

TEŠKA KLINIČKA SLIKA I NEPOVOLJAN ISHOD PEMPHIGUS VULGARISA (PRIKAZ SLUČAJA)

Nebojša Krstić¹, Gordana Ristić¹, Ana Ravić¹, Bojana Jovović¹, Vesna Miličić¹, Slobodanka Metiljević²

¹ Centar za Dermatovenerologiju, Klinički centar Kragujevac

² Interna klinika, Klinički centar Kragujevac

DIFFICULT IN CLINICAL PICTURE AND UNFAVOURABLE OUTCOME OF PEMPHIGUS VULGARIS (A CASE REPORT)

Nebojsa Krstic¹, Gordana Ristic¹, Ana Ravic¹, Bojana Jovovic¹, Vesna Milicic¹, Slobodanka Metiljevic²

¹ Dermatovenerological Centre, Clinical Center Kragujevac

² Internal Medicine Clinic, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

U ovom radu autori iznose etiološke činioce nastanka i patogeneze ove teške bulozne dermatoze u bolesnice koja je hospitalizovana četiri puta u proteklom dvogodišnjem periodu i uz sve teže komplikacije koje su rezultirale završnim nepovoljnim ishodom.

Bolesnica se od početka oboljenja više puta lečila na Odeljenju za Kožne i polne bolesti, Kliničkog centra u Kragujevcu, i posle svake hospitalizacije od oko mesec dana, dolazilo je do regresije simptoma i znakova oboljenja kao i do sanacije buloznih promena.

Međutim kortikosteroidna terapija je bila "mač sa dve oštrice", iako se uvek vodilo računa o postepenom snižavanju doze i insistiralo na redovnim kontrolnim pregledima.

Remisija bolesti i periodi poboljšanja su posle svakog otpusta bolesnice bivali sve kraći.

Kod bolesnice je došlo i do neželjenih dejstva dugotrajne kortikosteroidne terapije: hipertenzije, kongestivne srčane insuficijencije, infekcija, steroidnog diabetes mellitusa, gastričnog ulkusa, kušingoidne građe tela - ("bivoljeg vrata"), mesečastog lica - ("facies lunata"), steroidne psihoze, steatoze jetre, hirsutismusa, osteoporoze, elektrolitnog disbalansa, hipoproteinemije, pada imuniteta i do nepovoljnog ishoda bolesti.

Letalni ishod je usledio usled neblagovremenog otkrivanja bolesti, neredovnih dolazaka na kontrolne preglede, samoinicijativnog prekidanja terapije od strane bolesnice, života u udaljenoj seoskoj sredini bez organizovane ambulantne zaštite i usled višegodišnjeg tretmana bolesnice jednim njoj dostupnim lekovima izbora, kortikosteroidnim preparatima, koji su joj ipak produžili život 10 i više godina, ali nisu mogli da je sasvim izleče od ove veoma teške autoimune bulozne dermatoze.

Ključne reči: pemphigus vulgaris, komplikacije, nepovoljan ishod

ABSTRACT

The paper outlines aetiological elements responsible for inception and pathogenesis of the serious bullous dermatosis in a patient who underwent hospital admittance and treatment on four separate occasions in the past two years, accompanied with a growing number of complications that eventually resulted in unfavourable outcome.

The patient had been treated at the Department for Skin and Venereal Diseases, Clinical Centre of Kragujevac, on more than a dozen occasions and each and every hospitalisation, none lasting shorter than a month, was followed by regression of symptoms and signs of the disease, as well as remediation of bullous changes.

However, corticosteroid therapy proved to be a "two-edged sword" albeit every precaution had been taken to ensure a gradual decrease in the administered drug dosage in conjunction with regular control examinations.

Both remission of the disease and periods of improvement used to grow shorter after each of discharges from hospital.

