

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT INTITULATĂ:
MANIFESTĂRI CUTANATE INDUSE DE FOCARUL
DE INFECȚIE AMIGDALIANĂ DE ETIOLOGIE
STREPTOCOCICĂ

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:
PROF. UNIV. DR. ELENA IONIȚĂ

STUDENT-DOCTORAND:
CRISTINA TUTUNARU

CRAIOVA

2014

CUPRINS

Introducere

Partea I - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAP. I	IMPLICAȚIILE FOCARULUI DE INFECȚIE ÎN PATOLOGIA CUTANATĂ.....	3
1.1	Definiție	3
1.2	Clasificare.....	4
CAP. II	FOCARUL DE INFECȚIE FARINGO-AMIGDALIAN.....	5
2.1	Anatomia amigdalei palatine.....	6
2.2	Faringita cronică difuză	9
2.3	Amigdalita cronică.....	10
2.3.1	Amigdalita cronică cazeoasă.....	10
2.3.2	Amigdalita cronică infectantă.....	11
2.3.3	Amigdalita hipertrofică simplă.....	11
2.3.4	Tratamentul amigdalitei cronice.....	12
2.4	Vegetațiile adenoide.....	12
CAP. III	ASPECTELE ALE FLOREI MICROBIENE DIN FOCARELE DE INFECȚIE....	14
3.1	Streptococul beta-hemolitic de grup A.....	14
CAP. IV	MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE INDUSE PRIN IMPLICAREA FOCARULUI DE INFECȚIE STREPTOCOCIC	
4.1	Impetigo.....	19
4.2	Eritem nodos.....	26
4.3	Psoriazis gutat.....	32
4.4	Eritem polimorf.....	36
4.5	Eczemă dishidrozică.....	40
4.6	Eczematide.....	41

Partea a-II-a. - CONTRIBUȚII PERSONALE

CAP.V. MATERIAL ȘI METODĂ.....	42
5.1 Criterii clinice folosite pentru selectare cazurilor.....	43
5.2 Criterii paraclinice folosite pentru selectarea cazurilor.....	44
5.3 Cultura bacteriană.....	45
5.4 Teste rapide de identificarea a antigenului streptococic.....	46
5.5 Titrul ASLO.....	48
CAP. VI DATE DE MORBIDITATE – REZULTATE.....	52
CAP. VII FORMELE CLINICE ALE AFECȚIUNILOR CUTANATE SECUNDARE INFECȚIEI CU STREPTOCOC.....	70
CAP. VIII DISCUȚII.....	112
CONCLUZII FINALE.....	121
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	124

REZUMAT

Subiectul lucrării mele de doctorat referitor la „**Manifestări cutanate induse de focarul de infecție amigdaliană de etiologie streptococică**” reprezintă o problemă pe cât de interesantă pe atât de importantă atât din punct de vedere doctrinar, cât mai ales din punct de vedere practic pentru aproape toate specialitățile medicale, între care credem că dermatologia deține locul princeps. Este suficient să amintim aici că promotorii conceptului focarului de infecție în România au fost reprezentanții școlii clujene de medicină (I. Goia, I. Hateganu, A. Moga) care au demonstrat legătura certă dintre focarul de infecție și numeroase afecțiuni grave precum RAA, endocardita malignă lentă, miocardite, glomerulonefrite difuze sau în focar, astmul bronșic forma catarală, etc.

Lista afecțiunilor cutanate care pot fi atribuite unui focar de infecție este destul de încărcată între care amintim: impetigo strepto-stafilococic (cel mai frecvent), eritemul nodos, eritemul polimorf, eczema dishidroică, eczematidele (toate formele), psoriazisul gutat. Pe terenul atopic apar mai mult prurigo-uri cronice, eczeme numulare, neurodermite, vasculite diverse însoțite sau nu de purpură, urticarie și edemul Quincke și lista ar putea continua.

Întrucât grupul afecțiunilor cutanate în a căror etiologie este incriminat streptococul beta-hemolitic de origine amigdaliană este foarte vast, am reținut în studiu entitățile clinice cele mai frecvent întâlnite la cei 204 pacienți din lotul studiat spitalizați în Clinica de Dermatologie din Craiova, în perioada 2010-2012 la care am adăugat cei consultați în ambulatoriul de specialitate.

În conținutul lucrării am considerat util să insist asupra manifestărilor morfoclinice, etiopatogenice și evolutive ale acestor afecțiuni care sunt destul de frecvente și adesea ridică probleme medicului practician atât din punct de vedere al diagnosticului cât mai ales în legătură cu atitudinea terapeutică și prevenirea recurențelor.

Mulțumesc cu această ocazie, doamnei prof. dr Elena Ioniță, conducătorul meu științific care a fost alături de mine în decursul celor 4 ani, sprijinindu-mă în demersul meu.

Mulțumesc în mod deosebit domnului prof dr. Ion Țolea pentru valoroasele îndrumări în selecționarea și ordonarea bogatului material documentar.

