



CUPRINS:

Cuvântul Managerului
..... 1

Afecțiuni cutanate
sclerodermice imunologice
și non-imunologice
..... 1

Cuvântul Managerului



Spitalul Clinic Municipal de Urgență Moinești ia parte activ la toate acțiunile și manifestările legate de ceea ce înseamnă "prezent" și "viitor" în cadrul sistemului medical românesc. Fiind o instituție medicală ce dorește a se autodepăși, am demonstrat pe parcursul atâtor ani, că ceea ce facem noi se numește medicină de calitate, în ciuda faptului că unii colegi nu au crezut în țelurile noastre sau am întâmpinat deficiențe.

Suntem permanent conectați în a câștiga aprecierea pacienților care se adresează spitalului nostru pe diferite specialități medicale, dar în același timp vizăm extinderea colaborărilor cu specialiști - colegi medici din țară și străinătate; astăzi nu mai putem vorbi de individualitate în actul medical: e nevoie de interdisciplinaritate și polaritate, de comunicare și extindere a relațiilor profesionale pentru a avea siguranța că toate demersurile întreprinse au, de fapt, finalități remarcabile și nu în ultimul rând reprezintă beneficiu real pentru pacienții de astăzi.

Dacă acum 20 de ani, conceptul "Zilele Medicale ale Spitalului Municipal de Urgență Moinești" părea greu realizabil, astăzi, aflați la cea de-a nouăsprezecea ediție, cu același entuziasm, afirmăm că suntem pregătiți să prezentăm, pe parcursul a trei zile, aspecte relevante din experiențele noastre practice, din munca de zi cu zi.

Afecțiuni cutanate sclerodermice imunologice și non-imunologice

Leziunile cutanate asemănătoare sclerodermiei au fost găsite în multe stări patologice și au aspectul clinic de leziuni sclerotice sau scleroatrofice. Biopsiile de piele afectată au descris modificări histopatologice asemănătoare cu cele ale sclerodermiei localizate strict pe piele sau cele ale sclerodermiei sistemice. Aceste leziuni cutanate pot fi întâlnite în boli inflamatorii cu substrat autoimun (morfrea generalizată, boala cronică grefă versus gazdă, fasciita eozinofilică), boli de depozitare a

și pentru a doua oară în istoria spitalului nostru, în acest an suntem gazda evenimentului Reuniunea Chirurgicală din Moldova-ediția a XL-a, moment care va reuni specialiști chirurghi nu numai din Regiunea Moldovei ci și din toată țara.

În perioada 11-13 iulie 2024 Spitalul Clinic Municipal de Urgență Moinești, denumire pe care am obținut-o în luna aprilie, este din nou gazda activităților medicale cu caracter științific, atât din punct de vedere teoretic, cât și aplicativ. Suntem onorați să primim în rândurile noastre colegi medici din țară și străinătate, asistenți medicali și kinetoterapeuți, dieteticieni, studenți la medicină și medici rezidenți, personalități ale lumii medicale din marile centre universitare cu care să împărtășim noutățile, prioritățile, necesitățile și soluțiile problemelor din sfera medicală. Vrem să dovedim că tot ceea ce înseamnă evoluție și progres, autodepășire și standarde europene în medicină nu țin numai de resurse importante cantitativ, cât mai ales de implicare, responsabilitate, dăruire și perseverență și nu în ultimul rând de o luptă perpetuă împotriva mediocrității și a imperativului "merge și așa!". Conștiința concurențială face diferența! Eforturile noastre sunt și vor rămâne centrate pe o etică profesională ireproșabilă. Suntem o echipă, ca de fiecare dată. Suntem și rămânem deschiși fiecărui pacient și colaborator care ne solicită sprijinul și parteneriatul și de aceea ne dorim ca și în acest an manifestarea "Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal de Urgență Moinești" să depășească prin noutate, calitate și interes precedentele ediții.

Mândrii de tradiția și de prezentul nostru, încrezători în viitor, vă invităm să ne fiți alături, pentru că numai împreună putem evolua.

Prof. Univ. Dr. Adrian Cotîrleț

țesuturilor (scleredem, scleromixedem, fibroză sistemică nefrogenică, amiloidoză sistemică), boli metabolice (porfirie cutanată tardivă, fenilketonurie, hipotiroidism, scleredem diabetic), sindroame progeroidiene. Având în vedere etiologiile multiple ale leziunilor sclerodermice, este necesar un diagnostic diferențial corect pentru stabilirea tratamentului adecvat.

