

SINDROMUL BUREAU-BARRIÈRE: STUDIU PE 11 CAZURI BUREAU-BARRIÈRE SYNDROME: A STUDY OF 11 CASES

V. PĂTRA^aCU

Rezumat

Sindromul Bureau-Barrière (acropatia ulceromutilantă sporadică) este o polinevrită de origine etanolică, însoțită de leziuni cutanate și osteoarticulare.

Prezentăm observațiile epidemiologice, clinico-evolutive și terapeutice în urma unui studiu retrospectiv pe 11 cazuri de sindrom Bureau-Barrière.

Bolnavi și metodă: Lotul de bolnavi a cuprins 10 M, 1 F, cu vârsta medie de 59,5 ani și un istoric al bolii de aproximativ 2,6 ani. Diagnosticul a fost stabilit pe baza examenului dermatologic, neurologic și a investigațiilor imagistice.

Tratamentul a constat în vitamine din grupul B, vitamina E, hemoreologice, hepatotrope, antibioterapie generală (la cazurile cu suprainfecție), corectarea dezechilibrului nutrițional și îngrijiri locale cu soluții antiseptice, plus topice epitelizante.

Rezultate: Toți bolnavii consumau cronic alcool, iar 9 erau fumători. ^aapte bolnavi afirmă expunerea îndelungată la frig și umiditate, în context profesional. Au prezentat următoarele comorbidități: hepatită cronică toxic etanolică (6 bolnavi); hepatită cronică mixtă (1 bolnav); sindrom anemic (5 bolnavi); afecțiuni gastrointestinale (3 bolnavi); dislipidemie (3 bolnavi); rozacee, eritem pelagroid și lipomatoza Launois-Bensaude (câte un bolnav).

La nouă bolnavi am observat ameliorarea leziunilor, mai evidentă la cazurile cu istoric recent de sindrom Bureau-Barrière, fără leziuni osoase severe. La doi pacienți, datorită leziunilor osoase grave și suprainfecției, s-a ajuns la amputații (un caz cu amputație de haluce și alt caz cu amputație de degete la un picior).

Concluzii: Tratamentul complex precoce și renunțarea la consumul de alcool pot opri evoluția sindromului

Summary

Bureau-Barrière syndrome (sporadic ulceromutilating acropathy) is a peripheral neuropathy of ethanolic origin, accompanied by cutaneous and osteoarticular lesions.

Epidemiological, clinical, evolutive and therapeutical observations are shown from a retrospective study on 11 cases of Bureau-Barrière syndrome.

Patients and method: The group of patients consisted of 10M and 1F with the average age of 59,5 and a history of disease of about 2,6 years. The diagnosis was established on dermatological, neurological and imagistic examinations.

Treatment consisted of group B vitamins, Vitamin E, hemorheologics, hepatotropics, general antibiotics (in superinfection cases), correcting nutritional imbalances and local treatment with antiseptic solutions and topical re-epithelization.

Results: All the patients were chronically consuming alcohol 9 of which were smokers. Seven patients claimed they have been subjected to prolonged exposure to cold and humidity due to their professions. They showed the following comorbidities: toxic ethanolic chronic hepatitis (6 patients) mixt chronic hepatitis (1 patient), anemic syndrome (5 patients) gastrointestinal disorders (3 patients), dyslipidemia (3 patients), rosacea (1 patient), pelagroid erythema (1 patient) and Launois- Bensaude lipomatosis (1 patient).

Nine patients showed an improvement on the state of their lesions, most obvious in cases with a recent history of Bureau-Barrière syndrome without severe bone lesions. Two patients due to severe bone injuries and superinfection required amputation (hallux amputation in one case and toe amputation in the other).

Conclusions: Complex and early treatment and quitting alcohol consumption can stop the evolution of

* Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, Clinica de Dermatologie.
University of Medicine and Pharmacy Craiova Craiova, Dermatology Clinic

Bureau-Barrierè i preveni complicațiile osoase, care necesită uneori amputații mutilante.

Sindromul Bureau-Barrierè este considerat o afeciune rară, însă procentul mare al consumatorilor cronici de alcool impune realizarea unor studii pentru cunoaterea incidenței reale.

Cuvinte cheie: sindromul Bureau-Barrierè, alcool, comorbiditi, lipomatoza Launois-Bensaude.

Intrat n redacie: 3.07.2012

Acceptat: 20.08.2012

Bureau-Barrierè syndrome and can help prevent bone disorders that sometimes require amputation.

Bureau-Barrierè syndrome is considered a rare disease but a large percentage of chronic alcohol consumers enforces the conduct of studies to know its true incidence.

Key words: Bureau-Barrierè syndrome, alcohol, comorbidities, Launois-Bensaude lipomatosis.

Received: 3.07.2012

Accepted: 20.08.2012

Sindromul Bureau-Barrierè, denumit i acropatia ulcero-mutilanta dobndita, nsu-meaza leziuni cutanate (ulceraii mutilante ale piciorului), osoase (osteoliza) i neurologice (disociaie termo-algezica de tip siringomielic).

Acest sindrom a fost descris pentru prima data n Frana, n 1957, de autorii al căror nume îl poartă. Suferina se instalează insidios i interesează cu precădere alcoolicii cronici [1].

Prezentăm observaiile epidemiologice, clinico-evolutive i terapeutice pe un lot de 11 bolnavi cu sindrom Bureau-Barrierè.

Bolnavi i metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe o perioadă de doi ani, cuprinznd bolnavii cu sindrom Bureau-Barrierè, spitalizi în Clinica Dermatologie Craiova. Este vorba de 11 cazuri (10 M, 1 F), cu vrsta medie de 59,5 ani i un istoric al bolii de aproximativ 2,6 ani, doar 3 bolnavi fiind la prima internare.

Diagnosticul a fost stabilit pe baza examenului dermatologic, neurologic i a investigațiilor imagistice pentru evidenierea interesării osoase. La fiecare caz am reinut factorii de risc (consumul cronic de alcool, fumatul, expunerea prelungită la frig i umiditate) i am efectuat explorări paraclinice pentru diagnosticarea comorbiditilor.

Rezultate

Toi cei 11 bolnavi consumau cronic alcool, iar 9 erau fumători. apte bolnavi afirmau expunerea îndelungată la frig i umiditate, în context profesional (muncitori la reele electrice, activitate în zootehnie, mecanici de utilaje grele).

