 Sprijinirea financiară, materială și logistică a grupului țintă. Nivelul scăzut al finanțării cercetării prin planul național implică necesitatea accesării de surse de finanțare alternative care să permită o creștere a acestora, în concordanță cu tendințele înregistrate în țările din Uniunea Europeană. Acordarea de burse va contribui la motivarea tinerilor cercetători de a desfășura activități în acest domeniu și va menține și dezvoltă potențialul uman de cercetare implicat în domeniul de vârf.

2 Crearea de nuclee de cercetare doctorand-cercetător postdoctorat. Prin crearea acestor nuclee de cercetare se va obține o ameliorare a rezultatelor, pe de o parte prin integrarea mai multor idei și moduri de abordare inovative într-un proiect de cercetare coerent și fluent, iar pe de altă parte prin creșterea performanțelor procesului de cercetare propriu-zis datorită lucrului în echipă, acest aspect facilitând obținerea mai rapidă a unei cantități mai mari de informații, conducând astfel la o creștere a relevanței datelor obținute și implicit a utilității acestora.

3. Sprijinirea colaborării între instituțiile partenere ale proiectului și alte instituții cu domenii de interes conexe – astfel, va fi facilitat accesul doctoranzilor și cercetătorilor postdoctorali la o bază tehnică, de cercetare și materială mult mai amplă care va oferi pe de o parte posibilitatea abordării unor teme de cercetare mai ample și inovatoare, iar pe de altă parte va crește caracterul interdisciplinar al cercetării, element esențial în obținerea unor rezultate cu o relevanță și aplicabilitate crescută, în vederea valorificării ulterioare a rezultatelor cercetării în activități economice. După anunțarea calendarului de desfășurare a concursului de selecție a grupului țintă pentru cercetătorii postdoctorali (link- <http://www.doc-postdoc.umf.ro/index.php?page=anunt>) și (link http://www.umfcaroldavila.ro/images/Documents/ACTIVITATEA_STIINTIFICA/Fonduri_structurale/Anunt_burse_umfcd/ANEXA_I_-_Calendar_concurs_burse_postdoctorale.pdf) am aplicat prin depunerea proiectului „Studiul corelațiilor clinice, dermoscopice, paraclinice și histopatologice privind rolul Demodex Folliculorum al Bacilus Oleronius și nivelului seric al Riboflavin fosfatului în etiopatogenia Rozaceei și a dermitei faciale poststeroidiene” și am câștigat competiția conform (<http://www.doc-postdoc.umf.ro/index.php?page=rezultate-selectii>) și am obținut 95 de puncte din maximul de 100 (http://www.doc-postdoc.umf.ro/uploads/rezultate_selectii/im...tate_postdoctoranzi.pdf.pdf). Rezultatele obținute anterior dar și în cadrul acestui proiect au fost concretizate în diverse participări cu lucrări la diverse manifestări științifice naționale și internaționale precum și prin redactarea unor articole publicate ce vor fi detaliate ulterior. În sprijinul membrilor grupului țintă au fost organizate activități de tutorat și îndrumare, a fost realizată o bază informativă și au fost organizate și

susținute module de pregătire a acestora în domenii conexe de interes pentru aceștia: Managementul proiectelor, Drept medical, Metode de cercetare calitative și cantitative, Discriminare și egalitate de șanse etc. În vederea multiplicării opțiunilor de dezvoltare personală și profesională, au fost încheiate o serie de parteneriate cu universități și alte instituții din domenii de interes conexe, parteneriate care au reprezentat cadrul general de organizare a variate tipuri de activități pentru membri grupului țintă. Astfel de parteneriate au fost încheiate, pe întreaga durată de implementare a proiectului, cu instituții precum: Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” București sau Universitatea „Transilvania” din Brașov. Proiectul a oferit ocazia beneficiarului și partenerilor de a dezvolta un nou concept în pregătirea universitară și postuniversitară, concret formarea de nuclee de cercetare doctorand - cercetător postdoctoral - tutore (conducător nucleu de cercetare), în vederea asigurării unei mai bune coerențe a procesului de cercetare științifică și obținerea de rezultate superioare. În cadrul proiectului au fost acordate și o serie de premii pentru doctoranzii și cercetătorii postdoctorali care au depășit, fie indicatorul stabilit pentru numărul de articole în reviste indexate/ cotate în baze de date internaționale, fie indicatorul stabilit pentru depășirea indicatorului prezentări științifice susținute, precum și premii de excelență. (<http://www.doc-postdoc.umf.ro/index.php?page=comunicat-de-presa-noiembrie-2015>). Astfel, ca un corolar al activitatilor permanente de studiere, perfectionare, aplicare pot aprecia (și voi detalia în continuare) ca perioada de după terminarea Facultății de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București a fost una benefică din punct de vedere profesional și științific, parcurgând treptele educationale de rezident în „Dermatologie-Spitalul Colentina București” - (specializare absolvită pe primul loc la examenul de specialitate susținut în București), medic specialist, medic primar (primul pe lista examenului de primariat susținut la Timisoara), doctorand cu finalizarea și susținerea tezei de Doctorat în 2009, asistent universitar și apoi șef de lucrări asociat la Facultatea de Medicină și Farmacie a Universității „Dunarea de Jos” din Galați din 2003, șef de lucrări titular din 2011 la aceeași Universitate, studii postdoctorale 2014-2015 decembrie. Capătând o experiență de aproape 14 ani în domeniul universitar în 2016 am decis să mă focusez pe strângerea de date, proiecte, articole adunate în timp pentru participarea la competiție apoi câștigarea prin competiție a două proiecte cu terți în Universitatea „Dunarea de Jos” ca director de proiect și am continuat să activez ca, membru și responsabil din partea Universității „Dunarea de Jos” în cadrul proiectului COST – StanderM proiect european cu parteneri din mai multe țări europene printre care și România. Considerând că la această etapă de viață am

experiența necesară (ca și coordonator de lucrări de licență) didactică, academică, profesională am decis să redactez și să susțin teza de abilitare în vederea conducerii de doctorate pe domeniul Medicină - Dermatologie.

Voi prezenta rezultatele științifice obținute și concretizate în studii, articole, prezentări, proiecte. Voi insista pe rezultatele obținute pe linia studierii în special a Rozaceei și a Dermitei faciale induse de utilizarea prelungită de dermatocorticoizi topici. Am inclus în loturile de studiu pacienți cu criteriile clinice și anamnestice de dermatită facială indusă steroidian după utilizarea topică îndelungată de steroizi. Perioada de utilizare a steroizilor a fost anamnetic de 9 luni cel puțin de două ori pe săptămână. Am identificat tipurile de dermatocorticoizi utilizați, motivul utilizării precum și sursa de recomandare în vederea utilizării la nivel facial a dermatocorticoizilor. Am identificat tipurile de manifestări cutanate faciale apărute: atrofie, telangiectazii, scuame, eritem, pustule, hipertricoza, spinulozis. Am efectuat dermoscopie pe ariile faciale lezate și am identificat criteriile dermoscopice ale Dermitei Faciale induse de Dermatocorticoizi topici, apoi am efectuat corelații între manifestările clinice și cele dermoscopice. Din ariile de spinulozis am recoltat probe prin scraping în vederea identificării Demodex Folliculorum. Apoi am inoculat pe mediu de cultură Columbia Agar și am recomandat spectrometrie în masă pentru identificarea speciilor de Bacillus din Demodex Folliculorum. Am inclus în lot pacienți cu Rozacee papulo-pustuloasă care nu utilizaseră dermatocorticoizi și am identificat tipurile de Rozacee, distribuția pe sexe și comorbiditățile asociate. Apoi am efectuat dermoscopie din ariile lezate și am identificat criteriile dermoscopice de Rozacee: telangiectazii, eritem, pustule, cozi de Demodex, dopuri foliculare. Am recomandat examen pentru Demodex Folliculorum și în caz de prezență și pentru Bacillus Oleronius sau alte tipuri de Bacillus prin inoculare de material pe mediu Columbia Agar îmbunătățit cu 5% sânge de berbecuț cu incubare în atmosferă obișnuită la 37 grade 48 de ore. Am efectuat spectrometrie în masă prin metoda MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) în vederea identificării tipului de Bacillus. Astfel, o colonie a fost transferată și emulsionată într-un tub Eppendorf cu 300 μ L de apă distilată iar ulterior s-au adăugat 900 μ L alcool etilic. Soluția obținută s-a centrifugat 2 minute la 13.000 rpm, s-a eliminat supernatantul iar sedimentul a fost reconstituit în 50 μ L de acid formic 70%. Ulterior s-au adăugat 50 μ L de acetonitril (Merck, Germania) iar suspensia astfel obținută s-a centrifugat 2 minute la 13.000 rpm. Din supernatantul obținut s-a prelevat 1 μ L care a fost etalat în strat subțire pe unul din cele 96 de spoturi ale țintei MALDI (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) după care s-a așteptat uscarea completă a peletului. Peste acesta s-a adăugat 1 μ L de soluție, matrix (α -cyano-4-

hydroxycinnamic acid [HCCA]; Bruker Daltonik GmbH), iar ulterior s-a așteptat până la uscarea completă a spotului. Măsurătorile au fost efectuate cu ajutorul Bruker microflex LT MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH) folosind softul FlexControl. Spectrele au fost colectate și analizate cu ajutorul bazei de date a analizorului Bruker Biotyper (database [DB]-5627 Species list). Scorul acceptat pentru identificarea de gen și specie a fost ≥ 2 . Am comparat apoi datele obținute clinic, dermoscopic, bacteriologic și spectroscopic în Rozacee cu cele obținute în Dermita Facială Rozaceiformă indusă de dermatocorticoizi topici și am analizat rezultatele. În ambele loturi de pacienți am recomandat dozarea nivelului seric al Riboflavinei - Vitamina B2. Am introdus în lot și unii pacienți cu rozacee sau spinulozis clinic dar care prezentau concomitent și nevi traumatizați sau recurenți, nevi dermici faciali, vasculită livedoidă sau alte patologii coexistente. Am stabilit corelații între manifestările clinice, dermoscopice, paraclinice și am surprins precoce dermoscopic manifestări infraclinice. Am făcut observații privind particularitățile asocierii între Spinulozis ca manifestare clinică de Demodecidoza primară sau secundară și prezența Demodex Folliculorum la scraping.

De asemenea am analizat Spinulozisul ca manifestare unică clinică a Demodecidozei în lipsa Rozaceei și a Dermitei faciale poststeroidiene și am analizat dispunerea spinulozisului facial mai ales perinevic prin dermoscopie. Am verificat microbiomul prezent în diverse tipuri de Demodex-Folliculorum respectiv Brevis, în cazul Demodecidozei primare, Rozaceei sau Dermitei faciale induse steroidian și am făcut observații în această direcție.

Am realizat o analiză a rezultatelor obținute în privința Dermitei faciale poststeroidiene din punct de vedere clinic, dermoscopic, al sursei de recomandare, al dermatocorticoizilor utilizați și al motivului utilizării. Din punct de vedere clinic, cele 65 de paciente incluse în lot prezentau următoarele caracteristici: 48 - (73,84%) eritem, scuame 26 - (40%), spinulosis 16 - (35,55%), telangiectazii 65 - (100%), papulo-pustule 52 - (80%), noduli 1 - (1,53), atrofie 10 - (15,38%), hipetricoză la 9 - (13,84%). Examinarea ariei oculare și perioculară nu a evidențiat semne și simptome de blefarită sau blefaroconjunctivită, scuame cilindrice pe firele de păr palpebrale, blefarokeratita ca atare nu a fost identificată, contrar așteptărilor, elemente clinice ce ar fi putut sugera o Demodecidoză palpebrala. Explicația ar putea fi faptul că dermato corticoizii topici au fost utilizați periocular la puțini pacienți - 5 - (7,69%) și mai ales posibil datorită faptului că la aceștia a fost prezentă atrofia tegumentului palpebral factor ce nu a permis dezvoltarea Demodex Folicullorum.

După ce am recomandat oprirea dermatocorticoizilor topici pacientele au avut un important rush cutanat facial 58 - (89,23%), senzație de căldură facială paroxistică 47 - (72,30%), senzație de

arsură 43 - (66,15%), scuame 38 - (58,46%), fenomene asociate semnelor sau simptomelor la luarea în evidență. Pentru controlul eritemului facial am recomandat Tacrolimus 0,1% unguent aplicat o dată pe zi seara la culcare, pentru calmarea senzației de caldură facială paroxistică am recomandat spray cu apă termală aplicații reci iar pentru emoliere vaselină bază. La două luni după stoparea steroizilor topici și inițierea Tacrolimus eritemul facial a diminuat la 50% la 38 de pacienți (65,51%) iar la patru luni mai era prezent în proporție de 25% la doar 12 pacienți (20,68%). Din punct de vedere **dermoscopic**, cele 65 de paciente incluse în lot prezentau următoarele caracteristici: vase - (liniare, tortuoase, poligonale), dopuri foliculare, Demodex tails - cozi de Demodex, scuame, arii roșii, pustule, arii albe atrofice, fire de păr. Toate cele 65 de paciente (100%) prezentau telangiectazii dermoscopice - fenomen ce nu e specific însă Dermitei faciale indusă steroidian deoarece este prezent și în rozacee însă dermoscopia a permis depistarea vaselor mici ce nu erau vizibile clinic. Dopurile foliculare au fost prezente la 46 paciente (70,76%) iar Cozile de Demodex au fost vizualizate la 52 reprezentând 80% din cazuri. Interesantă a fost concordanța perfectă între spinulosul clinic prezent la 16 paciente și aspectul dermoscopic specific Demodex - dopuri foliculare și cozi de demodex precum și confirmarea lor prin scrapping. Ca atare **identificarea precoce de criterii dermoscopice de Demodex poate sugera atitudinea terapeutică precoce cu Metronidazol sau Ivermectina topic**. Dopurile foliculare sunt vizibile dermoscopic drept structuri semirotunde, ovalare sau triunghiulare brune, albe sau gri și corespund corpului Demodex. Cozile de Demodex se observă ca prelungiri alb cremos - gelatinoase ce ies din orificiul follicular. Cozile de Demodex trebuie diferențiate de firele de păr albe existente sau induse de utilizarea dermatocorticoizilor ce sunt fine, regulate, prezente în toate orificiile foliculare dintr-o anumită arie dermoscopică și nu au la baza structuri semirotunde sau ovalare brune albe sau gri. O altă observație interesantă este faptul că efectuând dermoscopia ariilor perioculare nu am găsit semne de Demodex la nici o pacientă. **Această observație poate diferenția Rozaceea primară oculo-facială de Dermita rozaceiformă indusă steroidian**. Din punct de vedere **dermoscopic**, cele 65 de paciente incluse în lot mai prezentau și alte caracteristici: pustule, eritem, scuame, fire de păr, atrofie. Pustule dermoscopice au fost prezente la 52 paciente - 80%. Ele au fost identificate și clinic dar dermoscopia a surprins pustule mici, infraclinice ca arii circulare alb-gălbui înconjurate de un halou eritematos. Eritemul a fost vizibil la 48 de paciente - 73,84% ca arii roșii difuze, în special după oprirea steroizilor topici la 44 paciente - 67,69%. Dispariția ariilor roșii sub presiunea crescută a dermatoscopului e un indicator al eritemului vascular. De aceea pentru identificarea ariilor roșii e indicat un dermatoscop polarizat non contact pentru evitarea presiunii pe vase sau eritem, deși poate fi

folosit și un dermoscop de contact dar el trebuie aplicat fără presiune. Scuamele au fost observate clinic la 26 paciente - 40% dar dermoscopic le-am identificat la 35 paciente - 53,84%. **Dermoscopia îmbunătățește identificarea precoce a scuamelor.** Ele trebuie deosebite dermoscopic de comedoane, cozile de Demodex și de firele de păr albe. Prezența firelor de păr albe sau negre rezultate după aplicarea prelungită de corticosteroizi topici poate fi o particularitate a dermitei faciale poststeroidiene la pacienții fără hipertrichoza inițială. Clinic au fost prezente la 9 paciente - 13,84% dar dermoscopic au fost surprinse la 29 paciente -44,61%. Ca atare **dermoscopia îmbunătățește diagnosticul precoce al hipertrichozei.** Am observat că firele de păr sunt situate în periferia ariilor de aplicare a steroizilor inclusiv pe lângă ariile de atrofie pe suprafața cărora nu se identifică fire de păr. Atrofia cutanată a fost vizibilă clinic la 10 paciente - 15,38% iar dermoscopic a fost identificată la 13 paciente - 20%. Dermoscopyc ariile atrofice au fost identificate ca arii albe intervasculare astructurate. **Atrofia nu este un indicator al Rozaceei dar poate fi un indicator al dermitei rozaceiforme induse steroidian.** Dermatocorticoizii utilizați au fost următorii: Fluocinolon Acetonide 25 paciente - 38,46%, Triamcinolon Acetonide 14 paciente - 21,53%, Clobetasol Propionat 11 paciente - 16,92%, Betamethasone Dipropionate 8 - 12,30%, Mometasone Furoate 7 - 10,76%. Atrofia cutanată a fost evidentiată clinic la 10 paciente - 15,38% iar dermoscopyc la 13 paciente - 20%. Dintre cele 13 paciente cu atrofie identificată dermoscopyc, 7 - 53,84% folosiseră Clobetasol Propionat, 3 - 23,07% Betametazona Dipropionat, 2 - 15,38% Triamcinolon Acetonide, 1 pacientă Mometazone Furoate - 7,69%. **Pacienții cu atrofie dermoscopycă au folosit dermatocorticoizii incriminați minim de două ori pe săptămână minimum 9 luni. Sursa de recomandare a dermatocorticoizilor topici pe tegumentul facial a fost: la 37 paciente - 56,92% medicul de familie, la 16 dintre ele 24,61% farmacistul iar la 12-18,46% a fost automedicație.** Una dintre utilizatoarele locale de Clobetasol Propionate pentru o dermită xerotică periorculară a dezvoltat o puternică atrofie și glaucom. **Scopul utilizării de dermatocorticoizi pe tegumentul facial a fost tratarea: Dermitei seboreice faciale la 35 paciente - 53,84%, Dermita xerotica persistenta la 14 paciente - 21,53%, Acneea vulgară 6 - 9,23%, Dermita de contact facială la 7 paciente - 10,76%, Dermita atopică la 3 paciente -4,61%.** Nici o pacientă nu era cunoscută cu Rozacee diagnosticat anterior includerii în lot. La 3 luni după stoparea dermatocorticoizilor topici la 9 din cele 13 paciente atrofia dermoscopycă dispăruse în ariile examinate fenomen exprimat prin apariția porilor cutanați.