Scleroderma sistemică (ScS) este o formă de sclerodermie însoțită de visceralizări multiple.

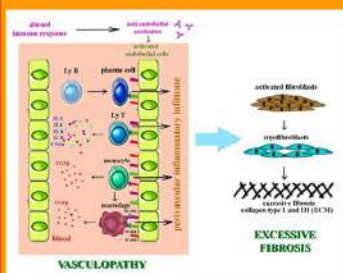


Fig. 1. Procesul patogenic al ScS – vasculopatie și fibroză



Fig. 2. Sclerodactilie

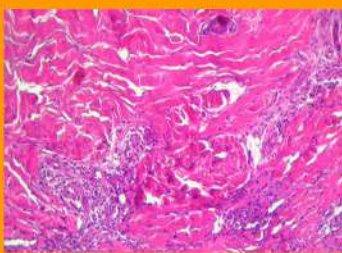


Fig. 3. Aspectul histologic al leziunii sclerodermice

Indurarea pielii este indusă de microvascularizarea periferică cu substrat autoimun urmată de fibroză excesivă a pielii. Depunerea de collagen este prezentă și în organele interne, în special în plămâni, inimă, tub digestiv și rinichi. Diagnosticul diferențial între ScS și alte boli cu leziuni cutanate asemănătoare sclerodermiei este dificil. Autorii au arătat că „semnul bărbiei încrețite” este caracteristic pentru ScS și îl diferențiază de alte leziuni sclerodermice. Procesul patogenic este inițiat de leziunea vasculară. Celula endotelială este activată prin supraexpunerea moleculelor de adeziune de pe suprafața sa: E selectina – molecula 1 de adeziune endotelială a leucocitelor (ELAM-1), molecula 1 de adeziune vasculară a celulelor (VCAM-1), molecula 1 de adeziune intercelulară (ICAM-1). Activarea endotelială declanșează o cascadă inflamatorie care acumulează citokine și chemokine proinflamatorii, precum și factori de creștere cu potențial fibrogenetic (IL1, IL4, IL6, IL8, TNF α , TGF- β). Factorul de creștere transformant β (TGF- β) induce hiperactivarea fibroblastelor care prezintă activitate profibrotică aberantă (Fig.1).

Elementul clinic definitoriu al ScS este indurația cutanată, cu excepția cazurilor de „sine scleroderma”. Scleroza sistemică fără sclerodermie (ssScS) este o formă foarte rară de ScS în care afectarea organelor interne nu este însoțită de manifestări cutanate sau este parțial absentă, iar profilul imunologic este anormal. Fibroza cutanată facială induce faciesul sclerodermic caracteristic bolii iar la nivelul mâinilor induce apariția sclerodactiliei (Fig. 2).

Examenul histologic al pielii după colorarea cu hematoxină-eozină arată prezența unui infiltrat inflamator perivascular cu limfocite și histiocite, leziuni vasculare și ulterior depunere excesivă a matricei extracelulare (Fig. 3). Biopsia renală efectuată în criza renală sclerodermică din contextul ssScS, a evidențiat edem și îngroșarea intimei arteriolelor interlobulare și arcuate.

În mod asemănător, zonele cu papulele lichenoidale din scleromixedem evoluează în pete cutanate întărite pe față, gât și brațe cu tendința de a se extinde până la degete. Examenul histopatologic evidențiază depozite excesive de collagen înconjurate de mucină. De regulă, scleromixedemul însoțește alte patologii precum: mielomul multiplu, bolile tiroidiene sau gamapatiile monoclonale.

Similar cu scleromixedemul, indurarea pielii în scleredemul adultorum Buschke este însoțită de depozite de mucină, dar topografia este ușor diferită. Pielea indurată este limitată la partea superioară a pieptului și a gâtului și nu are extensie la degete. Scleredemul Burschke este asociat cu diabet și infecții respiratorii. Leziunile toracice pot interfera cu patologii și condițiile preexistente, în ceea ce privește influențarea, schimbarea stării și agravarea.

Răspunsul la tratament este adesea absent, alteleori leziunea se rezolvă parțial spontan. Se poate diferenția de ScS prin aspectul clinic al leziunii cutanate și prin prezența aproape constantă a fenomenului Raynaud în ScS. Anomaliile imunologice și aspectul capilaroscopic caracteristic ScS orientează diagnosticul. Examenul histologic nu este foarte util pentru diagnostic.