Ulcerele plantare au fost bilaterale la 4 cazuri i unilaterale la celelalte 7 cazuri, media fiind de

Bureau-Barrierè syndrome, also called acquired ulcer-mutilant acropathy, sums up cutaneous lesions (mutilant ulceration of the foot), bone lesions (osteolysis) and neurological lesions (thermoalgesic dissociation of syringomyelic type).

This syndrome was first described in France in 1957 by the authors whose name it bears. Suffering starts insidiously and primarily affects chronic alcoholics [1].

Epidemiological, clinical, evolutive and therapeutical observations are shown from a study on 11 cases of Bureau-Barrierè syndrome.

Patients and method

We have conducted a retrospective study over a period of two years, containing patients with Bureau-Barrierè syndrome, hospitalized in Dermatology Clinic Craiova. The group of patients consisted of 10M and 1F with the average age of 59,5 and a history of disease of about 2,6 years only 3 patients being at their first hospitalization.

The diagnosis was established on dermatological, neurological and imagistic examinations highlighting bone condition. In each case we took into account the risk factors (chronic alcohol consumption, smoking, prolonged exposure to cold and humidity) and we performed paraclinical examination for the diagnosis of comorbidities.

Results

All the patients were chronically consuming alcohol 9 of which were smokers. Seven patients claimed they have been subjected to prolonged exposure to cold and humidity due to their professions (workers in electrical networking,

aproximativ două ulcere / bolnav. Au prezentat câte trei ulcere, 2 bolnavi, câte două ulcere, 3 bolnavi și câte un ulcer, 5 bolnavi. Un singur pacient a avut 4 ulcere plantare.

Polineuropatia senzitivă periferică a fost prezentă la toți bolnavii din lotul studiat.

Radiografia picioarelor a evidențiat: osteoporoză și osteoliză (11 cazuri); osteonecroză și osteofitoze (4 cazuri); modificări artrozice (3 cazuri); fractură veche consolidată (un caz).

Patru cazuri prezentau limitarea mobilității articulațiilor metatarso-falangiene prin deformări articulare.

Comorbiditățile la bolnavii noștri au fost:

- hepatită cronică toxic etanolică - 6 bolnavi;
- hepatită cronică mixtă (etanolică și infecție cu VHB) - 1 bolnav;
- sindrom anemic - 5 bolnavi;
- afecțiuni gastrointestinale - 3 bolnavi;
- dislipidemie - 3 bolnavi;
- rozacee, eritem pelagroid și lipomatoza Launois- Bensaude - câte un bolnav.

Tratamentul a constat în administrarea de vitamine din grupul B, vitamina E, hemoreologice (pentoxifilin), hepatotrope (Iagos, Liv52), antibioterapie generală (la cazurile cu supra-infecție), corectarea dezechilibrelor nutriționale și îngrijiri locale cu soluții antiseptice, plus topice epitelizante. La externare am recomandat oprirea consumului de alcool și a fumatului, igienă riguroasă la nivelul picioarelor, folosirea de încălțăminte adecvată, evitarea ortostatismului prelungit și a expunerii picioarelor la frig și umezeală.

La nouă bolnavi am obținut ameliorarea leziunilor. Ameliorarea a fost mai evidentă la cazurile cu istoric recent de sindrom Bureau-Barrière, fără leziuni osoase severe.

Discuții

Sindromul Bureau-Barrière aparține acropatiilor ulcero – mutilante, izolate de Thévenard în 1942, care se referă la afecțiunile ce au în comun următoarele manifestări:

- *tulburări trofice cutanate*, exprimate prin ulcerarea cronică și recidivante, cu localizare preferențial plantară ("mal perforant plantar");
- *leziuni osoase de tip osteolitic* cu formarea de geode și distrugeri osoase urmate de

activity in zootechnics, heavy machinery mechanics).

Plantar ulcers were bilateral in 4 cases and unilateral in the other 7, the average being around 2 ulcers / patient. Two patients had 3 ulcers, 3 patients had 2 ulcers, and 5 patients had 1 ulcer. Only one patient had 4 plantar ulcers.

Peripheral sensory polyneuropathy was present at all patients from the studied group.

Foot X-ray showed: osteoporosis and osteolysis (11 cases); osteonecrosis and osteophytosis (4 cases); arthritic disorders (3 cases); old consolidated fracture (one case).

Four cases showed limited limited metatarso-phalangeal joint mobility through articular deformation.

Comorbidities at our patients were:

- toxic ethanolic chronic hepatitis (6 patients);
- mixt chronic hepatitis (ethanolic and infection with HBV) - 1 patient;
- anemic syndrome - 5 patients;
- gastrointestinal disorders - 3 patients;
- dyslipidemia - 3 patients;
- rosacea, pelagroid erythema and Launois-Bensaude lipomatosis - each patient.

Treatment consisted of group B vitamins, Vitamin E, hemorheologics (pentoxifylline), hepatotropics (Silymarin, Liv52), general antibiotics (in superinfection cases), correcting nutritional imbalances and local treatment with antiseptic solutions, and topical re-epithelization. When we discharged the patients, we recommended quitting alcohol consumption and smoking, rigorous hygiene at the foot region, use of proper shoes, avoiding prolonged orthostatism and exposure of feet to cold and humidity.

Nine patients showed an improvement on the state of their lesions. The improvement was most obvious to the cases with recent history of Bureau-Barrière syndrome without severe bone lesions.

Discussion

The Bureau-Barrière syndrome belongs to the ulcero-mutilating acropathies isolated by Thévenard in 1942, which refer to diseases that have in common the following manifestations:

amputații spontane de degete și deformarea piciorului ("picior cubic");

- *leziuni neurologice complexe*, nelipsind tulburările de sensibilitate de tip siringomielic (dispariția sensibilității termice și dureroase, cu păstrarea sensibilității tactile).

Acest grup cuprinde: sindromul Bureau-Barrière; sindromul Thévenard; sindromul Hajdu-Cheney; sindroame mielodisplazice însoțite de tulburări trofice cutanate; piciorul neuropat diabetic [2].

Sindromul Bureau-Barrière apare îndeosebi la bărbații de 48-50 de ani, mari consumatori de alcool, care trăiesc în condiții de mizerie, frig și umiditate. Nu are caracter familial [3].

Cel mai frecvent, primele leziuni dermatologice din sindromul Bureau-Barrière apar după 7 – 10 ani de la instalarea stării de dependență alcoolică. Incidența acestui sindrom este în creștere și se află în strânsă corelație cu incidența alcoolismului cronic.