The patient was showing signs of undesired effects caused by lasting corticosteroid therapy: hypertension, congestive cardiac insufficiency, infections, steroid diabetes mellitus, gastric ulcer, Cushing's syndrome ("buffalo hump²"), facial deformity in the shape of a horseshoe ("facies lunata"), steroid psychosis, liver steatosis, hirsutism, osteoporosis, electrolyte disbalance, hypoproteinemia, immunodeficiency and eventually, unfavourable outcome of the disease.

Fatal outcome is the consequence of untimely diagnostics, patient's failure to undergo regular control examinations and persist in administering the therapy, inadequate living conditions in the countryside which lacked well-structured ambulatory care in the vicinity as well as single medication treatment - available corticosteroids over a period of several years, which managed to prolong her life for more than a decade, yet they were incapable of curing her completely from this extremely grave autoimmune bullous dermatosis.

Key words: pemphigus vulgaris, complications, unfavourable outcome.

UVOD

Bulozne bolesti iz grupe pemfigusa su autoimunska oboljenja u kojima obolele osobe stvaraju autoantitela prema adhezivnim molekulima pločastoslojevitog epitela dovodeći do stvaranja intraepitelnih rasepa (1, 3, 8). Učestalost pojave pemfigus vulgarisa skoro je ista u oba pola. Ipak, češće se viđa u žena, uglavnom između 50. i 60. godine života (5, 9, 11). Pemfigusu slične promene mogu biti uzrokovane i medikamentima: penicilamin; captopril; rifampicin; barbiturati i mnogi drugi lekovi (11, 14, 19).

Kod više od 50% bolesnika prve promene se javljaju na sluzokoži usne duplje i ove promene često prethode i mesecima promenama na koži (7, 16, 18). Promene na oralnoj sluzokoži se manifestuju bulama koje brzo prskaju, pa se formiraju bolne erozije koje dugo perzistiraju i teško epitelizuju. Bule se izuzetno mogu lokalizovati i na vulvi, cerviksu uterusa, ezofagusu, rektalnoj sluzokoži, konjuktivi, i na svim delovima kože i sluzokoža (9, 10, 13).

Bule su mlitave i slabo punjene manjom količinom serozne tečnosti koja se sliva na donji pol bule dajući joj izgled vrećice. Karakteristično je da se bule formiraju na klinički neizmenjenoj koži i da nema subjektivnih simptoma. Krovovi bula su tanki i fragilni, te brzo prskaju, pa se formiraju erozije pokrivena mrkim krustama. Posle epitelizacije nema ožiljka. (10, 19).

Tok pemfigusa je varijabilan sa periodima recidiva i remisija. Ako se ne leči završava se letalno u periodu od 1- 1,5 godina. U početku (prve dve godine), letalni ishod nastaje kao komplikacija same bolesti, a kasnije je ovakav ishod najčešće posledica primenjene terapije. Kod velikog broja pacijenata posle uspešno sprovedene terapije moguća je dugogodišnja remisija sa vrlo niskim dozama održavanja, a nekada i bez njih (8, 12, 19).

Pemfigus vulgaris je bolest ozbiljnog toka i ako se ne leči smrtnost je visoka. Pre uvođenja sistemske primene kortikosteroida u lečenje, pemfigus se završavao letalno za godinu dana kod oko 75 % bolesnika. Primenom kortikosteroida taj procenat se smanjio na 30%. (8, 9).

Dalje smanjenje nastalo je uvođenjem u lečenje imunosupresivnih lekova. Danas je smrtnost od pemfigusa (5 - 15 %) uglavnom posledica neželjenih učinaka hronične imunosupresivne terapije, posebno sistemskih kortikosteroida (4, 15, 19).

Svrha i cilj rada:

- da se analizira etiologija, patogeneza, tok i komplikacije u obolele od pemfigus vulgarisa,
- da se analizira ishod u bolesnice obolele od ove teške bolesti,

- da se iznesu sopstvena zapažanja i iskustva u lečenju bolesnice,

- da se prikaže multidisciplinarni prilaz oboleloj od ove bolesti, od strane lekara iz različitih oblasti medicine, i

- da se izvrši pravovremena dijagnostika i preporuči adekvatna terapija obolelima od pemfigus vulgarisa.

