

CONSIDERAȚII ASUPRA EFECTELOR ADVERSE ALE TRATAMENTULUI CU RETINOIZI LA PACIENȚII CU PSORIAZIS

EXAMINATIONS OF RETINOID TREATMENT SIDE-EFFECTS IN PSORIASIS PATIENTS

IRINA NOCIVIN*, GEORGE-SORIN ȚIPLICA*

Rezumat

Introducere: Psoriazisul este definit ca fiind o boală inflamatorie cronică, cu etiologie mediată imunologic și implicarea factorilor ereditari, cu manifestări cutanate, articulare și rareori mucoase. Acesta afectează 2–4% din populație și poate debuta la orice vârstă, având un vârf de incidență între 15–25 de ani și 50–60 de ani. Este o afecțiune cu evoluție ondulantă, prezentând remisiuni și agravări, având un profund impact emoțional și social asupra pacienților.

Pacienți și metode: Lucrarea prezintă 2 cazuri de pacienți sub tratament prelungit cu acitretin, în doze de 30mg/zi și respectiv 75-90mg/zi, monitorizați periodic conform protocolului clinicii. Pacienții au prezentat efecte adverse rare, în cazul primului pacient onicoliza indusă de tratament, cât și efecte adverse comune, hiperlipidemia în cazul celui de-al doilea pacient.

Discuții: Tratamentul utilizat în cazul celor 2 pacienți a dus la o îmbunătățire atât a aspectului clinic cât și a scorurilor PASI. Cu toate acestea, reacțiile adverse apărute pe perioada tratamentului cu acitretin au dus la necesitatea de a reevalua regimul terapeutic, introducerea de medicație hipolipemiantă cât și analizarea unor soluții alternative de tratament.

Summary

Introduction: Psoriasis is defined as a chronic inflammatory disease, with an immunologically mediated etiology and the involvement of hereditary factors, with cutaneous and joint manifestations and rare mucosal implication. Psoriasis affects 2–4% of the population and can have an onset at any age, with peaks at 15–25 years and 50–60 years. It tends to persist lifelong, fluctuating in extent and severity and has a profound emotional and social impact on patients.

Patients and Methods: We present 2 cases of psoriasis patients with prolonged acitretin treatment, with doses of 30mg/day and 75-90mg/day respectively. The patients presented with rare side-effects, in the case of the first patient treatment induced onycholysis, as well as common side-effects, hyperlipidemia in the case of the second patient.

Discussions: The treatment course of the 2 patients led to improvement of both clinical aspects and PASI scores. However, the side-effects that appeared during Acitretin therapy required the reevaluation of the treatment regimen, including introduction of associated hypolipidemic treatment and considering alternative solutions.

* Spitalul Clinic Colentina, Clinica Dermatologie II, București, România .
Colentina Clinical Hospital, Dermatology II Clinic, Bucharest, Romania.

Concluzii: În acest context, retinoizii pot fi o terapie utilă cu condiția monitorizării permanente a funcțiilor biologice ale pacienților. Este recomandabilă folosirea de doze mici (25-30mg/zi) pe durate lungi, putându-se obține rezultate favorabile cu reacții adverse minime.

Cuvinte cheie: Psoriasis vulgaris, Acitretin

Intrat în redacție: 31.03.2017

Acceptat: 17.05.2017

Conclusions: Retinoids can be a useful therapy provided there is a permanent monitoring of the patient's biological functions. The use of low dose therapy (25-30mg/day) for prolonged regimens is advisable, this particular strategy yielding favourable results with minimal side-effects.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Acitretin

Received: 31.03.2017

Accepted: 17.05.2017

Introducere

Psoriazisul este definit ca fiind o boală inflamatorie cronică, cu etiologie mediată imunologic și implicarea factorilor ereditari, cu manifestări cutanate, articulare și rareori mucoase.

În orice formă clinică, dar mai ales în cele severe, psoriazisul poate avea atât un impact emoțional semnificativ, din perspectiva pacienților, cât și un impact social important, din perspectiva integrării în societate și a costurilor necesare tratamentului.

Tratamentul se compune din tratament topic cel mai adesea, din keratolitice, emoliente, dermatocorticoizi, reductoare, derivați de vitamina D, retinoizi topici și tratament sistemic alcătuit din: retinoizi, agenți biologici, metotrexat și ciclosporină.

Retinoizii sunt derivați ai vitaminei A, cel mai frecvent folosiți în psoriazis fiind derivații monoaromatici – *acitretinul*. Retinoizii acționează prin intermediul receptorilor nucleari, rezultând astfel o modificare în transcrierea genelor.

Retinoizii orali sunt printre medicamentele de elective în cazul psoriazisului pustulos și eritrodermic. În plus, retinoizii sunt eficienți în combinație cu alți agenți topici și sistemici în tratamentul psoriazisului în plăci. Acitretin, metabolitul activ al retinoidului, a înlocuit etretinatul în terapia psoriazisului deoarece prezintă un profil farmacokinetic mult mai favorabil, inclusiv un timp de înjumătățire mai scurt. Retinoizii, inclusiv acitretinul, sunt agenți teratogeni potenți, fapt ce impune o strictă contracepție atât în timpul cât și după încetarea tratamentului. Alte reacții adverse se pot preveni printr-o atentă selecție a potențialilor pacienți, ajustarea dozelor și monitorizare de retină (Tabel 1, 2). Reacțiile adverse cutaneomucoase precum cheilită și căderea părului sunt cele mai comune

Introduction

Psoriasis is defined as a chronic inflammatory disease, with an immunologically mediated etiology and the involvement of hereditary factors, with cutaneous and joint manifestations and rare mucosal implication.

In any clinical presentation, but specifically in the severe cases, psoriasis can have a profound emotional impact on patients, as well as having a notable social impact in peer acceptance and in issues regarding the cost of treatment.

Treatment is comprised of topical agents such as keratolytics, emollients, topical corticosteroids, vitamin D derivatives and topical retinoids, as well as systemic agents: retinoids, methotrexate, cyclosporine and biologic agents.

Retinoids are derivatives of vitamin A, the most frequently used in psoriasis being the mono-aromatic derivatives – e.g. acitretin. Retinoids act through nuclear receptors, this action in turn resulting in a change in gene transcription.