138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee au fost incluși în lotul de studiu, 71,73% femei și 28,27% bărbați cu o rată de 2,53 femei la un bărbat iar vârsta medie a lotului cu rozacee

a fost de 44,7 ani. Forma clinică eritemato-telangiectatică de rozacee a fost prezentă ca arii de flushing, telangiectazii, eritroză centrofacială la 59 pacienți (42,75%) cu un raport femei – bărbați de 43/16 adică 2,68 la 1. Subtipul de Rozacee papulo-pustuloasă caracterizată prin pustule, papule eritematoase, edem a fost întâlnit la 68 pacienți (49,27%) cu un raport femei - bărbați de 57/11 adică 5,18 la 1. Tipul clinic fimos de rozacee afectând nasul, bărbia și fruntea a fost întâlnit la 13 pacienți (9,42%) cu un raport femei - bărbați de 2 /11 adică 1 la 5,5. Rozaceea oculară a fost identificată sub formă de simptome și semne clinice. Blefarita și conjunctivita a fost prezentă la 15 pacienți (10,86%) cu un raport femei - bărbați de 2,75 la 1. Simptomele oculare ca sensibilitatea la lumină, senzația de corp străin, arsură, înțepătură, prurit au fost întâlnite la 51 de pacienți (36,95%) cu un raport femei - bărbați de 38/13 adică de 2,92 la 1. La cei 138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee incluși în lotul de studiu am depistat următoarele caracteristici dermoscopice: vase telangiectatice, arii eritematoase cu eritem depresibil, criterii dermoscopice de Demodex - dopuri foliculare și cozi de Demodex, pustule și scuame. **Vasele telangiectatice** au fost prezente la 100% din pacienți la nivel dermoscopic fie ca vase poligonale fie ca vase reticulare. Ariile de **eritem depresibil dermoscopic** au fost prezente la 89 pacienți (64,49%), criteriile dermoscopice de Demodex - **dopuri foliculare și cozi de Demodex** la 86 de pacienți (62,31%), **pustule**, unele infraclinice la 78 pacienți (56,52%) iar scuamele la 54 pacienți (39,13%). Dermoscopia a îmbunătățit detecția Demodex Folliculorum de la 50% (spinulosis clinic prezent) la 62,31%, a pustulelor de la 49,27% la 56,52% și a scuamelor de la 33,33% prezente clinic la 39,13% dermoscopic. Interesant de menționat că toți pacienții cu Rozacee ce prezentau spinulosis clinic aveau criterii dermoscopice de Demodex și au fost confirmați prin scraping. Am realizat o analiză a rezultatelor obținute în privința manifestărilor clinice identificate în Rozacee, a nivelurilor serice de Riboflavina-Vitamina B2, a depistărilor bacteriologice privind izolarea din Demodex Folliculorum - recoltat de la pacienți cu Rozacee, Dermita facială Rozaceiformă indusă de dermatocorticoizi topici și la pacienți cu Spinulosis clinic - a unor specii de tip Bacillus prin inoculare pe mediu de cultură și prin Spectrometrie. La cei 138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee incluși în lotul de studiu am depistat următoarele particularități: 37 dintre pacienți - 26,81% aveau nivelul seric al Riboflavinei scăzut sub 180 μg/L (normal 180-295 μg/L) iar dintre aceștia 37, un număr de 26 de pacienți aveau și simptome: ocular - 19 pacienți, cheilita angulară – 11 pacienți iar 4 pacienți ambele simptome. Ca atare dintre pacienții cu Rozacee și nivelul seric al Riboflavinei scăzut, 70,27% aveau și alte simptome: oculare - 51,37%, cheilita angulară - 29,72% și ambele 10,81%. Pe de altă parte 51 dintre pacienții cu

rozacee (36,95%) aveau simptome oculare iar 19 dintre acești pacienți (37,25%) aveau un nivel scăzut sangvin al Riboflavinei.

De la pacienții de la care a fost izolat *Demodex Folliculorum* și *Demodex Brevis* a fost inoculat material de recoltă pe mediu de cultură Columbia Agar cu 5% sânge de berbec (Oxoid). Identificarea microorganismelor crescute a fost făcută prin metoda Spectrometriei în masă MALDI-TOF. Am identificat trei specii de *Bacillus* ce nu au inclus *Bacillus Oleronius* și anume *Bacillus Simplex*, *Bacillus Cereus* și *Bacillus Pumilus* ce nu au mai fost descriși în literatură în legătură cu *Demodex Folliculorum* sau cu Rozaceea.

Rezumand rezultatele anterioare se pot face următoarele afirmații: manifestările clinice depistate în dermita facială rozaceiformă indusă de steroizi topici au fost: 73,84% eritem, scuame - 40%, spinulosis - 35,55%, telangiectazii - 100%, papulo-pustule - 80%, noduli - 1,53%, atrofie - 15,38%, hipetricoză la - 13,84%. Dermoscopia a îmbunătățit depistarea manifestărilor clinice mai ales a scuamelor, papulo-pustulelor, atrofiei, hipertricozei. Atrfia nu este o manifestare a Rozaceei, ci a dermitei faciale induse steroidian și a apărut la cei ce au folosit dermatocorticoizi faciali minim de două ori săptămânal minim 9 luni. La cei 138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee incluși în lotul de studiu am depistat următoarele caracteristici dermatoscopice: vase telangiectatice, arii eritematoase cu eritem depresibil, criterii dermatoscopice de *Demodex* - dopuri foliculare și cozi de *Demodex*, pustule și scuame. Dermoscopia a îmbunătățit detecția *Demodex Folliculorum* de la 50% (spinulosis clinic prezent) la 62,31% în rozacee iar în dermita facială rozaceiformă indusă steroidian de la 35,5% la 70,6%. Toți pacienții cu Rozacee și Dermită facială rozaceiformă indusă de steroizi topici ce prezentau spinulosis clinic aveau criterii dermatoscopice de *Demodex* și au fost confirmați prin scraping. Ca atare identificarea precoce de criterii dermatoscopice de *Demodex* poate sugera atitudinea terapeutică precoce cu Metronidazol sau Ivermectina topic. Dintre pacienții cu Rozacee 26,81% aveau nivelul seric al Riboflavinei scăzut sub 180 μg/L. Dintre pacienții cu Rozacee și nivelul seric al Riboflavinei scăzut, 70,27% aveau și alte simptome: oculare - 51,37%, cheilită angulară - 29,72% și ambele 10,81%. Pe de altă parte 36,95% din pacienții cu rozacee aveau simptome oculare iar 37,25% dintre acești pacienți aveau un nivel scăzut sangvin al Riboflavinei.

De la pacienții de la care a fost izolat *Demodex Folliculorum* și *Demodex Brevis* a fost inoculat material de recoltă pe mediu de cultură Columbia Agar cu 5% sânge de berbec (Oxoid). Prin metoda Spectrometriei în masă MALDI-TOF am identificat trei specii de *Bacillus* ce nu au inclus *Bacillus Oleronius* și **anume *Bacillus Simplex*, *Bacillus Cereus* și *Bacillus Pumilus* ce nu au mai fost descriși în literatură în legătură cu *Demodex Folliculorum* sau cu Rozaceea.**

Aceste rezultate arată o diferență posibilă între diferitele tipuri de microbiom atașat *Demodex Folliculorum* în Rozacee sau dermita facială rozaceiformă indusă steroidian. Nu am identificat *Bacillus Oleronius* în culturi sau prin spectrometrie în masă.



Fig.1a. Imagine clinica-spinulozis facial Fig.1.b Prezentă dermoscopică de cozi de *Demodex* și dopuri foliculare-markeri ai prezenței *Demodex Folliculorum*-caz de dermită facială indusă de steroizi topici

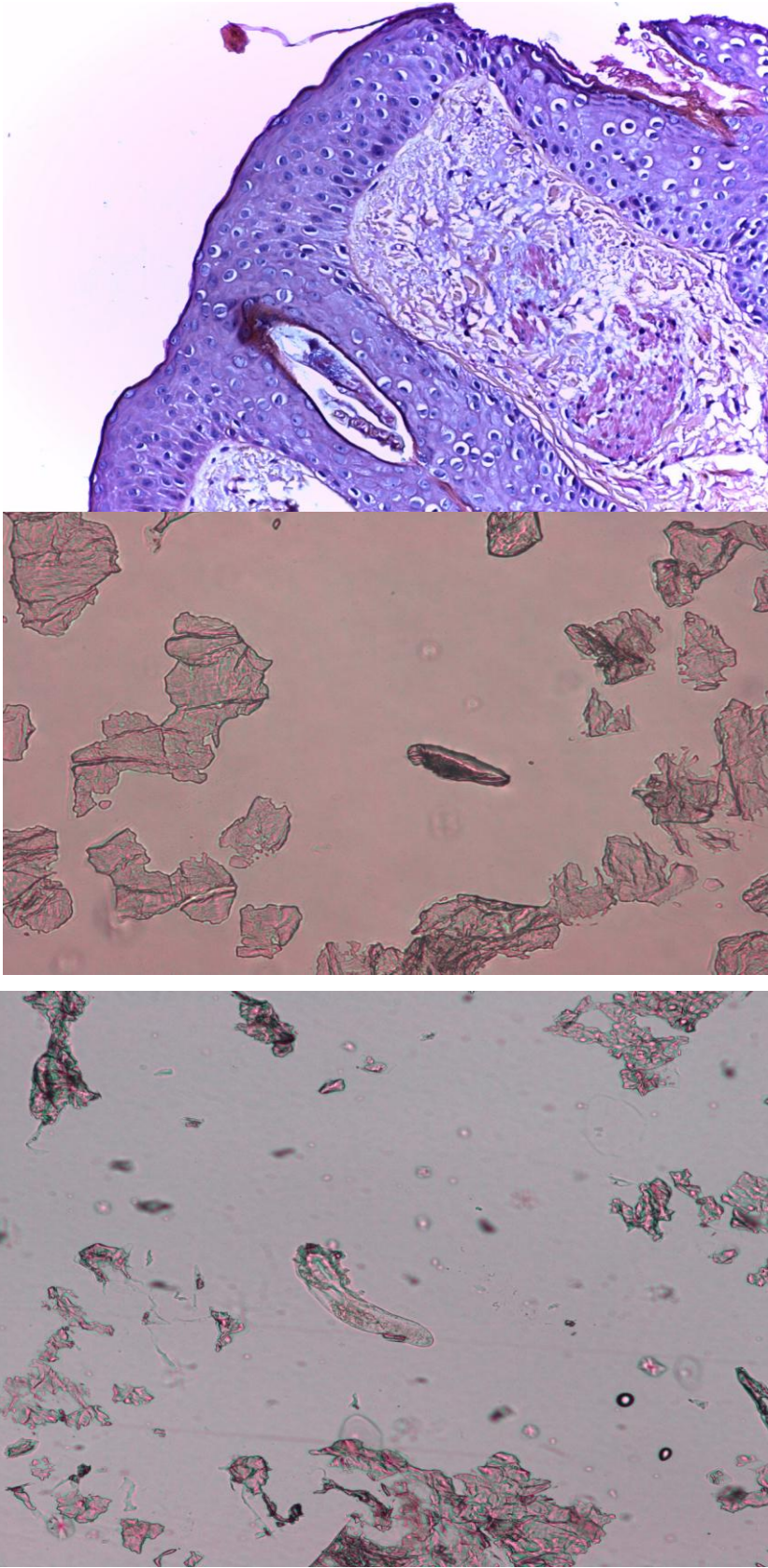


Fig.2.aDemodex-aspect Histopatologic Fig.2.bDemodex Brevis Fig.2.c Demodex Folliculorum

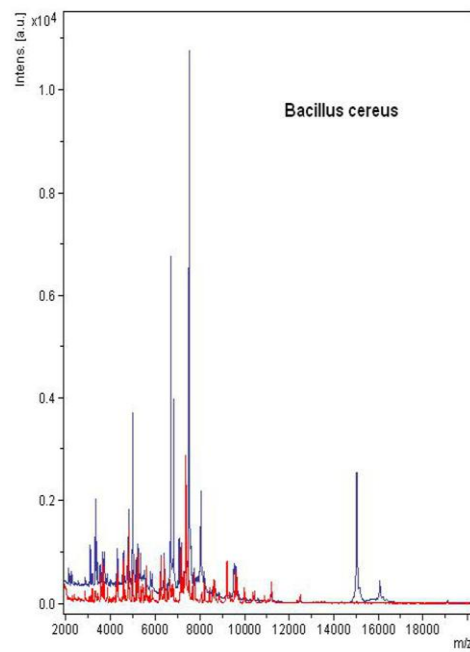


Fig.3.a **Bacillus Cereus** aspect pe mediu de culura Columbia Agar cu 5% sange de berbec la 72 ore

Fig.3.b Spectrul obtinut la identificarea **Bacilus Cereus** prin Spectrometrie de masa MALDI-TOF

Imagini legate de identificarea Bacillus Simplex

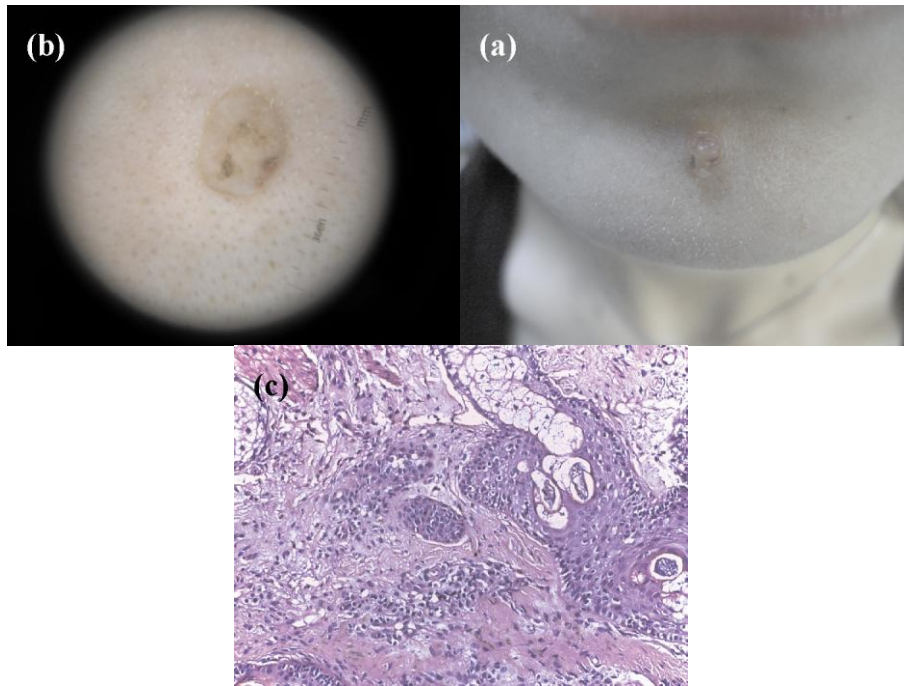


Fig.4.a.Demodecidoza spinulozica;Fig.4.b Dermoscopie cu Demodex crutand nevul;
Fig 4.c Demodex-imagine histopatolgica