PRIKAZ BOLESNIKA

U toku 2004. i 2005. godine u Centru za Kožne i polne bolesti u Kragujevcu obrađena je bolesnica V.O. rođena 15.11.1942. godine, koja se više od 10 puta nalazila na lečenju od teškog oblika pemfigus vulgarisa sa propratnim komplikacijama, pre poslednje četiri hospitalizacije u zadnjem dvogodišnjem periodu.

V.O. je obrađena na detaljan, epidemiološki, klinički i farmakološki način, i uočene su sve nuspojave primenjenih medikamenata koji su sa jedne strane produžili vek, a sa druge strane i oslabili imuno - odbrambene snage organizma i doprineli nepovoljnom ishodu bolesti zbog niza štetnih efekata na organizam bolesnice i na rad njenih vitalnih strukturnih organa.

Bolesnica je ambulantno poliklinički lečena od strane: dermatovenerologa, infektologa, farmakologa, kardiologa, endokrinologa, oftalmologa, reumatologa i imunologa-alergologa.

Pacijentkinja se obratila lekaru posle pojave prvih bula po sluzokoži usne duplje i koži tela u vidu promena koje su brzo prskale i formirale bolne erozije. One su dugo perzistirale, recidivirale i teško su sasvim epitelizovale. Bule su bile lokalizovane i na vulvi, ezofagusu, rektalnoj sluzokoži, konjuktivi u kasnijem toku oboljenja.

Bolesnica je četiri puta bila hospitalizovana u proteklom dvogodišnjem periodu u trajanju od mesec do mesec i po dana i uz adekvatnu terapiju i dozu održavanja kortikosteroida, uspevalo nam je da produžimo životni vek pacijentkinje, s obzirom na remisije i povremena poboljšanja osnovne bolesti, uz najnižu terapijsku primenu kortikosteroida.

Nepovoljan tok i ishod bolesti je nastao usled neredovnih kontrolnih pregleda koje bolesnica zbog porodične situacije i udaljenosti od centara zdravstvene zaštite nije mogla sebi u potpunosti da omogućiti, ali i zbog dugotrajnog uzimanja, ponekad i samoinicijativnog, doze lekova od strane patoloških poremećaja kardiovaskularnog sistema, osteoartikularnog sistema, kao i dugotrajnog peroralnog uzimanja kortikosteroida.

U Centru za Dermatovenerologiju u KC-u Kragujevac, lečena je pacijentkinja V.O. hospitalno u više navrata.

Od 2004 god. bile su 4 hospitalizacije od oko mesec dana lečenja. Prva je bila u aprilu i maju 2004 godine. Bolesnica je tada hospitalizovana sa ovalnim erozijama i ostacima krovova bula na obodu većine lezija i to lokalizovanih na nogama, trupu i gornjim ekstremitetima. Na ramenom pojasu, kapilicijumu, ingvinalnom predelu obostrano, a i na usnoj duplji (bukalnoj i faringealnoj sluzokoži), takođe su bile prisutne erozije.

Laboratorijske analize su nam pokazivale snižene vrednosti proteina i povišene vrednosti glikemije, koje se, ipak, adekvatnim tretmanom normalizuju na otpustu.

Primenjenom opštom i lokalnom terapijom sve erozije su dovodene u fazi epitelizacije i pacijentkinja je otpuššana u boljem opštem stanju.

Međutim u nastupajućem periodu boravka kod kuće pacijentkinja ne uzima redovno terapiju, svojevolejno smanjuje dozu pronizona, ne javlja se na redovne kontrole pa dolazi do pogoršanja i hospitalizacije u oktobru i novembru 2004 godine u trajanju od oko 30 dana.