De asemenea, multumesc doamnei dr. Simona Ianoși și domnului dr. Ion Florea din Clinica de Dermatologie pentru sfaturile și observațiile pertinente și pentru colaborare în vederea obținerii materialului iconografic.

Autorul

Craiova, 2014

În prima parte a lucrării am căutat să aduc la zi datele din literatura de specialitate privind focarul de infecție și implicațiile acestuia în patologia generală și în special în patologia cutanată.

O definiție unanim admisă stabilește că focarul de infecție reprezintă un proces local inflamator, de regulă, închisat, fără posibilități de drenaj, care răspândește periodic în organism microbi și toxine la care se pot adăuga produse toxice de degradare tisulară.

Noțiunea de infecție de focar are o istorie îndelungată în patologie în general, ea fiind intuită încă din antichitate (Ebers și Ninive – 650 î.e.n) când s-a observat dispariția unor suferințe organice după asanarea unor focare de infecție. Mai târziu autori ca Kocher (1828) și Possler (1906), Billings (1912) au vorbit în lucrările lor despre influența infecției de focar în menținerea și dezvoltarea unor afecțiuni generale. Școala românească de medicină (profesorii Goia Hațeganu și Moga de la Cluj -1930), a introdus și dezvoltat teoria “infecției de focar” publicând o serie întregă de lucrări privind RAA indus de infecția de focar.

În aceste focare găsim cu precădere streptococi cu însușiri biologice variate, unele câștigate prin prezența lor îndelungată în organism. Diseminarea acestora și a toxinelor lor poate provoca diverse manifestări generale mai mult sau mai puțin grave. Cu alte cuvinte, orice infecție cronică, indiferent de localizarea sa în organism, se poate comporta la un moment dat ca un focar de infecție.

În contextul celor de mai sus și a datelor din literatura de specialitate la ora actuală nu se poate vorbi încă de o clasificare completă. Practica medicală curentă arată că sediile de predilecție ale focarelor cronice de infecție sunt următoarele:

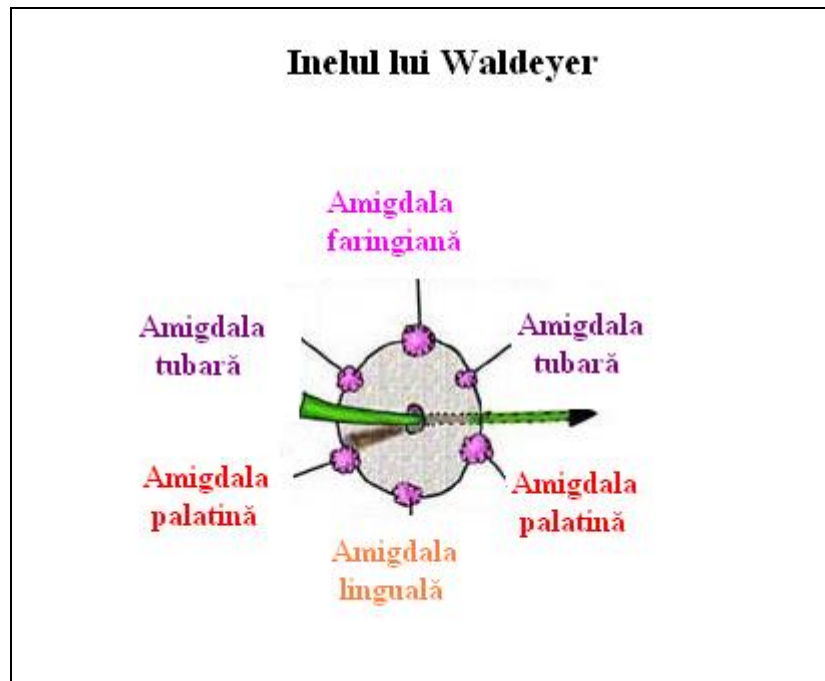
- amigdalele constituind cel mai frecvent focar de infecție numit focarul amigdalo-faringian;
- sinusurile faciale: maxilare, etmoidale, frontale constituind focarul rino-sinusal;
- urechea medie - focarul otic;
- dinții - focarul dentar;
- arborele traheo-bronșic - focarul bronho-pulmonar;
- colecistul - focarul colecistic;
- tubul digestiv - focarul intestinal;
- tractul uro-genital - focarul anexial;

și lista ar putea continua întrucât, așa după cum am văzut, orice infecție cutanată sau viscerală poate acționa la un moment dat ca un focar de infecție.

De subliniat faptul că 90 % dintre focarele de infecție sunt cantonate la nivelul regiunii cefalice, cele mai agresive dintre ele fiind focarele amigdaliene, dentare și sinusale.

Focarul infecțios amigdalofaringian reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții de focar din organism fiind implicat în 60-70% din cazuri.

