

MORFEEA GENERALIZATĂ

GENERALIZED MORPHEA

DACIANA ELENA BRĂNI^aTEANU*, ELENA CIUBOTARIU **, DOINIȚA OLINICI**, CĂTĂLINA-MARIA VOICU **, DAN FERARIU***, M. DANCIU*** D. C. BRĂNI^aTEANU****

Rezumat

Sclerodermia este o afecțiune a țesutului conjunctiv de cauză necunoscută și cu mecanism autoimun, caracterizată printr-o fibroză pronunțată a dermului și atrofie epidermică, asociată sau nu cu atingeri viscerale. Morfeea generalizată este o formă particulară de sclerodermie localizată, ce prezintă plăci tipice de sclerodermie, extensive și situate la nivelul a cel puțin 4 regiuni anatomice.

*Prezentăm cazul unui pacient, în vârstă de 73 ani, diagnosticat cu morfee generalizată, confirmată anatomo-patologic, cu serologie pozitivă pentru *Borellia burgdorferi*, pentru care a urmat tratament cu *Doxiciclina* timp de 3 luni, cu negativarea ulterioară a serologiei, aflat în prezent sub tratament imunosupresor. Examenul clinic obiectiv a evidențiat leziuni în faze diferite de evoluție: plăci eritemato-edematoase, localizate la nivelul coapselor, plăci cu indurație lemnoasă centrală și colorație gălbui ceroasă, cu periferia marcată de un halo roșu-violet („lilac ring”), majoritatea conflând, cu localizare la nivelul trunchiului, membrelor superioare și inferioare.*

Întrucât la primele internări s-au obiectivat valori crescute ale anticorpilor antinucleari și ale imunogramei, dată fiind agresivitatea și extinderea leziunilor cutanate, s-a ridicat suspiciunea unei sclerodermii sistemice, dar absența fenomenului Raynaud, a afectării sistemice, a acrosclerozei a pledat pentru morfee generalizată, inițindu-se

Summary

Scleroderma is a connective tissue disease of unknown cause and with autoimmune mechanism, characterized through a marked fibrosis of the dermis and epidermal atrophy, with or without visceral involvement. Generalized morphea is a particular form of localized scleroderma, presenting typical scleroderma plaques, extensive and located at the level of at least 4 anatomical regions.

*We present the case of 73 years old patient, diagnosed with generalized morphea, pathology confirmed, with positive serology for *Borellia burgdorferi*, for which he received *Doxycycline* treatment for 3 months, with further negativity serology, currently being under immunosuppressive therapy. Objective clinical examination revealed lesions in different stages of development: erythematous-edematous plaques, located at the level of the thighs, plaques with central wood-like induration and wax-yellowed colour, with periphery marked by a red-violet halo (“lilac ring”), most of them confluence with location on the torso, arms and legs.*

Since the first admissions were objectified elevated antinuclear antibodies and of immunogram, given the aggressiveness and extension of skin lesions, the suspicion of systemic scleroderma was raised, but the absence of Raynaud's phenomenon, of systemic damage, of acrosclerosis pleaded for generalized morphea, initiating a stepwise treatment with systemic corticosteroids, synthesis

* Disciplina Dermatologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

Dermatology Discipline, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

** Clinica Dermatologică, Spitalul Clinic de Urgențe, “Sf. Spiridon” Iași.

Dermatology Clinic, Emergency Hospital, “Sf. Spiridon” Iași.

*** Disciplina Anatomie patologică, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

Pathology Discipline, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

**** Disciplina Oftalmologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

Ophthalmology Discipline, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

tratament etapizat cu corticoizi sistemici, antipaludice de sinteză și imunosupresoare, cu evoluție favorabilă.

Cazul prezentat readuce în discuție implicarea Borelliei burgdorferi în declanșarea sclerodermiei și dificultățile terapeutice în cazul formei generalizate de morfee.

Cuvinte cheie: sclerodermie, morfee generalizată, Borellia burgdorferi.

antipaludiques and immunosuppressive, with favorable evolution.

The case presented brings into question the involvement of Borellia burgdorferi in triggering scleroderma and therapeutic difficulties in the case of generalized morphea form.

Key words: scleroderma, generalized morphea, Borellia burgdorferi.

