

مروری بر متاستازهای جلدی

(۱) دکتر شهریار صدر اشکوری

خلاصه:

بروز متاستازهای جلدی در بدخیمی‌ها حدود ۴-۱٪ بوده و از سوی دیگر بروز آن نشانه‌ای از گستردگی و پیشرفته بودن تومور اولیه و پیش‌آگهی و خیم بدخیمی می‌باشد. در موارد بسیار نادری ممکن است متاستاز جلدی نخستین تظاهر بالینی بدخیمی داخلی بوده و از روی آن به وجود بدخیمی اولیه پی برده شود. جنسیت، محل متاستاز جلدی، شکل ضایعات متاستاتیک و خصوصیات بافت‌شناسی آنها در تعیین و مشخص نمودن جایگاه تومور اولیه واجد اهمیت بوده و کلاً "سودمندترین عامل جهت مشخص ساختن محل و موضع تومور اولیه، جنسیت بیمار و موضع متاستاز جلدی است. اکثریت موارد متاستازهای جلدی فاقد شکل مشخص‌کننده کلینیکی دال بر متاستاز بوده و فقط در موارد معدودی وجود بعضی از اشکال و الگوهای خاص (مانند ضایعات تیپ بادسرخ‌ی شکل یا اسکرودرموئید ...) ممکن است پزشک را متوجه احتمال وجود متاستاز نموده و آن را در تشخیص افتراقی کلینیکی ضایعه کمک کند. مادر مقاله حاضر تظاهرات بالینی - اپیدمیولوژی و بافت‌شناسی متاستازهای جلدی را مورد بررسی و مرور قرار داده ایم.

تعریف:

متاستاز جلدی به توموری متشکل از سلولهای بدخیم که از موضع دیگری منشاء گرفته و از طریق گردش خون یا لنفاتیک به پوست می‌رسد اطلاق می‌گردد.

I- بروز و اتیولوژی:

اکثر تومورهای بدخیم می‌توانند تولید متاستاز جلدی نمایند لیکن بنظر می‌رسد که بروز متاستازهای جلدی در بعضی از تومورها خیلی بیشتر باشد. از بین تومورهای بدخیم هیپر نئوروما شیوع کمی دارد ولی این تومور مسئول ۹٪ از کل متاستازهای جلدی است. میزان متاستاز در پوست ناشی از تومورهای بدخیم

۴-۱٪ است. (۱ و ۵ و ۶) و گاه ممکن است متاستاز جلدی نخستین تظاهر بالینی بدخیمی داخلی باشد. شایعترین نقاط و جایگاه تومور اولیه متاستاز دهنده به پوست شامل پستان، معده، ریه، رحم، روده بزرگ، کلیه، پروستات، تخمدان، کبد و استخوان می‌باشند و کلاً "بروز هر متاستاز جلدی متناسب با وفور و شیوع بدخیمی اولیه در هر جامعه است:

بنابراین، این هپاتوم علت نادری جهت متاستاز جلدی در اروپایی‌ها و علت نسبتاً شایعی در آفریقایی‌ها و سرخپوستان است. هرچه تومور بدخیم داخلی آناپلاستیک‌تر بوده و یا کهنه

گسترش و پیشروی مستقیم یک تومور بدخیم عمقی از طریق کانالهای لنفاتیک به پوست روی تومور بنظر بعضی از محققین متاستاز بوده و بانظر دیگران مغایرت دارد (۱).

کارسینومهایی که به پوست متاستاز می دهند در غالب موارد در مراحل بسیار پیشرفته و گسترده شده خود بوده و وجود این متاستازها معمولاً (ولی نه همیشه) موید پیش آگهی بد خواهد بود (۱ و ۲).

جنبه های مختلف متاستازهای جلدی در گزارشات متعددی توسط Brownstein و Helwing ارائه شده است (جدول ۲۱).

این افراد اهمیت نسبی جنس بیمار و بروز، محل و جایگاه متاستاز، شکل ضایعه متاستاتیک و خصوصیات بافت شناسی ضایعات متاستاتیک را در تعیین و شناسایی جایگاه تومور اولیه مورد ارزیابی قرار داده و چنانچه از بررسی آنها برمی آید. سودمندترین ضابطه جهت مشخص نمودن جایگاه تومور اولیه، جنس بیمار و موضع متاستاز جلدی است (۳ و ۶).