Fasciita eozinofilă (sindromul Schulman) este greu de diferențiat de ScS deoarece histologia poate

duce la confuzie. Fibroza ScS se extinde de la derm la hipoderm și poate afecta uneori fascia mușchului și mușchiul până la os. Pe de altă parte, în fasciita eozinofilă fibroza fasciei musculare se poate extinde până la derm. Diagnosticul diferențial este și mai dificil atunci când eozinofilia este absentă, fapt destul de frecvent în fasciita eozinofilă sau tranzitorie când este prezentă. În fasciita eozinofilă edemul mâinilor este bilateral simetric, în timp ce în ScS edemul poate fi bilateral sau unilateral. Nivelurile sanguine crescute de peptide precologene de tip III (PIIIP) și aldolază par a fi caracteristice fasciitei eozinofilice.

Literatura de specialitate înregistrează cazuri de neoplazie asociată cu leziuni sclerodermiforme, cum ar fi mielomul însoțit de sindrom paraneoplazic reprezentat de leziuni cutanate cu aspect parțial lichenoid sau scleroză cutanată indusă de neoplasm de sân, col uterin, ovar, stomac, esofag, melanom și nazofaringian. Sclerodermia poate apărea pe fondul neoplaziei prin hormoni și citokinele eliberate de țesutul tumoral care induc efecte citotoxice și formarea de autoanticorpi. Uneori, tumora apare pe fondul ScS sau în contextul tratamentului imunosupresor. Examenul histologic al leziunilor sclerodermatoase este același cu cel al ScS.

Scleredemul diabeticului este considerat a fi un sindrom cutanat asociat cu diabetul de tip 1 sau tip 2 în contextul cheiroartropatiei diabetice. Se întâlnește rar și se manifestă prin întărirea și rigidizarea pielii și a țesutului subcutanat de pe ceafă, iar în regiunea superioară a toracelui posterior, fără manifestări din spectrul collagenozei. Apare mai frecvent la bărbați și este favorizată de un control slab al glicemiei și de obezitate. Pacienții se plâng de durere și senzație de strângere a pielii care limitează aria de mișcare. Biopsia pielii a evidențiat fibre de collagen îngroșate în derm, înconjurate de aglomerări de mucină care îngroașă dermul în ansamblu.

Acrodermatita cronică atrofică este o leziune scleroatrofică rară, prezentă în stadiul terțiar al bolii Lyme. Diagnosticul este dificil deoarece leziunea cutanată apare la câțiva ani după mușcătura de căpușă. Localizarea unilaterală și adesea la membrele inferioare după o erupție cutanată asemănătoare este un indiciu valoros pentru diagnostic. Îngroșarea difuză caracteristică acrodermatitei atrofice cronice a fost precedată de decolorarea pielii și nuanța roșu-albastru. Leziunea poate fi însoțită de parestezii, iar durerea poate fi absentă. Titrurile serice crescute ale anticorpilor anti-Borrelia de tip IgG sunt sugestive.

Dozele orale de Penicilină V administrate timp de 21 de zile au dus la dispariția treptată a leziunii. Agentul etiologic este reprezentat de două specii de gen de Borrelia burgdorferi, Borrelia afzelii și Borrelia garinii. Această formă de boală Lyme este mai frecventă în Europa și rareori poate fi identificată în Statele Unite ale Americii. S-a observat că acrodermatita cronică atrofică poate fi însoțită de limfocitoame. Leziunea activă precoce prezintă infiltrat inflamator perivascular în derm cu plasmocite, atrofie discretă a epidermei. Leziunea tardivă prezintă atrofie epidermică, infiltrat inflamator

interstițial cu plasmocite, rare histiocite și mastocite.

Manifestările scleroatrofice sunt prezente și în morfee, o formă localizată de sclerodermie. Leziunile inițiale ale pielii sunt eritematoase, ușor pruriginoase și progresează spre leziuni sclerotice înconjurate de un halou violet.

Biopsia leziunii precoce arată o acumulare perivasculară de celule inflamatorii în derm, predominant LyT CD4+ și celule plasmatică (Fig. 3). Acumularea de LyT este favorizată de supraexpresia ICAM-1 și VCAM-1. În morfee, nivelul IL-4 furnizat de LyT CD4+ este adesea crescut, iar titrurile mari de anticorpi antinucleari prezenți în morfeea generalizată indică substratul autoimun al bolii. Similar cu SCS, nivelurile ridicate de TGF- β indus de IL-4 activează fibroblastul care este responsabil de producția excesivă de collagen.