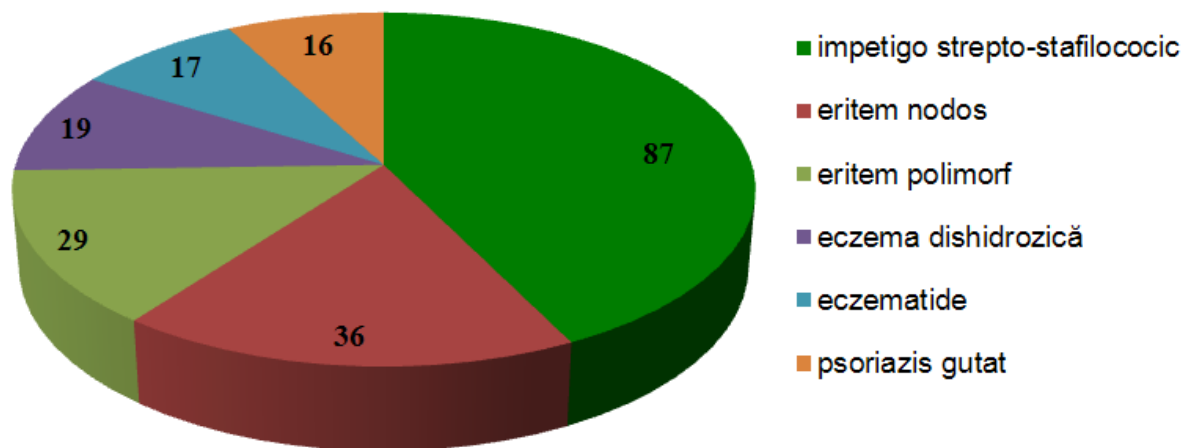
În zona faringelui, țesutul limfatic cu rol în mecanismul de apărare al organismului se află dispus sub forma unui cerc sau inel (inelul Waldeyer) ce are în structura sa aglomerări limfoide mari, numite amigdale, unite între ele prin foliculi limfoizi dispersați în mucoasa faringiană.



Inelul lui Waldayer are două componente: un inel interior și unul exterior. Ganglionii limfatici cervicali constituie inelul exterior, în timp ce inelul interior este constituit din: amigdala faringiană Lushka, amigdalele tubare Gerlach, amigdalele palatine, amigdala linguală a lui Francke. Toate aceste structuri sunt interlegate. Aceste elemente reprezintă organe limfoide secundare ce produc limfocite T cu rol în imunitatea celulară și Ly B cu rol în imunitatea umorală producând anticorpi precum IgG, IgA, IgM.

În partea a doua a lucrării, care cuprinde contribuția personală, am pornit de la stabilirea corelațiilor dintre focarul de infecție amigdaliană și patologia cuanată, realizând un studiu complex retrospectiv și prospectiv, care a inclus un număr de 204 bolnavi cu o patologie diversă, reprezentați de pacienții spitalizați în Clinica de Dermatologie și ambulatoriul de specialitate în perioada 2010-2012. În funcție de diagnostic, cazurile din lotul studiat se distribuie astfel:

- impetigo strepto-stafilococic ocupă primul loc însumând un număr de 87 de cazuri care reprezintă aproape jumătate din totalul cazuisticii reținute în studiu;
 - pe locul doi se situează eritemul nodos cu 36 de cazuri;
- și apoi în ordine descrescătoare:
- eritemul polimorf - 29 cazuri;
 - eczema dishidroică (diferite forme) - 19 cazuri;
 - eczematide (îmbrăcând mai multe forme clinice) – 17 cazuri;
 - psoriazisul gutat – 16 cazuri.