II = تابلوی بالینی متاستاز جلدی :

۱ - کلیات : متاستازهای جلدی معمولاً "رویدادهای دیررس در سیر بدخیمی داخلی بوده و موید پیش آگهی بدی می باشند و در گزارشی از یکسری از موارد فاصله زمانی متوسط بین پیدایش و ظهور این متاستازها تا مرگ حدود ۳ ماه بوده است، لیکن در موارد نادری ممکن است متاستاز نخستین تظاهر کلینیکی یک بدخیمی داخلی بوده و از روی آن بوجود بدخیمی داخلی پی برده شود.

۲- اشکال کلینیکی متاستازهای جلدی :

الف = پاپولندول و تومور: شایعترین نحوه تظاهر متاستاز در پوست معمولاً "پیدایش و ظهور ناگهانی مجموعه ای از ندولهای سفت غیر حساس بی علامت جدا از هم و برنگ پوست می باشد که سریعاً رشد یافته و بعد از رسیدن به اندازه مشخص (معمولاً حدود ۲ سانتی متر)

تر باشد شانس و گرایش به متاستاز جلدی بیشتری شود. انتشار و پخش گسترده هماتوزن از طریق آمبولی توده های سلولی بداخل گردش خون وریدی صورت می گیرد و امروزه شایعترین علت متاستازهای منتشر و دور دست، کارسینوم ریه می باشد.

تومورهای متاستاتیک پوست: موضع اولیه باتوجه به جنس بیمار

جایگاه اولیه تومور	مذکر		مونث	
	تعداد	%	تعداد	%
ریه	۱۱۷	۲۴	۹	۴
روده بزرگ	۹۰	۱۹	۲۲	۹
ملانوم	۶۲	۱۳	۱۳	۵
Sec حفره دهان	۵۷	۱۲	۲	۱
کلیه	۲۹	۶	۱	۰
معه	۲۸	۶	۱	۰
مری	۱۵	۳	۰	۰
سارکوم ها	۱۵	۳	۴	۲
لوزالمعه	۱۲	۲	۳	۲
پستان	۹	۲	۱۶۸	۶۹
مثانه	۸	۲	۲	۱
غدد بزاقی	۸	۲	۰	۰
پروستات	۵	۱	-	-
پوست (Sec)	۵	۱	۰	۰
تیروئید	۴	۱	۰	۰
پنیس (Sec)	۳	۱	-	-
کبد	۳	۱	۰	۰
کیسه صفرا	۲	۰	۱	۰
بیضه	۲	۰	-	-
روده کوچک	۲	۰	۱	۰
تخمدان	-	-	۱۰	۲
سرویکس	-	-	۴	۲
سایرین	۶	۱	۱	۰
جمع	۴۸۲	۱۰۰	۲۴۲	۹۹

تومورهای مناسستایک پوست : جایگاه اولیه تومور با توجه به موضع مناسستازجلی در مردان

تومور اولیه	سر	صورت	گردن	انتباهای فوقانی	قفسه سینه	شکم	پشت	لگن	انتباهای تحتانی	نواحی متعدد	جمع
ریه	۱۲	۶	۱۰	۶	۳۹	۱۶	۱۷	۲	۳	۶	۱۱۷
روده بزرگ	۱	۱	۲	۴	۴	۴۰	۳	۳۳	۱	۱	۹۰
ملائوم	۱	۴	۳	۱۰	۱۵	۴	۱۰	۳	۱۱	۱	۶۲
حفره دهان	۰	۱۲	۴۱	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۵۷
کلیه	۵	۶	۱	۴	۳	۴	۳	۱	۲	۰	۲۹
معدده	۱	۱	۲	۱	۴	۱۶	۱	۰	۰	۲	۲۸
مری	۰	۳	۴	۰	۳	۱	۳	۱	۰	۰	۱۵
سازکوم	۱	۳	۲	۰	۳	۲	۲	۱	۰	۱	۱۵
سایر موارد	۱	۵	۱۰	۳	۱۵	۲۳	۲	۴	۱	۵	۶۹
جمع	۲۲	۴۱	۷۵	۲۹	۸۷	۱۰۶	۴۱	۴۵	۱۹	۱۷	۴۸۲

مجاورت دارد. متاستازهایی که سریعتر رشد می‌کنند به شکل پلاکهای ملتهب دارای حواشی برآمده کاملاً مشخص بوده و شبیه بادسرخ بنظر می‌رسند لیکن بیمار فاقد تب و علائم عمومی عفونی بوده و ظاهراً عادی و سالم به نظر می‌رسد.