Intrat în redacție: 10.08.2012

Acceptat: 21.09.2012

Received: 10.08.2012

Accepted: 21.09.2012

Introducere

Sclerodermia este o afecțiune a țesutului conjunctiv de cauză necunoscută și cu mecanism autoimun, caracterizată printr-o fibroză pronunțată a dermului și atrofie epidermică, asociată sau nu cu atingeri viscerale. Sunt descrise două forme de sclerodermie: sistemică și localizată (circumscrișă). Morfeea generalizată este o formă particulară de sclerodermie localizată, ce prezintă plăci tipice de sclerodermie, extensive și situate la nivelul a cel puțin 4 regiuni anatomice. Leziunile pot fi localizate pe toată suprafața corpului (pe torace, sâni, abdomen, fese și coapse, mai rar brațe, mâini, gambe, cap). Prezentăm cazul unui pacient cu morfee generalizată și serologie pozitivă pentru Borellia burgdorferi.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 73 ani, din mediul urban, este consultat în Clinica de Dermatologie lași pentru prezența la nivelul tegumentului de plăci eritemato-edematoase, localizate la nivelul coapselor și plăci cu indurație lemnoasă centrală și colorație gălbui ceroasă, cu periferia marcată de un halo roșu-violaceu („lilac ring”), cu localizare la nivelul trunchiului, membrelor superioare și inferioare. Din anamneză reținem că a lucrat timp de 15 ani în mediu toxic (cianuri, mase plastice), ca tehnician în prelucrarea metalelor, este fost consumator cronic de etanol, fost fumător timp de 40 ani până în urmă cu 11 ani, 20 țigarete/zi. Debutul bolii a fost în urmă cu 3 luni, prin apariția la nivelul abdomenului (Figura 1) a unor plăci eritemato-violacee, discret edematoase, asimptomatice, ce ulterior s-au extins pe torace (Figura 2, 3), membre și cărora pacientul nu le-a acordat importanță; în evoluție, leziunile inițiale au devenit indurate central, cu o

Introduction

Scleroderma is a connective tissue disease of unknown cause and with autoimmune mechanism, characterized through a marked fibrosis of the dermis and epidermal atrophy, with or without visceral involvement. Are described two forms of scleroderma: systemic and localized (confined). Generalized morphea is a particular form of localized scleroderma, presenting typical scleroderma plaques, extensive and located at the level of at least 4 anatomical regions. Lesions may be located all over the body (torso, breasts, abdomen, buttocks and thighs, seldom on arms, hands, legs and head). We present the case of a patient with generalized morphea and positive serology for Borellia burgdorferi.

Clinical case

73 years old patient, from the urban environment, is consulted at Dermatology Clinic from Iasi for the presence at the level of the skin of erythematous-oedematous plaques, located at the level of the thighs and plaques with central wood-like induration and wax-yellowed colour, with periphery marked by a halo red-violaceous (“lilac ring”), located at the level of the torso, arms and legs. From the anamnesis we keep in mind that he worked for 15 years in a toxic environment (cyanide, plastics) as technician in metal processing, is a chronic ethanol consumer, ex-smoker for 40 years until 11 years ago, 20 cigarettes / day. The onset of the disease was 3 months ago, through the appearance of erythematous-violaceous plaques at the level of the abdomen (Figure 1), discrete edematous, asymptomatic, which later expanded to thorax (Figure 2, 3), limbs and which the patient has not



Figura 1/Figure 1



Figura 2/Figure 2



Figura 3/Figure 3

colorație galben ceroasă, în timp ce noi plăci au apărut predominant la nivelul coapselor.

Examenul dermatologic a evidențiat leziuni în faze diferite de evoluție: plăci eritemato-edematoase, bine delimitate, rotunde sau ovalare, cu dimensiuni variabile (de la 2 la 4 cm diametru), localizate la nivelul coapselor, plăci cu indurație lemnoasă centrală și colorație gălbui ceroasă, cu suprafața netedă și strălucitoare, aderența de planurile profunde nepermițând formarea de pliuri, cu periferia marcată de un halo roșu-violaceu („lilac ring”), având contur neregulat, imprecis delimitate, cu o mare varietate de dimensiuni (de la 2 cm la 6-7 cm diametru) și forme (ovalare, rotunde), unele izolate, dar majoritatea confluând, cu localizare la nivelul trunchiului, membrelor superioare și inferioare (Figura 4, 5, 6); la nivelul unor plăci se constată în centru și mici zone de atrofie. La nivelul leziunilor pilozitatea este absentă și se remarcă o infiltrație tegumentară accentuată la nivelul umerilor (în pelerină).