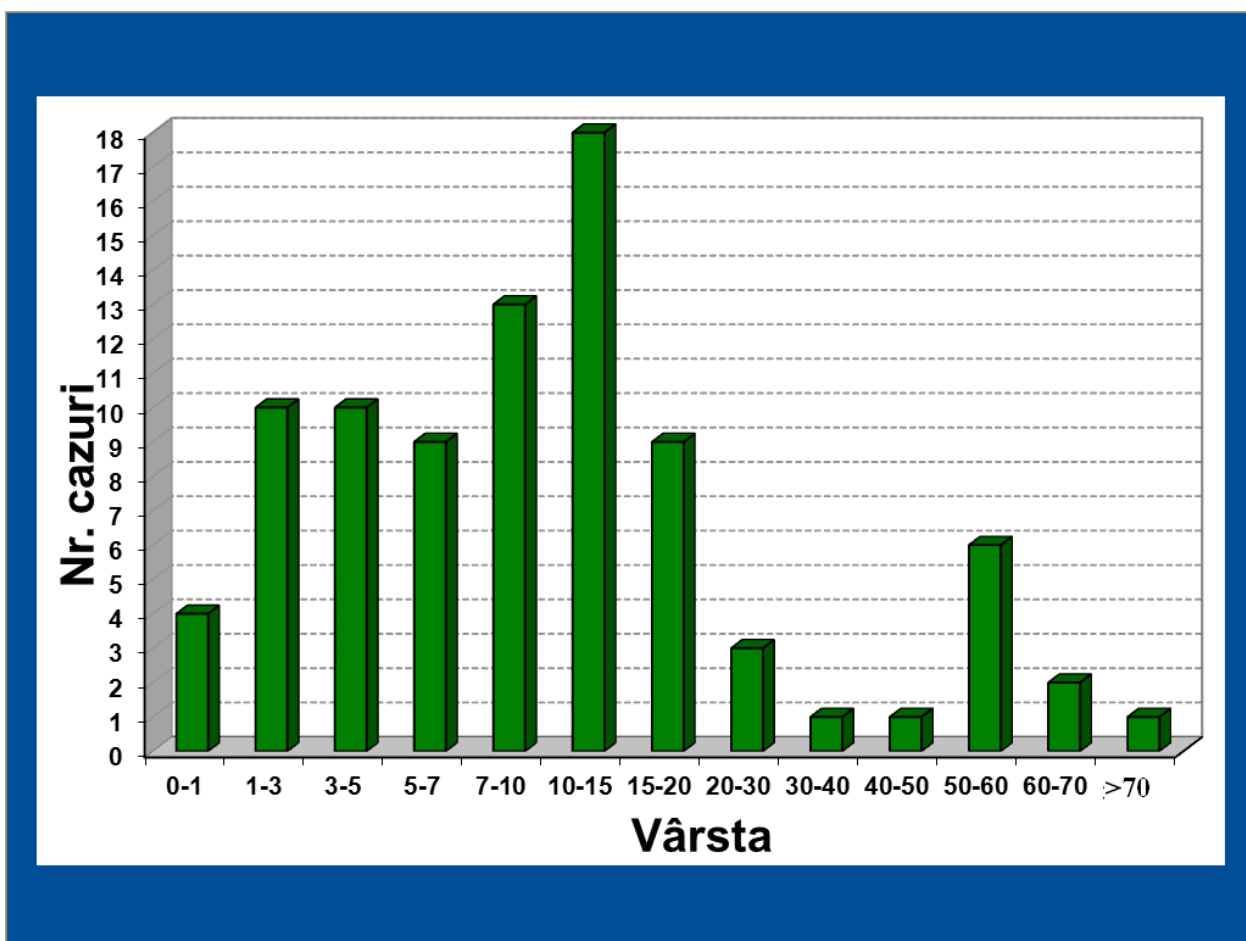


Grafic nr. 1 Repartiția lotului de bolnavi în funcție de manifestarea cutanată

Așa după cum am văzut, patologia legată de focarul de infecție cuprinde și alte manifestări cutanate (unele eritrodermii, unele eczeme în special eczema numulară, pitiriazisul lichenoid cronic, etc) pe care nu le-am reținut în studiul nostru întrucât nu le-am întâlnit la lotul nostru de bolnavi.

Cât privește impetigo strepto-stafilococic (cea mai frecventă entitate clinică întâlnită de noi) se repartizează astfel:

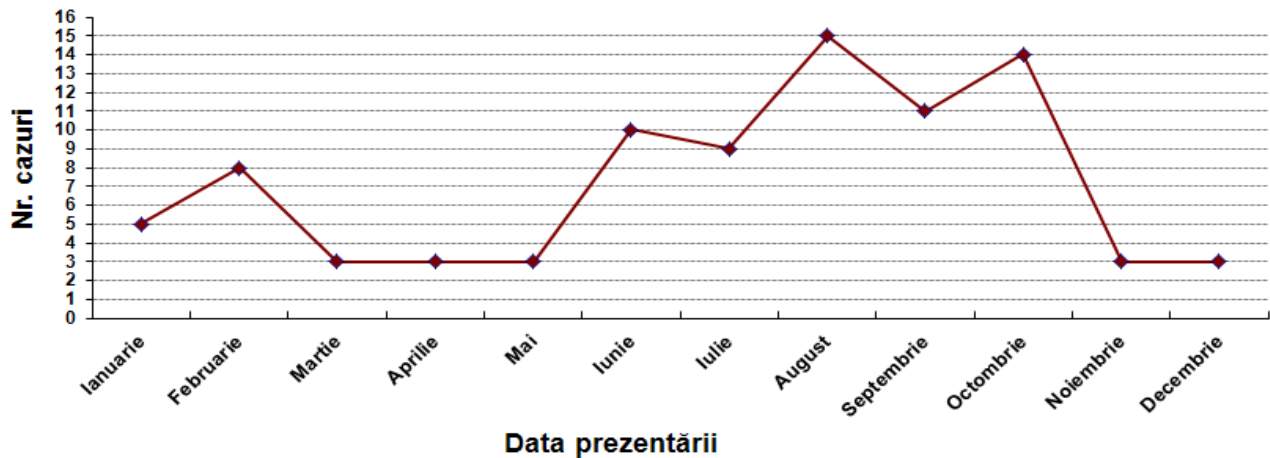
- grupa de vârstă cea mai afectată pare a fi a pacienților cu vârste sub 15 ani, care reprezintă 73,56% din total, adică 64 din pacienți, care la rândul lor se împart după cum urmează: (**grafic nr.2**);



Grafic nr. 2 Repartiția cazurilor de impetigo pe grupe de vârstă

- după sex, diferențele sunt ne semnificative (42 femei și 45 bărbați), însă cu o ușoară predominanță a bărbaților (51,72% față de 48,27%). De altfel și datele pe perioade mai lungi confirmă acest lucru.