Oral retinoids are among the primary therapeutic agents used in pustular and erythrodermic psoriasis. In addition, they are efficient in combinations with other topical and systemic agents in plaque psoriasis.

Acitretin has replaced etretinate in psoriasis therapy due to its more favourable pharmacokinetic profile as well as its shorter half-life. Retinoids, are potent teratogenic agents and as such require strict contraception during and after the treatment. Other side effects can be prevented through a rigorous selection of prospective patients (Tabel 1, 2), dose adjustment and routine monitoring. Mucocutaneous side effects such as cheilitis and alopecia are among the most common and are dose depended which is why in

Tabelul 1 – Investigații preliminare necesare înainte de inițierea terapiei cu acitretin [5]

<ul style="list-style-type: none"> – Teratogenicitate În cazul femeilor cu potențial fertil, posibilitatea unei sarcini trebuie exclusă prin două teste de sarcină negative cu 2 săptămâni înainte de inițierea terapiei. Acitretinul va fi introdus în schema terapeutică în a 2 sau a 3-a zi a următorului ciclu menstrual. Contracepția trebuie instituită și menținută cu 4 săptămâni înainte de inițierea terapiei și pe perioada acesteia, cât și pe o perioadă de 2 ani după sistarea tratamentului, conform ghidurilor europene. – Afecțiuni hepatice Se impune o anamneză amănunțită în ceea ce privește antecedente de afecțiuni hepatice, consumul de alcool și utilizarea medicației hepatotoxice. Se vor evalua transaminazele, GGT, FÂL și bilirubină. – Afecțiuni renale Anamneză în ceea ce privește antecedente de afecțiuni renale și tratamente nefrottoxice. Evaluarea ureei, electroliților și a creatininei. – Hiperlipidemia Evaluare privind antecedente de perturbări ale metabolismului lipidic, diabet, obezitate, alcoolism. Evaluare colesterol și trigliceride. – Modificarea toleranței la glucoză Evaluarea antecedentelor de diabet, și tratamente antidiabetice. – Modificări osoase Efectele acitretinului asupra sistemului scheletal sunt rare. Cu toate acestea studiile sugerează existența unor similitudini cu etretinatul în această privință. Tratamentul prelungit cu etretinat și isotretinoin se asociază cu îngroșare periosteală, închidere prematură epifizară la copii, apariția de formațiuni osteofitice. Radiografiile de rutină nu sunt necesare în monitorizarea terapiei cu acitretin. Durerile musculoscheletale sunt des întâlnite și în cazul în care au un caracter atipic se recomandă investigația radiologică. Copii în tratament cu acitretin trebuie evaluați pe parcursul procesului de creștere.

Tabel 1 – Preliminary investigations required before acitretin treatment [5]

<ul style="list-style-type: none"> – Teratogenicity For women of fertile potential, a possible pregnancy must be excluded by taking 2 pregnancy test, with a negative result, 2 weeks before treatment initiation. Acitretin will be introduced on the 2nd or 3rd day of the next menstrual cycle. A course of contraceptives must be initiated and maintained 4 weeks prior to acitretin treatment, as well as 2 years after discontinuation. – Hepatotoxicity A thorough medical history regarding past hepatic manifestations, alcohol consumption and the use of hepatotoxic drugs. Transaminases, GGT, FAL and bilirubin will be analyzed. – Renal toxicity Detailed medical history regarding past renal manifestations and nephrotoxic treatments. Urea, electrolytes and creatinine levels must be analyzed. – Hyperlipidemia Assessment regarding previous disturbances in the lipid metabolism. Cholesterol and triglyceride levels will be analyzed. – Impaired glucose tolerance Assessment of medical history of diabetes mellitus and anti-diabetic treatments. – Bone toxicity Acitretin bone toxicity is a rare side-effect. Even so, studies suggest certain similarities between etretinate in this regard. Prolonged treatment with etretinate and isotretinoin is associated with periosteal thickening, premature epiphyseal fusion in children and osteophytic formations. Routine X-rays are not necessary during acitretin treatment. Musculoskeletal pains are a common occurrence and if they present with atypical characteristics a radiological evaluation is necessary. Children treated with acitretin should be monitored for the duration of the growth process.

Tabelul 2 - Precauții în prescrierea tratamentului cu acitretin [5]

1. Pacienții nu ar trebui să doneze sânge în timpul tratamentului și la un an după terminarea acestuia.
2. Acitretinul nu este recomandat copiilor, deoarece au fost raportate cazuri în care s-au observat modificări osoase, inclusiv închidere prematură a epifizelor, hiperostoză scheletala și calcificare extraosoasa în instanțe cu tratament de lungă durată.
3. Efectele radiației UV este amplificată prin terapia cu retinoizi, prin urmare pacienții sunt sfătuiți să evite expunerea excesivă la soare.
4. Ambelor sexe le este indicat să evite epilarea cu ceară deoarece retinoizii cauzează fragilizarea pielii.
5. Retinoizii se asociază cu o sensibilitate crescută la insulină, prin urmare pot apărea stări de hipoglicemie la pacienții insulin-dependenți sau în tratament cu antidiabetice orale. În cazul acestor pacienți, se recomandă ca glicemia să fie dozată mai frecvent, în special la inițierea terapiei.
6. Pacienții cu diabet, alcoolism cronic și obezitate se recomandă a fi monitorizați deoarece prezintă un risc crescut pentru hipertrigliceridemie.
7. A se avea în vedere prevenirea depășirii dozei zilnice de vitamina A (2400-3000UI/zi).