Paraclinic se constată un sindrom inflamator (VSH accelerată, leucocitoză), valori crescute ale ANA 53,2 ui/ml (N : < 23 ui/ml), Ig A 514 mg% (N 70-400 mg%) și prezența Ac Ig M anti Borelia



Figura 4/Figure 4

given importance; evolving, the initial lesions became central indurated, with a wax-yellowed color, while new plaques appeared predominantly at the level of the thighs.

The dermatologic examination revealed lesions in different stages of development: erythematous-oedematous plaques, clearly defined, round or oval, with variable sizes (from 2 to 4 cm diameter), located at the level of the thighs, plaques with central wood-like induration and wax-yellowed colour, with smooth and shiny surface, bound to the underlying structures, not allowing the formation of folds, the periphery marked by a red-violaceous halo ("lilac ring") with irregular contour, imprecise defined, with a wide variety of sizes (from 2 cm to 6-7 cm diameter) and shapes (oval, round), some isolated, but most of them confluent, localized on the trunk, arms and legs (Figure 4, 5, 6); at the level of some plaques is found in the center small areas of atrophy. At the level of the lesions, pilosity is absent and there is a pronounced skin infiltration at the level of the shoulders (the cape).

Paraclinical is found an inflammatory syndrome (accelerated VSH, leukocytosis), elevated values of ANA 53,2 ui/ml (N:<

