

13. Stoehr GA, Stauffer UG, Eber SW. Near-total splenectomy: a new technique for the management of hereditary spherocytosis. *Ann Surg.* 2005; 241(1): 40-47.
14. Dutta S, Price VE, Blanchette V, Langer JC. A laparoscopic approach to partial splenectomy for children with hereditary spherocytosis. *Surg Endosc.* 2006; 20(11): 1719-1724.
15. Vasilescu C, Stanciulea O, Colita A, Stoia R, Moicean A, Arion C. Laparoscopic subtotal splenectomy in the treatment of hereditary spherocytosis. *Chirurgia.* 2003; 98(6): 571-576.
16. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, Cynober T, Miélot F, Dommergues JP, Warszawski J., Mohandas N., Tchernia G. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood.* 2001; 97(2): 399-403.
17. Vasilescu C., Stanciulea O., Tudor S., Stanescu D., Colita A., Stoia R., Coriu D., Colita A., Arion C. Laparoscopic subtotal splenectomy in hereditary spherocytosis: to preserve the upper or the lower pole of the spleen? *Surg Endosc.* 2006; 20(5): 748-752.
18. Corcimaru Ion. Hematologie. Ed. Medicina 2007 p.388.
19. Duca S. - Chirurgia laparoscopica, Editura Paralela 45, 2001, 103-119.
20. Nicolau A.E. - Chirurgie laparoscopică de urgență, Editura C.N.I. Coresi, 2004, 184-207.

## **TUMORILE VASCULARE ALE PIELII – PARTE COMPONENTĂ A TUMORILOR DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ**

**Ion Mereuță, Iraida Iacovleva, Diana Harștea**

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

### **Summary**

#### ***Vascular tumors of the skin – constituent part of the tumors of mesenchymal origin***

Cutaneous mesenchymal neoplasms are a heterogeneous group of relatively rare tumors, arising in the skin and characterized by clinicopathological heterogeneity. They show a broad range of differentiation that may reflect etiologic distinction. This article is limited to the vascular tumors of the skin, which are part of this large group of mesenchymal tumors. Benign vascular tumors of the skin are more frequent than their malignant counterparts. There are described some clinical, epidemiological and histopathological peculiarities of these neoplasms.

### **Rezumat**

Neoplazmele cutanate mezenchimale reprezintă o grupă heterogenă de tumori relativ rare, ce apar în piele și se caracterizează prin heterogenitate clinico-patologică. Ele pot prezenta o gamă diversă de diferențiere, ce reflectă distincția lor din punct de vedere etiologic. Articolul se referă doar la tumorile vasculare ale pielii, care sunt parte a grupului vast de tumori mezenchimale. Tumorile vasculare benigne sunt mult mai frecvente decât cele maligne. Sunt descrise particularitățile clinice, epidemiologice și histopatologice ale acestor tumori.

### **Actualitatea temei**

Pielea este cel mai vast organ al corpului uman și are o structură complicată, ce variază în diferite regiuni ale corpului. Tumorile cutanate pot apărea în epiderm, foliculii piloși, glandele sebacee și sudoripare, componentele țesuturilor moi ale dermei și țesutul adipos subcutanat. Tumorile de origine mezenchimală ale pielii sunt relativ rare și caracterizate prin heterogenitate clinico-morfologică. Ele derivă din țesuturile conjunctive moi non-epiteliale, dispuse în straturile subepidermale ale pielii, preponderent în derm, unde se găsesc vase sanguine, vase limfatice, mușchi piloerectori atașați la cîte un folicul pilos, formațiuni nervoase. Toate aceste elemente pot constitui originea unor leziuni pseudotumorale, tumori benigne sau maligne mezenchimale ale pielii. Clasificarea tumorilor vasculare se bazează pe structura lor histologică, ținînd cont de

evoluția clinică și gradul de anaplazie a celulelor tumorale. Vasele sanguine se dezvoltă din mezenchim, din care, la etapele inițiale ale embriogenezei, se evidențiază un grup de celule, ce formează „insulițele vasculare”. Aceste „insulițe” sunt supuse unor schimbări complicate, ce duc la formarea endoteliului vaselor. Tumorile benigne vasculare au la bază proliferarea elementelor vasculare și pot fi clasificate în conformitate cu linia de celule tumorale ( celule endoteliale, celule glomice, pericite), cu dimensiunile vaselor din care proliferază tumoarea (capilare, venule, arteriole, vene, artere) și cu tipul lor (vase sanguine, limfatice). Conform clasificării OMS acceptate și utilizate în plan mondial, din vasele sanguine ale pielii își pot lua originea următoarele neformațiuni:

1. Benigne
  - a) hemangiom tip țesut de granulație (granulom piogen)
  - b) hemangiom capilar (hemangiom juvenil)
  - c) hemangiom cavernos
  - d) hemangiom verucos cheratotic
  - e) grupul tumorilor glomice
    - tumoare glomică
    - glomangiom
    - angiomiom
  - f) angiocheratom
    - tip Mibelli și Fordyce
    - tip Farby (angiocheratom difuz)
  - g) altele
2. Maligne
  - a) angiosarcom (hemangioendoteliom malign)
  - b) sarcom Kaposi
3. Procese pseudotumorale
  - a) hiperplazia vasculo-sanguină reactivă

În ultimul timp în literatura de specialitate au fost făcute noi descrieri și precizări cu privire la histiogeneza unor tumori vasculare, de exemplu a hemangiopericitomului. De asemenea, au fost evidențiate unele forme noi ale tumorilor vasculare, ce au asemănare histologică cu sarcomul Kaposi, cum ar fi hemangioendoteliomul caposiform, limfangioendoteliomul benign și altele.

### **Obiectivele lucrării**

Elucidarea particularităților epidemiologice, clinice și histologice ale tumorilor benigne și maligne vasculare ale pielii

### **Material și metode**

Studiul retrospectiv include un număr de 587 pacienți cu diagnosticul definitiv clinico-morfologic, ce corespunde tumorilor benigne sau maligne vasculare cu localizare cutanată. Pacienții au fost diagnosticați și supuși tratamentului chirurgical (excizia sau electroexcizia tumorii) în Institutul Oncologic în perioada anilor 2004 – 2008. Pacienții cu tumori benigne au constituit 92,5% din lotul de studiu, iar cei cu tumori maligne – 7,5%. A fost studiată distribuția bolnavilor după vîrstă, sex, istoricul bolii, localizarea formațiunii tumorale în dependență de forma histologică.

### **Rezultate și discuții**

În cadrul tumorilor vasculare benigne hemangiomul capilar a fost diagnosticat în 281 (51,75%) cazuri. Hemangiomul cavernos reprezintă 33,33%, respectiv 181 cazuri dintre 543 tumori vasculare benigne. Celelalte 81 cazuri (14,92%) au fost reprezentate de hemangiomul capilar-cavernos.

Hemangiomul capilar este o tumoare benignă, ce se dezvoltă în rezultatul proliferării celulelor endoteliale. În 1-2% cazuri se întâlnește la copii [24]. Tumoarea afectează în mod egal ambele sexe. La majoritatea pacienților debutul procesului tumoral este în prima lună de viață, la ceilalți – nu mai târziu de vârsta de 9 luni [24]. În 75,6% tumoarea este identificată la naștere sau în primele luni ale copilului, în 24,4% - la vârstă mai mare. Elementele cutanate caracteristice sunt nodulul sau placa de dimensiuni 1-8 cm. Se pot întâlni leziuni multiple. Culoarea formațiunii tumorale este roșie-aprinsă în caz de localizare superficială sau vișinie-închisă în caz de localizare profundă. Tumoarea amplasată profund poate avea o structură lobulară. Palpator se apreciază tumoarea de consistență moale sau destul de dură, în dependență de componentul ce predomină în procesul tumoral – vascular sau conjunctiv. De obicei tumoarea este localizată pe față și gât, mai rar pe membre, trunchi și mucoasa cavității bucale. Uneori poate cuprinde o întreagă regiune anatomică. Histologic se determină proliferarea celulelor endoteliale în vasele dermei și țesutului adipos subcutan. Cu cât mai superficial este localizată tumoarea, cu atât mai pronunțată este proliferarea. În cazul localizării profunde, proliferarea poate lipsi [24]. În stadiile inițiale tumoarea e compusă din cordoane de endoteliocite, ce proliferază, în care pe alocuri se pot vizualiza spații foarte înguste. În stadii mai avansate lumenul capilarelor este mai lat, iar endoteliul e aplatisat. În stadiul de regresie în stroma tumorală se dezvoltă țesut fibros, care compresează și înlocuiește capilarele nou-formate. Acest fapt duce la retragerea și chiar dispariția focarelor tumorale [25]. Rareori poate apărea hemoragie profuză din tumoare [24]. Avansarea procesului poate duce la transformarea hemangiomului capilar în cel cavernos [23].