Tabel 2 – Precaution measures in prescribing acitretin[5]

1. Patients should not donate blood during the course of this treatment and a year after discontinuation.
2. Acitretin is not recommended for children, as there have been cases of bone changes, including premature epiphyseal fusion, skeletal hyperostosis and extraosseous calcifications over long courses of treatment
3. The effects of UV radiation are amplified during retinoid therapy, and as such patients are advised to avoid prolonged sun exposure.
4. Both sexes are advised to avoid waxing as retinoid cause skin fragility.
5. Retinoids are associated with increased insulin sensitivity and therefore may cause hypoglycemia in insulin-dependent patients or in those taking oral anti-diabetic drugs. In the case of these patients, a more frequent assessment of glucose levels is necessary, especially during initiation of treatment.
6. Patients with diabetes mellitus, chronic alcoholism and obesity must be routinely monitored as they present a greater risk of hypertriglyceridemia.
7. Exceeding the daily required dose of vitamin A should be signaled to prospective patients (2400-3000UI/day).

efecte adverse dependente de doză și în unele cazuri se impune scăderea dozelor. Există posibilitatea apariției unor efecte adverse mai rare precum: hepatotoxicitatea, alterarea nivelurilor lipidelor serice, pancreatită și afectare osoasă [1-5].

Acitretinul este principalul retinoid folosit în terapia sistemică. Este administrat în doze de 0.5–1 mg/kg corp/zi, fiind recomandat în tratamentul psoriazisului vulgar extins, recalcitrant, psoriazisul pustulos și eritrodermic. Eficiența, ca și reacțiile adverse, sunt dependente de doză. Principalele efecte adverse sunt teratogenitatea, xeroza cutanată și a mucoaselor, hiperlipoproteinemie, creșterea enzimelor hepatice, alopecie, hiperostoza, entesopatii calcificante. Studiile lui *Berbis et al* [4] au demonstrat că nu există diferențe în eficiență, dacă terapia se începe cu doze mari și apoi se diminuează, se procedează invers, sau doza rămâne constantă pe toată durata tratamentului, dar au găsit mai puține efecte adverse în cazul în care doza se crește progresiv.

some cases lowering of doses is required. There is also the possibility of other more rare side effects to occur, among which: hepatotoxicity, serum lipid changes, pancreatitis and osseous manifestations [1-5].

Acitretin is the main retinoid used in systemic therapy and is administered in doses of 0.5–1 mg/kg/day and its efficacy, as well as its side-effects are doses-dependent. *Berbis et al* [4] have shown that there are no differences in efficacy if the therapy is started with high doses and the eventually decreased, or if the dose remains constant. However, they have found fewer side-effects in the case of progressive increase of doses.

This paper refers to a case-presentation of two patients diagnosed with severe psoriasis treated with Acitretin.

Case presentation – patient 1

Male, 42, was diagnosed with psoriasis in 2010, which was confirmed histopathologically in 2015. He had undergone topical treatment with

Această lucrare urmărește două prezentări de caz ale unor pacienți diagnosticați cu psoriasis sever și tratați cu acitretin.

Prezentare de caz – pacient 1

Pacientul în vârstă de 42 de ani, diagnosticat cu psoriasis vulgar în 2010, confirmat histopatologic în 2015. Până în acel moment, acesta a utilizat tratamente topice cu clobetasol și hidrocortizon butiric, fără ca acestea să îi amelioreze boala în mod semnificativ, fapt reflectat prin scorurile crescute de cuantificare a gravității bolii pe care le-a prezentat la prima evaluare. În iunie 2015, pacientul a avut un PASI de 32 și un DLQI de 19. În urma efectuării investigațiilor de laborator, ce nu au prezentat modificări remarcabile în afară de valori crescute ale VSH și PCR datorate inflamației inerente afectării psoriazice, s-a inițiat tratamentul cu acitretin în doză de 30 mg/zi (0.3 mg/kgc/zi). Acest tratament a fost urmat până în data de ianuarie 2016. Pe parcursul acestuia pacientul a avut o ameliorare semnificativă a scorurilor de cuantificare a bolii și în același timp nu a prezentat modificări în cadrul investigațiilor de laborator. Cu toate acestea, pe perioada tratamentului pacientul a dezvoltat hiperkeratoza subunguală, ulterior observându-se o onicoliză care a dus în final la pierderea unghiilor. Evoluția unghiilor pe perioada tratamentului este una rar întâlnită în literatură de specialitate, acitretinul de altfel fiind utilizat cu succes în tratarea afectării unghiale psoriazice.

În ianuarie 2016, s-a inițiat un alt tratament. Acest tratament a fost urmat până în ianuarie 2017, fiind oprit datorită pierderii eficienței. Având în vedere afectarea cutanată severă, s-a decis reluarea tratamentului cu Acitretin (figura 1). Deși există posibilitatea reparației onicolizei sub tratamentul cu acitretin, afectarea cutanată severă a fost considerată prioritară.

Prezentare de caz – pacient 2

Pacientul în vârstă de 65 de ani a fost diagnosticat cu psoriasis în 1994. În antecedentele personale patologice ale pacientului menționăm: fibrilație atrială recurentă anticoagulată (acencumarol), diabet zaharat tip 2 insulinoindependent, hipertensiune arterială grad I. Pacientul este supraponderal, cu IMC de 29.8 kg/m².

clobetasol and hydrocortisone butyrate which were not efficient in improving his condition. This matter was reflected in his elevated diseases assessment scores during his first evaluation. In June 2015, the patient presented with a PASI of 32 and a DLQI of 19. Following his blood test analysis, which had no notable changes apart from elevated CRP and ESR due to inflammation cause by his condition, the patient began treatment with acitretin at a dose of 30 mg/day. This treatment was followed until January 2016. During the treatment, the patient had a significant decrease in assessment scores and no changes in blood test analysis. However, during the course of acitretin, the patient developed subungual hyperkeratosis, and later on onycholysis which in the end led to complete loss the nails. The nail manifestation developed during treatment is a rare occurrence in reference literature, acitretin being otherwise successfully used in treating nail psoriasis.

In January 2016, systemic retinoid treatment was discontinued and another treatment was followed until January 2017 when it was discontinued due to loss of efficacy. Due to the severe cutaneous manifestations, acitretin treatment was reintroduced (figure 1). Although the possible reoccurrence of onycholysis is a potential issue with acitretin treatment, the cutaneous manifestations were more distressing for the patient than then nail involvement, therefore retinoid treatment was continued.

Case presentation – patient 2

Male, 65, was diagnosed with psoriasis in 1994. His past medical history presents: atrial fibrillation treated with anticoagulant (acencumarol), type 2 diabetes mellitus and hypertension stage 1. The patient is overweight with a BMI of 29.8 kg/m².