Etiopatogenie

S-au emis următoarele teorii patogenice ale sindromului Bureau- Barrière:

- Teoria mecanică (Wolkmann) - acordă o importanță fundamentală microtraumatismelor la care sunt supuse articulațiile cele mai expuse (punctele de sprijin fiziologice ale piciorului). Factori favorizanți sunt analgezia și hipotonia musculară periarticulară;
- Teoria simpatică (Leriche) - pune accent pe disfuncțiile de reglare a vasomotricității, cu deschiderea ȳnturilor arteriovenoase, hiperemie și hiperhidroza;
- Teoria integrativă, care afirmă că factorul mecanic este cauza determinantă a afecțiunii, iar factorul simpatic are rol favorizant.

Factorul etiologic principal al sindromului Bureau- Barrière este alcoolul, consumat cronic în cantități mari.

În ultima perioadă, există următoarele tendințe privind consumul de alcool:

- expansiunea consumului de alcool în Africa, Oceania, Extremul Orient;
- coborârea vârstei băutorilor;

- *trophic skin disorders* expressed by chronic and recurrent ulcerations, preferentially localized plantar (plantar perforating mal);
- *osteolytic type bone lesions* with the formation of geodes and bone destruction followed by spontaneous amputation of fingers and foot deformity (cubic foot);
- *complex neurological damage*, accompanied by sensitivity disorders of syringomyelic type (loss of thermal and pain sensitivity, while maintaining tactile sensitivity).

This group contains: Bureau-Barrière syndrome, Thévenard syndrome, Hajdu-Cheney syndrome, myelodysplastic disorders accompanied by trophic skin disorders, diabetic neuropathic foot [2].

The Bureau-Barrière syndrome occurs mainly in men of 48-50 years, heavy alcohol drinkers, living in misery, cold and humidity. It has not a familial character [3].

Usually, the first skin lesions in the Bureau-Barrière syndrome occur after 7 up to 10 years after becoming an alcoholic. The incidence of this syndrome is increasing and is closely related with the incidence of chronic alcoholism.

Etiopathogenesis

They issued the following theories pathogenic Bureau-Barrière syndrome:

- Mechanical theory (Wolkmann) - gives a fundamental importance to the microtraumas faced by the most vulnerable joints (physiological support points of the foot). Predisposing factors are analgesia and periarticular muscle weakness;
- Sympathetic theory (Leriche) - focuses on the adjustment of vasomotility dysfunctions, with the opening of the arteriovenous shunts, hyperaemia and hyperhidrosis;
- Integrative theory- states that the mechanical factor is the root cause of the condition and the sympathetic factor has a leading role.

The main etiological factor of the Bureau-Barrière syndrome is the alcohol, consumed chronically in large amounts.

Lately, there have been the following trends in the alcohol consumption:

- ponderea din ce în ce mai mare a băuturilor distilate în detrimentul celor obținute prin fermentație naturală;
- se înregistrează tot mai multe cazuri de alcoolism la femei.
- vorbim despre consumul ridicat de alcool în următoarele situații:
- pentru bărbați: depășirea a 3-7 unități de alcool consumate zilnic sau peste 7 unități consumate cel puțin de 3 ori pe săptămână;
- pentru femei: depășirea a 2-5 unități alcool consumate zilnic sau peste 5 unități de cel puțin 3 ori pe săptămână.

Consumul moderat de alcool este definit prin folosirea zilnică a 1-2 unități. O unitate alcool reprezintă 13,5 g alcool, echivalentul unei sticle de bere de 0,5 l, un pahar de vin de 125 ml sau 40 g băuturi spirtoase (40 grade tărie).

Toți cei 11 bolnavi din lotul nostru consumau cronic alcool în cantitate mare. În plus, la etilicii cronici întâlnim de cele mai multe ori un aport insuficient și dezechilibrat de principii nutritive, la care se adaugă carențe mineralo-vitaminice și proteice cauzate de enteropatia alcoolică.

Alcoolul, hipoproteinemia și carențele vitaminice determină leziuni la nivelul rădăcinilor posterioare ale nervilor senzitivi și cordoanelor posterioare din măduva spinării. Datorită lor, apar tulburări trofice ale țesuturilor (cu mică rezistență la traumatisme și capacitate de regenerare scăzută) și perturbări ale circulației periferice [4].

Studiile de microscopie optică evidențiază: reducerea numărului de fibre mielinizate; modificări degenerative cronice și evolutive ale fibrelor nervoase; proliferări de țesut conjunctiv (predominant endoneural); leziuni schwanniene minore; microvascularizație (vasa vasorum) normală.

Studiile de microscopie electronică evidențiază: neuroni retractați, clarificarea axoplasmului datorată dispariției microtubulilor, decolări axonale prin apariția unui edem între axon și teaca schwanniană.

Cercetările reografice, oximetrice, capilaroscopice și angiografice au evidențiat în cadrul sindromului Bureau-Barrière reducerea tonusului vascular în zona afectată, cu deschiderea orănturilor arteriolo-venoase și accelerarea circulației terminale. Astfel, se poate vorbi de o

- Alcohol consumption growth in Africa, Oceania, Far East;
- Younger and younger drinkers;
- The increasing number of distilled drinks over those obtained by natural fermentation;
- There are registered more cases of alcoholism in women.

We are talking about high alcohol consumption in the following situations:

- For men: exceeding 3-7 units of alcohol consumed daily or more than 7 units consumed at least 3 times a week.
- For women: exceeding 2-5 units of alcohol consumed over 5 units daily or at least 3 times a week.

Moderate drinking is defined as daily use of 1-2 units. One unit of alcohol represents 13.5 g alcohol, the equivalent of a 0.5 liter bottle of beer, a glass of 125 ml of wine or 40 g of alcoholic beverages (40 degrees).

All 11 patients from our study consumed alcohol chronically, in large amounts. In addition, at the chronic etylics we often discover insufficient and unbalanced intake of nutrients, plus minerals and vitamin deficiencies and protein enteropathy caused by alcohol.

Alcohol, vitamin deficiency and hypoproteinaemia cause damage to the sensitive nerve posterior roots and posterior cords of the spinal cord. Because of them, trophic tissue disturbances occur (with little resistance to injury and low regeneration capacity) and disturbances of peripheral circulation [4].

Microscopy studies highlight: the reduction of the number of myelinated fibers; chronic and progressive degenerative changes of nerve fibers; proliferation of connective tissue (predominant endoneural); schwannian minor injuries; normal microvascularisation (vasa vasorum).