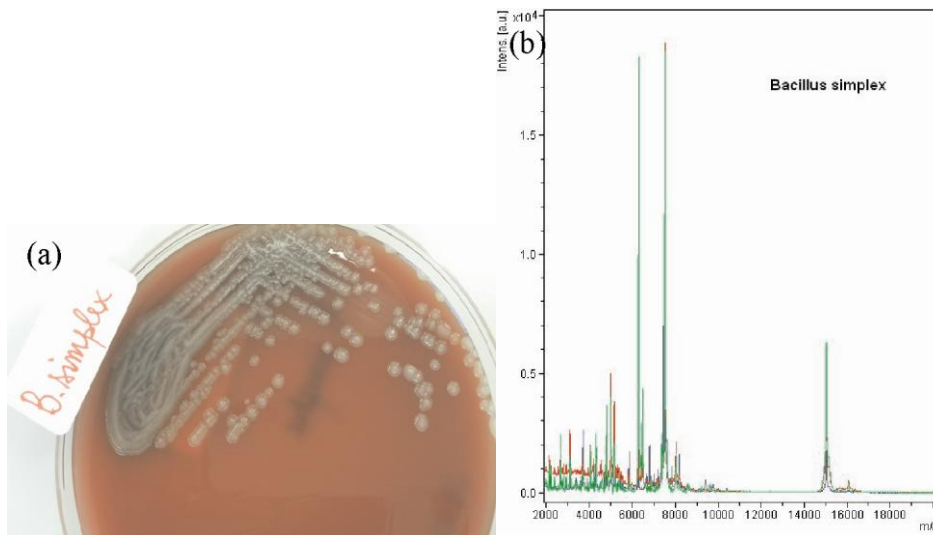


Fig.5.a **Bacillus Simplex**–imagine cultura la 72 ore pe mediu Columbia Agar cu 5% sange berbec
Fig.5.bSpectrul obtinut la identificarea **Bacilus Simplex** prin Spectrometrie de masa MALDI-TOF

Imagini privind identificarea in Rozacee a Bacillus Pumilus

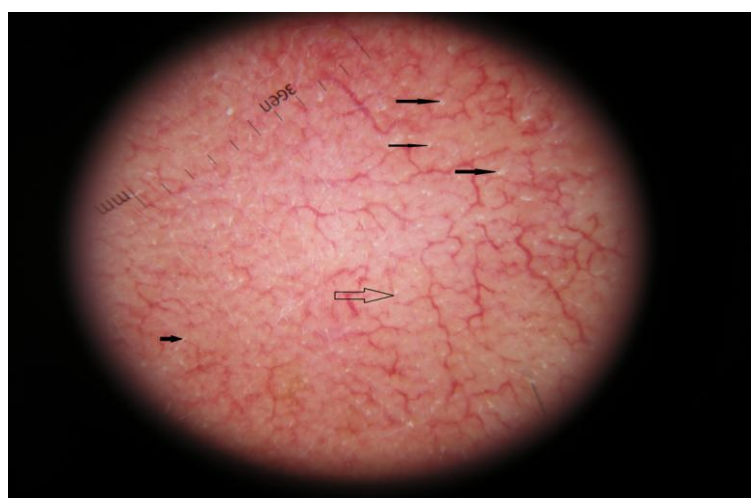


Fig.6.a Rozacee-spinulozis;Fig.6.b.Dermoscopie Demodex in rozacee;Fig.6.c.Demodex Folliculorum

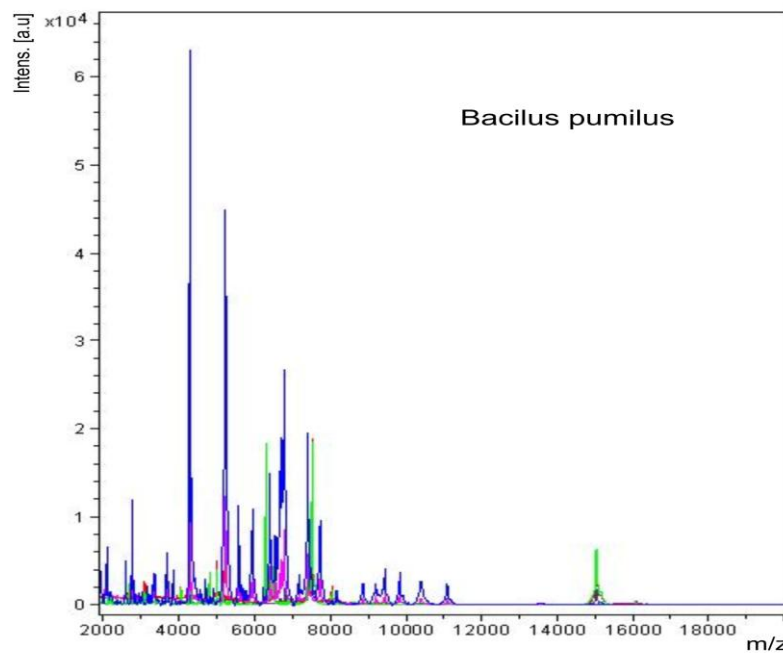


Fig.7.a **Bacillus Pumilus** – imagine cultura la 72 ore pe mediu Columbia Agar cu 5% sange berbec

Fig.7.b Spectrul obtinut la identificarea **Bacillus Pumilus** prin Spectrometrie de masa MALDI-TOF

Capitolul 2: Rezultate stiintifice proprii publicate

A. Articole

Rezultatele obtinute au fost incluse in multiple articole ce vor fi prezentate succint, unele dintre articole fiind publicate in reviste indexate ISI Thomson Reuters.

Pe partea de **dermoscopie si review** de la terminarea doctoratului am publicat cateva articole unele in reviste cotate ISI altele BDI ce vor fi descrise pe scurt precum si citarea lor cu indicarea revistelor. Un articol publicat intr-o revista ISI a fost un review cu titlul - „**Milk and Insulin Growth Factor 1 (IGF1) – Implication in Acne and General Health**” - avand ca rezultate faptul ca „acneea considerata acum endemica in tarile vestice este estimata ca afectand 79-95% dintre adolescenti si 40-54% dintre indivizii sub 25 de ani. Factorii sociali, emotionali, psihologici legati de acnee sunt similari ca impact cu cei din alte afectiuni cum ar fi astmul, nefrita, epilepsia si diabetul. mTORC1 (the nutrient-sensitive kinase mammalian target of rapamycin complex 1) integreaza semnale de la nutrienti ca glucoza, aminoacizii esentiali, de la factori de crestere (insulin, IGF-1, fibroblast growth factors (FGFs)). Semnalizarea mTORC1 stimuleaza transcriptia, translatia, biogeneza ribozomala, sinteza proteica, cresterea celulara, proliferarea celulara si sinteza lipidica dar suprima mecanismele de autofagie. Cresterea semnalizarii mTORC1 a fost asociata cu obezitate, diabet zaharat de tip 2 si cancer iar calea semnalizarii mTORC1 a devenit un focus major pentru cercetarea privind cancerul la om. Perspectivele sunt reprezentate de atenuarea mecanismelor insulintropice bazate pe proteinele din zer si de provocarea privind cooperarea interdisciplinara intre medicina, cercetare nutritionala si procesarea biotehnologica a laptelui. Interventiile asupra dietei in acnee ar trebui sa scada energia totala, consumul de zahar si grasimi, scaderea consumului zilnic de proteine aduse in aport in exces si sa limiteze aportul de leucina adus de cresterea consumului de proteine animale” (Viky. Clatici VC, Georgescu O, Draganita AMV, **Tatu AL**, Fica S. Milk and Insulin Growth Factor 1 (IGF1) - Implication in Acne and General Health. Rom Biotech Lett. 2015;20(1):10013-25) [52]. Alte rezultate privind utilizarea dermoscopiei au fost publicate in articolul „**Correlations between clinics, dermoscopy and histopathology in a female with two dermatofibromas**”, articol publicat in revista cotate ISI. Desi dermatofibroamele sunt

adesea leziuni solitare am raportat cazul unei femei cu doua mase fibrohistiocitare din care cel putin una ridica din punct de vedere clinic suspiciuni de malignitate. De asemenea leziunile erau diferite la examinarile dermoscopice si histopatologice necesitand a doua opinie histopatologica. Articolul coreleaza elementele dermoscopice cu cele histopatologice ale dermatofibroamelor aceste corelatii fiind necesare pentru eliminarea prin diagnostic diferential a nevilor, melanomului sau altor tumori vascularizate. Particularitatea constatata in articol era si prezenta a doua tipuri distincte de dermatofibroame la aceeasi pacienta, un dermatofibrom de tip hemosiderotic care e o entitate morfopatologica rara pusa in evidenta prin coloratii speciale (coloratia Pearls) [53]. (Marinescu SA, **Tatu AL**, Mihai IR, Giuglea C. Correlations between clinics, dermoscopy and histopathology in a female with two dermatofibromas - a case report. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(1):323-6).

Tot folosind informatiile dermoscopice am publicata alte trei articole, doua in revista BDI si unul in reviste ISI. In articolul “**Dermoscopic Characteristic Structures of Melanocytic Lesions**” am facut un „review al datelor existente in literatura care coreleaza structurile morfologice cu cele dermoscopice la nivelul leziunilor cutanate pigmentare. Lucrarea subliniaza si situatiile in care aceste structuri pot fi prezente si in leziunile cutanate pigmentare nonmelanocitare inducand confuzii diagnostice. Identificarea si intelegerea parametrilor dermoscopici individuali corelat cu patternul global dermoscopic al leziunilor cutanate pigmentare permite o mai buna acuratete a diagnosticului. Obiectivul major al dermoscopiei este sa identifice mai precis si mai rapid decat examenul clinic melanoamele in situ sau melanoamele subtiri care au un prognostic excelent” [54]. (Chitu V, Zurac S, **Tatu AL** Dermoscopic Characteristic Structures of Melanocytic Lesions. Pigmentary Disorders 2015;2: 166-172. doi:10.4172/2376-0427.1000166)

Un alt articol publicat pe linie dermoscopica in revista indexata BDI a fost „**Leziuni melanocitare – un nou model de evaluare dermoscopica**” in care am urmarit cateva aspecte importante si am avut cateva rezultate interesante – „Deoarece la primul examen clinic nu dispunem de un diagnostic histopatologic, adesea este nevoie să excizăm leziunea, de aceea este mai prudent ca inainte de examenul histopatologic să folosim termenul de leziune melanocitară sau nonmelanocitară recurentă. Am urmărit pașii ce ajută diagnosticul diferențial, între nevi și melanom cu ajutorul dermoscopiei, microscopiei confocale, histopatologiei și corelațiile dintre ele. Diverse întrebări derivate din practica medicala curenta care apar in cursul acestui proces au primit răspunsuri argumentate. Au fost discutate situații frecvent intalnite in practica zilnică și anume nevii traumatizați sau recurenți și a fost evidențiat concluzie de ce inainte de rezultatul

examenului histopatologic trebuie să folosim termenul de leziune melanocitară/ nonmelanocitară și nu acela de nev recurent (deoarece poate fi un melanom recurent, un nev spitzoid like dar de fapt melanom sau o leziune cutanată pigmentară nonmelanocitară” [55] (**Tatu AL**.Leziuni melanocitare recurente – un nou model de evaluare dermatoscopică? .Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology,Vol1.Nr1.2014,ISSN 2392-7461, RoJCED 2014; 1(1):40-43). Alte rezultate ale examinării perseverente dermatoscopice au constituit sursa imaginilor clinice și dermatoscopice a unui angiokeratom cutanat nodular ce clinic mimează un melanom. Articolul a fost publicat în revista Canadiana cotate ISI (**Tatu AL**- Black Nodule on the Forearm J Cutan Med Surg , first published on November 17, 2016 as DOI:10.1177/1203475416679826) [56]. Tot în revista Societății Canadiene de Dermatologie cotate ISI au fost acceptate spre publicare și un articol despre aspectul clinic înșelător al unei leziuni pigmentare ombilicate centrale la dermoscopie a relevat un nev de tip spitzoid. Întrucât aspectul dermoscopic de tip spitzoid la adult poate mimează un melanom spitzoid a fost recomandată excizia leziunii (**Tatu AL**- Umbilicated blue black lesion on the lateral thorax J Cutan Med Surg.2017). Celălalt articol publicat în aceeași revistă de prestigiu ia în discuție un caz de spinulozis nazal-entitate adesea ignorată clinică în care asistam la multiplicarea Demodex Folliculorum pe zona nazală, fenomen evidențiat mai ales prin dermoscopie și confirmat apoi prin scraping cu evidențierea netă a Demodex Folliculorum (**Tatu AL** - Nasal spinulosis J Cutan Med Surg.2017). Câteva observații postdoctorale privind nevi în sarcină au fost publicate într-o revistă americană online (Marks of Pregnancy: Malignant transformation of nevi not likely: enlargement often reverses-Dr Alin Tatu MD,PhD; Ilya Petrou MD-Senior Staff Correspondent-Dermatology Times-Vol.31, No.11, pg 35, 38. - Modern Medicine-Published by Advanstar Communications Inc, 131 W.First St., Duluth, MN, USA, Print ISSN 0196-6197, Digital ISSN 2150-6523; Available Online atwww.dermatologytimes.comAutor**Tatu AL**) [57]

În legătură cu focusul meu pe patologia legată de Demodex Folliculorum, Demodecidoza, Rozacee și Rozacee induse steroidian rezultatele obținute au fost pe de o parte diseminate și prezentate la multiple manifestări naționale și internaționale și publicate sub formă mai multor articole în reviste cotate ISI. Un articol publicat pe această temă a vizat Demodecidoza primară, faptul că Demodex cruta un nev intradermic și că din Demodex Folliculorum am încercat izolarea Bacillus Oleronius. Demodecidoza primară este definită prin absența inflamației cutanate, creșterea colonizării cu Demodex și remisia condiției după topice acaricide. Prin tehnica MALDI