Initially, the patient had psoriatic manifestation in the retroauricular area, malar area and on the scalp. Eventually, the psoriatic eruption became generalized, extending to the hands, elbows, knees and torso. The patient was not diagnosed up to this point with psoriatic arthritis nor nail psoriasis. His first course of treatment was with topical agents (emollients, keratolytics and topical corticosteroids) and PUVA therapy which resulted in the decrease of

Inițial a prezentat leziuni la nivel retro-auricular, la nivel malar și în regiunea scalpului. Ulterior erupția psoriazică s-a generalizat, extinzându-se la nivelul mâinilor, coatelor, genunchilor și trunchiului. Pacientul nu a fost diagnosticat cu artrită psoriazică sau psoriazis unghial. În primă instanță, a urmat tratamente topice cu emoliente, keratolitice și dermatocorticoizi și terapie PUVA, acestea având ca rezultat diminuarea eritemului și a scuamelor, fără a induce însă o remisiune clinică completă.

În urmă cu 5 ani, a început tratament cu acitretin în doză de 75 mg pe zi (0.7 mg/kgc/zi). Ulterior doza a fost crescută la 90 mg pe zi. Sub acest tratament leziunile cutanate au avut o evoluție favorabilă, cu diminuarea eritemului a scuamelor, până la dispariția completă. Remisiunea totală a leziunilor psoriazice a durat 3 ani. În momentul de față pacientul prezintă placcarde diseminate la nivelul încheieturilor mâinii, gleznelor, genunchilor, coatelor și la nivelul scalpului, având un PASI 10 (figura 2).

În anul 2008, pacientul prezenta un sindrom metabolic în stadiu incipient, cu valori modificate ale HDL și LDL colesterol, dar cu un colesterol seric total normal. În urma inițierii tratamentului cu acitretin, începând din aprilie 2012, pacientul a fost evaluat periodic pentru a monitoriza evoluția dislipidemiei, conform protocolului clinicii. S-a constatat o modificare atât în ceea ce privește colesterolul seric total și trigliceridele, cât și o menținere a valorilor modificate ale HDL și LDL colesterolului. Luând în considerare afecțiunile cardiace preexistente ale pacientului, s-a hotărât instituirea unui tratament hipolipemiant cu fenofibrat 200 mg și atorvastatin 20 mg zilnic, alături de monitorizarea periodică a evoluției hiperlipidemiei.

Discuții

În ceea ce privește primul pacient și efectele secundare prezentate de acesta în urma tratamentului cu acitretin, acest tip de manifestare unghială este o afectare rar întâlnită în literatura medicală.

Ricceri et al. au raportat un caz cu afectare psoriazică unghială severă ce a avut o evoluție favorabilă semnificativă pe parcursul a 2 luni de terapie cu acitretin în doze de 0.5 mg/kg în combinație cu lac de unghii cu uree [6]. Un studiu ce a cuprins 36 de pacienți cu psoriazis unghial

erythema and scaling without a complete clinical remission.

Five years ago, he began a course of acitretin 75 mg/day (0.8 mg/kg/day), which was eventually increased to a dose of 90 mg/day. During this treatment he had a favourable clinical evolution, with a decrease in erythema, scaling and a complete remission was eventually reached. The complete remission of the cutaneous manifestations lasted for 3 years. At present time, the patient presents disseminated plaques in radioulnar areas, ankles, knees, elbows and on the scalp and has a PASI of 10 (figure 2).

In 2008, the patient was diagnosed with an early stage metabolic syndrome, with elevated HDL and LDL levels, but with a normal total cholesterol level. After the initiation with acitretin in April 2012, the patient's serum lipid levels were routinely monitored, in conformity with the clinic's protocol. A change in total cholesterol and triglyceride levels was noted, as well as a change in HDL and LDL levels. Taking into account his previous cardiovascular medical history, a hypolipidemic treatment was instituted with fenofibrate 200 mg and atorvastatin 20 mg per day while continuing the periodic monitoring of the metabolic syndrome.

Discussions

In the matters pertaining to our first patient and the subsequent side-effects due to acitretin treatment, we have found this particular type of nail manifestation to be a rare occurrence in medical literature. *Ricceri et al.* have reported a case of severe psoriatic nail involvement which had significant success over a 2 month therapy course with acitretin 0.5 mg/kg in combination with urea nail laquer [6]. A 36 patient study performed by *Tosti et al* has monitored the efficacy of acitretin treatment and reported a 41% improvement in mean NAPS score. They concluded that the treatment of isolated nail psoriasis is for the most part difficult and seldom satisfactory in results [7]. The effects of acitretin in nail psoriasis are largely dose-dependent, an increase in doses leading to a worsening of the nail manifestations with the appearance of nail fragility especially when the doses that are used



Fig. 1. Pacient 1 anterior inițierii celui de-al doilea ciclu de acitretin

Fig. 1. Patient 1 before initiation of the second cycle of acitretin



Fig. 2. Pacient 2 la ultima evaluare clinică (noiembrie 2016)

Fig. 2. Patient 2 at the last clinical evaluation (November 2016)

realizat de către Tosti et al a urmărit eficacitatea tratamentului cu acitretin și a observat o îmbunătățire a scorului mediu NAPSİ cu 41%. Aceștia au concluzionat că tratamentul psoriazisului unghial izolat dificil și de cele mai multe ori cu rezultate nesatisfăcătoare [7]. Efectele acitretinului în psoriazisul unghial sunt în mare parte dependente de doză, creșterea acesteia poate produce o înrăutățire a afecțiunii cu apariția paronichiei și a fragilității unghiale mai ales când sunt utilizate dozele recomandate pentru afectarea cutanată [8]. Modificările unghiale din

are those recommended for cutaneous manifestations [8].