Electronic microscopy studies highlight: retracted neurons, axoplasm clarification due to disappearance of microtubules, axonal takeoffs caused by the appearance of edema between axon and schwannian sheath.

Reographic, oximetry, capilaroscopic and angiographic researches revealed in the Bureau-Barrière syndrome the reduction of the vascular tone in the affected area with the opening of arteriolo-venous shunts and the acceleration of

situație aparent paradoxală, hipervascularizație prin deschiderea acestor șunturi, dar cu ischemie periferică tisulară. Rezultă de aici scăderea troficității țesuturilor, care sub acțiunea traumatismelor minore și infecțiilor dezvoltă ulcere trofice.

Modificările circulației sanguine au rol preponderent și în producerea leziunilor osoase, care sunt constante și precoce în sindromul Bureau-Barrière.

La toate acestea, adăugăm că alcoolul, în cantitate mare, este aterogen prin inducerea dislipidemie, prezentă la 3 dintre bolnavii noștri. Cum peste 90% dintre alcoolici sunt și fumători, nu trebuie neglijat nici rolul aterogen al fumatului. În plus, nicotina determină eliberarea masivă de catecolamine, care conduc la scăderea cantității de oxigen la nivelul țesuturilor. Concentrația ridicată de carboxihemoglobină și creșterea activității plachetare sunt de asemenea cauze ale hipoxiei tisulare. Adesea, bolnavii cu sindrom Bureau-Barrière au și anemie, întâlnită de noi la 5 bolnavi.

Aspecte clinice

De cele mai multe ori, bolnavul se prezintă la medic târziu, cu ulcer plantar cronic nedureros și hiperkeratoză accentuată periulceroasă (fig.1). Inițial zonele plantare de presiune maximă devin hiperkeratozice. Pe una dintre acestea, la un moment dat, apare o flictenă sau o mică ulcerapie nedureroasă, care neglijată evoluează spre ulcer crateriform.

Examenul clinic evidențiază, de asemenea, la acești bolnavi aspectul violaceu al tegumentului, hiperhidroză ("picior succulent"), lăpșirea și infiltrarea halucelor (mega haluce), deformarea și devierea degetelor (fig. 2), clavusuri, distrofii unghiale, eventual o micoză interdigitală.

Deformarea și devierea degetelor, subluxațiile metatarso-falangiene și scurtarea piciorului conduc la tulburări de statică, la rândul lor agravând simptomatologia sindromului Bureau-Barrière. Examinarea atentă a picioarelor poate evidenția la anumiți bolnavi o falsă grifă proximală, secundară procesului sever de osteoliză metatarso-falangiană. În grifa proximală reală este vorba de hiperextensia articulației metatarso-falangiene și flexia articulației interfalangiene proximale [5].

the terminal venous circulation. Therefore, we can speak of a seemingly paradoxical situation, hypervascularization by opening these shunts, with peripheral tissue ischemia. This leads to the decrease of tissue trophicity, that under the action of minor injuries and infections develop trophic ulcers.

Blood flow changes have an important role in producing bone lesions, which are constant and appear early in the Bureau-Barrière syndrome.

To all this, we add that alcohol in large quantities is atherogenic because it induces dyslipidemia, present in 3 of our patients. Because over 90% of alcoholics are also smokers we should not neglect the atherogenic role of the smoking. In addition, nicotine causes the massive release of catecholamines, leading to a decreased amount of oxygen into the tissue level. High concentration of carboxyhemoglobin and increased platelets activity are also causes of the tissue hypoxia. Often, patients with Bureau-Barrière syndrome also have anemia, encountered by us in 5 patients.

Clinical aspects

Most of the times, the patients go late to the doctor already with chronic painless plantar ulcer and pronounced periulcerous hyperkeratosis (fig. 1). Originally peak pressure plantar areas become hyperkeratotic ones. On one of them, at some point, blistering occurs or a small painless ulcer that progresses to crateriform ulcer, if neglected.

Clinical examination also reveals in these patients the purple appearance of the skin, hyperhidrosis (juicy leg), the widening and infiltration of the toes (dactylomegalic big toe), the deformation and deflection of the fingers (fig.2), clavuses, nail dystrophy, possibly an interdigital mycosis.

The deformation and the deviation of the fingers, the metatarso phalangeal subluxations together with the foot shortening lead to static position troubles and in turn they aggravate the Bureau-Barrière syndrome symptoms. The careful examination of the feet can show in some patients a false proximal claw, which is secondary to the severe process of metatarso phalangeal osteolysis. In the real proximal claw we have the hyperextension of the



Fig. 1 Sindrom Bureau-Barrière, ulcere crateriforme
Fig. 1. Bureau-Barrière syndrome, craterous ulcers

Aşa cum am subliniat la etiopatogenia sindromului Bureau-Barrière, aceşti bolnavi de cele mai multe ori consumă cronic alcool. De aceea un examen dermatologic minuţios poate evidenţia multiplele semne cutaneo-mucoase întâlnite în alcoolism: faţes rozat, eritem palmar, hipersudăţie, telangiectazii, echimoze, conjunctive subicterice, arcul senil cornean, deformarea firului de păr („fir de păr în tirbuşon”) etc.

De asemenea, alcoolul poate induce următoarele afecţiuni: eritemul pelagroid, porfiriea cutanată tardivă, lipomatoza Launois – Bensaude, contractura Dupuytren. Alte dermatoze sunt agravate de alcool: psoriazis, dermatita seboreică, rozacea, eczema numulară, carcinoamele spinocelulare orale, infecţiile cutanate.

Un bolnav din lotul nostru în momentul spitalizării a prezentat şi eritem pelagroid, iar altul avea tabloul clinic complet al lipomatozei Launois – Bensaude. În ambele comorbidităţi se ia în consideraţie rolul consumului cronic de alcool [6].

Lipomatoza Launois-Bensaude este sinonimă cu Adenolipomatoza cervicală, Boala lui Madelung, Lipomatoza simetrică benignă, Lipomatoza cervicală, Lipomul inelar al gâtului.

Lipomatoza Launois-Bensaude a fost menţionată pentru prima dată de Brodie în 1846, apoi de Madelung în 1888, pentru ca în 1898



Fig. 2 Sindrom Bureau-Barrière, hiperhidroză („picioare suculente”), deformarea şi devierea degetelor
Fig. 2. Bureau-Barrière syndrome, hyperhidrosis (juicy leg), fingers deformities and deviation

metatarso falangeal articulation and the flexion of the proximal inter- phalangeal articulation [5].