–TOF am identificat **pentru prima data in literatura de specialitate Bacillus Simplex din Demodex Folliculorum**, o bacterie ce nu amai fost descrisa in legatura cu patologia cutanata si mai ales cu Demodex, bacteria ce poate avea proprietatea de a exercita activitati de biocontrol asupra diversilor agenti microbieni (**Tatu AL**, Clatici V, Cristea V. Isolation of *Bacillus simplex* strain from Demodex folliculorum and observations about Demodicosis spinulosa. Clin Exp Dermatol. 2016 ;41:818-20) [58]. In legatura cu explorarea demoscopica privind efectele utilizarii prelungite a dermatocorticoizilor pe tegumentul facial, observatiile au fost publicate in reviste indexata ISI. Primul articol se referea la identificarea principalelor criterii de diagnostic dermatoscopic in dermita facial rozaceiforma indusa de utilizarea de steroizi topici si prezentarea cazului unei paciente care a utilizat timp indelungat propionate de clobetasol la nivel cutanat cu repercusiuni asupra tenului si avand corticodependenta. Am discutat modul de control al starii de rebound la oprirea steroizilor (**Tatu AL**-Topical Steroid Induced Facial Rosaceiform Dermatitis Acta Endo (Buc) 2016 12: 232-233 doi: 10.4183/aeb.2016.232) [59]. Celalalt articol publicat pe tema dermitei faciale induse de dermatocorticoizi topici a utilizat datele obtinute de la un numar de 75 de pacienti si a caracterizat corelatiile clinic-dermoscopice observate aducand si interpretarile necesare. „Dermoscopia a relevat telangiectazii la toti pacientii, pustule la 80%, scuame la 55%, atrofie la 20% ca arii albe astructurate intervasculare. Spinulosisul a fost observat la 20% iar la 18,66% erau prezente criteriile dermoscopice de Demodex-dopuri foliculare si cozi de Demodex. 17,33% dintre pacienti au fost microscopic pozitivi pentru Demodex dupa scraping. De la acesti pacienti a fost inoculat material pe mediu de cultura si utilizata spectrometria de masa pentru identificare bacteriana. La unul din pacienti a fost identificat Bacillus Cereus pentru prima data in literatura de specialitate in legatura cu pielea, Demodex si patologia asociata utilizarii dermatocorticoizilor la nivel facial si nu a fost identificat nici un Bacillus Oleronius. Bacillus Cereus este un gram pozitiv asemanator fenotipic si genetic Bacillus Antracis iar unul din rezervoarele de B.Cereus este tractul intestinal al nevertebratelor. In

industria alimentara sporii pot pune probleme deoarece sunt rezistenti la pasteurizare si radiatii gamma iar natura lor hidrofobica le permite sa adere la suprafete. El poate coloniza pe maini si picioare iar patogenitatea sa este asociata cu productia de exoenzime-4 hemolizine, 3-fosfolipaze, o toxina emetizanta si trei enterotoxine: hemolisine BL, enterotoxina nonhemolitica si cititoxina K. In 2008 a fost descrisa o infectie nosocomiala cu *Bacillus Cereus* de la prosoapele/ servetelele refolosite in Japonia. Absenta *Bacillus Oleronius* ar putea explica diferenta de microbiom intre Rozaceea indusa steroidian si Rozaceea vulgara” [60]. (Tatu AL, Ionescu MA, Clatici VG, Cristea VC. *Bacillus cereus* strain isolated from Demodex folliculorum in patients with topical steroid-induced rosaceiform facial dermatitis. An Bras Dermatol. 2016;91:676-78). In privinta Rozaceei observatiile facute au condus la elaborarea mai multor lucrari prezentate la congrese nationale si internationale precum si a unor articole in diverse reviste. „Un studiu a fost publicat intr-o revista BDI. Scopul studiului a fost de a stabili datele epidemiologice referitoare la rozacee, evaluarea caracteristicilor dermatoscopice și a corelațiilor clinico - dermatoscopice precum și a comorbidităților la un lot de pacienți cu rozacee. 115 pacienți cu rozacee stabilită pe baza datelor anamnestice au fost examinați clinic și dermatoscopic, precum și prin examen parazitologic. Rezultate: Subtipurile de rozacee au fost eritemato - telenagiectazică 41,73 %, papulo-pustuloasă 51,30 %, forma de tip fima 9,56%, rozacee oculară sub formă de semne oculare (blefarită și conjunctivită) 10,43% și sub formă de simptome (sensibilitate la lumină, senzație de corp strain, prurit) 36,52%. Toți pacienții au prezentat teleangiectazii, 70,43% au prezentat zone de eritem difuz iar la 59,13% s-au evidențiat caracteristici dermatoscopice ale infecției cu Demodex Folliculorum. Dermatoscopia îmbunătățește depistarea infecției cu Demodex Folliculorum de la 51,3% (cu forme clinice de spinuloză) la 59,13% dintre pacienți, și a pustulelor de la 51,3% la 62,6%. Toți pacienții cu spinuloză au prezentat elemente caracteristice ale infecției cu Demodex la examenul dermatoscopic și au fost confirmați prin examen parazitologic. Cele mai importante

comorbidități la pacienții cu rozacee au fost alergii respiratorii - 54,78%, afecțiuni gastrointestinale - 51,3% și boli metabolice - 46,8%. Ca o concluzie, pacienții cu rozacee trebuie evaluați și din punct de vedere a posibilei existențe a unor comorbidități iar dermoscopia este o metodă utilă pentru explorarea afecțiunii și mai bună depistare a Demodex” [61]. (**Tatu AL**, Draganita AMV, Clatici VG. Observations about epidemiology, clinical- dermoscopic correlations and some comorbidities related to a group of Romanian Rosacea patients RoJCED 2015;2(4):266-269”). Am mai publicat și alte două lucrări, una în legătură cu un pacient cu Rozacee și Vasculită livedoidă într-o revistă BDI - (**Tatu AL**. The use of a topical compound cream product with Chitosan, Silver Sulfadiazine Bentonite hidrogel and Lactic acid for the treatment of a patient with Rosacea and ulcerated Livedoid Vasculopathy. Our Dermatol Online. 2015;6(4):456-459) [62], („Corelații Clinico-Dermoscopice în Rozacee și Dermită Facială Rozaceiformă indusă de Steroizi topici – Comunicare Orală – Congresul Național al Societății Române de Dermatologie cu participare internațională Timișoara, Noiembrie 2014, publicată în extenso la Comunicări în Dermatovenerologie - Revista Societății Române de Dermatologie - Volumul 59, PG 40, Anul 2014, Supliment, ISSN 1220/3734; CNCSIS B+ Autor **Tatu AL**) [63] și o lucrare publicată în jurnal indexat BDI (Pubmed) ce are două citări dintre care una într-o revistă cotată ISI (A rare case of syphilis associated with renal and hepatic involvement - *Dermatology: Practical & Conceptual*, Volume 3, No.4, October - (**Tatu AL**, Popescu M, Rotarescu R, Popescu SD. A rare case of syphilis associated with renal and hepatic involvement - *Dermatology Dermatol Pract Concept* 2013; 3(4):13 <http://dx.doi.org/105826/dpc.0304a13>) [64]. Alte lucrări privind microbiomul în rozacee sunt în curs de publicare. Alte lucrări acceptate spre publicare în reviste cotate ISI au fost cele despre reacțiile adverse cutanate induse de medicamente. Ele sunt acum publicate cel puțin online și au alocat un DOI în revista indexată ISI *American journal of Therapeutics* - **Tatu AL**, Nwabudike LC. A metoprolol-associated onset of psoriatic arthropathy. *Am J Ther*. 2017 Impact factor 1,132 ISSN: 1075-2765; Online ISSN:

1536-3686 16 februarie-epub ahead of print . DOI: 10.1097/MJT.0000000000000560 , **Tatu AL**, Nwabudike LC. Bullous reactions associated with COX-2 inhibitors Impact factor 1,132 *ISSN*: 1075-2765; Online *ISSN*: 1536-3686 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000569 si **Tatu AL**, Ionescu MA, Nwabudike LC. Contact allergy to topical mometasone furoate confirmed by rechallenge and patch test. Am J Ther. 2017 Impact factor 1,132 *ISSN*: 1075-2765; Online *ISSN*: 1536-3686 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000569. Primul articol - **Tatu AL**, Nwabudike LC. Metoprolol-associated onset of psoriatic arthropathy. Am J Ther. 2017, **descrie pentru prima data in literatura de specialitate pe de o parte inducerea unui debut de psoriazis cu artropatie psoriazica de catre metoprolol** pe de alta parte un review despre actiunea beta blocantelor selective/ nonselective asupra pielii si articulatiilor [60] [65-80]. **Tatu AL**, Nwabudike LC. Bullous reactions associated with COX-2 inhibitors. Am J Ther. 2017 - al doilea articol, **descrie pentru prima data in literatura de specialitate o reactie adversa de tip bulos dupa priza de etoricoxib facand apoi un review asupra putinelor cunoscute reactii adverse cutanate ale inhibitorilor selectivi de Ciclooxygenaza 2** [81-100]. Al treilea articol **Tatu AL**, Ionescu MA, Nwabudike LC. Contact allergy to topical mometasone furoate confirmed by rechallenge and patch test. Am J Ther. 2017 descrie un **caz rar de dermatita de contact indusa de utilizarea unuui unguent cu mometasona furoat confirmat prin recidiva dupa oprirea tratamentului si reaplicarea sa accidentala precum si prin patch test**. Articolul **Tatu AL**, Ionescu MA Multiple autoimmune syndrome type 3- thyroiditis, vitiligo and alopecia areata Acta Endo (Buc)2017 *ISSN*: 1841-0987. Impact factor 0,235 pentru 2015/2016 acceptat spre publicare discuta si apoi dezvolta un caz de sindrom autoimun multiplu ce asociaza tiroidita autoimuna, vitiligo si alopecie areata. Sunt discutate corelatiile etiopatogenice si implicatiile terapeutice complexe cu participare mixta dermatolog-endocrinolog. Sunt de asemenea in press 8 articole ce vor fi publicate .Articolul Gheorghe I, **Tatu AL**, Lupu I, Thamer O , Cotar AI, Pircalabioru GG, Popa M, Cristea VC, Lazar V, Chifiriuc MC. Molecular characterization of

virulence and resistance features in *Staphylococcus aureus* clinical strains isolated from cutaneous lesions in patients with drug adverse reactions. *Romanian Biotechnological Letters*, Vol. 22, No. 1, 2017,12321-27,autor correspondentRom Biotech Lett. 2017;22(1):12321-27. ISSN 1224-5984.Impact factor 0,412 subliniaza virulenta si tipurile de rezistenta ale diverselor tulpini stafilococice izolate din leziuni cutanate la pacienti cu reactii adverse la medicamente.

Celelalte articole sustinute pe temele enuntate dintre care unele au fost si publicate in rezumat in reviste indexate ISI si BDI sunt enumerate succint in continuare:

1. Criterii de diagnostic în Dermoscopie – Volum de lucrări și rezumate – Zilele medicale Gălățene sub egida Universității Dunărea de Jos și a Facultății de Medicină și Farmacie Galați – Galati University Press, cod CNCSIS 281, ISBN 978-606-8008-55-4, Editura Universității Dunărea de Jos, pg. 115; 2009
2. Some dermoscopic changes of nevi in pregnancy related to location – (second) International Congress of the International Dermoscopy Society – Barcelona 12-14 Noiembrie 2009, P 141, Volum rezumate, pg. 82;
3. Nevi dimensions in pregnancy – The 34 Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology – Fukuoka, Japonia, 4-6 decembrie 2009, P14-30, Program and Abstract book, pg. 365 and pg. 87
4. Dermoscopy diagnosis criteria-11th craiova international medical students conference craiova 19-22 noiembrie 2009- abstract journal,pg 182,isbn 978-973-106-148-1 11th Craiova International Medical Students Conference, CIMSC 2009, Craiova, Romania, 20-23,November 2009, Abstract Booklet, pag.162, ISBN 978-973-106-109-2.
5. ISI Skin tags and pregnancy – The Australasian College of Dermatologists 43rd Annual Scientific Meeting, Darwin, Northern Territory, Australia, 15-19 Mai 2010, 60th poster, Final Program, pg. 28 Skin tags and pregnancy-Australasian Journal of Dermatology, Volume 51-suppl1-may2010, pga42, ISSN0004-8380(print), ISSN1440-0960(online), Willey Blackwell; Author Index 2010 Version of Record online: 8 APR 2010; DOI:10.1111/j.1440-0960.2010.00656.xJournal compilation © 2010 The Australasian College of Dermatologists Australasian Journal of Dermatology Special Issue: Abstracts of the Australasian College of Dermatologists 43rd Annual Scientific Meeting 16-19 May, 2010, Darwin, Northern Territory, Australia **Volume 51, Issue Supplement s1**, pages A48–A50, May 2010

6. The evolution of achrocordons during and after pregnancy – Poster 183 pentru EADV Spring Congress, Cavtat, Croatia, 13-16 Mai 2010, Abstract book – Final Programe, pg. 63;
7. Trichoscopic patterns of Children Alopecia Areata – Poster PP 48, Congresul Societății Europene de Dermatologie Pediatrică, 20-22 Mai, Laussane, Elveția, Final Programe, pg. 19 European Journal of Pediatric Dermatology, vol 20,1, may 2010, PP048, PG 42-43 ,ISSN 1122-7672,Author,s index PG 85
8. The changes of nevi dimensions during and after pregnancy – Congresul Academiei Americane de Dermatologie – 4-8 August 2010, CHICAGO Illinois, USA, P 1900, Programul final științific, pg. 87;
9. **ISI** Trichoscopic patterns of Adult Alopecia Areata – Congresul 40 al Societății Europene de Cercetare Dermatologică – 8-11 Septembrie, Helsinki-Finlanda – Jurnalul International de Dermatologie Investigativă, Vol. 130, Supplement 2, Septembrie 2010, pg. S57 Nature Publishing Group, New York ISSN 0022-202X
10. **ISI** The changes of nevi dimensions during and after pregnancy – American Academy of Dermatology Meeting – 4-8 August 2010, Chicago, Illinois, USA, p 1900, Final scientific programme, pg. 87;
12. Adult alopecia areata – a trichoscopic patterns study – Congresul Societății Europene de Cercetare Dermatologică, Helsinki, Finlanda, Septembrie 2010;
13. **ISI** Dermoscopic structural changes of nevi during pregnancy related to location – Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 64, Issue 2, Supplement 1, pg. AB75, February 2011
14. **ISI** Melasma and pregnancy – Poster no 66 – Final Scientific Program page 25 – Australian College of Dermatologists 44-th Meeting, 15-18 Mai, 2011, Perth, Australia; Australasian Journal of Dermatology,Volume 52-suppl2-May 2011, pg 37, ISSN0004-8380, ISSN1440-0960(online), Willey Blackwell-rezumat
- 15.The skin and nevi pigmentary changes during and after pregnancy, FP2011-00617, Final Scientific Program, 24-29 Mai 2011, Seoul, Korea;
16. Trichoscopy of Adult Alopecia Areata – a pattern study – Dermatology Practical and Conceptual-ISSN 2160-9381, Supplement | Dermatol Pract Concept 2012;2(2):16; pg. 118, Aprile 2012; ISSN 2160-9381; Available online at <http://derm101.com/newDPC>
17. **ISI** The skin and nevi pigmentation during pregnancy – Journal of the American Academy of Dermatology Vol. 66, Issue 2, Supplement 1, Number 4, pg. AB148, ISSN 0190-9622, Aprilie 2012 – Rezumat

18. Pellagroid dermatitis associated with metastatic carcinoid syndrome – E-poster Abstract for the 22nd EADV Congress in Istanbul, Octombrie 2013;
19. **ISI** „Some correlations between Clinic and Dermoscopic features of Steroid Induced Facial Dermatitis”. Autori: Tatu Alin Laurențiu, Clătici Victor Gabriel. Poster 73 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, California, 20-24 Martie 2015, <https://www.aad.org/e posters/view/Abstract.aspx?id=556>. Observație: Lucrarea a fost publicată și în rezumat în „Journal of the American Academy of Dermatology” - JAAD, ISI Impact Factor 5.004, în mai 2015, volumul 72, numărul 5, Supplement, pagina AB 91. Tatu AL, Clătici V, Some correlations between the clinical and dermoscopic features of steroid induced facial dermatitis.(abstract). J Am Acad Dermatol 2015; 72:AB91;
20. Dermoscopy of steroid induced facial Dermatitis. Autori – Tatu Alin Laurențiu, Chitu Virginia; Poster la Al 4 lea Congres Mondial de Dermoscopie și Imagistică Cutanată la Viena, Austria 16-18 Aprilie 2015, Hofburg Palace. Rezumatul a fost publicat în revista online indexata BDI pe „Pubmed - Dermatology Practical Conceptual ISSN 2160-9381, April 2015, Volume 5, No.2, pagina 181-182”;
21. Abnormal pigmented network-Clue to melanoma diagnosis - Autori – Tatu Alin Laurențiu, Sabina Zurac, Chitu Virginia; Poster la Al 4 lea Congres Mondial de Dermoscopie și Imagistică Cutanată la Viena, Austria 16-18 Aprilie 2015, Hofburg Palace. Rezumatul a fost publicat în revista online indexata BDI pe „Pubmed - Dermatology Practical Conceptual ISSN 2160-9381, April 2015, Volume 5, No.2, pagina 181-182”
22. „Considerații clinico - dermoscopice în Rozacee” - acceptată pentru prezentare orală în cadrul Congresului Național de Dermatologie, sub egida Societății Române de Dermatologie, București, 21 - 24.10.2015. A fost publicată în rezumat în Dermato - Venerologie Revista Societății Române de Dermatologie, CNCSIS B+, volumul, numarul, anul, ISSN 1220/3734
23. Some observations about Rosacea by dermoscopy and Bacillus species findings”, autor Tatu Alin Laurențiu, a fost invitata spre prezentare orală în cadrul manifestării - A cincea ediție a Conferinței interdisciplinare Health Meeting, cu tema - Infecțiile pielii de la cercetare la impactul asupra sănătății publice, 27 noiembrie 2015, Hotel Ramada Plaza, București și a fost publicata în rezumat în Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology - ROJCED, Numarul 4, Decembrie 2015 - ROJCED. ISSN:2392-7461, Categoria - revistă indexată **BDI-EBSCO**
24. **ISI** Clinico dermoscopic correlations observed in a rosacea group of patients. Autor Alin Laurentiu Tatu, Poster acceptat la American Academy of Dermatology 74th Annual Meeting March 4-8, 2016, Washington, DC. ISI Lucrarea a fost invitata pentru a fi prezentata oral.