ج - تابلوی تـلانژکتوئید: گاه ضایعه متاستاتیک به شکل پلاکهای سفت مسطح تـلانژکتاتیک تظاهر می‌نماید و بعنوان کارسینوم تـلانژکتوئید معروف است که علاوه بر کارسینوم پستان در انواع دیگری از کارسینوم هانیز دیده می‌شود و دومورد از آن به دنبال ملانوم بدخیم و یک مورد به دلیل تومور پاروتید گزارش شده است (۲ و ۵).

د- تابلوی encuirasse یا کارسینوم سیروتیک: سومین و ناشایع ترین الگوی متاستاز حالتی شبیه به مورفه (اسکلرودرمی لوکالیزه) یا لپوس اریتماتوی دیسکوئید بوده و متاستاز به صورت پلاکهای سفت اسکلرودرموئید که گاهی باریزش موی منطقه همراه هستند تظاهر یافته و پوست مبتلا قوام سفت چرمی مایل به قهوه‌ای می‌یابد. این شکل از متاستاز غالباً ناشی از کارسینوم پستان است. از سوی دیگر متاستازهای بسیار دوردست ممکن است اشکال مختلف به خود بگیرند و یکی از الگوهای بسیار بارز متاستاز، یک واکنش درمی سیروتیک شبیه اسکلرودرمی لوکالیزه است که ممکن است نواحی مدوری از ضخیم شدن و آلویسی در سر ایجاد نماید (۱).

هـ - تابلوی آلویسی نئوپلاستیک بصورت یک ناحیه آلویسی سیکاتریسیل تظاهرمی یابد و علت آن در خانمها معمولاً کارسینوم پستان و در آقایان معمولاً کارسینوم ریه یا کلیه است.

و- ندول خواهرماری جوزف: بصورت ندول و یا ندولهای سفت عمیقی در محل ناف تظاهرمی شود در لمس مشخص تراز آنچه که در ظاهر به نظر می‌رسند می‌باشند این ندولها اکثراً متاستاتیک بدخیمی شکمی (معمولاً معده

ثابت باقی می‌ماند. تشخیص بالینی صحیح از روی این تابلوی متاستاز معمولاً نادر بوده و ضایعات فوق اکثراً بعنوان کیست‌ها یا تومورهای فیبروزی خوش خیم تشخیص داده می‌شوند. در موارد قابل ملاحظه‌ای سیمای بالینی یک ضایعه متاستاتیک جلدی از آن یک تومور عروقی مشابه گرانولوم پیوژنیکوم - همانژیوم یا سارکوم کاپوزی است (۶) معمولاً تعداد این ضایعات در پوست محدود و کم بوده و بندرت زخمی و اولسره می‌شوند (۵). به عنوان یک قاعده کلی کشف و حضور یک متاستاز جلدی منفرد بتعداد کم در بیماران فاقد سابقه یک بدخیمی مشخص باید احتمال کارسینوم ریه را مطرح سازد. یک تابلوی مشخصه جلدی در مورد کارسینوم ریه بروز متاستازهای دوردست متعدد ندولر ناگهانی در پوست خصوصاً پوست سر و تنه می‌باشد که بدلیل آمبولی تعداد زیادی از توده‌های سلولی تومورال از طریق گردش خون وریدی است. این ندولها سفت و مایل به قرمز و قرینه بوده و در روی قفسه سینه تمایل به قراردرمسیر وریدی‌های بین دنده‌ای دارند و چنین متاستازهایی اگر در سر باشند در نخستین نگاه ظاهراً شبیه سیلندروما بنظر می‌رسند و تابلوی مشابهی نیز توسط کارسینوم پروستات گزارش شده است (۱). هپیر نفروما می‌تواند سبب بروز توده‌های مجزا و منفردی که آشکارا پر عروق و گاه حتی ضربان دارند گردد و این متاستازها تمایل به پایه دار بودن داشته و بسیار شبیه گرانولوم پیوژنیکوم می‌شوند و اکثراً موضع بروز چنین متاستازهایی، سر و گاه اسکارهای جراحی است (۱).