As we have already underlined in the etiopathogeny of the Bureau-Barrière syndrome these patients are chronic consumers of alcohol. That’s why a thorough dermatologic examination can show multiple cutaneo-mucous signs met in alcoholism: pink facies, palmar erythema, hyper-sudation, telangiectasia, ecchymosis, subicteric sclera, the cornean senile arch, the deformation of the hair („ corkscrew like hair”) etc.

Alcohol can also induce the following diseases: pelagroid erythema, late cutaneous porphyria, Launois – Bensaude lipomatosis, Dupuytren contracture. Some other dermatosis are aggravated by alcohol: psoriasis, seborrheic dermatosis, rosacea, nummular eczema, oral spinocellular carcinomas , cutaneous infections.

One patient of our group, during his hospitalisation, presented also pelagroid erythema and another one had the full clinic picture of the Launois – Bensaude lipomatosis. In both the two comorbidities they are taken into consideration the role of the chronic alcohol consumption [6].

The Launois-Bensaude lipomatosis is synonymous to: the cervical adenolipomatosis, Madelung disease, the symetric benign lipomatosis, the cervical lipomatosis, the ring lipoma of the neck. The Launois-Bensaude lipomatosis was mentioned for the first time by Brodie in 1846, then by Madelung in 1888, and

Launois și Bensaude să raporteze o serie de 65 cazuri.

Etiopatogenia este incomplet elucidată. Se discută despre un deficit enzimatic local privind metabolismul țesutului adipos și de asemenea, se ia în calcul un deficit al AMP-ului ciclic.

Se asociază cu alcoolismul, artrita, guta, tumori endocrine, hipotiroidismul, diabetul, hipertrigliceridemia, sindromul mediastinal, tulburări hepatice (alcoolice), anemia microcitară. Boala apare în special la bărbații cu alcoolism cronic.

La bolnavul nostru, în vârstă de 50 ani, consumator cronic de alcool, lipomatoza Launois-Bensaude (fig. 3, 4) a precedat cu 11 ani debutul sindromului Bureau-Barrière (fig. 5).

then in 1898 Launois and Bensaude reported a series of 65 cases.

The etiopathogeny is not completely cleared up. There are discussions about a local enzyme deficiency concerning the adipose tissue metabolism and it is also taken into consideration an AMP cyclic deficiency.

It is associated with the alcoholism, arthritis, gout, endocrine tumours, hypotiroidism, diabetes, hypertriglyceridemia, mediastinal syndrome, hepatic troubles (alcoholic ones), microcitary anaemia. The disease appears mostly in men with chronic alcoholism.

Our patient, aged 50 a chronic alcohol consumer suffered from Launois-Bensaude lipomatosis (fig. 3, 4) 11 years before the beginning of the Bureau-Barrière syndrome (fig. 5).



Fig. 3. Lipomatoza Launois-Bensaude
Fig. 3. Launois-Bensaude lipomatosis



Fig. 4. Launois-Bensaude lipomatosis
Fig. 4. Lipomatoza Launois-Bensaude



Fig. 5. Sindrom Bureau-Barrière la bolnavul cu lipomatoză Launois-Bensaude
Fig. 5. Patient with Launois-Bensaude lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome

Tabloul clinic constă în mase lipomatoase voluminoase, dispuse simetric pe părțile latero-cervicale, sub bărbie, ceafă ("ceafa de bizon"), ulterior și la rădăcina membrilor superioare sau în zonele pectorale.

La bolnavii cu lipomatoză Launois-Bensaude s-au raportat leziuni vertebrale și neurologice: mielopatie cervicală, compresiuni radiculare, degenerescență de tip maladie Charcot, neuropatie senzitivă [7].

În ceea ce privește evoluția lipomatozei Launois-Bensaude, masele lipomatoase cresc lent în dimensiuni, produc deformări inestetice care afectează calitatea vieții. Pot apărea tulburări funcționale de compresie laringiană [8], [9], uneori disfagie [10]. Degenerescența malignă (liposarcom) este rarisimă.

Tratamentul lipomatozei Launois-Bensaude presupune întreruperea consumului de alcool. Cât privește masele lipomatoase, s-au obținut unele rezultate prin liposucție. Rezultate mult mai bune au fost obținute prin abordare chirurgicală [11], [12]. Bolnavii trebuie supravegheați pentru depistarea eventualelor complicații.

Revenind asupra principalei manifestări dermatologice din sindromul Bureau-Barrière, anume ulcerul cronic plantar, acesta este denumit de clinicieni mal perforant plantar, termen lansat de Nelaton în 1852. Subliniem faptul că, alături de sindromul Bureau-Barrière, există numeroase afecțiuni care se pot exprima clinic prin mal perforant plantar:

- piciorul diabetic;
- afecțiuni neurologice:
 - stări disrafice (mielodisplazia cu spina bifidă lombară);
 - siringomielia;
 - traumatisme medulare sau ale nervilor spinali;
 - boli degenerative ale sistemului nervos (scleroza în plăci, boala Charcot-Marie Thot, boala Friedrich, scleroza laterală amiotrofică etc.);
 - compresiuni medulare sau radiculare;
 - polinevrite (saturnină, arsenicală etc.);
 - acropatia ulcero-mutilantă forma familială;
- tabes;

The clinic picture shows lipomatous masses of great volume symmetrically positioned on the latero cervical parts under the chin, nape («bison nape»), then at the roots of the superior members or in the pectoral area.

At the patients with Launois-Bensaude lipomatosis there were reported vertebral and neurological lesions: cervical mielopathy, radicular compressions, degeneration of the type of the Charcot disease, sensitive neuropathy [7].

While speaking about the evolution of the Launois-Bensaude lipomatosis, the dimensions of the lipomatous masses are slowly growing, they produce non aesthetic deformations that can affect the life quality. They may appear functional troubles as the larynx compression [8], [9], sometimes dysphagia [10]. Malign degeneration (liposarcoma) is very rare.

The treatment of the Launois-Bensaude lipomatosis supposes to cut the alcohol consumption. While speaking about the lipomatous masses there have been obtained some results by liposuction. Better results were obtained by surgical procedures [11], [12]. The patients must be observed in order to trace out the possible complications.