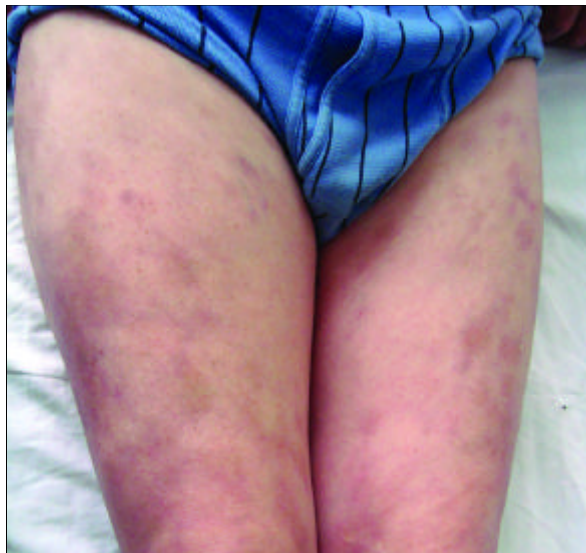


Figura 5/Figure 5

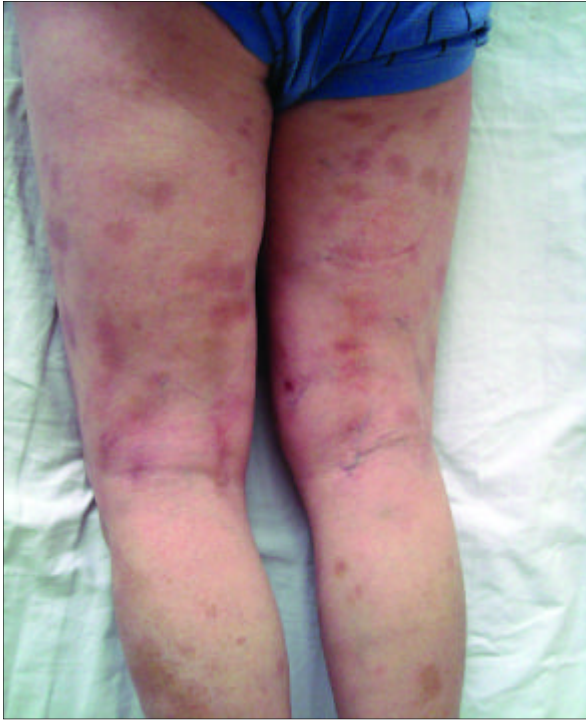


Figura 6/Figure 6

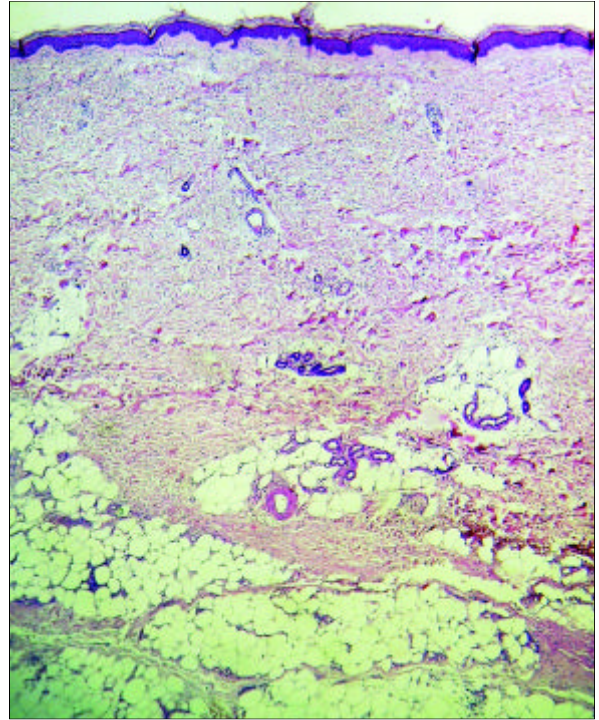


Figura 7/Figure 7

burgdorferi. Ac anti ADN dc , Ac anti SCL -70 , Ac anti SSA, Ac anti SSB, Ac antifosfolipidici au fost absenți.

Examenul histopatologic a evidențiat:

- *la nivelul abdomenului*- epiderm atrofic, derm papilar și propriu – zis cu moderată colagenizare, vasele de tip papilar de la acest nivel prezentând moderat edem și redus infiltrat inflamator limfomonocitar (aspectele identificate putând corespunde unei leziuni de tip morfee) (Figura 7)
- *la nivelul coapsei* - epiderm cu zone atrofice, perifolicular se constată moderat infiltrat inflamator mononucleat limfomonocitar, cu rare plasmocite; vasele din dermul superficial prezintă marcat edem și redus infiltrat inflamator cronic (aspectele identificate putând corespunde unei leziuni de tip morfee - faza inflamatorie) (Figura 8).

Prezența leziunilor tipice și examenul histopatologic susțin diagnosticul de morfee, iar faptul că plăcile sunt mai mari ca în morfee localizată, au tendință la confluaire, extinderea leziunilor la nivelul a mai mult de 4 regiuni

23ui/ml), Ig A 514 mg% (N 70-400 mg%) and the presence of Ac Ig M anti Borelia burgdorferi . Ac anti ADN dc , Ac anti SCL -70, Ac anti SSA , Ac anti SSB, Ac antiphospholipids were absent.

Histopathology exam revealed:

- *at the level of the abdomen*- atrophic epidermis, proper papillary dermis with moderate collagen, papillary type vessels at this level showing moderate edema and reduced infiltrate inflammatory lymph monocyte (the identified issues may correspond to a morphea lesion) (Figure 7)
- *at the level of the thigh* - epidermis with atrophic areas, perifollicular there is moderated infiltrate mononuclear inflammatory lymph monocyte with rare plasma cells; vessels of the superficial dermis presents marked edema and reduced chronic inflammatory infiltrate (the identified issues may correspond to a morphea type lesion - inflammatory phase) (Figure 8).

The presence of typical lesions and histopathology exam support the morphea diagnosis, and the fact that the plaques are higher

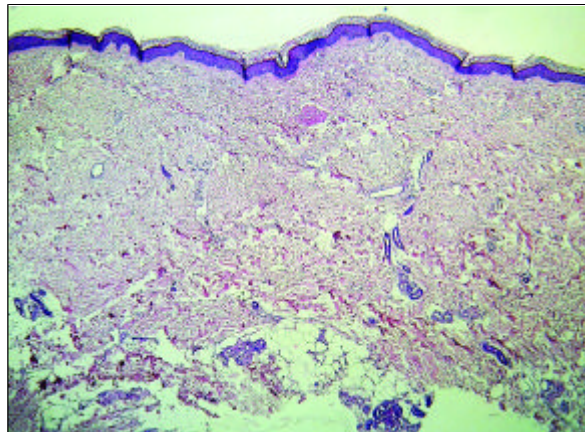


Figura 8/Figure 8

anatomice, prezența infiltrației tegumentare în pelerină pledează pentru diagnosticul de morfee generalizată. Impresia clinică (agresivitatea și extinderea leziunilor), prezența anticorpilor antinucleari a impus diagnosticul diferențial cu sclerodermia sistemică, dar absența fenomenului Raynaud, a afectării organelor interne, a acrosclerozei orientează spre diagnosticul de morfee generalizată.