Vechile leziuni din morfee capătă un aspect sclerotic prin acumularea de collagen sub formă de mănunchiuri până la dermul reticular unde sunt încorporate vasele de sânge și glandele endocrine. Formele liniare, circumscrise și generalizate de morfee se pot extinde la straturile mai profunde producând contractură articulară. Când leziunile scleroatrofice sunt severe, imagistica prin rezonanță magnetică este utilă pentru evaluarea profunzimii lor și pentru identificarea tenosinovitei, miozitei sau îngroșării fasciei. Managementul morfeei depinde de subtipul bolii, de gradul de activitate și de profunzimea leziunilor scleroatrofice. Intervenția precoce în formele severe de morfee este esențială pentru a limita deformările, contracturile articulare și scleroatrofia cutanată.

Numeroși autori au raportat lipodistrofie după chimioterapie cu docetaxel și bleomicină. Bleomicina produce sclerodactilie cu scleredem, scleroză cutanată, fenomen Raynaud și hiperpigmentare, iar Docetaxel induce leziuni asemănătoare sclerodermiei, edem al țesutului subcutanat la nivelul membrilor, pete eritematoase cu intensitate variabilă de la roșu pal până la violet și chiar leziuni buloase. De asemenea, lipodistrofia subcutanată a fost raportată după injectarea intramusculară de gentamicină și la locul injectării insulinei.

Atrofodermia lui Pasini și Pierini este o leziune rară a pielii care are ca rezultat atrofia dermică. A fost descrisă pentru prima dată în 1923 de către Pasini, care a numit-o „atrofodermie idiopatică progresivă”. Câțiva ani mai târziu, în 1936, Pierini și Vivoli au observat o asociere cu morfeea în plăci. Diagnosticul diferențial dintre atrofodermie și sclerodermie este extrem de dificil sau chiar imposibil. Etiologia atrofodermiei este necunoscută, deși mai mult de jumătate dintre pacienții incluși în studiul lui Buechner și Ruffi au prezentat titruri mari de anticorpi IgG anti-Borrelia burgdoferi fără prezență de anticorpi IgM. Clinic, se prezintă sub forma unor multiple pete hiperpigmentate, rareori hipopigmentate, fără indurare a pielii și fără inflamație evidentă. Uneori, atrofia poate fi prezentă ca o singură leziune. Leziunile au dimensiuni diferite, cu relief ușor

deprimat și marginea ascuțită. Sunt prezente pe torace, mai întâi pe spate și apoi pe față, după care se extind pe brațe și pe abdomen. Uneori leziunile sunt pruriginoase, dureroase și pot fi însoțite de paretezii.

Alopecia fibrozantă frontală este o altă leziune cutanată scleroatrofică care afectează pielea frunții în apropierea liniei fronto-temporoparietale a părului. Inițial a fost numită alopecie fibrozantă frontală postmenopauză, deoarece a fost observată la femeile aflate în postmenopauză. A fost descrisă pentru prima dată în 1994 de Kosard care a încadrat-o ca pe o formă specială de lichen planopilaris. Modificări cutanate de sclerodermie au fost identificate în 1981, după consumul de ulei denaturant de rapiță în populația spaniolă din Madrid. 20.000 de pacienți au avut leziuni multi-organe numite „boala uleiului spaniol de rapiță” sau „sindromul uleiului toxic”. Uleiul de rapiță pentru uz industrial a fost rafinat pentru a elimina anilina conținută în procent de 2%. Ulterior a fost amestecat cu ulei comestibil și comercializat ca produs alimentar. Peste 300 de consumatori au murit și 13% dintre supraviețuitori au avut sclerodermie. Probele de țesut pulmonar încorporate în parafină au prezentat hipereozinofilie cu degranulare. Tratamentul în sindromul uleiurilor toxice depinde de implicarea multiorganică.

Balanita xerotică obliterantă numită și lichen scleros penian, este o boală inflamatorie cronică cu substrat autoimun care evoluează spre scleroza cutanată a organelor genitale externe. Este o afecțiune sclerodermică și este sinonimă cu lichenul scleroatrofic la bărbați. Leziunea cutanată implică prepuțul, penisul și meatul urinar extern. În 1928, Stuhmer a observat că BXO este similar cu lichenul scleros care afectează vulva la femei. Examenul histopatologic al BXO și lichenul scleros vulvar este identic, sugerând că acestea sunt aceeași patologie.

