Rozdział 8

Kriochirurgia w zmianach naczyniowych

W leczeniu malformacji naczyniowych oraz łagodnych nowotworów naczyniowych skóry w XXI wieku zdecydowanie dominuje laseroterapia, jednak w zależności od rodzaju zmian skórnych zastosowanie mają też inne metody, jak: chirurgia, elektrochirurgia, skleroterapia, propranolol, a także kriochirurgia. Przedstawione zostaną najczęstsze jednostki z tej grupy i metodyka zabiegów kriochirurgicznych, jednak na wstępie należy wspomnieć o dwóch kwestiach. Po pierwsze, kriochirurgia może być zabiegiem alternatywnym dla zabiegu chirurgicznego czy elektrochirurgicznego w przypadku zagrożenia krwotokiem. Po drugie, dobrze ukrwiona tkanka guza czy zmiany naczyniowej wymaga z zasady co najmniej dwukrotnie dłuższego czasu mrożenia, niższych temperatur, a czasem też ucisku, niż odpowiadająca jej wielkością zmiana nienaczyniowa.

Wrodzone znamiona naczyniowe występują u 5-10% noworodków i rzadko są widoczne już od urodzenia, częściej rozwijają się w pierwszych czterech tygodniach lub miesiącach życia dziecka. Przyjęty podział naczyniaków obejmuje znamiona naczyniowe płaskie (*naevus flammeus*, *port wine stains*) wykazujące tylko rozszerzenie naczyń włosowatych i naczyniaki właściwe, w których występuje rozrost i pączkowanie śródbłonków naczyń. Te ostatnie dzielą się na bardziej powierzchowne naczyniaki zwykłe (*haemangiomata simplicia*), którym odpowiadają *capillary hemangiomas* lub *strawberry hemangiomas* oraz na głębsze naczyniaki jamiste (*haemangiomata cavernosa*).

Naczyniak jamisty (*haemangioma cavernosum*)

Naczyniaki jamiste charakteryzują się szybkim wzrostem do 4-6. miesiąca życia, a w głębokich guzach do 12. miesiąca. Około 60% naczyniaków ustępuje samoistnie do 6. roku życia. Okres zanikania kończy się w wieku około 10 lat, a u połowy pacjentów nie stwierdza się żadnych objawów w miejscu guza.

Wprowadzenie w latach 80. przez D.B. Apfelberga laserów do leczenia naczyniaków było istotnym postępem ograniczającym zakres stosowania innych metod. Dotychczasowe doświadczenia laseroterapii wskazują, że zarówno laser argonowy,

jak i Nd-YAG-owy mają ograniczone zastosowanie w leczeniu naczyniaków u dzieci z powodu ryzyka blizn, natomiast lepsze są pulsacyjne lasery barwnikowe, które ze względu na penetrację światła w tkance do 1,8 mm powodują powierzchowną fotokoagulację, co prowadzi do zatrzymania wzrostu naczyniaka i następowej inwolucji. Spośród innych metod leczenia naczyniaków podawane ogólnie kortykosteroidy w dużych, szybko powiększających się guzach powodują zatrzymanie wzrostu u 30-50% leczonych. Sprzeczne wyniki dotyczą terapii interferonami. Obecnie preferowaną metodą leczenia tego typu naczyniaków zdecydowanie przyspieszającą proces inwolucji jest leczenie farmakologiczne propranololem.

Metody miejscowego leczenia obejmują stosowanie długotrwałego ucisku, chirurgiczne wycięcie, podawanie środków zakrzepowych, kortykosteroidów, metody kriochirurgiczne.

Niezależnie od faktu samoistnego ustępowania naczyniaków ich leczenie powinno być podjęte w razie owrzodzenia lub krwawienia, zwłaszcza guza w okolicy zgięć i fałdów, gdzie gojenie jest utrudnione, a także przy ich gwałtownym wzroście, zajęciu ważnych narządów jak powieki czy ślinianki.