Teška klinička slika pemfigus vulgarisa u bolesnice se manifestovala u vidu bula koje su bile mlitave i slabo punjene manjom količinom serozne tečnosti koja se slivala na donji pol bula dajući im izgled vrećica. Kasnije se serozna tečnost pretvarala u serohemoragičnu, i purulentnu tečnu masu -kolekciju koja se nakon ubrzanog prskanja bula razlivala na okolne zdrave regije kože i doprinosila sekundarnoj bakterijskoj infekciji i stvaranju krusta.



Slika 1. Klinička slika pemfigus vulgarisa (bule, erozije, kruste i ožiljci)

Međutim, hronični pemfigus vulgaris od kojeg je bolesnica obolela je autoimuna bolest koja se karakteriše prisutnošću visoko specifičnih autoantitela

usmerenih protiv kože. Imunofluorescentnim tehnikama utvrđeno je da pripadaju IgG klasi, a njihova prisutnost je dokazana u serumu i kožnim promenama bolesnika.

Pregled redosleda hospitalizacija i opšteg stanja bolesnice pri prijemu i otpustu u svim fazama hospitalizacije i tretmana pemfigus vulgarisa (Tabela 1 - 4)

Red	Datumi prijema i otpusta	Broj dana	Broj nedelja	Stanje pri otpustu
I	od 13.04 2004 do 21.05 2004 god.	39 dana	5,5 nedelja	Poboljšano-zadovoljavajućeg opšteg dobrog stanja
II	od 05.10 2004 do 04.11 2004 god.	31 dan	4,5 nedelja	Delimično poboljšano
III	od 25.05 2005 do 17.06 2005 god.	24 dana	3,5 nedelja	Nepotpuna sanacija
IV	od 28.12 2005 do 30.01 2006 god.	35 dana	5 nedelja	Privremeno poboljšano i preporuka za Internu kliniku

Tabela 1. Dužina lečenja po hospitalizacijama

Red	SE,Le, fibrinogen	Proteini,albumini,globulini	Holesterol, trigliceridi, LDL	Glycemia, urin.
I	b.o.	Proteini-57 (sniženi)	Holesterol-6,4 Trigliceridi-2,06	Glycemia-7,1
II	SE-16 Le-13,0 Lymf.-10,8 Gr-83,2	b.o.	b.o.	Glycemia-7,6
III	Le-13,7 Fibrinogen - 4,9	b.o.	Holesterol-7,18 Tiglic-2,51	Glycemia-8,2
IV	fibrinogen-5,5	b.o.	Holesterol-6,61 Tigliceridi-2,23 LDL-44,17 Triglic-2,23	Glycemia-35,0 Urin-glycemia-+++

Tabela 2. Laboratorijske analize po hospitalizacijama

Hospitalizacija	Doza tabl. Pronizona pri otpustu a 20 mg.	U mg
I	1 + 1 + 0	40 mg
II	1 + 1 + 0	40mg
III	0 + 1 + 0	20 mg
IV	2 + 1 + 0	60 mg.

Tabela 3. Doza održavanja po hospitalizacijama

Hospitalizacija	Klinička slika pri otpustu
I	Sve erozije su u fazi epitelizacije
II	Promene u usnoj duplji i na trupu sanirane; erozije u kapilicijumu čistog dna.
III	Erozije suve, početna epitelizacija
IV	Erozije čistog dna, Privremena epitelizacija

Tabela 4. Stanje pri otpustu po hospitalizacijama

DISKUSIJA

Ponekad i lekovi mogu da izazovu prolaznu epizodu pemfigusa (medjutim bolest prestaje prekidom unosa leka što nije bio slučaj kod bolesnice) ili medikamenti mogu da pokrenu idiopatski pemfigus koji se nastavlja i posle uklanjanja leka (najčešće od strane penicilamina i kaptoprila).