- Lucrarea a fost publicata in Journal of American Academy of Dermatology Journal,JAAD, May 2016 / Volume 74 / Number 5,AB104,2713[http://www.eblue.org/issue/S0190-9622\(16\)X0003-5](http://www.eblue.org/issue/S0190-9622(16)X0003-5)
25. **ISI** Identification of the fungal etiology of onychomycosis - a romanian study; Violeta Cristea, Alin Laurentiu Tatu; Revista Română de Medicină de Laborator Supliment la Vol. 24, Nr. 1, Martie, 2016 S139 ISSN 1841-6624,ISSN online 2284-5623 REZUMAT- 1st Conference of the Romanian Association of Laboratory Medicine with international participation- Under IFCC and EFLM auspices ABSTRACTBOOK 18-21st May 2016, Cluj Napoca, Romania ISSN 1841-6624, ISSN online 2284-5623
26. Consideratii clinice si dermoscopice in legatura cu pacientii afectati de Rozacee - Congresul Național de Dermatologie, sub egida Societății Române de Dermatologie, Sinaia, 2016. A fost publicată în rezumat în Dermato - Venerologie Revista Societății Române de Dermatologie, CNCSIS B+, volumul 61, Supliment, anul 2016, pg 46; ISSN print1220/3734, ISSN online 2502-0145
27. Utilizarea steroizilor pe perioade prelungite la nivel facial si modificarile cutanate asociate - Congresul Național de Dermatologie, sub egida Societății Române de Dermatologie, Sinaia, 2016. A fost publicată în rezumat în Dermato - Venerologie Revista Societății Române de Dermatologie, CNCSIS B+, volumul 61, Supliment, anul 2016, pg 47, ISSN print 1220/3734, ISSN online 2502-0145.
28. Tatu AL. Long term use of clobetsol propionate cream on facial skin. Our Dermatol Online. 2017; 8(1e):e2.ODO-17-930. ISSN:2081-9390. DOI: 10.7241/ourd.2017e.1
29. Tatu AL. Penile papules on glans and sulcus coronarius. Our Dermatol Online. 2017; 8(1e):e3.ODO-17-931. ISSN:2081-9390. DOI:10.7241/ourd.2017e.2
30. Tatu AL. Supernumerary nipple and pigmented growing lesion on the breast. Our Dermatol Online. 2017; 8(1e):e4.ODO-17-932. ISSN:2081-9390. DOI:10.7241/ourd.2017e.3
31. Tatu AL. Traumatized blue lesion on the abdominal area. Our Dermatol Online. 2017; 8(1e):e5.ODO-17-933. ISSN:2081-9390. DOI: 10.7241/ourd.2017e.4
32. Tatu AL. Lupus erythematosus, thyroiditis, alopecia areata and vitiligo - A multiple autoimmune syndrome type 3 case presentation - ODO – 17 – 929. ISSN:2081-9390 DOI: 10.7241/ourd.2017e.5
33. **Tatu AL**.Nwabudicke LC.Sunburn and Halo Naevus- a case report and Photo quiz . Our Dermatol Online. 2017. ;8(1e):e8. DOI: 10.7241/ourd.2017e.7 (online) ; ISSN:2081-9390

34. Tatu AL. Dark nevus,black lamella and adhesive tape test-a case presentation. Our Dermatol Online. 2017;8(1e):e6 (online) . DOI: 10.7241/ourd.2017e.5 (online) ; ISSN:2081-9390
35. Tatu AL.Painful nevus on the left cheek-a case report and discussions . Our Dermatol Online. 2017;8(1e):e7 (online) DOI: 10.7241/ourd.2017e.6 (online) ;ISSN:2081-9390
- 36.Tatu AL, Merezeanu N, Pântea O, Gheorghe I, Popa M, Banu O, Cristea VC, Chifiriuc MC, Lazăr V, Marutescu L. Resistance features of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with infectious complications of cardiovascular surgery. ISSN: 2069-5837
- 37.Brănișteanu DE, Pintilie A, Dimitriu A,Cerbu A,Ciobanu D,Oanță A,**Tatu AL**. Clinical, laboratory and therapeutic profile of lichen planus. The Medical-Surgical Journal 2017 ISSN online: 2286-2560 ISSN print: 0048-7848,Vol 121,Nr 1,2017
- 38..Pricop R,Cristea VC, Gheorghe I, **Tatu AL**, Mihaescu G,Chifiriuc MC. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mas spectrometry (MALDI-TOF MS) reveals the anaerobic *Slakia exigua* as unique etiology of a dental abscess.Biointerface Research in Applied Chemistry,ISSN 2069-5837.(autor corespondent) ISSN: 2069-5837 .

B. Premii si distinctii

Unele dintre aceste lucrari au fost premiate si acest lucru a fost premisa pentru obtinerea premiilor pentru activitatea de cercetare postdoctorala.

1. Diploma aniversara de pretuire si recunoastere a contributiei aduse la dezvoltarea Scolii Sanitare Postliceale Carol Davila,27 iunie 2013

2. “Steroid Induced Facial Dermatitis - A dermoscopic point of view” prezentare orală. A fost prezentată si premiata în cadrul celui de al 23-lea Congres Mondial de Dermatologie, 8-13 iunie 2015, Vancouver, Canada în cadrul sesiunii FC03 - Dermoscopy and Skin Imaging, Vancouver Convention Center East, 8&15, ora 8.15. **Premiu din partea organizatorilor**

3. “Steroid Induced Facial Dermatitis - A dermoscopic point of view” prezentare orală. A fost prezentată si premiata în cadrul celui de al 23-lea Congres Mondial de Dermatologie, 8-13 iunie 2015, Vancouver, Canada în cadrul sesiunii FC03 - Dermoscopy and Skin Imaging, Vancouver Convention Center East, 8&15, ora 8.15. **Premiu din partea International Leagues of Dermatology Societies ILDS**

4. Doua Premii pentru depasirea indicatorului prezentari stiintifice obtinute, premiul de excelenta pentru lucrari stiintifice (articole, prezentari, postere) care au obtinut distinctii/ premii in cadrul „Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/137390; Titlul proiectului- Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc) Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/137390. Noiembrie - decembrie 2015”.

C. Carti publicate

Dupa sustinerea doctoratului am continuat activitatea de redactarea a unor carti (in total 4 carti) dintre care ultimele doua : Manifestari clinice, diagnostic si tratament in stomatite. Editura Zigotto 2016 (CNCSIS cod262) ISBN 978-606-669-197-9 si Manifestari cutanate pigmentare, aspecte clinice, dermoscopice si in sarcina Editura Zigotto2017 (CNCSIS cod262) ISBN 978-606-669-219-9.

Am participat la redactarea unui capitol in tratat international cu suportul meu imagistic din experienta tezei de doctorat Text Atlas of Obstetric Dermatology - 2014 LIPPINCOTT WILIAMS & WILKINS - ISBN 978-1-4511-7674-2, George Kroumpouzos, Chapter 15, Skin Tumors, Imagistic part pg. 142-145.

D. Proiecte de cercetare

De asemenea sunt/ am fost implicat in **trei proiecte** de cercetare in relatie cu Universitatea „Dunarea de Jos” din Galati.

1. Responsabil de proiect din partea Universitatii „Dunarea de Jos” din Galati: „2013-2017: ISCH COST Action TD1206 Development and Implementation of European Standards on Prevention of Occupational Skin Diseases” (StanDerm) („Dezvoltarea și implementarea standardelor europene de prevenție a bolilor cutanate profesionale (StanDerm). Proiect COST (competiție europeană). 2013-2015 Finanțare: COST Association si Comisia Europeană (104 mil. EURO”)

Proiect de cercetare stiintifica cu terti Universitatea Dunarea de Jos Galati:

2. Director de proiect castigat prin competitie-Proiect nr 689 din 26.09.2016 - Studiu privind identificarea elementelor clinice, imagistice, dermoscopice si a microbiomului cutanat in Rozacee ,Finantator SYSCLINIC Fine Research Group SRL,valoare proiect 5000 ron

3. Director de proiect castigat prin competitie nr 690 din 28.09.2016 - Dermatita faciala indusa de utilizarea indelungata a steroizilor topici-aspecte clinice, dermatoscopice si parazitologice; surse de initiere, motive de utilizare, metode de tratament si stopare a corticodependentei, Finantator SYSCLINIC Fine Research Group SRL ,valoare proiect 5000 ron

4. Obținerea de grant pentru studii postdoctorale prin competitie nationala in cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/137390;Titlul proiectului- Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc) Axa Prioritară 1 „Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”, Domeniul Major de Intervenție 1.5 – “Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/137390;iunie 2014-decembrie 2015; Beneficiari:Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București in colaborare cu Universitatea Politehnica Bucuresti si Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș-**membru al grupului tinta. Proiectul:** Studiul corelatiilor clinice,dermoscopice,paraclinice si histopatologice privind rolul Demodex Folicullorum,al Bacilus Oleronius si nivelului seric al Riboflavin fosfatului in etiopatogenia Rozaceei si a dermitei faciale poststeroidiene,a castigat prin competitie nationala grantul constand in obtinerea unei burse postdoctorale in perioada mai2014-decembrie2015 in total in valoare de74000ron.

<http://www.doc-postdoc.umf.ro/><http://www.doc-postdoc.umf.ro/index.php?page=anunt>

http://www.doc-postdoc.umf.ro/uploads/rezultate_selectii/im...tate_postdoctoranzi.pdf.pdf

4. . Director de Proiect-Contract de finantare „Programul operational de competitivitate” NR.150/07.11.2016-P_34_499 cu titlul „Infiintarea unui centru de cercetare pentru materiale avansate si membrane polimerice nanostructurate”.Durata contractului-15.01.2017-30.11.2019.Finantator SC Grupul de Masuratori si Diagnoza SRL.Valoare contractuala conform CIM nr 1/2017-30 ron/ora./maxim 8 ore /zi maxim 10 zile/luna

5. Membru in echipa de proiect castigat prin competitie -Proiect nr700/31.03.2017.Studiu asupra beneficiului sau riscului autoadministrarii suplimentelor alimentare de multivitamine si minerale.(3000 Ron,Finantator S.C Myosotis S.R.L)

E. Parcurș profesional

In privinta parcurșului profesional medical am folosit cunostintele medicale acumulate la diverse congrese interne si internationale pentru a-mi completa permanent viziunea despre afectiunile dermato-venerologice, despre colaborarea cu colegi dermatologi din alte centre universitare romanesti si din strainatate. Am fost ales prin vot de doua ori ca membru in **Consiliul Judetean al Medicilor Galati si aici membru a doua comisii importante - de strategii si studii de dezvoltare si in comisia profesional stiintifica. Membru in Comisia Judeteana de Jurisdicție Profesionala si Deontologie Medicala a Colegiului Medicilor Galati 2010-2015. Director centru de cercetare instituționalizat. CMI DR. TATU ALIN-Centru de studii clinice cu beneficiu terapeutic in specialitatea Dermato-Venerologie Autorizat de Ministerul Sanatatii Autorizatie Nr 60/2011 si reautorizat in 2014. **Expert medical atestat de Ministerul Sanatatii pentru Judetul Galati in specialitatea Dermatovenerologie.****

Am acumulat si 3 ani experienta didactica (2007-2009) - profesor asociat la catedra disciplinelor din pregatirea de baza la Scoala Postliceala Sanitara Carol Davila predand modulele Dermatovenerologie pentru asistenti medicali generalisti si Preparate dermocosmetice si de igiena pentru asistenti medicali farmacie

14 ani experienta didactică academică in domeniul Medicină-Dermatologie - initial cadru didactic asociat pe norma de asistent universitar respectiv sef de lucrari intre anii 2003-2010 apoi ca titular ca șef de lucrări 2011-2017. Titular Curs si Lucrari practice Disciplina Dermatologie, Venerologie 2011-2017 Universitatea „Dunarea de Jos” din Galati, Facultatea de Medicina si Farmacie la Specializarile: Medicina Generala, Farmacie, Moase, Medicina Dentara, Asistenta medicala.

Am obtinut Good Clinical Practices, NIDA Clinical Trials Network, Certificate of Completion 2014-2017. Am obtinut din parteneriatul Societatea Romana de Dermatologie - Academia Americana de Dermatologie prin concurs international American Scholarship of American Academy of Dermatology cu participare la Intrunirea Academiei Americane de Dermatologie. Sunt membru al multor Academii si Societati internationale de prestigiu interne si internationale:

- Membru al Societății Române de Dermatologie
- Membru al Academiei Europene de Dermatologie și Venereologie (EADV)
- Membru fondator al Asociației Române pentru Disfuncția Erectilă (ARDE)

- Membru al Asociației Române Anti-aging
- Membru al Asociației Mondiale Anti-aging
- Membru al Societății Române de Medicină Estetică
- Membru al Societății Internaționale de Dermoscopie
- Membru al Societății Internaționale de Hiperhidroza
- Membru al Societății Internaționale de Dermatologie
- Membru al Academiei Cehe de Dermatologie
- Membru al Asociației Africane pentru Teledermatologie
- Membru al Societății Internaționale de Teledermatologie
- Membru al Academiei Americane de Dermatologie - 2008 (AAD)
- Membru al Societății Europene de Cercetare Dermatologica (ESDR)
- Membru al Societății Japoneze de Dermatologie Investigativa (JSID)
- Membru al Societății Internaționale de Imagistică Digitală a Pielii (ISDIS)
- Membru al Societății Europene de Dermatologie Pediatrică (ESPD)
- Membru al Societății Europene de Cercetare a Părului (EHRS)

Am fost ales ca Board Director al Societatii Internationale de Dermatologie („International Society of Dermatology-ISD”) si in Comisia ISD Maria Duran de acordare de burse de Cercetare, studiu si mobilitati a ISD pentru tinerii cercetatori internationali. Sunt propus acum pentru pozitia de vicepresedinte al acestei societati de prestigiu in Dermatologie.

Pe parcursul anilor de exercitare a profesiei de medic dermato venerolog am efectuat peste 80000 de consultatii si tratamente medicale.

Concluzii

La etapa anilor 2000 dermoscopia era la inceput si observatiile timpului erau centrate mai ales pe descrierii statice ale nevilor, melanomului sau altor structuri pigmentare, realizandu-se initial un algoritm de descriere si interpretare ale criteriilor dermoscopice apoi comparand in timp eventualele modificari aparute. Capatand incredere in aceasta metoda simpla si neinvaziva de explorare cutanata am extins ulterior observarea dermoscopica la toate celelalte structuri cutanate fiziologice - par, unghii, mucoase, extremitati dar si in patologii diverse nepigmentare unde informatiile culese clinic aveau sa fie completate rapid si cu mai multa precizie de dermoscopie pentru depistarea sau recunoasterea structurilor incipiente sau infraclinice. Astfel am inceput sa studiez si alte leziuni pigmentare ca verucile seboreice, dermatofibroamele, fibroamele pendulans dar si bolile **inflamatorii ca psoriazisul, lichenul plan, rozaceea sau rozaceea indusa steroidian (inflamoscopie) precum si afectiunile parului: alopecia areata, alopecia androgenica, dar si partea de entomodermoscopie** - depistarea sarcoptes scabiei si mai ales depistarea precisa dermoscopica a Demodex Folliculorum. Deoarece in activitatea curenta am intalnit frecvente cazuri de Dermita faciala rozaceiforma indusa de utilizarea prelungita de dermatocorticoizi topici am alocat o parte importanta a studiului catre aceasta patologie pentru a observa mai precoce manifestarile faciale si a reusi sa am un management al situatiei postcortizonice cand reboundul la stoparea dermatocorticoizilor topici puna probleme sensibile si dificil de stapanit. Urmarind constant literatura de specialitate am incercat sa obtin si informatii privind microbiomul cutanat in manifestarile legate de prezenta DemodexFolliculorum: Demodecidoza primara, Rozacee, Rozacee indusa steroidian. **Datele putine din literatura legate de izolarea Bacillus Oleronius dintr-un singur Demodex Folliculorum, raspunsul bun la antibiotice in Rozacee si posibilitatea de identificare bacteriologica precisa si de top prin Spectrometrie de masa (MALDI-TOF Spectrometry) au facut sa ma focusez pe acest segment in special dar fara a neglija si domeniile conexe dermoscopiei, comorbiditatile din rozacee si ale nevilor, in special nevii cu halou, vitiligo si comorbiditatile lor, reactiile adverse la medicamente folosite pentru diverse afectiuni dar cu rasunet si impact la nivel cutanat producand comorbiditati.** Din punct de vedere etiopatogenic Rozaceea ramane un subiect complex avand inca multe aspecte neelucidate complet deoarece sunt implicati multi factori adesea dificil de identificat sau de cuantificat ca si importanta. Factorul vascular si factorul inflamator sunt cei mai importanti in Rozacee dar se