Evoluția a fost lent favorabilă, cu negativarea anticorpilor antinucleari, sub tratament etapizat cu corticoizi sistemici, antipaludice de sinteză și imunosupresoare, în asociere cu antiscleroase, dermatocorticoizi nefluorurapi potenți la nivelul leziunilor, UVA. Concomitent s-a instituit tratamentul infecției cu *Borellia burgdorferi* (Doxiciclină, 200 mg/zi, 3 luni), cu negativarea anticorpilor Ig M. Toate acestea și evoluția clinică a leziunilor (diminuarea eritemului, a gradului de infiltrație tegumentară, fără apariția de noi plăci) orientează spre un prognostic favorabil, fără progresie către sclerodermie sistemică.

Discuții

Morfeea generalizată este o formă severă de sclerodermie localizată, mai des întâlnită la adult, fiind cuprinsă în special vârsta de mijloc. Se știe că este un teren genetic predispus la care se adaugă ulterior o microangiopatie, o disimunitate și un dezechilibru între sinteza și degradarea colagenului. În literatura de specialitate au fost raportate cazuri de sclerodermie declanșate de: antigene infecțioase (de exemplu: *Borellia burgdorferi*, virusul varicelo-zosterian, cisticer-

than in localized morphea, have a tendency to confluence, the extent of lesions at the level of more than four anatomical regions, the presence of skin infiltration in cape advocates for the diagnosis of generalized morphea. The clinical impression (aggressiveness and extent of lesions), the presence of antinuclear antibodies imposed differential diagnosis with systemic scleroderma, but the absence of Raynaud's phenomenon, the damage of the internal organs, of the acrosclerose guided towards the diagnosis of generalized morphea.

The evolution was slowly favorable, with antinuclear antibodies negativity, under stepwise treatment with systemic corticosteroids, synthesis antipaludiques and immunosuppressive, in combination with antisclerosis, non-fluorinated potent corticosteroid at the level of the lesions, UVA. Simultaneously was established the treatment of the infection with *Borellia burgdorferi* (Doxycycline, 200mg/day, 3 months) with Ig M antibodies negativity. All this and the clinical evolution of the lesions (the redness reduction, of the degree of skin infiltration, without the appearance of new plaques) moved towards a favorable prognosis, without progression to systemic scleroderma.

Discussions

Generalized morphea is a severe form of localized scleroderma, more common in adults, especially in the middle age. It is known to be a genetically predisposed ground plus a microangiopathy, a disimmunity and an imbalance between synthesis and collagen degradation. In

coză), factori din mediul profesional (siliciu, solvenți organici, rășini), factori iatrogeni (siliconii, parafină - folosiți în plastiile mamare, radioterapia, vaccinări anti BCG), anumite medicamente (bleomicina, triptofanul, bromocriptina, penicilamina, injecții cu vitamine B), reacția grefă contra gazdă, diferite traumatisme. Multe studii au sugerat rolul patogen al factorului de creștere TGF- β , ce stimulează fibroblastele în a produce glicozaminoglicani, fibronectină și collagen, reduce matricea celulară și scade predispoziția fibroblastelor pentru apoptoză. Biopsiile cutanate au arătat o supraproducție de collagen, diferite izoforme ale TGF- β , prezența metaloproteinazei TIMP - 3, precum și o subpopulație de fibroblaste ce stimulează expresia collagenului tip I. Unele studii sugerează implicarea limfocitelor T CD4+ în stimularea răspunsului fibrotic. De asemenea, sunt implicate în patogeneză interleukina 2 și interleukina 4.

Debutul bolii este lent și insidios, afectând cu predilecție trunchiul. Clinic se constată plăci tipice de sclerodermie, extensive, cu hipo- sau hiperpigmentare. Leziunile tinere prezintă edem cu sau fără halou eritematos. Durerea poate preceda ocazional apariția clinică. Leziunile active pot fi indurate și prezintă o margine eritematoasă sau violacee. În evoluție leziunile dobândesc o indurație lemnoasă centrală și o colorație gălbui ceroasă, unele plăci prezentând mici zone de atrofie.