Postoji i mogućnost pojave paraneoplastičkog pemfigusa koji se javlja kod bolesnika s malignim tumorima i autoantitela kod ovih bolesnika reaguju i sa komponentama hemidezmozoma, struktura koje učestvuju u vezivanju keratinocita za zonu bazalne membrane, što nije bilo moguće sasvim isključiti i kod naše pacijentkinje.

Bolest pogađa pretežno starije osobe (preko 50 i 60 godina) kao u naše bolesnice jer se najteže komplikacije dešavaju u periodu od 62 do 64 godine (kada bolesnicu i sustiže nepovoljan ishod bolesti) ali nije neobično da se javi kod mlađih osoba pa i u dece, što je znatno redja pojava (2, 6, 17).

Kasnije su se bule pojavljivale iznenada bilo gde, najčešće na klinički nepromenjenoj koži ili sluzokožama. Bolest je počela na sluzokoži usne duplje. Bule su bile različite veličine, jako fragilne, ispunjene bistrom ili hemoragičnom tečnošću.



Slika 2. Komplikacije usled terapije (Kušingoidna gradja tela bolesnice)

S obzirom da je krov bula bio tanak one su ubrzano prskale i ostavljale vidljive erozije koje su postepeno epitelizirale bez ožiljaka, uz dishromiju u vidu hiperpigmentacija.

Osim promena na koži i sluzokožama usne šupljine, promene su izazivale komplikacije i zahvatale: larinks, traheju, glotis, bronhe, ezofagus, želudac, konjuktivu, uretru, vulvu, cerviks kao i rektalnu mukozu. Subjektivno, bolesnica je i osećala bolove, pečenje i adinamiju.

Dijagnoza pemfigusa je postavljena na osnovu kliničke slike, a to su bile mlitave bule na neizmenjenoj koži, zatim bule i erozije na oralnoj sluzokoži i pozitivan znak Nikolsky. Citodijagnostički test - Tzanck test je bio pozitivan pošto su se sa dna bule dobijale izolovane, pojedinačne, okrugle akantolitične ćelije sa hiperhromatičnim jedrom i svetlom citoplazmom, koja je na ivici ćelije bila nešto tamnija.



Slika 3. Komplikacije bolesti - (facies lunata - izgled mesečastog lica) i hirsutismus

Bolest je dugotrajna, ponekad i doživotna. Uz odgovarajuće lečenje, obolele osobe mogu da vode relativno uobičajen život uz povremene relapse.

Najznačajnije komplikacije pemfigusa su infekcija i sepsa posledice opsežnih erozija kože i sluzokoža, ali i dugotrajne imunosupresivne terapije. Danas je smrtnost od pemfigusa (5-15%) uglavnom posledica neželjenih učinaka hronične imunosupresivne terapije, posebno sistemskih kortikosteroida, Oralne ulceracije otežavaju ishranu, a erozije na larinksu ili oko anusa mogu da budu uzrok disfonije i teškoća sa defekacijom.

Lečenje pemfigus vulgarisa pripada u najvećem obimu dermatovenerolozima i kao što je prethodno navedeno, pemfigus vulgaris je bolest ozbiljnog toka, te ako se ne leči smrtnost je visoka.

Lek izbora je sistemska primena kortikosteroida (prednizolona) u kombinaciji s imunosupresivima (azatioprin, ciklofosamid). Lečenje se započinje 1 do 2 mg prednizolona /kg/ telesne mase na dan, zavisno od težine bolesti. Kod bolesnika otpornih na terapiju, a danas sve češće i u svrsi smanjenja nuspojava

kortikosteroida, uvodi se 50 do 200 mg azatioprina. Lek deluje na supresiju stvaranja pemfigusnih antitela, a važno je znati da delovanje leka započinje 4 do 6 nedelja nakon njegovog uzimanja. Upotreba istih doza ciklofosfamida se izbegava zbog većeg broja nepoželjnih nuspojava.