adauga in aceasta lista si alti factori: factorul genetic (inclusiv fototipul 1 sau 2), afectarile gastrointestinale: gastrita cronica, perturbarea echilibrului florei bacteriene intestinale, infectia cu *Helicobacter Pylori*, atrofia mucoasei jejunale⁽⁵⁾, nivelul scazut al vitaminei B12, perturbari endocrine si neuropsihologice⁽⁵⁾, *Demodex Folliculorum*⁽⁶⁾. Rozaceea are de asemenea impact asupra calitatii vietii mai ales in privinta handicapului produs de eritemul (adesea intens) facial asociat interuman cu consumul de alcool (neadevarat in toate situatiile)⁽⁷⁾⁽⁸⁾ si de prevalenta rozaceei la cei cu fototip deschis (Fitzpatrick 1 sau 2)⁽⁹⁾. Pacientii cu Rozacee pot trai experiente de tip frustrare, stima de sine la un nivel redus uneori cu izolare sociala si profesionala⁽²⁾⁽¹⁰⁾ iar similar altor conditii cutanate afectand zonele vizibile pacientii cu Rozacee sufera de stress⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ si stigmatizare sociala putand asocia comorbiditati psihologice, anxietate, fobie sociala⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ sau chiar depresie. Dupa utilizarea prelungita de dermatocorticoizi topici se produce la nivel facial o conditie asemanatoare rozaceei dar cu particularitati ce o fac sa fie totusi diferita de aceasta. Clinic atrofia poate fi adesea una severa mai ales la utilizarea pe perioade indelungate (luni sau ani) iar principala dificultate o reprezinta instalarea corticodependentei si a reboundului la oprirea medicatiei. Nu sunt date in literatura privind studierea demoscopica a dermitei faciale induse de folosirea indelungata a steroizilor topici, fapt care a constituit si unul dintre motivele de aprofundare a segmentului de studiu. Demodecidoza poate sa apara sub dermoscopie ca structuri semirotunde, ovale sau triunghiulare maronii, alb sau gri ca dopuri in deschiderile foliculare. Sub magnificatia 10X, cozile de *Demodex* se prezinta ca prelungiri cremos-gelatinoase iesind in afara deschiderilor foliculare fiind distincte de firele vellus normale; trei sau mai multe cozi pe o arie dermoscopica sunt considerate specifice pentru *Demodex*⁽²⁹⁾. MALDI-TOF este prescurtarea de la Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight. Este o tehnica moderna si recenta de spectrometrie in masa care are ca scop identificarea precisa si riguroasa a speciei si genului unei bacterii prin masurarea timpilor de cadere dupa pulverizarea cu laser a materialului prelevat, cultivat si prelucrat in conditii de maxima rigurozitate. *Bacillus Oleronius* a fost izolat doar dintr-un singur *Demodex* de la un singur pacient cu Rozacee papulo-pustuloasa⁽³⁴⁾. Absenta reactivitatii serice cu antigene *Bacillus* spp la 20% din pacientii cu Rozacee precum si prezenta anticorpilor la 40% din pacientii control fara Rozacee ridica intrebari asupra rolului acestor bacterii ca trigger al procesului inflamator in Rozacee sau Rozaceea poststeroidiana⁽³⁵⁾. Avand preocupari asupra dermoscopiei, nevilor, rozaceei, rozaceei induse steroidian, *Demodex Folliculorum* si asupra microbiomului atasat - in special *Bacillus Oleronius* - am incercat pe parcursul perioadei doctoratului si mai ales dupa sustinerea publica a tezei de Doctorat sa adun cat mai multe date posibile pe aceste teme, sa

investighez aprofundat pacientii inclusiv pe aceste linii, sa adun date si rezultate ce au fost baza de selectie pentru redactarea unor articole de specialitate. Articolele publicate in perioada de dupa sustinerea Doctoratului au fost concepute fie sub forma de lucrari elaborate pentru a fi prezentate oral sau sub forma de postere la diverse manifestari nationale si internationale, fie sub forma de articole redactate pentru a fi trimise la diverse reviste de specialitate nationale sau internationale. Un rol deosebit de important din punctul meu de vedere a avut participarea mea din anii 2014 si 2015 la un program de studii postdoctorale-cercetator postdoctoral- organizat de Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti, program accesat prin competitie nationala de proiecte depuse (link program cercetare postdoctorala-<http://www.doc-postdoc.umf.ro/>). Cateva date sunt importante pentru definirea acestui program si vor fi prezentate in continuare. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, în parteneriat cu Universitatea Politehnica din București și Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, a câștigat proiectul „Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)” cofinanțat în cadrul Programului Operațional Sectorial - Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013 (POS-DRU), Axa Prioritară 1 „Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”, Domeniul Major de Intervenție 1.5 – „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”, contract POSDRU/159/1.5/S/137390. Am comparat apoi datele obținute clinic, dermoscopic, bacteriologic și spectroscopic în Rozacee cu cele obținute în Dermita Facială Rozaceiformă indusă de dermatocorticoizi topici și am analizat rezultatele. În ambele loturi de pacienți am recomandat dozarea nivelului seric al Riboflavinei - Vitamina B2. Am introdus în lot și unii pacienți cu rozacee sau spinulozis clinic dar care prezentau concomitent și nevi traumatizați sau recurenți, nevi dermici faciali, vasculită livedoidă sau alte patologii coexistente. Am stabilit corelații între manifestările clinice, dermoscopice, paraclinice și am surprins precoce dermoscopic manifestări infraclinice. Am făcut observații privind particularitățile asocierii între Spinulozis ca manifestare clinică de Demodecidoza primară sau secundară și prezența Demodex Folliculorum la scraping.

De asemenea am analizat Spinulozisul ca manifestare unică clinică a Demodecidozei în lipsa Rozaceei și a Dermitei faciale poststeroidiene și am analizat dispunerea spinulozisului facial mai ales perinevic prin dermoscopie. Am verificat microbiomul prezent în diverse tipuri de Demodex-Folliculorum respectiv Brevis, în cazul Demodecidozei primare, Rozaceei sau Dermitei faciale induse steroidian și am făcut observații în această direcție.

Am realizat o analiză a rezultatelor obținute în privința Dermitei faciale poststeroidiene din punct de vedere clinic, dermoscopic, al sursei de recomandare, al dermatocorticoizilor utilizați și al motivului utilizării. Din punct de vedere clinic, cele 65 de paciente incluse în lot prezentau următoarele caracteristici: 48 – (73,84%) eritem, scuame 26 - (40%), spinulosis 16 - (35,55%), telangiectazii 65 - (100%), papulo-pustule 52 - (80%), noduli 1 - (1,53), atrofie 10 - (15,38%), hipetricoză la 9 – (13,84%). Examinarea ariei oculare și perioculare nu a evidențiat semne și simptome de blefarită sau blefaroconjunctivită, scuame cilindrice pe firele de păr palpebrale, blefarokeratita ca atare nu a fost identificată, contrar așteptărilor, elemente clinice ce ar fi putut sugera o Demodex palpebrala. Explicația este posibil să fie dată de faptul că dermatocorticoizii topici au fost utilizați periocular la puțini pacienți - 5 - (7,69%) și mai ales posibil datorită faptului că la aceștia a fost prezentă atrofia tegumentului palpebral factor ce nu a permis dezvoltarea Demodex Foliculorum.

După ce am recomandat oprirea dermatocorticoizilor topici pacientele au avut un important rush cutanat facial 58 - (89,23%), senzație de căldură facială paroxistică 47 - (72,30%), senzație de arsură 43 - (66,15%), scuame 38 - (58,46%), fenomene asociate semnelor sau simptomelor la luarea în evidență. Pentru controlul eritemului facial am recomandat Tacrolimus 0,1% unguent aplicat o dată pe zi seara la culcare, pentru calmarea senzației de căldură facială paroxistică am recomandat spray cu apă termală aplicații reci iar pentru emoliere vaselină bază. La două luni după stoparea steroizilor topici și inițierea Tacrolimus eritemul facial a diminuat la 50% la 38 de pacienți (65,51%) iar la patru luni mai era prezent în proporție de 25% la doar 12 pacienți (20,68%). Din punct de vedere **dermoscopic**, cele 65 de paciente incluse în lot prezentau următoarele caracteristici: vase – (liniare, tortuoase, poligonale), dopuri foliculare, Demodex tails - cozi de Demodex, scuame, arii roșii, pustule, arii albe atrofice, fire de păr. Toate cele 65 de paciente (100%) prezentau telangiectazii dermoscopice - fenomen ce nu e specific însă Dermitei faciale indusă steroidian deoarece este prezent și în rozacee însă dermoscopia a permis depistarea vaselor mici ce nu erau vizibile clinic. Dopurile foliculare au fost prezente la 46 paciente (70,76%) iar Cozile de Demodex au fost vizualizate la 52 reprezentând 80% din cazuri. Interesantă a fost concordanța perfectă între spinulosisul clinic prezent la 16 paciente și aspectul dermoscopic specific Demodex - dopuri foliculare și cozi de demodex precum și confirmarea lor prin scrapping. Ca atare **identificarea precoce de criterii dermoscopice de Demodex poate sugera atitudinea terapeutică precoce cu Metronidazol sau Ivermectina topic**. Dopurile foliculare sunt vizibile dermoscopic drept structuri semirotunde, ovalare sau triunghiulare brune, albe sau gri și corespund corpului Demodex. Cozile de Demodex se observă ca prelungiri alb

cremos - gelatinoase ce ies din orificiul follicular. Cozile de Demodex trebuie diferențiate de firele de păr albe existente sau induse de utilizarea dermatocorticoizilor ce sunt fine, regulate, prezente în toate orificiile foliculare dintr-o anumita arie dermoscopică și nu au la baza structuri semirotonde sau ovalare brune albe sau gri. O altă observație interesantă este faptul că efectuând dermoscopia ariilor perioculare nu am găsit semne de Demodex la nici o pacientă. **Această observație poate diferenția Rozaceea primară oculo-facială de Dermita rozaceiformă indusă steroidian.** Din punct de vedere **dermoscopic**, cele 65 de paciente incluse în lot mai prezentau și alte caracteristici: pustule, eritem, scuame, fire de păr, atrofie. Pustule dermoscopic au fost prezente la 52 paciente - 80%. Ele au fost identificate și clinic dar dermoscopia a surprins pustule mici, infraclinice ca arii circulare alb-gălbui înconjurate de un halou eritematos. Eritemul a fost vizibil la 48 de paciente - 73,84% ca arii roșii difuze, în special după oprirea steroizilor topici la 44 paciente - 67,69%. Dispariția ariilor roșii sub presiunea crescută a dermatoscopului e un indicator al eritemului vascular. De aceea pentru identificarea ariilor roșii e indicat un dermatoscop polarizat non contact pentru evitarea presiunii pe vase sau eritem, deși poate fi folosit și un dermatoscop de contact dar el trebuie aplicat fără presiune. Scuamele au fost observate clinic la 26 paciente - 40% dar dermoscopic le-am identificat la 35 paciente - 53,84%. **Dermoscopia îmbunătățește identificarea precoce a scuamelor.** Ele trebuie deosebite dermoscopic de comedoane, cozile de Demodex și de firele de păr albe. Prezența firelor de păr albe sau negre rezultate după aplicarea prelungită de corticosteroizi topici poate fi o particularitate a dermitei faciale poststeroidiene la pacienții fără hipertrichoza inițială. Clinic au fost prezente la 9 paciente - 13,84% dar dermoscopic au fost surprinse la 29 paciente -44,61%. Ca atare **dermoscopia îmbunătățește diagnosticul precoce al hipertrichozei.** Am observat că firele de păr sunt situate în periferia ariilor de aplicare a steroizilor inclusiv pe lângă ariile de atrofie pe suprafața cărora nu se identifică fire de păr. Atrofia cutanată a fost vizibilă clinic la 10 paciente - 15,38% iar dermoscopic a fost identificată la 13 paciente - 20%. Dermoscopyc ariile atrofice au fost identificate ca arii albe intervasculare astructurate. **Atrofia nu este un indicator al Rozaceei dar poate fi un indicator al dermitei rozaceiforme induse steroidian.** Dermatocorticoizii utilizați au fost următorii: Fluocinolon Acetonide 25 paciente - 38,46%, Triamcinolon Acetonide 14 paciente - 21,53%, Clobetasol Propionat 11 paciente - 16,92%, Betamethasone Dipropionate 8 - 12,30%, Mometasone Furoate 7 - 10,76%. Atrofia cutanată a fost evidențiată clinic la 10 paciente - 15,38% iar dermoscopic la 13 paciente - 20%. Dintre cele 13 paciente cu atrofie identificată dermoscopic, 7 - 53,84% folosiseră Clobetasol Propionat, 3 - 23,07% Betametazona Dipropionat, 2 - 15,38% Triamcinolon Acetonide, 1 pacientă

Mometazone Furoate - 7,69%. **Pacienții cu atrofie dermoscopică au folosit dermatocorticoizii incriminați minim de două ori pe săptămână minimum 9 luni. Sursa de recomandare a dermatocorticoizilor topici pe tegumentul facial a fost: la 37 paciente - 56,92% medicul de familie, la 16 dintre ele 24,61% farmacistul iar la 12-18,46% a fost automedicație.** Una dintre utilizatoarele locale de Clobetasol Propionate pentru o dermită xerotică periorculară a dezvoltat o puternică atrofie și glaucom. **Scopul utilizării de dermatocorticoizi pe tegumentul facial a fost tratarea: Dermitei seboreice faciale la 35 paciente - 53,84%, Dermita xerotica persistenta la 14 paciente - 21,53%, Acneea vulgară 6 - 9,23%, Dermita de contact facială la 7 paciente - 10,76%, Dermita atopică la 3 paciente -4,61%.** Nici o pacientă nu era cunoscută cu Rozacee diagnosticat anterior includerii în lot. La 3 luni după stoparea dermatocorticoizilor topici la 9 din cele 13 paciente atrofia dermoscopică dispăruse în ariile examinate fenomen exprimat prin apariția porilor cutanați.

138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee au fost incluși în lotul de studiu, 71,73% femei și 28,27% bărbați cu o rată de 2,53 femei la un bărbat iar vârsta medie a lotului cu rozacee a fost de 44,7 ani. Forma clinică eritemato-telangiectatică de rozacee a fost prezentă ca arii de flushing, telangiectazii, eritroză centrofacială la 59 pacienți (42,75%) cu un raport femei – bărbați de 43/16 adică 2,68 la 1. Subtipul de Rozacee papulo-pustuloasă caracterizată prin pustule, papule eritematoase, edem a fost întâlnit la 68 pacienți (49,27%) cu un raport femei - bărbați de 57/11 adică 5,18 la 1. Tipul clinic fimos de rozacee afectând nasul, bărbia și fruntea a fost întâlnit la 13 pacienți (9,42%) cu un raport femei - bărbați de 2 /11 adică 1 la 5,5. Rozaceea oculară a fost identificată sub formă de simptome și semne clinice. Blefarita și conjunctivita a fost prezentă la 15 pacienți (10,86%) cu un raport femei - bărbați de 2,75 la 1. Simptomele oculare ca sensibilitatea la lumină, senzația de corp străin, arsură, înțepătură, prurit au fost întâlnite la 51 de pacienți (36,95%) cu un raport femei - bărbați de 38/13 adică de 2,92 la 1. La cei 138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee incluși în lotul de studiu am depistat următoarele caracteristici dermoscopice: vase telangiectatice, arii eritematoase cu eritem depresibil, criterii dermoscopice de Demodex - dopuri foliculare și cozi de Demodex, pustule și scuame. **Vasele telangiectatice** au fost prezente la 100% din pacienți la nivel dermoscopic fie ca vase poligonale fie ca vase reticulare. Ariile de **eritem depresibil dermoscopic** au fost prezente la 89 pacienți (64,49%), criteriile dermoscopice de Demodex - **dopuri foliculare și cozi de Demodex** la 86 de pacienți (62,31%), **pustule**, unele infraclinice la 78 pacienți (56,52%) iar scuamele la 54 pacienți (39,13%). Dermoscopia a îmbunătățit detecția Demodex Folliculorum de la 50% (spinulosis clinic prezent) la 62,31%, a pustulelor de la

49,27% la 56,52% și a scuamelor de la 33,33% prezente clinic la 39,13% dermoscopic. Interesant de menționat că toți pacienții cu Rozacee ce prezentau spinulozis clinic aveau criterii dermoscopice de Demodex și au fost confirmați prin scraping. Am realizat o analiză a rezultatelor obținute în privința manifestărilor clinice identificate în Rozacee, a nivelurilor serice de Riboflavina-Vitamina B2, a depistărilor bacteriologice privind izolarea din Demodex Folliculorum - recoltat de la pacienți cu Rozacee, Dermita facială Rozaceiformă indusă de dermatocorticoizi topici și la pacienți cu Spinulosis clinic - a unor specii de tip Bacillus prin inoculare pe mediu de cultură și prin Spectrometrie. La cei 138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee incluși în lotul de studiu am depistat următoarele particularități: 37 dintre pacienți - 26,81% aveau nivelul seric al Riboflavinei scăzut sub 180 μg/L (normal 180-295 μg/L) iar dintre aceștia 37, un număr de 26 de pacienți aveau și simptome: ocular - 19 pacienți, cheilita angulară - 11 pacienți iar 4 pacienți ambele simptome. Ca atare dintre pacienții cu Rozacee și nivelul seric al Riboflavinei scăzut, 70,27% aveau și alte simptome: oculare - 51,37%, cheilita angulară - 29,72% și ambele 10,81%. Pe de altă parte 51 dintre pacienții cu rozacee (36,95%) aveau simptome oculare iar 19 dintre acești pacienți (37,25%) aveau un nivel scăzut sangvin al Riboflavinei.