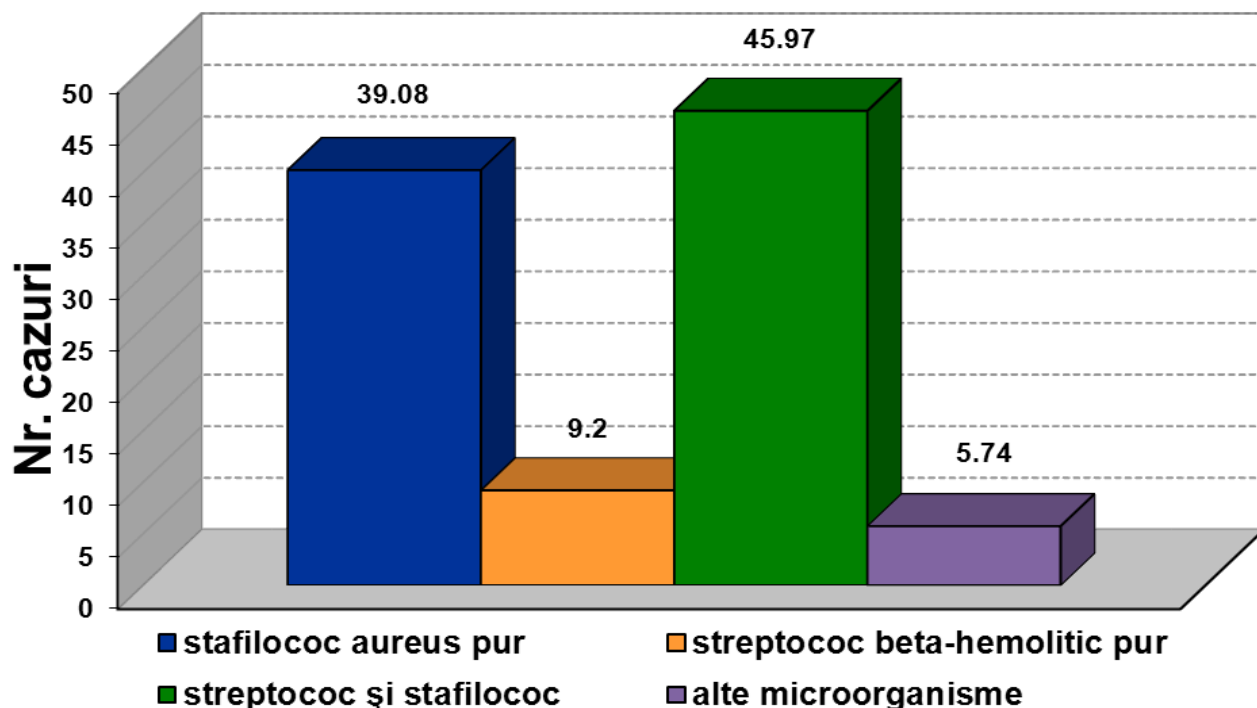
- este interesant să arătăm că numărul cel mai mare de cazuri l-am înregistrat în lunile de vară-toamnă și nu primăvara, cum ne-am fi așteptat. Spre exemplu, în lunile martie, aprilie, mai, cumulativ pe cei trei ani s-au înregistrat în total 9 cazuri ceea ce reprezintă 10,34% comparativ cu lunile iunie, iulie, august când s-au înregistrat de aproape 4 ori mai mult (39,08%). Dacă la acestea adăugăm cele 25 de cazuri din lunile septembrie și octombrie (28,73%), constantăm că aproape 70% din cazuri s-au înregistrat în această perioadă. (**grafic nr.3**) Această realitate clinico-statistică pare nereală, dar este important să amintim că și datele din literatură raportează cifre aproape superpozabile.



Grafic. nr.3 Repartiția cazurilor de impetigo pe luni

Examenul bacteriologic arată:

- stafilococ aureus pur la 34 de pacienți (39,08%);
- streptococ beta-hemolitic pur la 8 pacienți (9,19%);
- ambele bacterii, streptococ și stafilococ la 40 de pacienți (45,97%);
- la 5 pacienți (5,74%) au fost găsite alte microorganisme (alte tipuri de stafilococi, corynebacterium, candida, etc). (**grafic nr.4**).