Wskazaniem do kriochirurgicznego usunięcia są naczyniaki jamiste na błonach śluzowych policzków i warg, a także naczyniaki języka. Podejmując decyzję o leczeniu, należy wziąć również pod uwagę motywy psychologiczne rodziców, a później także dziecka z naczyniakiem. Biorąc pod uwagę powyższe kryteria, leczenie kriochirurgiczne można rozpocząć niezależnie od wieku dziecka. W materiale M.M. Nowaka wśród 1500 dzieci z różnymi zmianami naczyniowymi u blisko połowy zamrożenie przeprowadzono przed upływem 6. miesiąca życia, a u 70% – przed ukończeniem 1. roku. Jednak w odmianie powierzchownej, typu naczyniaków zwykłych, leczenie powinno być, zdaniem autora, poprzedzone obserwacją wobec wyraźnej w tej grupie tendencji do zanikania. W razie podjęcia leczenia często wystarczające jest jednorazowe zamrażanie metodą kontaktową, bez wywierania większego ucisku, dobierając aplikator o płaskiej powierzchni do średnicy ogniska. Czas zabiegu jest różny i waha się od 60 do 120 s. Wyraźny ucisk na aplikator wywiera się podczas leczenia głębiej umiejscowionych zmian, większe guzy zamraża się odcinkami. Metoda natryskowa, według doświadczeń autora, nie jest tu przydatna. Wykonywano przeważnie dwukrotne zamrożenie, a zabieg przerywano po przesunięciu się frontu lodowego o kilka milimetrów poza widoczne granice guza. W.J. Szachow i wsp. wykonywali 3-4-krotne cykle mrożenia przez 2-3 min. Przy niedostatecznej kriodestrukcji po jednorazowym zabiegu powtórne zamrożenie G. Castro-Ron przeprowadzał po upływie kilku tygodni. W naszej obserwacji nawet uzyskanie tylko częściowego zwłóknienia po leczeniu zatrzymywało niejednokrotnie wzrost lub przyśpieszało ustępowanie pozostałych fragmentów naczyniaka. W rozległych guzach naczyniowych M.M. Nowak stosował skojarzenie kriodestrukcji i po około 4-6 godz. chirurgiczne wycięcie. Wstępne zamrożenie powodowało pełną hemostazę (**ryc. 8.1. A-B**).

W zmianach na błonach śluzowych jamy ustnej większe guzy leczono etapami w odstępach kilkutygodniowych. Naczyniaki czerwieni warg zamrażano od strony przedsionka jamy ustnej, aby w maksymalnym stopniu ograniczyć uszkodzenie skóry.

Ryc. 8.1. Naczyniak jamisty na policzku u 8-miesięcznego dziecka. A. Stan przed zamrożeniem metodą kontaktową (2 x 90 s). B. Odbarwiona blizna po 12 miesiącach od zabiegu.

Najczęściej krioaplikator wstępnie wychładza się, tam natomiast, gdzie jest pożądane uzyskanie bardzo głębokiej nekrozy, obieg azotu włącza się po przyłożeniu końcówki do błony śluzowej. W okolicach trudno dostępnych do leczenia posiadanym zestawem aplikatorów stosowano natrysk. Zabiegi wykonywano po znieczuleniu lignokainą w aerozolu lub stosowano znieczulenie przewodowe.

L. von Pasler i wsp. leczyli naczyniaki błon śluzowych jamy ustnej o średnicy przekraczającej 4 cm natryskiem jednocześnie z wywarciem ucisku na guz. W mnogich naczyniakach jamistych języka M. Hutowska-Łukasiewicz i D. Chibowski wykonywali wielokrotne zabiegi powtarzane co 2-4 tygodnie do zmniejszenia masy guzków. W okresie obserwacji po leczeniu następowało samoistne ustępowanie pozostałych zmian. A.G. Momotow i wsp. stwierdzali korzystny wynik kosmetyczny i czynnościowy u 3112 dzieci, w przeważającej liczbie z naczyniakami zwykłymi, tj. w 96,2% leczonych pacjentów.