De la pacienții de la care a fost izolat Demodex Folliculorum și Demodex Brevis a fost inoculat material de recoltă pe mediu de cultură Columbia Agar cu 5% sânge de berbec (Oxoid). Identificarea microorganismelor crescute a fost făcută prin metoda Spectrometriei în masă MALDI-TOF. Am identificat trei specii de Bacillus ce nu au inclus Bacillus Oleronius și anume Bacillus Simplex, Bacillus Cereus și Bacillus Pumilus ce nu au mai fost descriși în literatură în legătură cu Demodex Folliculorum sau cu Rozaceea.

Rezumand rezultatele anterioare se pot face următoarele afirmații: manifestările clinice depistate în dermita facială rozaceiformă indusă de steroizi topici au fost: 73,84% eritem, scuame - 40%, spinulosis - 35,55%, telangiectazii - 100%, papulo-pustule - 80%, noduli - 1,53%, atrofie - 15,38%, hipertricoză la - 13,84%. Dermoscopia a îmbunătățit depistarea manifestărilor clinice mai ales a scuamelor, papulo-pustulelor, atrofiei, hipertricozei. Atrfia nu este o manifestare a Rozaceei, ci a dermitei faciale induse steroidian și a apărut la cei ce au folosit dermatocorticoizi faciali minim de două ori săptămânal minim 9 luni. La cei 138 de pacienți cu diferite forme și subtipuri de rozacee incluși în lotul de studiu am depistat următoarele caracteristici dermoscopice: vase telangiectatice, arii eritematoase cu eritem depresibil, criterii dermoscopice de Demodex - dopuri foliculare și cozi de Demodex, pustule și scuame. Dermoscopia a

îmbunătățit detecția Demodex Folliculorum de la 50% (spinulosis clinic prezent) la 62,31% în rozacee iar în dermita facială rozaceiformă indusă steroidian de la 35,5% la 70,6%. Toți pacienții cu Rozacee și Dermită facială rozaceiformă indusă de steroizi topici ce prezentau spinulosis clinic aveau criteriile dermoscopice de Demodex și au fost confirmați prin scraping. Ca atare identificarea precoce de criteriile dermoscopice de Demodex poate sugera atitudinea terapeutică precoce cu Metronidazol sau Ivermectina topic. Dintre pacienții cu Rozacee 26,81% aveau nivelul seric al Riboflavinei scăzut sub 180 μg/L. Dintre pacienții cu Rozacee și nivelul seric al Riboflavinei scăzut, 70,27% aveau și alte simptome: oculare - 51,37%, cheilită angulară - 29,72% și ambele 10,81%. Pe de altă parte 36,95% din pacienții cu rozacee aveau simptome oculare iar 37,25% dintre acești pacienți aveau un nivel scăzut sangvin al Riboflavinei.

De la pacienții de la care a fost izolat Demodex Folliculorum și Demodex Brevis a fost inoculat material de recoltă pe mediu de cultură Columbia Agar cu 5% sânge de berbec (Oxoid). Prin metoda Spectrometriei în masă MALDI-TOF am identificat trei specii de Bacillus ce nu au inclus Bacillus Oleronius și **anume Bacillus Simplex, Bacillus Cereus și Bacillus Pumilus ce nu au mai fost descriși în literatură în legătură cu Demodex Folliculorum sau cu Rozaceea.** Aceste rezultate arată o diferență posibilă între diferitele tipuri de microbiom atașat Demodex Folliculorum în Rozacee sau dermita facială rozaceiformă indusă steroidian. Nu am identificat Bacillus Oleronius în culturi sau prin spectrometrie în masă. Rezultatele obținute au fost incluse în multiple articole ce au fost prezentate succint, unele dintre articole fiind publicate în reviste indexate ISI Thomson Reuters.

(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei

B2.1. In plan științific -direcții de cercetare care urmează a fi dezvoltate

Avand preocupari catre dermoscopie, rozacee, rozacee steroidiana, microbiom cutanat, reactii adverse cutanate ale diverselor medicamente, doresc sa aprofundez si sa acumulez mai multa experienta clinica si cazuri cu astfel de patologii pentru completarea observatiilor facute, explicarea mai buna a lor si a depista poate noi factori etiopatogenici in aceste directii.

Directia 1. In legatura cu manifestarile Rozaceei voi aduna date despre nivelul seric al Riboflavinei (vitamina B2) si manifestarile cutanate faciale si oculare din Rozacee, coroborate si cu importanta implicarii Demodex Folliculorum in patologia rozaceei oculare. Pornesc de la premisa observatiilor facute dar care trebuie aprofundate privind **formele clinice de Rozacee** si eventuala lor corelatie cu **nivelul seric al Riboflavinei**. Exista un oarecare suport in sensul ca la pacientii cu nivel seric redus de riboflavina fie prin lipsa de aport, fie prin pierderi, fie prin consum crescut exista asociate manifestari cutanate de tip rozaceiform, cheilita angulara, dermita periorala dar si posibile manifestari la nivelul mucoasei oculare-conjunctivita, xeroza, etc. Voi investiga si linia privind **posibila inactivare a riboflavinei de catre lumina si/ sau ultraviolete ceea ce ar explica la nivel facial si ocular unele posibile manifestari de tip rozaceiform**. Un alt tip de manifestari oculare ce merita aprofundate - si voi investiga aceasta cale - sunt cele in legatura cu Demodex folliculorum ce vizeaza modificarile la nivel conjunctival si cutanat periocular induse de prezenta Demodex la nivel palpebral pilar si peripilar. **Prezenta Demodex poate constitui unul din motivele aparitiei manifestarilor oculare in rozacee singur sau asociat de microbiomul atasat sie sau cutanat**, pe care-l poate influenta. Voi incerca izolarea Demodex din zona pilara si cutanata palpebrala si voi incerca sa indentificam prin spectrometrie in masa dupa cultivare **posibilitatea existentei unor tulpini noi de Bacillus sau alte bacterii poate implicate** sau nu in acest fenomen. Linia de investigare este atractiva si originala dar va presupune o buna colaborare interdisciplinara si intre Universitati dar si poate un suport extern pentru finantarea activitatii.

Directia 2. O alta directie de cercetare pe care o voi dezvolta este directia pe care am numit-o **dermato-endocrinologie**. Voi incerca sa individualizez asocieri intre patologii/ manifestari cutanate si patologii/ manifestari endocrinologice. Voi porni de la primele observatii facute in

legatura cu steroizii si manifestarile cutanate faciale si/ sau diseminate. **Cercetarea pe aceasta linie propune identificarea principalelor tipuri de modificari cutanate ce pot avea un substrat sau o comorbiditate o afectiune endocrinologica.** De exemplu voi incerca sa asociez diverse **patternuri de distributie ale diverselor forme de acnee cu modificarile hormonale inductoare posibile** la femei: sindromul ovarului polichistic, cresterea testosteronului seric, a 17-OH cetosteroizilor urinari, a DHEAS, a androstendionei. Voi incerca sa identific modele de asociere - de exemplu lezarea ariei mandibulare si submandibulare asociata cu hirsutism - indicator de screening al testosteronului etc. O alta linie de cercetare pe aceasta directie este completarea cercetarilor legate de asocierea intre afectiuni autoimune dermatologice-vitiligo, nevi cu halou, alopecie areata, urticaria cronica si alte sindroame disimunitare - lupus eritematos, sclerodermie, dermatomiozita, afectiuni buloase cu boli autoimune tiroidiene (Tiroidita Hashimoto) cu sau fara instalarea hipotiroidiei MAS (**Multiple Autoimmune Syndromes-TIP 1,2,3**). Identificarea unor conexiuni posibile intre modalitatile de tratament ale acestor asocieri pornind de la unele **observatii personale de exemplu existenta infiltratului limfocitar din derm asemanator in vitiligo, alopecia areata, tiroidita autoimuna, modalitati terapeutice topice similare in Alopecia areata si vitiligo (dermatocorticoizi, tacrolimus). Studierea asocierii nevi cu halou - tiroidita autoimuna cu sau fara existenta asocierii cu vitiligo.**

Directia 3. Observarea, identificarea, descrierea si corelarea Reactiilor adverse cutanate la diverse medicamente topice sau interne, dermatologice sau nedermatologice (in special medicatia cardiologica, reumatologica, antibiotica, psihiatrica) in contextul existentei extensive a patologiilor asociate, a comorbiditatilor si a polimedicatiei prescrise si autoadministrate. Voi porni de la observatiile proprii - unele publicate in premiera in American Journal of Therapeutics (indexat ISI) - avand ca exemplu medicatia Beta blocanta (in special cele noi selective) si Antiinflamatoriile nesteroidiene (in special clasele noi selective de inhibitori COX-2), dar directia de cercetare va viza depistarea activa anamnestica si exploratorie a posibilelor reactii adverse induse de medicamente prin utilizarea judicioasa a scorului Naranjo, a testului de transformare limfoblastica, a testului de degranulare a bazofilelor, a patch testarii.

Directia 4. Intarirea colaborarii focusate pe centre de excelenta in anumite teme cu Universitatile din Graz-Austria (Dermoscopie/ Teledermatologie-proiecte),Ulm –Germania (Lasere,Tomografie optica coerenta), New Orleans-USA (Colaborare dermatologie/neuroscience, managementul durerii postzosteriene), Queensland-Australia (Teledermatologie-

forum de diagnostic si tratament cu dezbateri online pe teme dermatologice), Jerusalem-Israel (Studiul Alopeciilor – EHRS).

B2.2 In plan academic directii de predare/aplicatii practice si moduri de actiune vizate pentru punerea în practică a acestora

Ca profesor voi fi implicat in buna relationare si voi incerca sa imbunatatesc continuu modul de educare, predare si antrenare in domeniul Dermato Venerologiei bazat pe cerintele educationale si centrat pe asteptarile si nevoile de cunoastere ale domeniului de catre studenti si rezidenti, doctoranzi. Am fost, sunt si voi fi implicat de asemenea in activitatea didactica aparte ce se adreseaza studentilor straini ce studiaza pe parcursul unor semestre la Galati in cadrul programului Erasmus. Cu multi dintre cei care au trecut pe la Galati am pastrat legaturile in vederea stabilirii unor colaborari viitoare interdisciplinare si internationale. In dorinta de a actiona academic in directii de predare si aplicatii practice moderne voi stimula la studenti dorinta de aprofundare a cunostintelor, voi incuraja lucrul in echipa pe teme de interes dermatologic si voi ajuta permanent pe cei ce se vor implica activ in redactarea de articole sau lucrari de prezentat in cadrul Congreselor Nationale sau Internationale studentesti dar si de specialitate, stimularea participarii cu lucrari stiintifice la manifestarea - acum de traditie - Zilele Medicale Galatene realizata cu sprijinul Facultatii de Medicina si Farmacie din cadrul Universitatii „Dunarea de Jos” si al Colegiului Medicilor filiala Galati al carui membru ales (de catre colegii medici) in Consiliul judetean ma regasesc si activez in comisia profesional stiintifica. In legatura cu activitatea academica am incurajat si voi stimula dezbateri interactive la cursuri si lucrari practice, prezentarea de multe imagini si cazuri clinice pentru recunoasterea si diferentierea entitatilor dermato-venerologice. Una dintre metodele deja utilizate dar pe care le voi dezvolta se refera la elaborarea de catre studenti (inclusiv studentii straini Erasmus) a unor proiecte pe teme alese/ indicate. Proiectele vor fi concepute, lucrate si prezentate in echipa. Pe o tema anume studentii se informeaza din literatura de specialitate si aduna cu referinte bibliografice informatiile disponibile si intocmesc o lucrare cuprinzatoare sub forma unui text in Word cu referintele necesare. Apoi selecteaza informatiile importante alaturi de imaginile corespunzatoare si redacteaza un document in Power Point in extenso. Din acest document realizeaza in final o prezentare in Power Point cu 20-22 slideuri pe care o vor prezenta in fata colegilor in timp limitat (7-10 minute). Acest tip de proiecte va incuraja munca de cercetare si

documentare in echipa, studiul individual si de grup, capacitatea de coordonare individuala si in grup, abilitatea de a scrie articole, capacitatea de sinteza si in final de a vorbi in public in fata unui auditoriu avizat, prezentarea fiind pe tiparul prezentarii proiectelor de Licenta ceea ce necesita si o buna incadrare in timp. Consider ca este o metoda ce deschide interesul pentru cunoastere, cercetare, sinteza, redactare articole stiintifice, comunicare, incadrare in timp a prezentarii. Dupa prezentare au loc dezbateri, discutii, comentarii critice ale colegilor si din partea coordonatorului ce se vor solda cu o participare activa si o fixare mai buna a esentialului. Voi incerca initierea unui curs comun cu colegii din departamentul de stiinte Farmaceutice privind cercetarea si corelarea datelor medico-farmaceutice, a notiunilor de dermatocosmetica. De asemenea prin unul din proiectele desfasurate prin Universitatea „Dunarea de Jos” vom putea utiliza un dermatoscop mobil adaptat la un telefon mobil, pentru usurinta de a invata si a face mai atractiva dermatoscopia ca metoda curriculara obligatorie de studiere a leziunilor cutanate pigmentare, vasculare, pilare, unghiale. Cu ajutorul dermatoscopiei digitale prin intermediul smartphone voi putea infiinta un grup de teledermatologie care va putea in viitor sa furnizeze raspunsuri si solutii la problemele dermatologice ce pot fi semnalate de medicii de familie din zone in care accesul la servicii medicale e mai putin facil. Voi initia in cadrul Universitatii „Dunarea de Jos” un curs postuniversitar de Training in Dermatoscopie pentru nedermatologi folosind informatiile invatate, observate si utilizate prin absolvirea Cursului International de Dermoscopie de la Graz, Austria. Cursul se va adresa in special medicilor de familie si rezidenti pentru a putea depista mai facil si din timp anumite patologii - in special oncologice care tratate precoce pot avea un prognostic bun. De asemenea activitatea de Telemedicina - Teledermatologie va fi intarita prin concretizata prin colaborarea internationala in cadrul Societatii Internationale de Dermoscopie si a Societatii Internationale de Teledermatologie al caror membru sunt. Prin aceasta metoda moderna tin legatura direct cu cateva centre si dermatologi de renume la nivel mondial impartasind din experienta reciproca si cazuistica adunata si voi stimula activitatea de second opinion. Am in proiect elaborarea unui proiect prin care sa reusim finantarea aplicatiei UpToDateMobile Apps supervizate de grupul Wolters Kluwer (cunoscut pe piata internationala ca unul dintre cei mai mari furnizori de informatie specializata, produse si servicii dedicate profesionistilor), care da acces la peste 10500 subiecte evidence-based orientate spre practica imediata pentru 24 de specialitati medicale incluzand tratamentele disponibile actualizate permanent, informatii actualizate si verificate de un colectiv editorial de aproximativ 6300 medici recunoscuti ca lideri de opinie internationali ce

monitorizeaza peste 460 jurnale medicale si updateaza permanent continutul informational din aproape toate specialitatile medicale.