Hemangiomul cavernos afectează în proporții egale bărbații și femeile. Clinic se prezintă printr-o formațiune de consistență moale spongioasă, suprafață netedă, însă poate fi lobulară, cu hipercheratoză sau verucoasă. În cazul localizării profunde se apreciază culoare obișnuită a pielii, iar când tumoarea are un caracter exofit – culoare roșie cu nuanță cianotică. Se localizează mai frecvent în regiunea articulațiilor. Histologic se determină cavități largi, tapetate cu celule endoteliale aplatisate și umplute cu sânge. În tumoare pot fi implicate vene, capilare și vase limfatice. Se cunosc 2 tipuri de hemangiome: cu diferențiere arterială sau venoasă a peretelui vascular. Primul tip se întâlnește mai rar, apare de obicei la adulți. Din cauza pereților îngroșați ai vaselor, tumoarea are culoare violacee. De asemenea, în profunzimea dermei se găsesc multe vase nou formate de tip arterial. În procesul dezvoltării tumorii sunt implicate toate elementele peretelui vascular. În special este pronunțată și neuniformă hiperplazia elementelor musculare ale vaselor care, totuși, își păstrează lumenul. Hemangiomul cu diferențiere venoasă se caracterizează prin prezența în derm și țesutul adipos subcutan a unor cavități de formă neregulată, tapetate cu un strat de endoteliocite aplatisate, despărțite una de alta prin fascicule. Uneori în urma proliferării adventițiale, aceste fascicule se îngroașă [25].

Conform studiului nostru, la 44 (7,5%) pacienți din totalul de 587 pacienți din lotul de studiu au fost diagnosticate tumori vasculare maligne ale pielii. În grupul tumorilor maligne majoritatea tumorilor – 37 (84,09%) a fost constituită din sarcomul Kaposi. Restul 7 (15,91%) au fost reprezentate de angiosarcom sau hemangioendoteliom malign.

Sarcomul Kaposi (SK) este o tumoare malignă vasculară multifocală, manifestată prin formațiuni multipigmentate ale pielii. Există 4 forme ale SK: clasică, iatrogenă, endemică (Africană) și HIV-asociată. Pentru prima dată SK clasic a fost descris de dermatologul ungar Moriz Kaposi în 1872 [5]. SK se întâlnește preponderent la bărbați în etate (Sarid et al., 1999, Antman și Chang, 2000) în Europa de Est și regiunea Mării Mediteraniene. Populația din Israel este una dintre cele mai afectate de SK de tip clasic, astfel înregistrându-se 2107 cazuri timp de 39 ani ( în perioada 1960-1998) cu un raport bărbați:femei de 2,33. Conform unor studii, valori similare ale incidenței SK clasic, însă estimate pe durata unor perioade mai scurte, s-au înregistrat în Italia și anume pe insulele Sardinia (Cottoni et al., 1996) și Sicilia (Geddes et al., 1994). Mai multe studii au demonstrat o afectare de aproximativ 2 ori mai mare a bărbaților decât a femeilor (Biggar et al., 1984, Dictor și Attewell, 1988, Grulich et al., 1992, Geddes et al., 1994). În America de Nord și Europa și Europa de Nord SK se întâlnește mai rar. În țările Africii Centrale în anii 50 ai secolului trecut s-a înregistrat o incidență înaltă a SK endemic (African)