ب- تابلوی بادسرخ‌ی شکل یا کارسینوم التهابی:

دومین الگوی شایع متاستازهای جلدی بصورت ضایعه‌ای التهابی با ریتم - تورم - گرما و حساسیت است که معمولاً در چنین مواردی منشاء تومور اولیه، پستان است. در کارسینوم پستان شایعترین محل متاستاز پوست روی پستان گرفتار بوده و تومور تمایل به گسترش از طریق

تهاجم قراردهند (۶). ۴. شکل کلینیکی از متاستاز کارسینوم پستان ناشی از متاستاز لنفاتیک می باشد که شامل ندولر - التهابی - تلائزکتوئید و سیروتیک (en cuirasse) میباشند و متاستازها توژن کارسینوم پستان نادر بوده و بصورت یک ضایعه متاستاتیک منفرد و گاهی متعدد است.

سر محل شایع متاستازهای هماتوژن بصورت منفرد یا متعدد است در کارسینومهای غیر از کارسینوم پستان و دهان، متاستاز جلدی تقریباً همیشه هماتوژن می باشد (۲). متاستازهای جلدی هماتوژن کارسینومهای احشایی غالباً قبل از تشخیص و شناسایی تومور اولیه ظاهر می شوند و این مساله خصوصاً در مورد کارسینومهای ریه و کلیه صدق می نماید که در بیش از نیمی از موارد آنها متاستازهای جلدی قبل از تشخیص و شناسایی تومور اولیه تظاهر نموده (۲) و از روی این متاستازها به وجود بدخیمی زمینه ای فوق الذکر پی برده می شود.

۷- هیستوپاتولوژی:

اصولاً خصوصیات بافت شناسی تومور متاستاتیک و اولیه مشابه یکدیگر بوده ولی تومورهای متاستاتیک غالباً تمایز (Differentiate) کمی دارند و از سوی دیگر طبق یک قاعده کلی می توان چنین در نظر گرفت که آدنوکارسینومهای متاستاتیک پوست غالباً به دنبال بدخیمی روده بزرگ، ریه یا پستان بوده و ضایعات غیر قابل تمایز غالباً منشاء پستان یاریه داشته و کارسینوم اسکوا موی متاستاتیک غالباً منشاء پستان یاریه داشته و کارسینوم اسکوا موی متاستاتیک غالباً از دهان - ریه یا مری منشاء می گیرد (۶). در اکثر موارد متاستازهای جلدی سلولهای تومورال، آنپلاستیک بوده و فقط می توان کارسینوم یاسارکوم بودن تومور یا تشخیص یک بدخیمی اندیفرانسیه را مطرح نمود.

یا تخمدان) بوده و از طریق حفره صفاقی به ناف می رسند و معمولاً بروز آنها موید پیش آگهی وخیم برای بیمار است (۵ و ۱).

ز- اشکال نادرتر متاستازهای جلدی بصورت اولسراسیونهای خطی زونایی شکل یا شانکروئیدال در ناحیه تناسلی و یا بصورت ندولهای واریکو در ساق پا گزارش شده اند.

III- محل متاستازها:

هر ناحیه از بدن می تواند جایگاه متاستاز بدخیمی های داخلی باشد لیکن دیواره قفسه سینه (بعلت تهاجم مستقیم) و سروناف جایگاه شایع ضایعات متاستاتیک می باشند (۴) و معمولاً پوست مجاور یا نزدیک به محل تومور اولیه گرفتار می شود.

دیواره قفسه سینه جایگاه شایع متاستاز کارسینوم پستان در مونث و کارسینوم ریه در مذکر است (۲) و سر محل شایع متاستازهای هماتوژن بوده که معمولاً بصورت آلپوسی نئوپلاستیک تظاهری نمایند و از سوی دیگر ناحیه سر و ناف از نواحی اختصاصی جهت متاستازهای جلدی منفرد بوده و سر در ۴٪ موارد متاستازهای جلدی جایگاه این متاستازهای منفرد می باشد (۲) و نیز هیپر نفروما با وجود ناشایع بودن تمایل زیادی به متاستاز در سر دارد. دیواره شکم و ناف غالباً جایگاه متاستازهای دستگاه گوارش خصوصاً آدنوکارسینوم معده و تخمدان می باشد. اندامها از نواحی شایع متاستاز ملانوم بدخیم می باشند.