Although, acitretin can diminish nail thickening and is an excellent choice for severe subungual hyperkeratosis, our patient was under treatment with doses recommended for cutaneous manifestation of psoriasis, this being the reason for the occurrence of onycholysis. Nail changes in psoriasis are difficult to distinguish from onychomycosis. Both conditions can induce a distal subungual onycholysis and subungual hyperkeratosis. In the patient's case, the

cadrul psoriazisului sunt greu de diferențiat de onicomicoză. Ambele afecțiuni pot induce onicoliza distală și hiperkeratoza subunghială. În cazul pacientului, hiperkeratoza subunghială a fost secundară tratamentului cu retinoizi și a impus o diferențiere, în principal, de micoza unghială. Examenul micologic s-a dovedit a fi negativ, și nu au existat semne sugestive de implicare micotică precum tinea pedis, infirmând astfel posibila prezență a onicomicozei. Un alt diagnostic diferențial posibil în cadrul hiperkeratozei subunghiale este traumatizarea cronică, pacientul negând totuși prezența unei agresări repetate în aria afectată.

Deși acitretinul poate diminua îngroșarea unghială, recomandându-l ca o alegere bună în cazul hiperkeratozei subunghiale severe, pacientului nostru i s-au administrat doze eficiente pentru afectarea cutanată, aceasta putând fi explicația pentru apariția onicolizei.

În cazul celui de-al doilea pacient, hiperlipidemia secundară acitretinului este o reacție adversă cunoscută în cadrul acestui tratament. Nivelul hiperlipidemie este proporțional cu doza de acitretin și de obicei este reversibilă în 4-8 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Creșterea cea mai mare a parametrilor investigați este observată la nivelul trigliceridelor, acesta apărând la 20-40% dintre pacienți și se asociază cu fracțiunea VLDL. Hipercolesterolemia, ce apare la 10-30% dintre pacienții tratați cu acitretin, este pusă pe seama creșterii fracțiunilor VLDL și LDL și o scădere concomitentă a fracțiunii HDL. Scăderea HDL a fost observată la 40% dintre pacienții în tratament cu acitretin. Hipertrigliceridemia apare cu precădere în cazul pacienților ce prezintă factori predispozanți precum diabetul, obezitatea, consum alcoolic crescut și antecedente heredocolaterale de sindrom metabolic. Raportul LDL/HDL (index aterogenic) se corelează în mod direct cu riscul de a dezvolta afecțiuni cardiovasculare, de aceea în cazul pacienților tratați cu acitretin se impune monitorizarea periodică a lipidogramei. Aceste schimbări în profilul lipidic sunt dependente de doză și pot fi controlate prin dietă, inclusiv restricția consumului alcoolic, cât și prin reducerea dozei de acitretin [5]. De asemenea, conform ghidurilor terapeutice, nivelul seric al colesterolului și al trigliceridelor trebuie monitorizate la 2-4 săptămâni în primele 2 luni ale

subungual hyperkeratosis was secondary to retinoid treatment and had to be differentiated, primarily from a fungal nail disease. Mycological examinations proved negative, there were no suggestive signs of fungal disease such as tinea pedis thus invalidating the possible presence of onychomycosis. Another possible differential diagnosis for the presence of subungual hyperkeratosis was chronic trauma, however the patient denied having any repeated injuries in the affected area.

In the case of our second patient, hyperlipidemia is a well know side-effect of acitretin treatment. The level of hyperlipidemia is proportionate to the acitretin dose and is usually reversible within 4-8 weeks from discontinuation of treatment. The biggest increase in analysed parameters is seen in the level of triglycerides, which occurs in 20-40% of patients and is associated with the VLDL fraction. Hypercholesterolemia, which occurs in 10-30% of patient undergoing acitretin treatment, is mainly due to increases in VLDL and LDL fractions and a parallel decrease in HDL fraction. HDL decrease has been observed in 40% of patient with acitretin therapy. Hypertriglyceridemia occurs especially in patients with risk factors such as diabetes mellitus, obesity, excessive alcohol consumption and a medical history of metabolic syndrome. The LDL/HDL ratio (atherogenic index) is directly related with the risk of developing cardiovascular disease, which is why in the case of patient treated with acitretin a routine monitoring of serum lipid levels is mandatory. These changes in serum lipid levels are dose-dependent and can be managed with diet, including restriction of alcohol consumption, as well as a decrease of acitretin doses [5]. Furthermore, according to therapeutic guidelines, cholesterol and triglyceride serum levels must be monitored at 2-4 week during the first 2 months of acitretin treatment, and then once every 3 months. In the presence of a satisfactory response to acitretin, but with increased serum lipid levels, it is recommended that patients undergo a dietary change, and if this measure fails to control the levels of cholesterol and triglycerides a hypolipidemic treatment will be introduced [5].

tratamentului, iar apoi o dată la 3 luni. În prezența unui răspuns satisfăcător la acitretin, dar cu un nivel seric al lipidelor ridicat se recomandă măsuri de schimbare ale dietei și ulterior, dacă acestea nu reușesc să controleze valorile colesterolului și al trigliceridelor, se va institui un tratament hipolipemizat [5].

În cazul acestui pacient, a fost necesară o evaluare atentă atât a evoluției afecțiunii cutanate cât și a efectelor adverse produse de către tratament, ținând cont de prezența riscului cardiovascular. Psoriazisul este considerat un factor de risc independent de a dezvolta boală cardiovasculară. Un studiu suedez publicat în 2004 [9] a atras atenția asupra acestei probleme, raportând pacienții cu psoriazis internați ca având un risc de mortalitate prin eveniment cardiovascular semnificativ crescut în comparație cu populația generală. Această corelație între psoriazis și afectarea cardiacă a fost evidențiată și într-un studiu populațional publicat în JAMA [10], care a identificat psoriazisul ca fiind un factor de risc independent de a dezvolta infarct miocardic. O meta-analiză ce studiază corelația dintre cele două tipuri de afecțiuni organice a concluzionat că pacienții ce prezintă o afectare cutanată severă, cei care necesită tratament sistemic sau spitalizare, au o incidență semnificativă a bolilor cardiovasculare. În urma acestor studii, în 2012, psoriazisul a fost încadrat ca factor de risc în *Ghidul European de prevenție a bolii cardiovasculare*.