Etiologia BXO este necunoscută, dar are determinism autoimun și se asociază și cu alte boli autoimune: vitiligo, alopecia areată, anemie pernicioasă, tiroidită autoimună. Deși etiologia bolii nu este cunoscută, literatura de specialitate consemnează rolul predispozant al terenului genetic asupra căruia pot acționa unele infecții sau traumatisme locale. Nu există dovezi clare, dar se presupune că unele infecții cu bacterii, viruși și spirochete pot fi factori determinanți, mai ales când există un fond genetic predispozant. BXO poate evolua spre neoplasm scuamos. Irritația locală și inflamația cronică favorizează progresia dermatozelor.

Examenul clinic al BXO în stadiile incipiente arată inflamația și eritemul frenului prepuțial, fisuri și vezicule din care se scurge lichid seros. Tardiv, cicatrizarea leziunii lasă o zonă circulară albicioasă a prepuțului, iar glandul prezintă o epitelizare îngroșată la suprafață și poate fi însoțită de meatită. Examenul histopatologic confirmă diagnosticul și evidențiază infiltrat inflamator

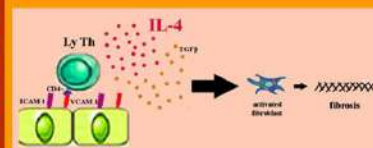


Fig. 3. Patogeneza morfeei

INFOMED

**Publicație a Spitalului
Municipal de Urgență
Moinești**

Director de Publicație

- Prof. Univ. Dr. Adrian Cotîrlet

Au participat la acest număr:

- Dr. Carmen Bobeica
- Psih. Mititelu Ecaterina
- IT. Chirobocea Nicu

**Această publicație
este creditată
EMC de către
Colegiul Medicilor**

abundent cu LyT citotoxice și autoanticorpi în matricea extracelulară a leziunii cutanate, hiperkeratoza stratului bazal al epidermei urmată de atrofie, distrugerea fibrelor elastice și modificarea poziției fibrelor de collagen. Unii autori folosesc termenul de lichen scleros atât pentru leziunea sclerotică a femeilor, cât și a bărbaților. Studiile au raportat o prevalență variabilă a bolii, între 0,1% și 3%. În timp ce unele studii arată că raportul femeii-bărbați al acestei leziuni variază de la 1:1 la 10:1, alți autori estimează o prevalență aproape identică între sexe.

Leziunea mucocutanată pruriginoasă a lichenului scleros este adesea genitală și are aspect de atrofie și hipopigmentare. Debutul este între 8-13 ani și 50-60 ani. Localizarea genitală a fost înregistrată în 85-98% din cazuri. Foarte rar au fost raportate cazuri de lichen scleros cu localizare la nivelul mucoasei bucale. În evoluție, este afectată morfo-funcționalitatea pielii și a mucoaselor. Leziunile sclerotice lasă cicatrici vaginale la femei, iar la bărbați pot provoca fimoză. Retragerea dificilă a prepuțului din fimoză duce la tulburări urinare și tulburări sexuale de lungă durată. Neglijarea acestora poate fi complicată de disurie, stricturi ale metatului uretral, retenție urinară și chiar insuficiență renală. Riscul de complicație cu un neoplasm necesită monitorizarea leziunilor. Se estimează că 3-6% dintre femei și 2-8% dintre bărbați progresează spre carcinom cu celule scuamoase. Diagnosticul ține cont de aspectul clinic și de confirmarea histopatologică a leziunii. Infecția cu papiloma virus uman (HPV) este implicată în 50% din carcinomele scuamoase localizate la penis.

Mai mulți autori au observat îngroșarea și întărirea pielii de la extremitățile membrelor superioare și inferioare însoțite de fibroză excesivă la pacienții cu insuficiență renală acută și cronică. A fost numită fibroză sistemică nefrogenă și se caracterizează prin progresie rapidă către contracturi articulare care imobilizează pacientul în scaunul cu roțile.