IV- نحوه انتشار متاستاز به پوست:

تومورهای مهاجم به وریدها (مثل کارسینوم کلیه وریه) به وفور سبب ضایعات متاستاتیک دوردست می شوند و تومورهای مهاجم به سیستم لنفاتیک (مثل کارسینوم پستان و SCC حفره دهان و...) سبب متاستاز دیررس در طی مسیر خود در مسیر تخلیه لنفاتیک شده و ممکن است از این طریق پوست روی خود را مورد

متاستازهای جلدی کارسینوم ریه از نظر بافت شناسی دارای اشکال متنوعی بوده ولی غالباً و بطور شایعی غیرقابل تمایز می‌باشند. در ۴ نوع کارسینوم غالباً "ازروی تابلوی بافت شناسی متاستاز می‌توان محل و جایگاه تومور اولیه را شناسائی نمود که عبارتند از:

۱- کارسینوم GI: که سلولهای تومورال متاستاز همانند تومور اولیه غالباً دارای موسین بوده و این سلولها ممکن است دارای ظاهر و سیمای غددی بوده و یا بصورت گروههای نامنظمی از سلولهای حلقه انگشتری شکل (signet ring cell) در آیند که در حالت اخیر سلولهای بزرگ و گرد و پراز موسین که هسته را بکنار می‌رانند دیده می‌شوند.

۲- کارسینوم کلیه: متاستازهای جلدی در این حالت حاوی سلولهای بزرگ چند ضلعی می‌باشند که بصورت لوله‌ای یا استوانه‌ای یا غددی شکل قرار می‌گیرند و این سلولهای تومورال کمرنگ حاوی سیتوپلاسم فراوان و بعلت غنی بودن از گلیکوژن رنگ پریده بوده و هسته آنها در مرکز قرار دارد. استرومای متاستاز بسیار پر عروق بوده و منجر به تراوش گلبولهای قرمز بداخل مجاری ساختمانهای غددی می‌شود.

۳- کارسینوم کبد: تومور متاستاتیک می‌تواند از نوع کارسینوم هپاتوسلولر، کلانژیوکارسینوم و یا مخلوطی از هر دو باشد که در حالت اول نحوه قرار گرفتن سلولهای بدخیم کبدی بصورت ستونهای نامنظم به تشخیص کمک می‌کند و از سوی دیگر وجود صفرا در مجاری ساختمانهای آسینی شکل متاستازهای کبدی باعث تایید تشخیص می‌گردد.

۴- کوریو کارسینوما: متاستازهای جلدی این تومور دارای ۲ نوع سلول است که منشأ از تروفوبلاستهای جنینی دارند، اولی سیتوتروفوبلاست ها که معمولاً بصورت گروهی رشد می‌نمایند و سلولهای مکعبی و دارای هسته بزرگ و زیگولر و سیتوپلاسم کمرنگند و دیگری سن

ملانوم بدخیم شایعترین تومور بدخیم جلدی متاستاز دهنده به خود پوست است و وجود فعالیت Junctional به نفع تومور اولیه و عدم آن به نفع متاستاتیک بودن است. رسوبات کارسینوما تودردرم تمایل به گسترش و انتشار در مسیر کانالهای لنفاتیک داشته و دریافت شناسی این گرایش بصورت طنابها و ستونهایی از سلولهای دارای هسته‌های هیپرکروماتیک با قرار indian in a file ملاحظه می‌شود که شامل بسته‌هایی از این سلولها در بین دستجات کلاژن بوده و یافضاهای لنفاتیک متسع را اشغال می‌نماید و انسداد جریان لنف ممکن است سبب ادم یا گاهی اتساع کیستیک واضح لنفاتیک گردد. هیپر نفروما سبب پرو لیفراسیون واضح عروقی شده و قرار آسینی سلولهای تومورال شفاف و روشن (clear cell) ممکن است علامت بارز و واضحی نباشد (۱ و ۲).

در متاستازهای هماتوژن گروههای کوچک و بزرگ سلولهای آناپلاستیک در درم که تابافت زیر جلدی ادامه می‌یابند ملاحظه می‌گردند و در بسیاری از موارد با بررسی بافت شناسی متاستازها تشخیص و شناسایی جایگاه اصلی و اولیه تومور ممکن نیست مگر اینکه از شیوه‌های اختصاصی تر جهت شناسایی استفاده شود و بدون این روشها فقط می‌توان از نظر بافت شناسی آنها را بصورت آدنوکارسینوم SCC و یا تومور غیر قابل تمایز و ... شناسائی کرد (به استثنای ۴ نوع کارسینوم که بعداً توضیح داده می‌شوند).