Retinoizii au o puternică acțiune de creștere a nivelurilor de trigliceride, colesterolului, LDL și VLDL și în același timp de scădere a HDL [21-24]. Anumite studii sugerează că o dietă suplimentată cu ulei de pește poate reduce efectele adverse ale retinoizilor. Alte clase de medicamente anti-psoriazice au de asemenea efecte adverse asupra metabolismului lipidic [12-18]. Hiperlipidemia este tratată în mare majoritate a cazurilor cu statine, care au un efect de reducere a nivelului proteinei C reactive și a TNF- α cât și de scădere a fracțiunii LDL și de ameliorare a stiffness-ului arterial. De asemenea, statinele reduc adeziunea moleculelor LFA-1 și ICAM-1 la leucocite și la celulele endoteliale, acestea fiind procese esențiale în cadrul activării și migrării leucocitare în zonele de inflamație și în cadrul citotoxicității imunologice [25]. Această clasă de medicamente

In our patient's case, bearing in mind the cardiovascular risk present, a thorough evaluation of the cutaneous manifestations was necessary, as well as that of the side-effects caused by the treatment. Psoriasis is considered an independent cardiovascular risk factor. A Swedish study published in 2004 [9], draw attention to this problem, reporting psoriasis inpatients as having a greater cardiovascular risk than those present in the general population. This correlation between psoriasis and cardiovascular manifestations has been underlined in a study published in JAMA [10], which recognized psoriasis as being an independent risk factor of developing a myocardial infarction. A meta-analysis which studies the correlation between these two afflictions found that patients who present a severe psoriatic manifestation, particularly those who require inpatient treatment or systemic therapy, have a much higher rated of developing cardiovascular disease. Due to these studies, in 2012, psoriasis was classified as a risk factor in the European guidelines of CVD prevention.

Retinoids have an exceeding ability to increase the levels of triglycerides, cholesterol, LDL and VLDL while at the same the decreasing those of HDL [21-24]. There are studies which suggest that a diet enriched with fish oil can reduce the negative effects of retinoids. Other classes of antipsoriatic drugs also have unfavourable side-effects on lipid metabolism [12-18]. For the most part, hyperlipidemia is treated with statins, which have the added favourable influence of lowering CRP and TNF- α levels as well as decreasing the LDL fraction and improving arterial stiffness. In addition, statins reduce molecular adhesion of LFA-1 and ICAM-1 to leucocytes and endothelial cells, these being quintessential processes in the activation and migration of leucocytes in inflammation sites as part of immunologic cytotoxicity [25]. This particular class of drugs has beneficial effects by reducing the cardio-vascular risk in psoriasis patients through its actions on serum lipid levels and immuno-modulator characteristics.

Acitretin in combination with biologic agents seems to be a promising solution for refractory psoriasis manifestations [26]. Although medical literature contains data regarding the efficacy of

are efecte benefice prin reducerea riscului cardiovascular în cadrul pacienților cu psoriazis, atât prin ameliorarea profilului lipidic cât și prin acțiunile lor imunomodulatorii.

Acitretinul în combinație cu agenți biologici pare a fi o soluție promițătoare în cazul afectării psoriazice refractare [26]. Deși în literatură există date privind eficacitatea combinației terapiei sistemice cu metotrexat și a celei biologice, utilizarea acitretinului în asemenea combinații reprezintă o posibilitate care încă necesită evaluări în studii pe termen lung. O combinație ideală de medicație pentru psoriazis ar avea capacitatea de a controla boala într-o mai mare măsură decât prin terapia cu un singur agent și în același timp ar diminua toxicitatea medicamentoasă [26].

Principalele reacții adverse ale terapiilor sistemice utilizate în psoriazis pot fi împărțite în 4 categorii: imunosupresie, toxicitate de organ, efecte carcinogenetice și fotocarcinogenetice, teratogenicitate. Imunosupresia este o complicație întâlnită în majoritatea terapiilor sistemice, inclusiv ciclosporina, metotrexatul și agenții biologici. Agenții biologici par să aibă un efect imunosupresor mai scăzut decât terapiile tradiționale deoarece aceștia au ca țintă terapeutică un proces specific în cadrul patogenezei psoriazisului. Singura clasă de terapie sistemică care nu prezintă efecte imunosupresoare este cea a retinoizilor. De aceea, se poate intui că o combinație terapeutică între retinoizi și agenți biologici ar avea un efect mai scăzut de imunosupresie în comparație cu alte asocieri terapeutice sistemice [27]. În ceea ce privește toxicitatea de organ, atât metotrexatul cât și acitretinul au potențial hepatotoxic, deși în cazul acitretinului hepatotoxicitatea este un efect advers mai puțin întâlnit și nu necesită biopsie hepatică [27]. În cazul efectelor adverse carcinogenetice și fotocarcinogenetice, există puține date care să ateste o creștere a riscului de apariție al malignităților de tip limfoproliferativ la pacienții sub tratament biologic [28]. În literatură există raportări de cazuri în care pacienți în tratament cu etanercept au dezvoltat carcinoame spinocelulare. Pe de altă parte, acitretinul reduce rata de apariție a malignităților cutanate asociate terapiei PUVA, cât și în cazul pacienților cu malignități cutanate recurențe rezultate în urma

combined systemic therapy, in particular methotrexate with biologic agents, the use of acitretin in these types of combinations represents a possibility that still requires long-term assessment studies. An ideal medical combination for psoriasis would have the capacity to control disease burden to a greater extent than through singular therapy, while at the same time diminishing drug toxicity [26].

The main side-effects of systemic therapies utilized in psoriasis treatment can be classified into 4 categories: immunosuppression, organ toxicity, carcinogenic and photocarcinogenic effects and teratogenic. Immunosuppression is a complication present in the majority of systemic therapies, including cyclosporine, methotrexate and biologic agents. Biologic agents seem to have a lesser immunosuppressive effect than do traditional therapies as they target a specific process in the pathogenesis of psoriasis. The sole class of drugs which does not exhibit immunosuppressive processes is retinoids. Therefore, it can be inferred that a therapeutic combination between retinoids and biologic agents would have a decreased effect of immunosuppression in comparison to other systemic treatment combinations [27]. In matters regarding organ toxicity, methotrexate and acitretin present a hepatotoxic potential, although in the case of acitretin it is less common and does not require a hepatic biopsy [27]. In the case of carcinogenesis and photocarcinogenesis, there is little data to suggest an increased risk of lymphoproliferative malignancies in patients undergoing biologic treatment [28]. In medical literature there have been reports of cases in which patients under biologic treatment with etanercept have developed spindle-cell carcinoma. On the other hand, acitretin reduces cutaneous malignancy rates associated with PUVA therapy, as well as those cases of recurrent cutaneous malignancies in immunosuppressed patients that have undergone renal transplantation [29]. Therefore, the possibility of reducing the risk of skin cancer present in biologic agent therapy by adding retinoids to the treatment course is an interesting solution [27-29].