W materiale Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu leczenie kriochirurgiczne naczyniaków jamistych 61 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 32 lat, w tym u 22 z guzami na błonach śluzowych, spowodowało ustąpienie u 14. Wyraźne spłaszczenie obserwowano u 33 leczonych, zaś brak poprawy u 5 spośród 52, którzy zgłosili się do kontroli. Liczba zabiegów wahała się od 2 do 8, co wydłużało czas leczenia do kilku miesięcy. W.J. Szachow ustąpienie naczyniaków po 1-2 zabiegach, tj. 3-6-krotnych zamrożeniach, obserwował u 34 spośród 52 dzieci. U naszych chorych starano się, aby w naczyniakach skóry blizna po kriochirurgii była jak najmniejsza, tak aby w przyszłości ewentualna korekcja chirurgiczna była ograniczona. Pierwszym celem w każdym przypadku było zatrzymanie wzrostu guza. Nie stwierdzano blizn przerostowych w polu mrożenia, na co zwraca uwagę M.M. Nowak, który po upływie roku operacyjnie je usuwał. W naczyniakach warg u kontrolowanych chorych, mimo kilkakrotnych zamrożeń, obserwowano uwypuklenie miękkiej jasnej blizny.

Po zamrożeniu obserwuje się szybko narastający obrzęk, a guz przybiera ciemniejsze zabarwienie. Po kilku dniach reakcji wysiękowej pojawia się strup, pod którym przebiega naskórkowanie. Przedwczesne usunięcie strupa może być przyczyną krwawienia. Zalecano stosowanie opatrunków z maścią z antybiotykiem. Okres gojenia do wytworzenia blizny wahał się od 2 do 7 tygodni. W dużych naczyniakach jamistych w razie oddzielenia strupa M.M. Nowak zaleca krótkie (15-20 s) zamrożenie dna i brzegów owrzodzenia, co ma skrócić naskórkowanie do 7-9 dni (**ryc. 8.2. A-C**).

Leczenie naczyniaków błon śluzowych policzków i języka przeprowadzano w trakcie hospitalizacji pacjenta. Po zabiegu stosowano osłonowo antybiotyk i celem zmniejszenia obrzęku podawano przez kilka dni kortykosteroidy. Gojenie przebiega z rozmiękaniem tkanki nekrotycznej. Utrudnia to choremu odżywianie, a także powoduje nieprzyjemny zapach z ust. Te uciążliwości po zamrażaniu można częściowo zmniejszyć przez bardzo częste płukanie jamy ustnej. Ziarninowanie owrzodzeń trwa od 3 do 4 tygodni i pozostawia miękkie, niezaburzające funkcji blizny.

H. Ohtsuka i wsp. z powodzeniem leczyli krwawiący naczyniak prącia u 5-letniego chłopca bez objawów zwężenia cewki. Zbliznowacenie obserwowano również po kriochirurgii naczyniaków w zespole *blue rubber bleb nevus*, w którym skupiskom drobnych, niekiedy bolesnych, naczyniaków jamistych o ciemnej barwie w skórze towarzyszą podobne wykwity w przewodzie pokarmowym.

Naczyniak płaski (*haemangioma planum*)

Znamiona naczyniowe płaskie widoczne są przy urodzeniu u 0,3% noworodków. Odmiana o ułożeniu jednostronnym powiększa się w miarę wzrostu ciała i nie ma skłonności do samoistnego ustępowania. Początkowo przedstawia się jako gładka plama, powyżej 40. roku życia powierzchnia naczyniaka guzkowato przerasta i wskutek zastoju krwi przybiera zabarwienie sinofioletowe. Znamiona naczyniowe płaskie cechuje mała podatność na leczenie, niezależnie od stosowanej metody. Dopiero laseroterapia, zwłaszcza fotokoagulacja światłem żółtym czy zielononiebie-

Ryc. 8.2. Naczyniak jamisty brzegu i powierzchni dolnej języka. A. Stan przed zabiegiem metodą kontaktową (2 x 75 s). B. Strup martwiczo-włóknikowy po 7 dniach. C. Stan po wygojeniu owrzodzenia.