اتیولوژی موارد متاستاتیک آدنوکارسینومی شامل تومورهای پستان، ریه، روده بزرگ، رکتوم، معده، پروستات، پانکراس، آندومتر، تخمدان، سرویکس و ... است و منشأ SCC متاستاتیک معمولاً از برونش، مری، حفره دهان و حلق، سرویکس، پوست، مقعد، فرج و واژن و ... بوده و منشأ متاستازهای نوع غیر قابل تمایز می‌تواند انواع کارسینوم و نیز ملانوم بدخیم آملانوتیک و لنفوم Large cell و سارکوم ها و کارسینوئید و باشد.

و در بررسی آسیب شناسی آنها بدخیمی و متاستاتیک بودنشان مشخص می گردد. (۶ و ۱)

VIII - درمان:

اگر چه وجود متاستاز جلدی تقریبا همیشه موید گستردگی و پراکندگی تومور اولیه است لیکن برداشتن و جراحی ضایعه متاستاتیک جلدی به دودلیل موجه می باشد:

- همیشه امکان اینکه ضایعه متاستاتیک جلدی تنها متاستاز تومور اولیه باشد وجود دارد و لذا جراحی آن به همراه یا بدنبال درمان تومور اولیه ممکن است سبب بهبود بیمار گردد (این حالت خصوصا در مورد ملانوم بدخیم که معمولا نخستین شواهد متاستاز آن پیشروی و گسترش از طریق لنفاتیک است شایع بوده و جراحی تومور توام با Block Dissection غدد لنفاوی منطقه امید زندگی را افزایش میدهد).

- حتی اگر بهبود کامل امکان پذیر نباشد نیز با جراحی متاستازها بیمار بسیار راحت تر شده و بدمنظره بودن مواضع مبتلانی نیز مرتفع می گردد (۱ و ۶).

سی سیوتروفوبلاست ها که سلولهای باهسته بزرگ نامنظم و سیتوپلاسم بازوفیلیک بوده و در اطراف مجموعه های سلولی سیتوتروفوبلاست بصورت Plexiform قرار می گیرند. در این بیماران دفع ادراری گونادوتروپین هارافزایش می دهد (۲).

VI - پیش آگهی: معمولا متاستازهای جلدی رویدادی دیرس در سیر بدخیمی ها بوده ولذا موید پیش آگهی بدی می باشند و متوسط امید زندگی بیمارانی که با تابلوی متاستازهای جلدی متعدد مراجعه می نمایند حدود ۳ ماه است.

VII - تشخیص:

دراکثریت موارد، شرح حال و معاینات عمومی بیمار مطرح کننده وجود و حضور یک بدخیمی زمینه ای داخلی بوده و یا شواهد یک بدخیمی تحت درمان در گذشته را روشن می سازد (۱) و در موارد نادری که سابقه و شرح حال فوق موجود نیست ممکن است که متاستاز نخستین تظاهر بالینی بدخیمی داخلی باشد و در چنین مواردی نیز اکثرا تشخیص کلینیکی امکان پذیر نبوده (بجز بعضی از اشکال مرفولوژیک خاص که ذکر شدند)

REFERENCES:

- 1- Champion ,Rook ,:Textbook of Dermatology ,5th ed ,Oxford,Blackwell Scientific Publications ,1992,P.2099 -100.
- 2- Lever ,Walter .F:Histopathology of the Skin,7th ed ,philadelphia,Lippincott Co,1990,P.651-8.
- 3-James F.& Frei ,Emil & lynch ,peter J;Cancer med ,3rd ed ,Lea & Febiger 1993 2094-6
- 4- W.mitchell .Sams ,Jr,and lynch ,peter j; principles and practice of Dermatology,1th ed/1990 .churchil Livingstone 1990 ,300-2.
- 5- Arnold .Harry .L,gr,Richard .B.Iodom,:Andrews Diseases of the Skin, clinical Dermatology .8th ed.philadelphia, W.B.Saunders Co,1990,P740-4.
- 6- Thomas P . Habif,clinical Dermatology ,A colour guide to diagnosis and Therapy ,2nd ed.St louis, ,C.V.Mosby CO,1990,P.746-8.