In matters regarding teratogenic effects, these are the main side-effects of retinoid treatment. The duration of the teratogenic potential of

imunopresiei secundare transplantului renal [29]. Prin urmare, posibilitatea reducerii riscului de dezvoltare a malignităților cutanate în cadrul tratamentului biologic prin asocierea de retinoizi reprezintă o soluție interesantă ca opțiune terapeutică [27-29].

În ceea ce privește efectele teratogene, acestea sunt principalele efecte adverse ale retinoizilor. Durata potențialului teratogenic al acitretinului crește în cazul consumului de etanol, aceste aspecte limitând utilizarea acestei clase în cazul femeilor cu potențial fertil. Putem sugera că o combinație terapeutică între agenți biologici și acitretin reprezintă o opțiune interesantă, atât datorită toxicităților divergente, cât și datorită mecanismelor de acțiune [27].

O altă opțiune terapeutică de luat în considerare, în special în cazul celui de-al doilea pacient prezentat, este terapia cu acitretin în doză scăzută (25 mg/zi). Acest regim terapeutic este mai bine tolerat și, în urma analizelor de laborator, se constată apariția de mai puține efecte secundare adverse.

Un studiu realizat de *Pearce et al* [30] a evaluat posibilitatea de a diminua reacțiile adverse și de a menține o remisiune clinică utilizând un regim de tratament cu acitretin în doză scăzută. Deși s-a observat că un regim de 50mg/zi este mai eficient decât cel de 25mg/zi în decurs de 8 săptămâni de tratament, ulterior s-a observat că este necesar un tratament prelungit pentru a evalua și a realiza un efect terapeutic complet în cazul retinoizilor, în special la doze scăzute. Rezultatele analizelor din cadrul studiului au arătat că regimul de 25mg/zi s-a dovedit la fel de eficient sau în unele cazuri chiar mai eficient decât cel de 50mg/zi în decursul a 24 de săptămâni. Dozele scăzute de acitretin s-au dovedit a fi mai bine tolerate, cu un risc scăzut de sistare a tratamentului și cu o eficacitate sporită în decursul unui tratament de lungă durată, fiind astfel o opțiune validă mai ales în ceea ce privește incidența scăzută a reacțiilor adverse, care în cazul acitretinului sunt dependente de doză.

Concluzii

Pacienții noștri au prezentat reacții adverse întâlnite în conduita terapeutică cu retinoizi comun și frecvent pentru creșterea colesterolului și lipidelor plasmatică, rar și neașteptat pentru

acitretin în cazul de consum de etanol. O combinație între agenți biologici și acitretin pare să fie o opțiune viabilă și validă datorită toxicităților divergente și a mecanismelor de acțiune diferite [27].

Altă opțiune terapeutică de luat în considerare, în special în cazul celui de-al doilea pacient, este terapia cu acitretin în doză scăzută (25 mg/day). Acest regim terapeutic este mai bine tolerat și, așa cum sugerează analiza de laborator, are mai puține efecte adverse.

Un studiu realizat de *Pearce et al* [30] a evaluat posibilitatea de a diminua reacțiile adverse și de a menține o remisiune clinică utilizând un regim de tratament cu acitretin în doză scăzută. Deși s-a observat că un regim de 50mg/zi este mai eficient decât cel de 25mg/zi în decurs de 8 săptămâni de tratament, ulterior s-a observat că este necesar un tratament prelungit pentru a evalua și a realiza un efect terapeutic complet în cazul retinoizilor, în special la doze scăzute. Rezultatele analizelor din cadrul studiului au arătat că regimul de 25mg/zi s-a dovedit la fel de eficient sau în unele cazuri chiar mai eficient decât cel de 50mg/zi în decursul a 24 de săptămâni. Dozele scăzute de acitretin s-au dovedit a fi mai bine tolerate, cu un risc scăzut de sistare a tratamentului și cu o eficacitate sporită în decursul unui tratament de lungă durată, fiind astfel o opțiune validă mai ales în ceea ce privește incidența scăzută a reacțiilor adverse, care în cazul acitretinului sunt dependente de doză.

Concluzii

Pacienții noștri au prezentat reacții adverse întâlnite în conduita terapeutică cu retinoizi comun și frecvent pentru creșterea colesterolului și lipidelor plasmatică, rar și neașteptat pentru

onicoliză. Particularitatea primului pacient este apariția onicolizei relativ rapid în cursul tratamentului și la o doză mică de acitretin cu remiterea afectării unghiale la oprirea tratamentului cu retinoizi. Pentru al doilea pacient, în pofida dozei crescute de retinoid și a patologiei asociate, creșterea colesterolului și lipidelor serice nu a fost foarte importantă, nu a necesitat diminuarea dozei de retinoizi ci doar asocierea de medicație hipocolesterolemiantă și hipolipemiantă. În acest context retinoizii pot fi o terapie utilă cu condiția monitorizării permanente a funcțiilor biologice ale pacienților. Este recomandabilă folosirea de doze mici (25–30 mg/zi) pe durate lungi, putându-se obține rezultate favorabile cu reacții adverse minime.

permanent monitoring of the patient's biological functions. The use of low dose therapy (25–30 mg/day) for prolonged regimens is advisable, this particular strategy yielding favourable results with minimal side-effects.

Consent: Patient consent was obtained prior to writing the article.

Competing Interests: The authors have no conflict of interests to declare

Authors' Contributions: All authors are significant contributors and have approved the final copy of this article.