Početnu dozu kortikosteroida potrebno je zadržati do pojave znakova remisije bolesti (obično 3 do 4 nedelje), kada se doza prednizolona može postepeno snižavati (svakih 7 dana 5 do 10 mg), do doze održavanja od 5 do 15 mg prednizolona dnevno.

Ovo je samo orijentacijska šema doziranja ali je kod određivanja terapijske doze veoma važno iskustvo dermatologa. A u svrhu smanjenja mogućih nuspojava mogu se kortikosteroidi primeniti u obliku pulsne terapije i to 500 mg prednizolona tokom dva uzastopna dana jedanput mesečno. Između ciklusa terapije potrebna je primena nižih doza peroralno primenjenih kortikosteroida.

U slučaju slabog odgovora na terapiju ili u slučaju kontraindikacija za gore navedenu terapiju (dijabetes, osteoporoza, ulcus ventriculi) može se primeniti terapija intravenski primenjenim imunoglobulinima G, plazmaferezom (posebno kod visokog titra pemfigusnih antitela) ili solima zlata (natrijev tiomalat). Uz sistemnu terapiju potrebno je provoditi i lokalnu terapiju pripravcima koji pospešuju epitelizaciju, i po potrebi antibakterijskim i antimikotičnim sredstvima.

Lokalna terapija iako nije dovoljna za izlečenje bolesti umnogome pomaže da poboljša sanaciju promena. Kupanje, otvaranje bula, primena lokalnih antiseptičkih boja, (Sol. Eosini 2% aquosa) i lokalna primena antibiotičkih masti, su neophodni za prevenciju sekundarne infekcije. Primena lokalne kortikosteroidne terapije ima smisla ako su prisutne malobrojne površne lezije. Oralne lezije treba tretirati lokanim anestetikima pre obroka da bi se smanjio bol, a obezbedio adekvatan unos kalorija.

Lokalna terapija pemfigusa ima za cilj poboljšanje komfora bolesnika, ubravanje epitelizacije i spečavanje sekundarne infekcije. Koriste se antiseptičke boje, antibiotičke masti, lokalni anestetici, masti za epitelizaciju. Neophodno je pranje i higijena bolesnika.

Neželjeni efekti terapije: treba obratiti pažnju i na moguće nuspojave te uz kontrolu KKS, glikemije, elektrolita, posebno kalijuma, po potrebi sprovesti i korektivnu terapiju (steroidni dijabetes, disbalans elektrolita).

Neophodna je redovna kontrola krvnog pritiska, jedanput godišnje potrebna je denziometrija kao i oftalmološki pregled, zbog moguće katarakte i glaukoma u bolesnika.

U slučaju da je pemfigus izazvan lekom, te u tom slučaju treba prekinuti primenu inkriminiranog leka.

Neophodna je redovna kontrola bolesnika i zbog dugotrajne kortikosteroidne terapije, koja nosi sa sobom mnogobrojne neželjene efekte kao što su pojava:

Kušingoidnih simptoma, steroidnog dijabeta, osteoporoze, infekcija, gastričnog ulkusa, hipertenzije, kongestivne srčane insuficijencije, poremećaja menstrualnog ciklusa, steatoze jetre i oftalmoloških komplikacija.

Azatioprin od neželjenih efekata pokazuje depresiju koštane srži sa promenama u krvnoj slici, mučninu i povraćanje, razvoj bakterijskih i virusnih infekcija, kao i mogućnost razvoja malignoma.

Međutim, neželjena dejstva lekova, izmenjeni i oslabljeni imunološki sistem bolesnice je dovodio do sve većih komplikacija u organizmu.

U ispitivane bolesnice redovno su se radile analize krvi i biohemijska ispitivanja. Uz utvrđeni porast šećera, holesterola i TA, insistirana je redovna kontrola i od strane internista, imunologa, alergologa, reumatologa, oftalmologa, farmakologa i endokrinologa.