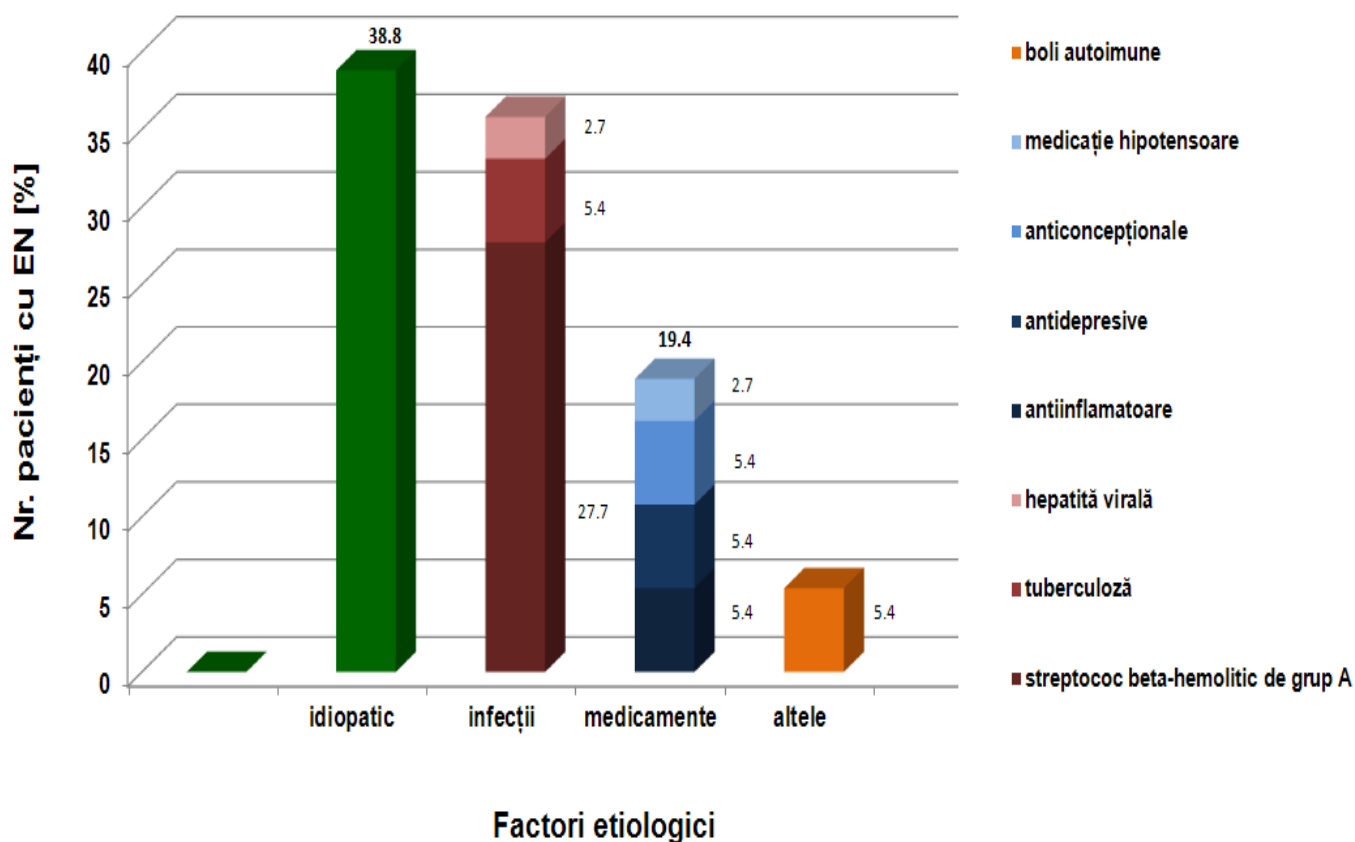
Grafic nr.4 Microorganismele evidențiate la examenul bacteriologic efectuat din leziunile de impetigo

Cei 36 de pacienți cu eritem nodos studiați aveau vârsta între 16 și 76 de ani, ponderea fiind deținută de grupa de vârstă 18 - 34 de ani. Ceea ce este interesant este că 33 de cazuri din 36 au fost de sex feminin (91,6%).

În mai mult de o treime (39%) din cazurile lotului studiat de noi, nu am putut preciza etiologia, celelalte repartizându-se astfel:

- infecțioasă - 13 cazuri din care: streptococul în 10 cazuri, celelalte cazuri fiind reprezentate de un caz cu tuberculoză ganglionară și unul cu antigenul HBs și anticorpul anti HCV prezenți.
- la 7 cazuri (19,4%) eritemul nodos a fost secundar consumului cronic de medicamente. Cele mai des invocate au fost: antiinflamatoarele nesteroidiene, contraceptive orale, antidepressive, medicamente hipotensive.

- alte etiologii: 1 caz de lupus eritematos cronic (hidroxiclorochină, plaquenil), 1 caz de insuficiență tiroidiană (tiroidită Hashimoto) tratată cu hormoni tiroidieni. (**graficul nr. 5**).



Graficul nr. 5. Distribuția cazurilor de eritem nodos în funcție de factorii etiologici

Cât privește eritemul polimorf, această entitate care îmbracă aspecte clinice extrem de variate, a fost reprezentată în lotul nostru de un număr de 29 de pacienți, cu aproape toate formele clinice descrise în literatură, de la simple erupții papulo-veziculoase minore, situate pe părțile expuse la lumină, până la formele grave, cu afectarea mucoaselor și erupții întinse de tipul ectodermozei pluriorificiale sau sindromului Steven Johnson. Din punct de vedere statistic, marea majoritate a cazurilor se înregistrează la persoanele adulte, întrucât 72,4% din bolnavi se încadrează în grupa de vârstă 21-60 ani, adică la pacienți asupra cărora a acționat majoritatea factorilor de risc citați în etiologia acestei afecțiuni. Important de subliniat că nu există diferențe între sexe și medii de proveniență (urban, rural).