[17], iar din 1979 se înregistrează o creștere a SK printre persoanele imunocompromise, precum recipienții de transplante de organe [12] și cei HIV-infectați [21]. Etiologia tuturor tipurilor clinice și epidemiologice de SK este studiată de mai multe decenii. Descoperirea unui nou tip de virus Herpes în 1994, numit human herpesvirus 8 (HHV) sau herpesvirus asociat cu SK (KSHV), care este un co-factor dobândit în dezvoltarea SK (Chang et al., 1994, Ablashi et al., 2002), a deschis noi orizonturi de cercetare, tratament și prevenire a SK [8]. Co-factorii genetici și/sau de mediu au rol important în declanșarea SK clasic după infectarea cu KSHV, ceea ce modifică legătura între seroprevalența KSHV și incidența SK (Ariyosi et al., 1998, Goedert et al., 2002, Grossman et al., 2002). Clinic SK clasic se manifestă primar prin macule bine delimitate, roșu-albăstrii, indolore, apărute în regiunile distale ale membrilor inferioare. Leziunile inițiale în formă de pată și placă, deseori seamănă cu țesutul de granulație. În majoritatea cazurilor formațiunile cresc lent și pot fuziona formînd plăci mai mari. Totuși, leziunile solitare rareori progresează spre dezvoltarea tumorilor nodulare, fungiforme, de culoare roșie-brună. Acestea se caracterizează prin prezența celulelor fusiforme, ce sînt compresate de spații înguste cu extravazări de hematii [3]. Cu timpul, formațiunile se pot eroda, sîngera și chiar ulceră. La debutul bolii se atestă afectare unilaterală, însă ulterior există tendința de apariție bilaterală și multifocală a leziunilor, cu răspîndire centripetă. Odată cu progresarea bolii, culoarea formațiunilor devine brună și suprafața verucoasă sau hipercheratotică. În stadii avansate se dezvoltă plăci vaste, parțial erodate și ulcerate, ce afectează picioarele, mîinile sau chiar întreaga suprafață a membrilor. Spre deosebire de leziunile „angiomatoase”, ce au o consistență moale și spongioasă, tumorile în stadii mai avansate sînt dure și solide. Deseori e prezent edemul țesuturilor înconjurătoare, în special la nivelul membrilor inferioare, care uneori precede leziunile cutanate. Ca și leziunile cutanate, edemul este inițial unilateral, apoi implică simetric ambele membre.

În afară de manifestările cutanate, pot fi afectate mucoasele, mai des a cavității bucale și tractului gastro-intestinal. Implicarea organelor interne în SK clasic este rară, aproximativ în 10% cazuri. Afectarea ficatului, ganglionilor limfatici superficiali și profunzi, splinei, plămînilor și măduvei osoase de asemenea poate fi înfîlnită [16]. În cazul localizării osoase, a fost descrisă prezența unor zone circumscrise de osteoporoză.

Este dificilă aprecierea originii celulare a SK, deoarece sînt implicate cîteva tipuri de celule [14]. Unele culturi celulare din SK prezintă particularități histologice similare celulelor fusiforme endoteliale [20], ce sugerează apariția lor din endoteliul limfatic [13]. În afară de celulele fusiforme, alt semn caracteristic leziunilor SK este prezența unor microvase sanguine subțiri sau dilatate și dezvoltarea microvascularizării anormale pronunțate (cu extravazări semnificative ale eritrocitelor). Unele studii sugerează ideea, că SK este o boală mediată de citochine, cu un proces de tip inflamator și reactiv de granulație, ce seamănă mai mult cu o infiltrație hiperplastică, decît cu o tumoare malignă. Grupurile de celule tumorale în SK nu sînt bine definite, totuși culturile celulare din SK asociat cu SIDA demonstrează anomalii cromosomiale pronunțate cu transformări neoplazice și particularități imunohistochimice identice celulelor din forma clasică a SK.