Voi continua sa indrum ca si pana acum Lucrari de Licenta si in viitor Lucrari de Doctorat pe teme noi de interes dermatovenerologic. Materialele didactice vor fi mereu actualizate in raport cu informatiile acumulate prin participari la diverse congrese interne si internationale, actualizarea datelor stiintifice fiind permanenta odata cu cu primirea unor periodice si reviste stiintifice de inalt rang ale unor Academii si Societati ca Jurnalul Academiei Americane de Dermatologie (Jaad), Eadv Journal-Jurnalul Academiei Europene de Dermatologie, Journal of pediatric dermatology(Espd), Journal of investigative dermatology(Esdr si Jid), Journal of Dermatological Science, International Journal of Dermatology (Isd) la care sunt abonat de cativa ani. Voi propune si incuraja studentii si rezidentii sa participe in proiecte nationale si poate internationale cu solutii, idei si energii focusate pe o tema precisa. Voi stimula prin alocare de timp suplimentar pe cei care doresc sa mearga la randul lor pe cale catre o cariera didactica sa-si desavarseasca studiile de specialitate prin Doctorat, cu speranta de a construi o Scoala Doctorala in domeniul Medicina la Galati in viitorul apropiat. Voi incerca sa organizez cel putin o activitate de educatie medicala continua pe an cu sprijinul Universitatii „Dunarea de Jos” si a Colegiului Medicilor, activitate pe domeniul Dermatologie/ Dermoscopie. Voi initia un proiect de infiintare a unui centru de tratare cu laser Excimer a Psoriazisului, Vitiligo si Alopeciei Areata beneficiind de cunostintele acumulate si de atestatul European Laser Safety Officer obtinut la Ulm in Germania, precum si un proiect de finantare a unui echipament de Tomografie Optica Coerenta, proiect multidisciplinar. Rezultatele si experientele acumulate astfel vor fi utilizate pentru redactarea de carti, studii si articole ce vor fi trimise spre publicare in special la reviste indexate ISI. Voi ramane implicat in colaborarile cu alte specialitati medicale si nemedicale (in special cu chimia alimentara pentru studii privind echilibrul intre alimente si anumite dermatoze), universitati nationale si internationale. Voi ramane implicat ca Board Director al Societatii Internationale de Dermatologie si posibil din 2017 cu sprijinul colegilor din mediul academic international Vicepresedinte al acestei societati. Voi fi activ si ca Membru International al restrictivei Societati Japoneze de Dermatologie Investigativa si Societatii Europene de Cercetare Dermatologica cu sprijinul careia se editeaza revista internationala de Dermatologie cu cel mai mare factor de impact ISI (6,915 in 2015), jurnalul numarul 1 international in dermatologie - Journal of Investigative Dermatology (unde am publicat in rezumat un articol).

Bibliografie

1. Marghoob A.A, Swindle L.D, Moricz CZ, et al.- Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. J Am Acad Dermatol 2003; 49:777-797
2. Anderson R.R.- Polarized light examination and photography of the skin. Arch Dermatol 1991; 127:1000-1005
3. Benvenuto-Andrade C.,Dusza S.,W., Agero L.,A.,Scope A.,Rajadhyasha M.,Halpern A.C.,Marghoob A.A.-Differences Between Polarized Light Dermoscopy and immersion contact Dermoscopy for the Evaluation of skin lesions;Arch Dermatol.2007;143:329-338
4. Argenziano G , Soyer H.P. - Dermoscopy of pigmented skin lesions –a valuable tool for early diagnosis of melanoma . Lancet Oncol 2001; 2: 443-449.
5. Johr R.,Soyer H.P.,Argenziano G.,Hofmann-Wellenhof R.,Scalvenzi M.-Dermoscopy-The essentials;Elsevier ILimited,London 2004;33-78,176-180,196-200;208-212
6. Malhevy J.,Puig S.,Braun R.P.,Marghoob A.A.,Kopf A.W.-Handbook of Dermoscopy,Taylor and Francis Group London and New York2006;21-43;45-55
7. Soyer H.P.,Argenziano G.,Chimenti S.,Menzies S.W.,Pehamberger H.,Rabinovitz H.S.,Stolz W.,Kopf A.W.-Dermoscopy of pigmented skin lesions;Edra Medical Publishing ,Milano Italy,2001,19-32;51-55;62-67.
8. Stolz W. , Riemann A., Cognetta A. B. - ABCD rule of dermatoscopy : a new practical method for early recognition of malignant melanoma . Eur J Dermatol 1994 ; 4 : 521 – 527.
9. Robinson J.K, Nickoloff B.J. -Digital epiluminescence microscopy monitoring of high - risk patients. Arch dermatol 2004; 140:49-56.

10. Voicu C, Clătici VG, Rosacea (part 1) - epidemiology, history and aetiopathogenesis. rozaceea (partea 1) – epidemiologie, istoric și etiopatogenie. Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology - RoJCED 2014; 1(1): 72-76, Print : ISSN 2392 – 7461, ISSN –L 2392-7461, Online ISSN 2392-8697
11. Clatici VG. Tomorrow health and beauty starting to day – a daily life for charisma and success! rosacea – a big negative impact on charisma and first impression! What we can do? Anti Aging Medicine World Congress – Monte Carlo, Monaco, 26-28 March, 2015
12. C Voicu, C Ditescu, M Andrei, C Medeleanu, A Duta, M Maftai, VG Clatici. Rozaceea papulo - pustuloasă: conduită practică și abordare multidisciplinară. ORL.RO, Anul VII, Nr.23(2/2014), p26-31, ISSN 2067-6530
13. L. A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, D.J. Leffell, K. Wolf. Fitzpatrick's dermatology in General Medicine, McGraw Hill Medical 2012, 918- 925.
14. O. Braunfalco, G. Plewig, H.H. Wolf, W.H.C. Burgdorf. dermatology- Second, Completely Revised Edition, Springer 2000, 1071-1077.
15. Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. Am Fam Physician. 2002 Aug 1;66(3):435-40
16. C Voicu, VG Clatici. Rosacea – impact on quality of life. the need of educational programs for patients. rozaceea – impact asupra calității vieții. necesitatea programelor educaționale pentru pacienți. Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology - RoJCED 2015; 2 (2): 134-137, Print : ISSN 2392 – 7461, ISSN –L 2392-7461, Online ISSN 2392-8697
17. Farah Moustafa, BS, Robin S. Lewallen, Steven R. Feldman. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options-Journal of the American Academy of Dermatology , Publication stage: In Press Corrected Proof, Accepted: May 14, 2014; Published Online: June 30, 2014.
18. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. J R Soc Med 1997; 90: 144–150.

19. National Rosacea Society. Coping with Rosacea. Tips on Lifestyle Management for Rosacea Sufferers. National Rosacea Society, Barrington, IL, 1996.
20. Shuster S, Fisher GH, Harris E, Binnell D. The effect of skin disease on self image [proceedings]. *Br J Dermatol*. 1978; 99(Suppl. 16): 18–19.
21. Roosta N, Black DS, Peng D, Riley LW. Skin disease and stigma in emerging adulthood: impact on healthy development. *J Cutan Med Surg* 2010; 14: 285–290.
22. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. *Clin Psychol Psychother* 2011. Jun 23. doi: 10.1002/cpp.763. [Epub ahead of print]
23. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. *Clin Psychol Psychother* 2012; 19:488-95.
24. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey – Outpatient Department data collected by the U S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1176–1181.
25. Chodkiewicz J, Salamon M, Miniszewska J, Wozniacka A. Psychosocial impact of rosacea [in Polish]. *Przegl Lek* 2007; 64:997-1001
26. Rohrich RJ, Griffin JR, Adams WP Jr. Rhinophyma: Review and update. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(3):860–869; quiz, 870.
27. Scheinfeld NS. Rosacea. *Skinmed* 2006;5:191–194.
28. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermatol Venereol* 1989;69:419–423.

-
29. Rosacea. In: Marks JG, Miller JJ (eds.). Principles of Dermatology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2006.
30. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology* 2006; 212:7–18
31. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):327–341.
32. Pray WS, Pray JJ. Differentiating between rosacea and acne. *US Pharmacist* 2004; 29(4).
33. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A Review. *Pharmacy and Therapeutics*. 2009; 34(1):38-45.
34. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: An update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15:499–502
35. Kheirkhah A, Casas V, Li W, et al. Corneal manifestations of ocular Demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:743–749.
36. Lallas, A., Argenziano, G., Longo, C., Moscarella, E., Apalla, Z., Koteli, C. and Zalaudek, I. (2013), Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy. *International Journal of Dermatology*. doi: 10.1111/ijd.12270
37. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, et al. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 100–104
38. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1018–1023
39. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014; 170:1219-25.

40. Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol.* 2004;140:457-60.
41. Degand N, Carbonelle E, Dauphin B, Beretti JL, Le Bourgeois M et al. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2008 46:3361–3367.
42. Drobniewski FA. *Bacillus cereus* and related species. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 324-8.
43. Lacey N, Ni Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites - commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology.* 2011;222:128-30.
44. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol.* 2012;167:1032-6.
45. Plewig G, Kligman AM. *Acne and Rosacea*, 3rd edn. Berlin Heidelberg: Springer, 2000
46. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case–control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128:650–9
47. Lacey N, Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011;222:128–3
48. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol* 2012; 167:1032–6.
49. Szkaradkiewicz A, Chudzicka-Strugała I, Karpinski TM et al. *Bacillus oleronius* and Demodex mite infestation in patients with chronic blepharitis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:1020–5.

-
50. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13:975–80.
51. Casas C, Paul C, Lahfa M et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune Activation. *Exp Dermatol* 2012; 21:906–10.
52. Clatici VC, Georgescu O, Draganita AMV, Tatu AL, Fica S. Milk and Insulin Growth Factor 1 (IGF1) – Implication in Acne and General Health. *Rom Biotech Lett.* 2015;20(1):10013-25
53. Marinescu SA, Tatu AL, Mihai IR, Giuglea C. Correlations between clinics, dermoscopy and histopathology in a female with two dermatofibromas - a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(1):323-6
54. Chitu V, Zurac S, Tatu AL (2015) Dermoscopic Characteristic Structures of Melanocytic Lesions. *Pigmentary Disorders* 2015;2: 166-172. doi:10.4172/2376-0427.1000166)
55. Tatu AL. Leziuni melanocitare recurente – un nou model de evaluare dermatoscopică? *RoJCED* 2014; 1(1):40-43.
56. Tatu AL- Black Nodule on the Forearm *J Cutan Med Surg* , first published on November 17, 2016 as DOI:10.1177/1203475416679826)
57. Tatu AL, Petrou I. Marks of Pregnancy: Malignant transformation of nevi not likely: enlargement often reverses. *Dermatology Times.*2010;31(11);35-8
58. Tatu AL, Clatici V, Cristea V. Isolation of *Bacillus simplex* strain from *Demodex folliculorum* and observations about *Demodicosis spinulosa*. *Clin Exp Dermatol.* 2016 ;41:818-20
59. Tatu AL-Topical Steroid Induced Facial Rosaceiform Dermatitis *Acta Endo (Buc)* 2016 12: 232-233 doi: 10.4183/aeb.2016.232

-
60. Tatu AL, Ionescu MA, Clatici VG, Cristea VC. *Bacillus cereus* strain isolated from *Demodex folliculorum* in patients with topical steroid-induced rosaceiform facial dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2016;91:676-78
61. Tatu AL, Draganita AMV, Clatici VG. Observations about epidemiology, clinical-dermoscopic correlations and some comorbidities related to a group of Romanian Rosacea patients *RoJCED* 2015;2(4):266-269
62. Tatu AL. The use of a topical compound cream product with Chitosan, Silver Sulfadiazine Bentonite hidrogel and Lactic acid for the treatment of a patient with Rosacea and ulcerated Livedoid Vasculopathy. *Our Dermatol Online*. 2015;6(4):456-459
63. Tatu AL. Corelații Clinico-Dermoscopice în Rozacee și Dermita Facială Rozaceiforma indusă de Steroizi topici. *Revista Societății Române de Dermatologie - Volumul 59, PG 40, Anul 2014, Supliment, ISSN 1220/3734;*
64. Tatu AL , Popescu M, Rotarescu R Popescu SD .A rare case of syphilis associated with renal and hepatic involvement – *Dermatology Dermatol Pract Concept* 2013;3(4):13
65. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1198–1205
66. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, et al. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 100–104.
67. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, Kisacik HL, Korkmaz S. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect--a case report. *Angiology*. 2002;53:737-9.
68. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *JDD* .2006, 5:426-432
69. Tsankov N, Irena A, Kasandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:159–165

70. Sehgal V, Dogra S, Srivastava G, et al. Psoriasiform dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:94–99
71. O'Brian M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocker agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:426–433
72. Lionel F, Baker B. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606–615
73. Halevy S, Livni E. Psoriasis and psoriasiform eruptions associated with propranolol—the role of an immunological mechanism. *Arch Dermatol Res.* 1991;238:472–473
74. Grace K. Kim, and James Q. Del Rosso, Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Jan; 3(1): 32–38
75. Shaw S M, Coppinger T, Waywell C, Dunne L, Archer L D, Critchley W R, Yonan N, Fildes J E, Williams SG . The Effect of Beta-Blockers on the Adaptive Immune System in Chronic Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics.*2009; 27: 181–186’
76. Wahle M, Krause A, Pierer M. Immunopathogenesis of rheumatic diseases in the context of neuroendocrine interactions. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966 (2002): 355–364
77. Eyre S, Bowes J, Potter C. Association of the *FCRL3* gene with rheumatoid arthritis: a further example of population specificity?. *Arthritis Res Ther.*2006; 8 (4) : R117
78. Lubahn CL, Schaller JA, Bellinger DL. The importance of timing of adrenergic drug delivery in relation to the induction and onset of adjuvant-induced arthritis. *Brain Behav Immun.*2004; 18 (6) : 563–571
79. P. Harle P, Mobius D, Carr D. An opposing time-dependent immune-modulating effect of the sympathetic nervous system conferred by altering the cytokine profile in the local lymph

nodes and spleen of mice with type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*2005; 52 (4) :1305–1313

80. Fan X,Wang I. β 2 Adrenergic receptor on T lymphocytes and its clinical implications. *Progress in Natural Science.* 2009;19(10):17-23

81. Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R,Boehncke WH. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis* 2002;46:352–353

82. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809–820

83.Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45

84. Alidaee MR,Taheri A,Mansoori P,Ghodsi ZS.Silvery nitrate cautery in aphtous stomatitis.*British Journal of Dermatology* 2005;153:521-25

85. Tatu AL. The use of a topical compound cream product with Chitosan, Silver Sulfadiazine Bentonite hidrogel and Lactic acid for the treatment of a patient with Rosacea and ulcerated Livedoid Vasculopathy. *Our Dermatol Online.* 2015;6(4):456-459

86. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients.*Singapore Med J* 2010;51:767-74.

87. Pang JY , Pang SM , Koh HY. Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary hospital inSouth-east Asia. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol.* (2015) 23, 105-112

88. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–316

89. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771–775.
90. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:174–178.
91. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003;139:1577–158
92. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006;29:687–696.
93. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcantara M, Castillo R et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:182–188.
94. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554–558.
95. Pichler WJ. Drug hypersensitivity. *Karger*, 2007:176–187.
96. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989–999.
97. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al.. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818–829

-
98. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;145:667–668.
99. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous hypersensitivity reactions to inhibitors of cyclooxygenase-2. Results of 307 oral provocation tests and review of the literature. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2007;19:44–49.
100. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and antituberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521–525.
101. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:80–90.
102. Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N. Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 2000;22:339–349.
103. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265:16737–40.
104. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;266:12866–72
105. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2007;59:247–58
106. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709–11.
107. Kumar P. Etoricoxib-induced pretibial erythema and edema. *Indian Dermatol Online J* 2015;6, Suppl S1:47–9

108. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dubé D, Ethier D, Falguyret JP, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Feb; 296(2):558-66.
109. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, Rose MJ, Woolf EJ, Musser BJ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol*. 2003 Mar; 43(3):268-76.
110. Makela L, Lammintausta K. Etoricoxib-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:200-1.
111. Thirion L, Nikkels AF, Piérard GE. Etoricoxib-induced erythema-multiforme-like eruption. *Dermatology* 2008;216:227-8.
112. Augustine M, Sharma P, Stephen J, Jayaseelan E. Fixed drug eruption and generalised erythema following etoricoxib. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:307-9.
113. Atzori L, Pinna AL, Pau M, Aste N, Zucca M, Ferreli C. Adverse cutaneous reactions to selective cyclooxygenase 2 inhibitors: experience of an Italian drug-surveillance center. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:31-5
114. Caralli ME, Seoane Rodríguez M, Rojas Pérez-Ezquerria P, Pelta Fernández R, De Barrio Fernández M. Flexural Exanthema (SDRIFE) Caused by Etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(2): 128-129
115. Velez AMA, Isaza JC, Howard MS. Cyclo-oxygenase 2 is present in the majority of lesional skin from patients with autoimmune blistering diseases. *Our Dermatol Online*. 2013; 4(4): 476-478