Urmărind tema noastră, ne-am interesat în special de prezența unor afecțiuni streptostafilococice din zona ORL și am identificat 3 cazuri cu faringo-amigdalite repetate sezonier și 3 cazuri cu infecții de tip IACRS.

Cazurile selectate de noi cu eczemă dishidroică (19 pacienți) prezentau erupții localizate la mâini (16 cazuri), 3 dintre acestea menționând leziuni asemănătoare și la picioare. Aceste date confirmă raritatea cazurilor care afectează și picioarele, menționate și în literatura de specialitate. Am reținut, de asemenea, episoade repetate de faringo-amigdalită invocate de 6 dintre pacienții noștri, unele tratate mai mult sau mai puțin empiric, altele neglijate pentru o perioadă mai lungă de timp.

De subliniat că din totalul de 19 cazuri, 7 au prezentat tinea pedis interdigitală, unii bolnavi ignorând complet aceste manifestări.

Cele 17 cazuri etichetate de noi ca eczematide au putut fi corelate cu prezența unui focare de infecție strepto-stafilococic. Între acestea cele pitiriaziforme și cele microbiene au fost cele mai multe, câte 5 cazuri urmate de câte 4 cazuri de eczematide seboreice, pe ultimul loc fiind eczematidele psoriaziforme cu 3 cazuri. Repartiția cazurilor după vârstă, mediul de proveniență, sex nu are nimic specific întrucât repartiția pe aceste categorii demografice nu prezintă nici o relevanță.

O altă entitate clinică, făcând parte din componența lotului studiat de noi, a fost reprezentată de cele 28 cazuri de psoriasis, cu vârsta sub 20 de ani dintre care 16 au îmbrăcat forma clinică clasică de psoriasis gutat. Dintre acestea, la 9 am putut demonstra prezența focarului de infecție amigdalian. Această realitate clinică a fost verificată de-a lungul timpului prin efectul benefic al amigdalectomie la toate formele clinice de psoriasis, în special la purtătorii cronici de streptococi sau la pacienții cu amigdalită cronică cu recurențe frecvente.

În acest context, noi am recomandat amigdalectomia la toate cazurile de psoriasis gutat asociate sau nu cu hipertrofie amigdaliană și episoade acute, repetate.

În baza rezultatelor obținute și a observațiilor clinice susținute de datele statistice și iconografie, am formulat următoarele concluzii:

- 1.** Studiul realizat de noi a scos în evidență rolul principal ca factor etiologic a focarului de infecție. Numărul unor asemenea manifestări clinice fiind foarte ridicat, cu evoluție

capricioasă, cu tendință la recidive și uneori rebele la tratament, confirmă importanța practică a lucrării pentru medicul practicant indiferent de specialitatea acestuia.

2. Numărul mare de pacienți studiați, care depășeste 200 de bolnavi, ne-a asigurat obținerea unor rezultate cât mai veridice, cele mai multe dintre ele fiind aproape superpozabile cu cele menționate în literatura de specialitate, cu mențiunea că lotul a fost heterogen cu limite de vârstă între 2 luni și 76 de ani.

3. Având în vedere tema lucrării noastre, am încercat să stabilim la fiecare caz în parte raportul causal dintre focarul de infecție și manifestarea cutanată și am constatat întotdeauna succesiunea dintre focarul de infecție și leziunea clinică cutanată, foarte variabilă în timp, cu agravarea fenomenelor locale ori de câte ori s-a produs activarea focarului princeps.

4. Pornind de la importanța examenului bacteriologic mai ales în cazurile de impetigo strepto-stafilococic, am reușit identificarea la peste o treime din cazuri (40%) a stafilococului aureus pur, a streptococului beta-hemolitic pur la 9% din cazuri iar infecția mixtă strepto-stafilococică deține supremația (46%).

5. Datele bacteriologice ne-au îngăduit să remarcăm că implicarea stafilococului în declanșarea impetigo-ului nu este obligatorie, acesta fiind prezent în culturi datorită unei virulențe crescute prin elaborarea unor exotoxine care inhibă dezvoltarea streptococilor.

6. În focarele de infecție vechi, au apărut streptococi cu însușiri biologice variate, câștigate mult probabil prin prezența lor îndelungată în organism. Aceștia pot provoca prin toxinele lor o serie întreagă de manifestări generale și/sau locale dermatologice (uneori discrete) în funcție de statusul imunologic la pacientului. Așadar, o infecție cronică, veche, indiferent de localizarea ei în organism, se poate comporta într-un anumit context imunologic ca un focar de infecție.

7. Eritemul nodos prezent în studiul nostru cu un număr de 36 de cazuri, excelează prin multitudinea factorilor etiologici adesea imposibil de identificat. În contextul temei noastre, am demonstrat că infecția streptococică s-a înscris ca agent etiologic la aproape o treime din cazuri (27,7%).