Ryc. 8.3. Naczyniak płaski podudzia – zblednięcie części znamienia po dwóch zabiegach metodą natrysku.

skim, stworzyła możliwości usunięcia znamion nawet u kilkutygodniowych dzieci. Laseroterapia wyparła stosowane poprzednio wielokrotne zabiegi powierzchniowego mrożenia za pomocą pasty śniegowej lub ciekłego azotu, które powodowały jedynie przejaśnienie znamienia. Towarzyszyła temu zmiana rysunku skóry wskutek bliznowacenia (**ryc. 8.3**).

W doświadczeniach osób pracujących w Klinice Dermatologii w Poznaniu leczenie powierzchownym zmian natryskiem ciekłego azotu przeprowadzano jedynie w przypadku znamion o intensywnym czerwonym zabarwieniu umiejscowionych na tułowiu lub kończynach. Plamy w tym położeniu były, naszym zdaniem, mniej podatne na fotokoagulację laserem argonowym. Natomiast metodą kontaktową usuwano z powodzeniem guzki naczyniowe w obrębie zastoinowych znamion u osób starszych.

Naczyniak typu jeziorka żylnego (*venous lake*)

Ten rodzaj naczyniaka pojawia się wyłącznie na wargach najczęściej w starszym wieku, po urazie, jako guzek o średnicy kilku milimetrów i jest w istocie rozszerzonym naczyniem żylnym w górnych warstwach skóry, bez proliferacji naczyniowej.

Kriochirurgia może być skuteczną metodą leczenia. Najlepiej sprawdza się zamknięty aplikator kontaktowy chłodzony ciekłym azotem lub podtlenkiem azotu, o wymiarach zbieżnych z guzkiem. W trakcie zabiegu należy wywierać ucisk na zmianę.

Anemizację wykwitu uzyskuje się również przez dodatek noradrenaliny do znieczulenia, jak i przez rozciągnięcie podczas zabiegu guzka między palcami. Zależnie od wielkości zmiany stosuje się jedno- lub dwukrotne zamrożenie w czasie 20-45 s. U niektórych chorych leczenie wymaga dodatkowego zabiegu w trakcie kontroli.

Ważne aby w trakcie zabiegu front zamrożenia nie przesunął się wyraźnie poza obrąbek czerwieni, co może spowodować zatarcie w tym miejscu jego granicy. Gojenie trwa około 3 tygodni.

Kriochirurgiczne usunięcie naczyniaka, aczkolwiek przebiega z pewnym dyskomfortem dla pacjenta, nie pozostawia na ogół żadnych śladów. Bardzo dobry wynik kosmetyczny metody podkreślają również inni autorzy.

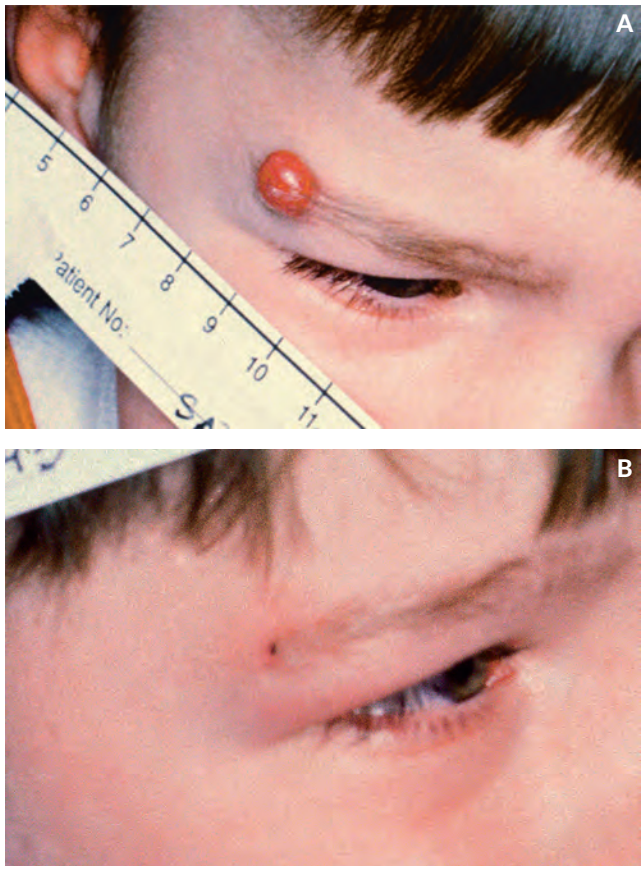
Ziarniniak naczyniowy (*granuloma teleangiectodes, lobular capillary hemangioma*)