Angiosarcomul (hemangioendoteliomul malign) este o tumoare malignă rară, apărută din celulele endoteliului vaselor sanguine și limfatice. Se caracterizează prin tendință crescută la metastazare și sensibilitate scăzută la tratament. Ponderele acestei tumori în structura sarcoamelor este de 1-4 % [1]. Aproape 60% din angiosarcoame afectează pielea și țesuturile moi, iar 40% - ficatul, oasele, splina, glanda mamară [4]. În toate cazurile angiosarcomul se dezvoltă din celule endoteliale [6]. Clinic se deosebesc 4 tipuri ale angiosarcomului:

- angiosarcomul asociat cu stază limfatică cronică a membrilor
- angiosarcomul idiopatic al feței și părții piloase a capului
- angiosarcomul primar al glandei mamare
- angiosarcomul cutanat postradiațional

Sinonime ale angiosarcomului asociat cu stază limfatică cronică a membrilor sunt: limfangiosarcomul, limfangioendoteliomul malign, sindromul Stewart-Treves. Sindromul a fost

descriș în 1948 de oncologii americani Stewart și Treves în baza monitorizării a 6 pacienți cu elefantiazis al membrelor superioare apărut după mastectomie. Staza limfatică de obicei (în 90%) e precedată de mastectomie pe motiv de cancer mamar [2,22]. Mai rar apare în urma traumei, infecției sau sindromelor congenitale [10], iar în aceste cazuri se poate localiza pe membrele inferioare [9]. Se presupune că dezvoltarea angiosarcomului pe fonul stazei limfatice e condiționată de unii cancerogeni încă necunoscuți (ce se acumulează în cantități mari în membrul afectat în condițiile drenării limfatice insuficiente), factori angiogeni, dereglarea imunității locale, acțiunea radiației ionizante [18]. Totodată, apariția tumorii în afara ariilor de iradiere sugerează ideea, că radiația ionizantă este doar un co-factor ce mărește riscul dezvoltării stazei limfatice de fon. Conform datelor literaturii de specialitate, angiosarcomul apare la 0,45% femei ce au supraviețuit peste 5 ani după mastectomie [15]. Staza limfatică se dezvoltă pe parcursul primului an după operație, dar tumoarea – peste 1-27 ani (în mediu 10 ani) [11]. Aproximativ în aceiași termeni se dezvoltă angiosarcomul pe fon de stază limfatică după tratamentul maladiei Hodgkin, melanomului sau cancerului de col uterin. Vârsta medie a bolnavilor este 62-68 ani [18]. Angiosarcomul asociat cu staza limfatică cronică se localizează mai des în regiunile humerală, cubitală, mai rar - pe antebraț uneori pe peretele anterior al cutiei toracice sau membre inferioare [18]. Leziunile pot fi solitare sau multiple. La debutul bolii elementele cutanate au culoare violacee și se aseamăna cu echimoze. Cu timpul leziunile se măresc în dimensiuni, confluează, formează un nodul polipos cu suprafața erodată sau ulcerată, cu eliminări sero-hemoragice. Uneori procesul patologic poate cuprinde toată suprafața umărului și cutiei toracice [19].

Angiosarcomul idiopatic se întâlnește mult mai rar decât primul tip clinic al angiosarcomului, descriș mai sus și pînă în anul 1983 în literatură au fost descriș 80 cazuri [7]. Se manifestă printr-un nodul solitar, de formă neregulată, de culoare violacee sau roșie intensă. Se întâlnește mai des pe partea piloasă a capului decât pe față. La periferia tumorii pot apărea noduli sateliți mici. Tumoarea ulcerează, rapid se extinde pe suprafața capului, pe față și gît. Durata medie a vieții este 20 luni după stabilirea diagnosticului [7]. Tumoarea metastazează repede în ganglionii limfatici cervicali, apoi în plămîni și ficat. Histologic la periferia leziunii, elementele tumorale sunt mai diferențiate și formează structuri vasculare, care deseori anastomozează între ele și sunt tapetate cu unul sau mai multe straturi de celule endoteliale mari de formă cubică.