Speaking about the main dermatologic manifestation of the Bureau-Barrière syndrome, namely the plantar chronic ulcer, this has been called by the specialists perforating plantar mal, name proposed by Nelaton in 1852. We underline the fact that besides the Bureau-Barrière syndrome there are several diseases that could be clinically expressed by perforating plantar mal:

- the diabetic leg;
- neurologic diseases:
 - disraphic conditions (mielodisplasia with lomber spina bifida);
 - syringomyelia;
 - medular or spinal nerves trauma;
 - degenerative diseases of the nervous system (cerebro spinal sclerosis, Charcot-Marie Thot disease, Friedrich disease, lateral amiotrophic sclerosis, etc.);
 - medular or radicular compressions;
 - polyneuritis (saturnin one, arsenic one etc.);
 - familial ulcero-mutilating acropathy;
- tabes;

- lepra;
- amiloza ereditară cu neuropatie (tipul I sau portughez);
- radiodermita cronică plantară ulcerată;
- arteriopatii cronice periferice;
- tratamente neadecvate (cauterizări, aplicații de azot lichid etc.) pentru unele afecțiuni cu localizare plantară.

Mal-ul perforant plantar din sindromul Bureau-Barrière trebuie diferențiat în primul rând de piciorul diabetic, care reprezintă una dintre cele mai importante complicații ale diabetului zaharat. Leziunile din piciorul diabetic interesează concomitent pielea, țesutul subcutanat, nervii, vasele și țesutul osos [13].

Diagnosticul de picior diabetic cuprinde cel puțin trei din următoarele leziuni:

- *mal perforant plantar* - apare la 15-25% din pacienții cu diabet zaharat. Debutează cu hiperkeratoză, care ulcerează central și nu are tendință la vindecare spontană. Afectează zonele de presiune maximă: halucele, la nivelul articulațiilor metatarso-falangiene I și II;
- *neuropatia diabetică* – sindrom polinevritic, pseudosiringomielic sau pseudotabetic;
- *micro și /sau macroangiopatia diabetică*;
- *osteoartropatia diabetică* – picior scurtat și lăptos. Radiologic se observă osteoporoză, osteoliză, îngustarea corticalei, scurtarea falangelor, fracturi spontane;

Una dintre complicațiile severe ale diabetului zaharat este gangrena diabetică, urmată frecvent de amputații.

Tulburări neurologice

Acestea sunt consecința în primul rând al consumului cronic de alcool. Efectele etanolului predomină la nivelul sistemului nervos periferic, unde afectarea este frecvent dublă: toxică în principal și carențială în mod secundar.

Achiziunea etanolului determină o axonopatie distală care este element patogenetic esențial în sindromul Bureau-Barrière. Degenerează capetele distale ale axonilor, cu evoluție proximală spre corpul neural.

Atingerea carențială este cauzată de deficitul protidic, vitaminic (grupul B, vitamina E) și enzimatic (prin disfuncții hepatice).

- leprosy;
- hereditary amylosis with neuropathy (type I or portugese);
- chronic plantar ulcerated radiodermatitis;
- peripheric chronic arteriopathies;
- not adequate treatments (cauterizations, liquid nitrogen applications, etc.) for some diseases with plantar localization.

The perforating plantar mal in the Bureau-Barrière syndrome firstly must be differentiated from the diabetic leg, which represents one of the most important complications of the diabetes mellitus. The lesions in the diabetic leg concern in the same time the skin, the subcutaneous tissue, the nerves, the vessels and the bone tissue [13].

The diabetic leg diagnosis has at least three of the following lesions:

- *The perforating plantar mal* - it appears in 15-25% of the patients with diabetes mellitus. It begins with a hyperkeratosis, which ulcers in the central part and has not the tendency to heal spontaneously. It affects the zones of maximum pression: the hallux, in the metatarso-phalangeal articulations I and II;
- *The diabetic neuropathy* – the polyneuritic syndrome, pseudosyringomyelic or pseudotabetic;
- *The micro and /or diabetic macroangiopathy*;
- *The diabetic osteoartropathy* – shortened and widened leg. By radiological means it is observed osteoporosis, osteolysis, the narrowing of the cortical, the phalangs shortening, spontaneous fractures;

One of the severe complications of the diabetes mellitus is the diabetic gangrene frequently followed by amputations.

Neurologic disorders

These are in the first place, the consequence of the chronic alcohol consumption. The consequences of the ethanol are dominant at the level of the peripheric nervous system, where the affectation is frequently double: mainly a toxic one and secondly one creating deficits.

The action of ethanol causes a distal axonopathy, which is a crucial pathogenic element in the Bureau-Barrière syndrome. It degenerates the distal ends of the axons, with a proximal evolution towards the neural body.

Reaching of the deficiency gap is caused by protidic deficiency, vitamin deficiency (B group,

Etilismul cronic este implicat atât în etiologia polineuropatiei cu predominanța afectării axonale, cât și a polineuropatiei cu predominanța demielinizării. Totuși el este cauza majoră a polineuropatiei toxice senzitive axonale, întâlnită în sindromul Bureau-Barrière.

Polineuropatia cu predominanță axonală are următoarele caracteristici:

- sunt prezente tulburări neurologice de tip siringomielic;
- reflexele sunt mult timp conservate, exceptând reflexul ahilian care poate fi diminuat sau abolit;
- tulburările simpatice sunt mai frecvente datorită atingerii fibrelor mici nemielinizate;
- osteoartropatia predomină la antepicior și crușă tarsul;
- examenele electrofiziologice evidențiază conservarea relativă a vitezei conducerii nervoase și alterarea predominantă a amplitudinii răspunsului nervului la stimulare;
- anatomic, atingerea predomină la nivelul fibrelor amielinice C, vectorii ale căilor simpatice și termoanalgezice.
- Polineuropatia cu predominanță demielinizantă se caracterizează prin:
- hipoestezie sau anestezie plus atingere notabilă a sensibilității profunde;
- reflexele sunt afectate global;
- osteoartropatie frecventă la nivelul tarsului;
- examenele electrofiziologice evidențiază diminuarea predominantă a vitezei de conducere și reducerea mai puțin importantă a amplitudinii potențialelor;
- anatomic predomină fenomenul de demielinizare.

Sintetizând, la bolnavul cu sindromul Bureau-Barrière, examenul neurologic evidențiază dispariția sensibilității termice și dureroase, începând cu extremitatea distală ("în oșetă") și urcând apoi spre gambă ("în ciorap"), cu păstrarea sensibilității tactile (disociație termoalgezică de tip siringomielic). Reflexul ahilian dispare progresiv. Tulburările de sensibilitate, inițial asimetrice, ating după mai multe luni deopotrivă ambele membre inferioare.

vitamin E) an enzymatic deficiency (in hepatic dysfunctions).