Dijagnoze ili patološki poremećaji koji su doveli do nepovoljnog ishoda bolesti u obradjene bolesnice su bile sledeće: AML (Akutna mijeloidna leukemija), Diabetes mellitus tip II, Cardiomyopathia chr. ishemia compensata i Pemphigus vulgaris.

ZAKLJUČAK

- U lečenju pemfigusa neophodno je početi visokim dozama kortikosteroida,
- Kada se postigne remisija doze se postepeno snižavaju,
- Neophodna je zaštita gastrične sluzokože preparatima koji je oblažu i štite
- Kortikosteroidnoj terapiji se dodaje citostatična terapija i to najčešće Imuran (Azathioprin)
- Uz sistemsku i lokalnu terapiju neophodno je rutinsko praćenje laboratorijskih parametara i to svakih 7-10 dana (SE, krvne slike, glikemije, proteinemije, elektrolita, hepatograma i alkalne fosfataze).
- Prati se i titar pemfigusnih antitela na 4-6 nedelja.
- Svaki disbalans se mora urgentno korigovati
- Na taj način obezbeđuje se duže preživljavanje od ove teške forme bulozne bolesti i popravlja kvalitet svakodnevnog života.
- Za onemogućavanje razvoja težih patoloških poremećaja i drugih vidova komplikacije, oboleli uvek

moraju biti bar pod minimalnim dozama kortikosteroidnih lekova da bi mogli da kontrolišu tok i ishod oboljenja, uz redovne kontrole dermatovenerologa ili lekara specijalista iz drugih medicinskih oblasti.

L I T E R A T U R A :

1. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of Dermatology 5th ed. Oxford, Blackwel, 1992.
2. Dobrić I i sar. Dermatovenerologija. Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu. Zagreb, 1994.
3. Fitzpatrick TB et al, eds. Dermatology in General Medicine. Fourth ed. New York, Mc Graw - Hill, 1993.
4. Holmes KK et al, eds. Sexually Transmitted Diseases. 2nd ed. New York, Mc Graw - Hill, 1990.
5. Hunter JAA, Savin JA, Dahl MV. Clinical Dermatology, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1996.
6. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. 2nd ed. W. B. Saunders, 1993.
7. Jung EG ed. Dermatologie. Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1989.
8. Karadaglić DJ. (urednik). Dermatologija vojnoizdavački zavod, Beograd, Versalpress, 2000 god.
9. Lalević - Vasić B, Medenica LJ, Nikolić M. Dermatovenerologija sa dermatovenerološkom propedeutikom, Savremena administracija, Beograd, 1997. god, 2001 god, 2003 god. (I, II i III izdanje).
10. Lever WF, Scaumburg - Lever G. Histopathology of the Skin. 7th ed, Philadelphia, Lippincot, 1990.
11. Martinović N, Konstatinović S. Praktikum iz dermatovenerologije. Beograd, Zavod za izdavanje udžbenika i nastavnih sredstava, 1996.
12. Martinović N. De pilis humanis. Beograd, Zavod za izdavanje udžbenika i nastavnih sredstava, 1996.
13. Mc Kee PH. Pathology of the Skin. Lippincot, Philadelphia, Gower, London, 1989.
14. Naseman Th et al, eds. Fundamentals of Dermatology. New York, Springer - Verlag, 1983.
15. Orfanos CE, Happle R. Hair and Hair Diseases. Berlin, Springer - Verlag, 1990.
16. Orkin M et al, eds. Dermatology. 1st ed. Appleton, Lange, Norwalk, 1991.
17. Saurat JH et al, eds. Dermatologie et Venerologie, 2nd ed. Paris, Masson, 1990.
18. Steigleder GK. Dermatologie und Venerologie fur Artze und Studenten. uberarb. Aufl, Thieme, Stuttgart, 1987.
19. Paravina M, i saradnici Dermatovenerologija. (Binić I. in Poglavlje 11, od 199 str-210 str), Prosveta Niš: Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu, 2003.