### **Concluzii**

Tumorile vasculare maligne sunt tumori relativ rare, reprezentate în mare parte de sarcomul Kaposi și angiosarcom. Mult mai frecvent se întâlnesc tumorile vasculare benigne: hemangiomul capilar și cel cavernos. Etiologia unor tumori nu este încă certă, de aceea este necesară studierea lor în continuare. Un interes deosebit prezintă sarcomul Kaposi, care afectează preponderent persoanele din bazinul Mării Mediteraniene, în special bărbații în etate. În prezent sunt în derulare mai multe cercetări în plan mondial pentru a elucida dacă acest fenomen poartă un caracter etnic sau geografic.

### **Bibliografie**

1. Benda J. Al-jurf A., Benson A., Angiosarcoma of the breast following segmental mastectomy complicated by lymphedema // Am. J. Clin. Pathol. – 1986, vol.87, p. 651-655.
2. Chen K., Hoffman K., Hendricks E. Angiosarcoma following therapeutic irradiation // Cancer. – 1979, vol. 44, p. 2044-2048.
3. Cockerell CJ. Histopathological features of Kaposi's sarcoma in HIV infected individuals. Cancer Surv 1991;10:73-89.
4. Enzinger F., Weis S. Soft tissue tumours // St. Louis: S. V. Mosby, 1988, p.545-580.
5. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Arch f Dermatol u Syph 1872;3:265-73.
6. Legase R., Leroy J. Comparative electronmicroscopic study of cutaneous and soft tissue tumors // Ultrastruct. Pathol. – 1987, vol. 11, p. 161-173.

7. Leoni A., Cogo R., Visono A. Angiosarcoma of the scalp-face. *Dermatologica* 1983; 166(5):257-60
8. Levy JA. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*, 1995;346:786.
9. Marsch W. C. Das Stewart-Treves Syndrom: ein Hemangiosarkom bei chronischem Lymphodem. Ultrasrtukturelle Analyse differenter klinischer Entwicklungsstadien. *Hautarzt* 1987; 38 (2):82-7.
10. Muller R., Hajdu S., Brennan M. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial infections // *Cancer*, 1987, vol. 59, p. 179-183.
11. Ohsawa M., Naka N., Tomita Y. et al. Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma // *Cancer*, 1995, vol. 75, p.2867-2874.
12. Penn I. Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer Detect Prev* 1988;12:39-57.
13. Rappersberger K, Wolff K, Stingl G. Kaposi's sarcoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF., editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill, Inc., 1993:1244-56.
14. Roth WK, Brandstetter H, Sturzl M. Cellular and molecular features of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992;6:895-913.
15. Shriger A. Postoperative lymphedema: etiologic and diagnostic factors // *Med. Clin. North. Amer.*, 1962, vol. 46, p. 1045-1050.
16. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:371-95.
17. Taylor JF, Smith PG, Bull D, Pike MC. Kaposi's sarcoma in Uganda: geographic and ethnic distribution. *Br J Cancer* 1972;26:483-97.
18. Woodward A., Fvins J., Souhle E. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities // *Cancer*, 1972, vol. 30, p. 562-572.
19. Zen H. J., Choti M. A. Angiosarcoma // *Cutaneous Oncology / Eds. S.J. Miller, M. E. Malloney*. Maiden: Blackwell Science Inc., 1998, p. 861-872.
20. Zhang YM, Bachmann S, Hemmer C, van Luzen J, von Stemm A, Kern P, et al. Vascular origin of Kaposi's sarcoma. Expression of leukocyte adhesion molecule-1, thrombomodulin, and tissue factor. *Am J Pathol* 1994;144:51-9.
21. Ziegler JL, Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma in childhood:an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 1996;65:200-3.
22. Вихерт А. М., Галил-Оглы Г. А., Порошин К. К. Ангиоэндотелиома // *Опухоли мягких тканей*. – М.: Медицина, 1969, с. 90-91.
23. Федорев Г. А. Гемангиомы кожи у детей. Л.: Медицина; 1971
24. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. *Дерматология: Атлас-справочник*. М: Практика; 1999
25. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов В. М., Мордовцев В. Н. *Патоморфология болезней кожи: Рук-во для врачей*. М: Медицина; 2003