Bibliografie/Bibliography

1. Moderate to Severe Psoriasis, 4th edition, Editors: John Y. M. Koo, Ethan C. Levin, Argentina Leon, Jashin J. Wu, Alice B. Gottlieb, CRC Press-Taylor & Francis Group, 2014, ISBN-13: 978-1-4822-1517-5 (eBook - PDF)
2. Braun-Falco's Dermatology 3rd Edition, W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H.Wolff, M. Lanthaler (Eds.), Springer, 2009
3. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th Edition, L. Goldsmith, S. Katz, B. Gilchrest, A. Paller, D. Leffell, K. Wolff, McGraw-Hill Ed., 2012
4. Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y (1989), Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis, *Dermatologica* 178 : 88–92
5. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology, A.D. Ormerod, E. Campalani, M.J.D. Goodfield, *British Journal of Dermatology*, 2010, 162, pp 952-963 DOI 10.1111/j.1365-2133.2010.09755.x
6. F. Ricceri, L. Pescitelli, L. Tripo, A. Bassi, and F. Prignano, "Treatment of severe nail psoriasis with acitretin: an impressive therapeutic result," *Dermatology and Therapy*, vol. 26, pp. 77–78, 2013
7. Evaluation of the Efficacy of Acitretin Therapy for Nail Psoriasis, Antonella Tosti, MD; Carlos Ricotti, MD; Paolo Romanelli, MD; Norma Cameli, MD; Bianca Maria Piraccini, MD, American Medical Association, *Arch Dermatol.* 2009;145(3):269-271
8. Baran R. Etretnate and the nails (study of 130 cases) possible mechanisms of some side-effects. *Clin Exp Dermatol.* 1986;11(2):148-152.
9. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbohm A, et al (2004) Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 19(3):225-230. PubMed PMID: 15117115. Epub 2004/05/01. Eng
10. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB (2006) Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 296(14):1735-1441. PubMed PMID: 17032986. Epub 2006/10/13. Eng
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (2013) CG153. Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. <http://publications.nice.org.uk/psoriasis-cg153>. Accessed 15 May 2013
12. B. D. Edwards, D. Bhatnagar, M. I. Mackness et al., "Effect of low-dose cyclosporin on plasma lipoproteins and markers of cholestasis in patients with psoriasis," *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 88, no. 2, pp. 109–113, 1995.
13. A. Lassus, A.-L. Dahlgren, M. J. Halpern, J. Santalahti, and H.-P. Happonen, "Effects of dietary supplementation with polyunsaturated ethyl ester lipids (Angiosan) in patients with psoriasis and psoriatic arthritis," *Journal of International Medical Research*, vol. 18, no. 1, pp. 68–73, 1990.
14. H. Meffert, M. BrNautigam, L. FNarber, and G. Weidinger, "Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile," *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 77, no. 2, pp. 137–141, 1997.

15. J. Miquel, A. Bernd, J. Sempere, J. Diaz-Alperi, and A. Ramirez, "The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review," *Archives of Gerontology and Geriatrics*, vol. 34, no. 1, pp. 37–46, 2002.
16. A. Osmancevic, L. Nilsen, K. Landin-Wilhelmsen et al. "Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 23, no. 10, pp. 1133–1140, 2009.
17. N.E. Ortiz, R.I. Nijhawan, J.M. Weinberg, Acitretin, *Dermatol Ther*, 2013 Sep-Oct; 26 (5): 390-9, DOI:10.1111/dth.12086.
18. N. Sattar, P. Crompton, L. Cherry, D. Kane, G. Lowe, and I. B. McInnes, "Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a doubleblind, placebo-controlled study," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, no. 3, pp. 831–839, 2007.
19. G. Vallesi, F. Raggi, S. Rufini, S. Gizzi, E. Ercolani, and R. Rossi, "Effects of cyclotron ion resonance on human metabolic processes: a clinical trial and one case report," *Electromagnetic Biology and Medicine*, vol. 26, no. 4, pp. 283–288, 2007.
20. I. V. Shrinsky and V. S. Shrinsk, "Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study," *The Journal of American Academy of Dermatology*, vol. 57, no. 3, pp. 529–531, 2007.
21. S. Corbetta, R. Angioni, A. Cattaneo, P. Becke-Peccoz, and A. Spada, "Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines," *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, no. 1, pp. 83–86, 2006.
22. A. K. Gupta, M. T. Goldfarb, C. N. Ellis, and J. V. Voorhees, "Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 20, no. 6, pp. 1088–1093, 1989.
23. A. Vahlquist and H. T. Normna, "Retinoids and keratinization. Current concepts," *International Journal of Dermatology*, vol. 27, no. 2, pp. 81–95, 1988. Mediators of Inflammation 13
24. C. N. Ellis, S. Kang, A. I. Vinik, et al., "Glucose and insulin responses are improved in patients with psoriasis during therapy with etretinate," *Archives of Dermatology*, vol. 123, no. 4, pp. 471–475, 1987
25. A. N. Rajpara, R. Goldner, and A. Gaspari, "Psoriasis: can statins play a dual role?" *Dermatology Online Journal*, vol. 16, no. 2, article 2, 2010.
26. Elizabeth C. A. Smith, MD, Christy Riddle, MD, M. Alan Menter, MD, and Mark Lebwohl, MD, "Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis," *International Journal of Dermatology* 2008, 47, 514–518
27. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:118–124.
28. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3151–3158.
29. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, et al. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160:251–258.
30. Daniel J. Pearce, MD; Stephen Klinger, BS; Kristin K. Ziel, MS; Emma J. Murad, BS; Richard Rowell, MPH; Steven R. Feldman, MD, PhD, "Low-Dose Acitretin Is Associated With Fewer Adverse Events Than High-Dose Acitretin in the Treatment of Psoriasis," *Arch Dermatol*/vol 142, aug 2006.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Irina Nocivin
Spitalul Clinic Colentina, Clinica Dermatologie II, București, România

George-Sorin Țiplica
Spitalul Clinic Colentina, Clinica Dermatologie II, București, România.

Correspondance address:

Irina Nocivin
Colentina Clinical Hospital, Dermatology II Clinic, Bucharest, Romania

George-Sorin Țiplica
Colentina Clinical Hospital, Dermatology II Clinic, Bucharest, Romania.