În mod frecvent anticorpii antinucleari, Ac anti ADN și Ac antihistone sunt pozitivi, comparativ cu alte forme de sclerodermie localizată, iar prezența autoanticorpilor ANA este corelată cu un tablou clinic mai sever, număr mai mare de leziuni sclerotice și o durată mai mare a ciclului clinic. Alte modificări ale tabloului paraclinic ce pot apărea: eozinofilie, corelată cu gradul de activitate al bolii, imunoglobuline G crescute asociate cu perioada de activitate a bolii, factor reumatoid pozitiv.

Caracteristicile histopatologice variază în funcție de cursul bolii. În leziunile tinere nu s-au observat modificări morfopatologice tipice, fiind raportate vacuole și celule endoteliale distruse la nivelul membranei bazale. Leziunile mature dezvoltă un infiltrat inflamator format din limfocite, macrofage, eozinofile, mastocite și

specialized literature were reported cases of scleroderma triggered by: infectious antigens (eg: Borella burgdorferi, varicella-zoster virus, cysticercosis), work environment factors (silica, organic solvents, resins), iatrogenic factors (silicones, paraffin-used in breast plasty, radiotherapy, anti BCG vaccination), certain medication (bleomycin, tryptophan, bromocriptine, penicillamine, vitamin B injections), graft versus host reaction, various injuries. Many studies have suggested the pathogenic role of TGF- β , that stimulates fibroblasts to produce glycosaminoglycans, fibronectin and collagen, reduces the cellular matrix and decreases fibroblast susceptibility to apoptosis. Skin biopsies showed an overproduction of collagen, different isoforms of TGF- β , the presence of metalloproteinase TIMP - 3, and a subpopulation of fibroblasts that stimulates expression of collagen type I. Some studies suggest the involvement of T CD4 + lymphocytes in stimulating the fibrotic response. There are also involved in pathogenesis interleukina2 and interleukina4.

The outset of the disease is slow and insidious, affecting the trunk. Clinically, are found typical scleroderma plaques, extensive, with hypo-or hyper pigmentation. The young lesions present edema with or without erythematous halo. Pain may occasionally precede the clinical onset. Active lesions may be indurated and presents an erythematous or violaceae margin. In evolution lesions acquire a central wood-like induration and wax-yellowed colour, some plaques showing small areas of atrophy.

Frequently, the antinuclear antibodies, Ac anti DNA and Ac antihistone are positive, compared to other forms of localized scleroderma, and the presence of ANA auto antibodies is correlated with a more severe clinical picture, a much higher number of more sclerotic lesions and a longer period of clinical cycle. Other changes of the paraclinical picture that may occur: eosinophilia, correlated with the activity degree of the disease, increased G immunoglobulin associated with the activity period of the disease, positive rheumatoid factor.

Histopathological characteristics vary depending on the course of the disease. In young lesions were not observed typical morphopathological changes, being reported vacuoles and endothelial cells destroyed at the level of

celule plasmatică, localizat în derm și în țesut subcutanat, vizibil mai ales în zona de frontieră a probei bioptice. Fibrele de colagen devin eozinofilice și formează o rețea compactă, în general paralelă cu epidermul. Totodată au fost depistate și depozite de glicozaminoglicani.

În evoluție, pot să apară atrofii subcutanate și musculare, contracturi musculare precum și hipo- și hiperpigmentări, toate acestea având un răsunet funcțional (dificultăți de mobilitate), cosmetic și psihologic.

Multe cazuri de sclerodermie localizată au o evoluție autolimitată, cu o perioadă de activitate cuprinsă între 3 și 5 ani, însă involuția spontană a leziunilor cutanate este mai puțin întâlnită în morfeea generalizată.