Chronic ethilism (alcoholism) is involved both in the etiology of polyneuropathy with predominant axonal damage and in polyneuropathy with predominant demyelization. However, it is considered the major cause of axonal toxic sensitive polyneuropathy encountered in the Bureau-Barrière syndrome.

Features of polyneuropathy with axonal predominance:

- the presence of syringomyelic neurological disorders
- reflexes are conserved for a long period, except for the achilian reflex, which can be diminished or abolished;
- sympathetic disorders are more common because of the interaction between small demyelized fibers;
- osteoartropathy is more common in foreleg and spares the tarsus;
- electrophysiological tests highlights the relative conservation of speed in neuronal transmissions and it alters predominantly the response of the nerve when stimulated;
- anatomically, the interference of amielinic C fibers, vectors for the sympathetic tract and thermo analgesis.

Predominant demyelization neuropathy is characterized by:

- hipoestezie or anestezie and notable change on profound sensitivity;
- global modification of reflexes;
- frequent tarsian osteoartropathy;
- electrophysiological examinations highlight the predominant diminish of conductive speed and less important reduction for the amplitude of the potentials;
- demyelization process is anatomically predominant.

All in all, at the patient suffering from the Bureau-Barrière syndrome, the neurological examination highlights the disappearance of thermic and pain sensitivity, starting with the distal extremity and going up along the leg but conserving the tactile sensitivity (a syringomyelic thermoalgesic dissociation). The achilian reflex can progressively disappear. Initial asymmetric sensitivity disorders can affect both inferior members after several months.

Leziuni osoase

Radiografia picioarelor evidențiază, în funcție de vechimea bolii, osteoporoză, osteoliză (fig. 6) și resorbția la nivelul metatarsienelor și falangelor. Apar geode, distrugerea falangelor, fracturi parcelare, subțierea metatarsienelor (aspect de "acadea pe jumătate suptă"), subluxații metatarso-falangiene. În fig. 7 sunt evidențiate leziunile osoase severe prezente la unul din bolnavii studiați.



Fig. 6. Sindrom Bureau-Barrière, leziuni osoase (osteoliză în treimea proximală a diafizei falangei proximale haluce stâng)
Fig. 6. Bureau-Barrière syndrome, bone lesions (osteolysis of proximal phalangeal diaphysis of left hallux)

Subliniem faptul că leziunile osoase nu sunt specifice sindromului Bureau-Barrière. Aspecte asemănătoare pot fi întâlnite în oricare dintre sindroamele acroosteolitice. Sindroamele acroosteolitice sunt afecțiuni care au în comun fenomenul de liză a oaselor situate la extremitatea membrului, la care se adaugă o serie de semne specifice pentru fiecare afecțiune. Acest grup cuprinde:

- sindromul Bureau-Barrière;
- acropatia ulcero-mutilantă forma familială;
- lepra;
- tabes;
- diabetul zaharat cu piciorul diabetic;
- algodistrofia Sudeck-Leriche;
- sclerodermia sistemică;
- sindromul Raynaud;
- afecțiuni neurologice (spina bifida, siringomyelia, traumatisme ale nervilor periferici);
- boli endocrine – hiperparatiroidism;

Bone injury

Leg radiography highlights, depending on the duration of the disease, osteoporosis (fig. 6) and resorption at the level of metatarsals and phalanges. There can appear geodes, destruction of the phalanges, parcelar fractures, thinning of the metatarsal bones, phalangeal-metatarsal subluxations. In fig. 7, severe bone injuries are highlighted on one of the patients.

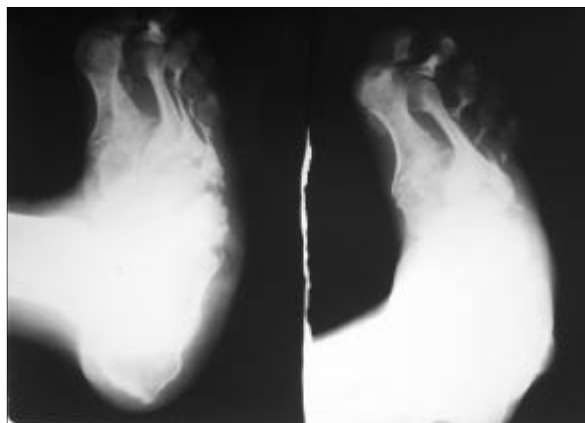


Fig. 7. Leziuni osoase severe în cadrul sindromului Bureau-Barrière
Fig. 7. Bureau-Barrière syndrome: severe bone lesions

We emphasize that bone injuries are not specific for the Bureau-Barrière syndrome. Similar disorders can be encountered in any of the achro-osteolytic syndromes. Achro-osteolytic syndromes are affections that have a common phenomenon of lysis of the bones of the extremity of the member, with a series of specific signs for each disorder. It includes:

- Bureau-Barrière syndrome;
- Familial ulcero-mutilating acropathy;
- Leprosy;
- Tabes;
- Diabetes mellitus with diabetic foot;
- Sudeck-Leriche algodystrophy;
- Systemic scleroderma;
- Raynaud syndrome;
- Neurological affections (spina bifida, syringomyelia, trauma of the periferic nerves);
- Endocrine diseases- hiperparathyroidism;

- boli profesionale (expunerea la clorura de vinil, la siliciu, la vibrații etc.);
- boli genetice (sindromul Ehlers-Danlos, boala Farber, pahidermoperiostoza, sindromul Winchester, sindromul Hurler).

Tratament

Conduita terapeutică presupune :

- suprimarea alcoolului și fumatului;
- alimentație echilibrată, cu aport vitaminic;
- medicație hepatotropă;
- pentru tulburările circulatorii se administrează hydergin (reglează circulația la nivelul 〇unturilor arteriolo-venoase), pentoxifilin;
- tratamentul ulcerului plantar necesită clinostatism prelungit și cooperare deplină între pacienți și personalul medical. Trebuie stăpânită suprainfecția cu antibioterapie generală. Se înlătură hiperkeratoza periulceroasă, iar pe ulcer se vor aplica epitelizante. Factorii de creștere sunt benefici [14];
- uneori este nevoie de intervenții chirurgicale (înlăturarea sechestrelor osoase, amputații de necesitate). Dearterializarea, prin ligatura arterei pedioase, poate crește rata de vindecarea a ulcerelor;
- bolnavul trebuie să evite frigul, umezeala, ortostatismul prelungit. Încălzimintea trebuie să fie comodă, flexibilă și călduroasă (în anotimpurile reci). Pacientul trebuie să se obișnuiască cu autocontrolul sistematic al picioarelor.