8. Prevalența expresă a eritemului nodos la populația adultă de sex feminin (91,6%) am explicat-o parțial prin consumul mai mare de medicamente și obiceiul automedicației, cu o

patologie mai încărcată a femeilor și/sau utilizarea pe scară largă a anticoncepționalelor, cunoscute prin reacțiilor lor adverse.

9. Eritemul polimorf rămâne o entitate clinică cu etiopatogenie incomplet elucidată, fiind considerată în ultimă instanță o reacție cutanată și a mucoaselor la agenți foarte variați: infecții acute sau cronice, ingerarea repetată a unor medicamente, tratament îndelungat corticoterapic, imunodepresie, boli de colagen, etc care acționează printr-un mecanism mult probabil hipersensibilității tardive mediate celular (tip IV).

10. Repetarea episoadelor de eritem polimorf la aceeași persoană, în anii următori, de regulă în sezonul cu schimbări meteorologice bruște (primăvara), nu poate fi deocamdată încadrată etiopatogenic.

11. Având în vedere că aproximativ o treime din cazurile noastre au fost precedate de o infecție cu herpes virus simplex tip 1 sau tip 2, credem în utilitatea inițierii unor măsuri profilactice pe perioade limitate (6-12 luni), cu recomandarea unor medicații imunomodulatoare.

12. Eczema dishidroică prezintă etiologie multifactorială (incomplet elucidată), la care contribuie în mod diferit, de la caz la caz, atât factori endogeni cât și exogeni.

13. În legătură cu etiopatogenia celor 19 cazuri studiate de noi subliniem:

- aproximativ o treime din cazuri au fost induse de focare infecțioase streptococice, cifre cu mult peste cele raportate în literatură;
- hipersensibilitatea cutanată constatată la majoritatea cazurilor se datorează terenului atopic pe care l-am putut identifica la mai mult de jumătate din cazuri.

14. Eczematidele reprezintă reacții cutanate frecvent determinate de un focar de infecție, cu aspect clinic asemănător, fără simptomatologie subiectivă și evoluție foarte variabilă. Clasificările propuse până acum pentru eczematide sunt incomplet justificate și dificil de realizat datorită mai ales asemănării clinice și schimbării aspectului de la o zi la alta.

15. Cazuistica studiată de noi se încadrează în clasificarea actuală astfel:

- eczematide pitiriaziforme 5 cazuri;
- eczematide psoriaziforme 3 cazuri;
- eczematide seboreice 4 cazuri;
- eczematide microbiene 5 cazuri.

16. În legătură cu boala psoriazică, datele noastre arată că din cele 28 de cazuri, cu vârsta sub 20 de ani, 16 au îmbrăcat forma de psoriazis gutat („în picături”). La 9 dintre acestea am demonstrat coexistența cu un focar de infecție amigdalian de etiologie streptococică; tratamentul adresat focarului de infecție a condus la ștergerea erupției psoriazice.

17. Atât datele noastre cât și cele din literatură menționează ca foarte benefică în ameliorarea bolii psoriazice amigdalectomia și/sau tratamentele de lungă durată cu antibiotice.

18. Considerăm că în cazul psoriazisului gutat se impune un tratament local și sistemic suficient de susținut care să se adreseze atât erupției cutanate cât și combaterii oricărui proces infecțios chiar dacă acesta nu se încadrează întru totul în definiția clasică a unui focar de infecție.

Bibliografie selectivă:

1. Cornean-Santa Corina, Cornean Corina Iulia – “Boala de focar amigdaliană”, *Conexiuni medicale* nr.1, martie 2009, pag. 51-53.
2. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:chap 198.
3. Morelli JG. *Cutaneous Bacterial Infections*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 657.
4. Geria AN, Schuartz RA. Impetigo Update: New Challenges in the Era of Methicillin Resistance. *Cutis*. 2010;85(2):65-70.
5. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6-7):424-7
6. Habif, Thomas "Erythma Nodosum" *Clinical Dermatology A color Guide to Diagnosis and Therapy*. , 5th ed. Ed. Thomas Habif, MD. New York: Mosby, 2010. 720-721
7. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. Sep 2008;87(5):281-93.
8. McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L. Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited. *Br J Dermatol*. May 2009;160(5):929-37.
9. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. Jan 1992;128(1):39-42.
10. Mallbris L, Wolk K, Sánchez F. HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol*. 2009;9:5.
11. Nahary L, Tamarkin A, Kayam N, Sela S, Fry L, Baker B, et al. An investigation of antistreptococcal antibody responses in guttate psoriasis. *Arch Dermatol Res*. Sep 2008;300(8):441-9.
12. Dogan B, Karabudak O, Harmanyeri Y. Antistreptococcal treatment of guttate psoriasis: a controlled study. *Int J Dermatol*. Sep 2008;47(9):950-2.

13. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. Aug 2012;51(8):889-902.
14. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R, Erythema multiforme. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Freedberg IM, Irwin M, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2008:343-54.