Au fost raportate cazuri în care fibroza cutanată s-a extins în stratul subcutanat și în mușchii striati, plămâni, miocard și pericard. Etiologia rămâne necunoscută, deși unii autori au implicat hemodializa și aminele aromatice care intră în sânge ca factor declanșator. Cu toate acestea, fibroza sistemică nefrogenă a fost identificată și la pacienții cu insuficiență renală cronică care nu erau sub dializă. Se crede că un număr de determinanți necunoscuți activează un fibrocit aberant responsabil pentru supraexpresia TGF- β și depunerea excesivă de collagen de tip I și III. Alți autori consideră că gadoliniul utilizat ca agent de contrast poate fi implicat în producerea fibrozei, motiv pentru care se recomandă limitarea utilizării acestuia.

Zone cutanate care imită sclerodermia se găsesc și pe pieptul pacienților cu progerie infantilă cunoscută și sub denumirea de sindrom Hutchinson - Gilford. Această boală foarte rară se caracterizează prin îmbătrânirea prematură și creșterea întârziată a individului, aspectul senescent al întregii pielii și pierderea țesutului subcutanat.

Este o afecțiune genetică cauzată de mutația genei lamin A care provoacă îmbătrânirea prematură și moartea în jurul vârstei de 13,4 ani din

cauza atacului de cord și a insuficienței cardiace congestive. Un alt sindrom progeroid este sindromul Werner, numit „Progeria adulților” de Thannhauser în 1945 pentru că începe la vârsta adultă. Sindromul Werner este o boală genetică rară, autozomal recesivă, care are ca rezultat îmbătrânirea prematură din cauza leziunilor țesutului conjunctiv. Îmbătrânirea este accelerată de la vârsta de 30 de ani, pielea se atrofiază, apare pielea sclerozată, se pierde țesutul adipos subcutanat, părul devine alb și cade. Nu există un tratament cunoscut pentru sindromul Werner, dar sunt studiate mai multe opțiuni terapeutice, inhibitori mTOR, inhibitori selectivi ai proteinkinazei activate de mitogen p38 (MAPK), celule pluripotente induse umane (hiPSC) derivate din fibroblaste de la pacienții cu sindrom Werner, terapia cu celule stem embrionare umane (hESC).

Literatura medicală raportează cazuri de sclerodermie concomitentă cu fenilcetonuria, o boală metabolică autozomal recesivă cauzată de deficitul congenital de fenilalaninhidroxilază.

Cazuri de scleredem cu indurare proximală a pielii au fost raportate și în contextul infecției cu streptococ β -hemolitic, în care indurarea distală a mâinilor și picioarelor este absent.

Aichelburg și colegii au prezentat un caz de scleredem adutorum Buschke instalat la 7 săptămâni după o infecție streptococică a tractului respirator superior. Indurația pielii a fost localizată pe partea superioară a pieptului cu extensie simetrică, bilaterală la gât, față, umeri și brațe. Simptomele au dispărut după terapia cu antibiotice și tratamentul intravenos cu imunoglobuline.

Radiațiile, vibrațiile, traumatismele pot provoca sindroame asemănătoare sclerodermiei. Scleroatrofia cutanată a mâinilor și a antepiciorului însoțită de sclerodactilie a fost observată în sindromul scleroatrofic Huriez. Acest sindrom, numit și keratoderma palmo-plantară, este o dermatoză congenitală rară cu transmitere autozomală dominantă. Studiile au arătat că leziunile cutanate scleroatrofice sunt expuse riscului de a dezvolta carcinom cu celule scuamoase sau chiar carcinom cu celule bazale care apare cu predilecție pe zona caticricilor.

Examenul histologic al leziunii cutanate arată absența aproape completă a celulelor Langerhans în epidermă, aspect care sugerează un risc neoplazic. În plus, se observă papilomatoză discretă, acantoză cu aspecte neregulate, parakeratoză, hiperkeratoză, hipergranuloză. Tratamentul include retinoizi orali și topici, keratolitice și emolienți cu 20% uree aplicate local.

Această lucrare reunește tipurile de leziuni sclerodermice cunoscute în literatura și practica medicală și înregistrează caracteristicile clinice și paraclinice care le deosebesc de sclerodermia localizată și sistemică. Diagnosticul corect este esențial pentru un management adecvat, dat fiind că unele leziuni sclerotice pot prezenta o oarecare îmbunătățire prin controlul bolii de bază. Cu toate acestea, multiplele necunoscute ale etiopatogenezei și lipsa unui tratament cu adevărat eficient necesită studii prospective suplimentare pentru o mai bună înțelegere a leziunilor sclerodermice.

**Conf. Habil. Dr. Bobeică Carmen
Medic Primar Reumatologie**