La nouă bolnavi din lotul studiat am obținut reducerea dimensiunii ulcerelor plantare. Din nefericire la doi pacienți, datorită leziunilor osoase grave și suprainfecției, s-a ajuns la amputații (un caz cu amputație de haluce – fig. 8; alt caz cu amputație de degete la un picior – fig. 9).

Concluzii

Tratamentul complex (dermatologic, neurologic, ortopedic) precoce și renunțarea la consumul de alcool pot opri evoluția sindromului Bureau-Barrière și preveni complicațiile osoase, care necesită uneori amputații mutilante.

- Professional diseases (exposure to vinyl chloride, silicon);
- Genetic diseases (Ehlers-Danlos syndrome, Farber disease, pachydermoperiostosis, Winchester syndrome, Hurler syndrome).

Treatment

Therapeutic behavior includes:

- giving up alcohol and smoking;
- balanced diet with vitamin consumption;
- hepatotropic medication;
- for circulatory disorders hydergin is administered (it adjusts the circulation at the arterial-venous shunt level), pentoxifylline;
- plantar ulcer treatment requests prolonged clinostatism and full cooperation between patients and medical personnel. Superinfection must be suppressed by general antibiotic therapy. The periulceros hyperkeratosis is removed and epithelization factors will be applied on the ulcer. Growing factors are benefic [14];
- sometimes it requires surgical interventions (removal of the bone attachment, necessity amputation). Dearterialization, with ligation of the pedios artery, can increase the ulcer cure rate;
- the patient must avoid cold, humidity, prolonged orthostatism. Shoes must be comfortable, flexible and warm (in the cold season). Patients must get used to systematic self-control of his legs.

Nine patients out of those included in the survey have presented a drawback of the plantar ulcers. Unfortunately, in the case of two of the patients, because of the severe bone injuries and infection, it all came down to amputation (a hallux amputation – fig. 8; another patient with toe fingers amputation – fig. 9).

Conclusions

Precocious complex treatment (dermatological, neurological, orthopedic) and giving up drinking can stop the evolution of the Bureau-Barrière syndrome and can prevent the bone disorders that sometimes require mutilant amputations.



Fig. 8 Amputație haluce drept după complicația sindromului Bureau-Barrière
Fig. 8. Right hallux amputation as a complication of Bureau-Barrière syndrome



Fig. 9. Sindrom Bureau-Barrière, ulcere crateriforme, lipsă degete prin amputație de necesitate
Fig. 9. Bureau-Barrière syndrome: craterous ulcers, absence of fingers by necessity amputation

Sindromul Bureau-Barrière este considerat o afecțiune rară, însă procentul mare al consumatorilor cronici de alcool impune realizarea unor studii pentru cunoașterea incidenței reale.

The Bureau-Barrière syndrome is considered a rare disorder, but the great number of chronic consumers of alcohol request for researches concerning the real incidence.

Bibliografie/Bibliography

1. E. Thoma, T. Ruzicka, G. Donhauser, T. Albrecht, O. Braun-Falco – Clinical aspects and therapy of Bureau – Barrière syndrome. Observations of 17 cases with review of the literature, *Der Hautarzt* 44(1)/1993: 5-13
2. V. Pătrașcu – Sindromul Bureau-Barrière, *Medical UPDATE*, 1(28)/2001: 36-39; 42
3. Gh. Bucur, Dana Angela Opriș – Boli dermatovenerice, enciclopedie, ed. a II-a, Editura Medicală Națională, București 2002: 47-48; 715-716;
4. J. Dissemond, J. Knab, M. Goos – Bureau-Barrière-Syndrom der Hand: Ein Fallbericht über eine ungewöhnliche Lokalisation, *Der Hautarzt*, 55(4)/2014:371-375
5. F. Bonnel, F. Canovas, L. Olie et. al. – Les pathologies du pied, *Impact Médecin* 498/23 Juin 2000: 1-16
6. K. Preisz, S. Kárpáti, A. Horváth – Launois-Bensaude syndrome and Bureau-Barrière syndrome in a psoriatic patient: successful treatment with carbamazepine, *Eur J Dermatol*, 12(3)/2002: 267-269
7. J. Kanitakis – Autres tumeurs cutanées, J-H Saurat, J-M Lachapelle, D. Lipsker, L. Thomas – Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5e éditions, edit. Masson, Paris 2009:686
8. R. Ostrowski and A. D. Rubin – Benign symmetric lipomatosis involving the supraglottic larynx: a rare cause of dysphonia, *Otolaryngology*, vol. 145/2011: 360-361
9. D. Milisavljevic, M. Zivic, Z. Radovanović, P. Stankovic – Severe dyspnea as atypical presenting symptom of Madelung's disease, *Hippokratia*, vol. 14, no. 2/2010:133-135
10. N. Catenacci, F. Moschella, G. Cascini – A case of Launois- Bensaude lipomatosis associated with dysphagia, *Minerva chirurgica* 39(5)/1984: 341-345
11. W. J. Zhang, H. Jiang, J. L. Zhang et al. – Surgical treatment of multiple symmetric lipomatosis (Madelung's disease): a single-center experience, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 69/2011:2448-2451
12. D. Gogălniceanu, Daniela Trandafir, Violeta Trandafir – Lipomatoza simetrică benign - sindromul Launois-Bensaude sau boala Madelung, *Jurnalul de Chirurgie*, Iasi, 2005, Vol. 1, Nr. 2: 190-195

13. Ariela Hafner, Eli Sprecher – Ulcers, section seventeen (105), J. L. Bologna, J.L. Jorizzo, J. V. Schaffer, Dermatology, Third Edition, Elsevier, 2012: 1740-1741
14. A. A. Ramelet – Manifestations cutanées des alterations vasculaires et neurologiques des membres inférieurs, J-H Saurat, J-M Lachapelle, D. Lipsker, L. Thomas – Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5e éditions, edit. Masson, Paris 2009:755-756

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: vm.patrascu@gmail.com
Correspondance address: vm.patrascu@gmail.com