Tratamentul urmărește stoparea sau încetinirea evoluției bolii. Se utilizează corticoterapie sistemică sau topică, în asociere sau nu cu metotrexat, azathioprină sau ciclofosfamidă. Efecte favorabile pot avea și calcipotriolul unguent 0,005%, hidroxichlorochina sulfat pentru pacienții la care biopsia cutanată a dovedit un stadiu inflamator activ. Inducerea atrofiei prin infiltrare cu triamcinolon acetonic (10 mg/ml) poate fi utilizată în zonele în care îngroșarea pielii cauzează un disconfort evident. Calcitriolul (1,25 dihidroxivitamină D) utilizat în doze de 0,5-0,75 mg/zi, timp de 3-7 luni, s-a dovedit a avea un rol benefic. În diminuarea sintezei de colagen se poate interveni cu D-penicilamină în doze crescând de la 150 la 900 mg/zi. Tratamente ce s-au bucurat de succes includ tacrolimus aplicat topic, sulfasalazina 1-4 mg/zi și retinoizi. Eficientă este și fototerapia asociată sau nu cu psoralen, precum și interferonul γ aplicat intralezional. Terapia fizică are o mare importanță la pacienții cu contracturi musculare.

Concluzie

Morfeea generalizată este o formă severă de sclerodermie localizată, între factorii trigger un rol important avându-l Borellia burgdorferi, iar alegerea unei terapii eficiente poate fi de multe ori dificilă.

basic membrane. Mature lesions reveal an inflammatory infiltrate composed of lymphocytes, macrophages, eosinophils, mast cells and plasma cells located on the dermis and subcutaneous tissue, especially noticeable at the border of the biopsy sample. Collagen fibers became eosinophilic and form a compact network, generally parallel to the epidermis. There were also detected deposits of glycosaminoglycans.

In evolution, may occur subcutaneous and muscle atrophies, muscle contractions and also hypo- and hyper pigmentation, all of them having a functional echo (mobility difficulties), cosmetic and psychological.

Many cases of localized scleroderma have a self-limiting evolution, with a period of activity between 3 to 5 years, but spontaneous involution of skin lesions is less common in generalized morphea.

The treatment aims to stop or slow the progression of the disease. It is used systemic or topical corticosteroid, with or without methotrexate, azathioprin or cyclophosphamide. Beneficial effects can also have calcipotriol ointment 0.005%, hydroxychloroquine sulfate for patients where skin biopsy showed an active inflammatory stage. Inducing atrophy by infiltration with triamcinolone acetonide (10 mg/ml) can be used on the areas where the thickening of the skin caused obvious discomfort. Calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D) used in doses of 0.5-0.75 mg/day for 3-7 months, has been shown to have a beneficial role. In reducing collagen synthesis can interfere with D-penicillamine in increasing doses from 150 up to 900 mg/day. Treatments that were successful include tacrolimus applied topically, sulfasalazine 1-4 mg/day and retinoids. Phototherapy associated or not with psoralen and interferon γ applied intralesional is very effective. Physical therapy is very important in patients with muscle contractures.

Conclusion

Generalized morphea is a severe form of localized scleroderma, among the trigger factors a significant role having Borellia burgdorferi, and the choice of an effective therapy can often be difficult.

Bibliografie/Bibliography

1. Rook, Arthur et al. - Textbook of Dermatology, seventh edition, Blackwell Publishing, 2004, 56.81
2. Habif, Thomas P. – Clinical Dermatology, Fourth Edition, 2004, Chapter 17
3. Fitzpatrick, T. B. et al. – Dermatology in General Medicine, Seventh Edition 2008, 543
4. Bucur, Ghe. and collaborators – Dermato-Venereal Diseases, *Encyclopedia*, 2002, 664
5. Polea, Ion – Clinical Dermatovenereology , second edition, Craiova University Medical Publishing, 228
6. Hunter J, Savin J, Dahl M – Clinical dermatology, third edition, Blackwell Publishing, 2002
7. English SC, John – General Dermatology An Atlas of Diagnosis and Management, Clinical Publishing, 2007
8. Hertl Michael - Autoimmune Diseases of the Skin - Pathogenesis, diagnosis, Management. Second, revised and enlarged edition, 2005
9. Elder D, Elenitsas R, et al. – Lever's histopathology of the skin, second edition,
10. Smoller B, Hiatt K – Dermopathology: The Basics, Springer, 2009
11. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP – Dermatology e-dition, Text with Continually Updated Online Reference, Ed. Elsevier, 2008

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Disciplina Dermatologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași
Str. Universității nr. 16

Correspondance address: Dermatology Discipline, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași
University Street no. 16