Szybko rozwijający się guzek naczyniowy, zbudowany z proliferujących zrazikowo naczyń włosowatych, może osiągnąć w krótkim czasie średnicę 0,5-2 cm. Ziarniniaki naczyniowe nie mają tendencji do ustępowania z wyjątkiem tych, które pojawiają się w czasie ciąży. Rozpoznanie jest zwykle łatwe, choć szczególnie ważne jest różnicowanie z *melanoma malignum*, zwłaszcza z postacią *amelanoticum* i barwnikową guzkową odmianą. Szybki wzrost, obecność owrzodzeń na powierzchni i ciemnoczerwony lub brunatnawy kolor dotyczą obu jednostek. W ziarniniaku u podłoża wyróżnia się większe zapalne halo, w czerniaku amelanotycznym – czarnoniebieskie drobne plamki. Pomocne jest też badanie dermatoskopowe. W przypadku wątpliwości najlepszą metodą jest wycięcie całego guzka, co umożliwia badanie histopatologiczne.

Aby leczenie ziarniniaka było radykalne, należy uwzględnić fakt, że proliferacja śródbłonków naczyniowych zachodzi nie tylko w wyniosłej uszypułowanej części, ale też w środkowych, a czasem i głębszych warstwach skóry, a centralnie umieszczone jest większe naczynie zasilające. Z tego powodu usunięcie chirurgiczne, a także wyłyżeczkowanie połączone z elektrokoagulacją mogą sprawiać trudności ze względu na obfite krwawienie. Również w trakcie odcięcia lub odparowania laserem CO_2 guzek może krwawić (**ryc. 8.4. A-B** i **8.5. A-B**).

Kriochirurgiczne usunięcie guzka powinno poprzedzać badanie dermatoskopowe i/lub biopsja diagnostyczna. W przypadku guzków uszypułowanych po znieczuleniu można dokonać ich odcięcia, wymrażając tylko podstawę małej średnicy aplikatorem kontaktowym. S.A. Zacarian leczył ziarniniaki wyłyżeczkowaniem zamrożonego guzka, a następnie dokonywał koagulacji podstawy.

Według doświadczenia autorów, zamrożenie powinno być dość głębokie, w większych guzkach nawet dwukrotne, w czasie 20-40 s, jeśli zabieg przeprowadza się natryskiem z zastosowaniem otwartych osłon. Dłużej trwa zamrożenie końcówkami zamkniętymi, wtedy rąbek lodowy powinien przesunąć się na 2-3 mm poza widoczne granice. Przy guzkach o nieuszkodzonej powierzchni zabieg jest bezkrwawy, jednak w przypadku istnienia nadżerki lub znacznego ścieńczenia pokrywającego naczyniak naskórka po rozmrożeniu może dojść do krwawienia, z reguły mniejszego niż przy ścięciu chirurgicznym. Podczas leczenia większych zmian, w trakcie pierwszej kontroli po 7-10 dniach usuwano martwiczo zmienione tkanki i ewentualnie krótkodomrażano podstawę. Niedostateczne leczenie może prowadzić do wystąpienia guzków



Ryc. 8.4. Ziarniniak naczyniowy w obrębie brwi. A. Stan przed zamrożeniem metodą kontaktową. B. Stan po 3 tygodniach – strupek w miejscu zabiegu, brak uszkodzeń otoczenia skóry.

satelitarnych wokół pierwotnej zmiany. U wszystkich w ten sposób leczonych nie obserwowano nawrotu, a ślad po zamrażaniu był ledwo widoczny. Kriochirurgiczne usuwanie ziarniniaków naczyniowych jest prostą i skuteczną metodą leczenia, zwłaszcza wykwitów u dzieci (**ryc. 8.6. A-B** i **8.7. A-D**).

Naczyniak gwiaździsty (*angioma stellatum*)

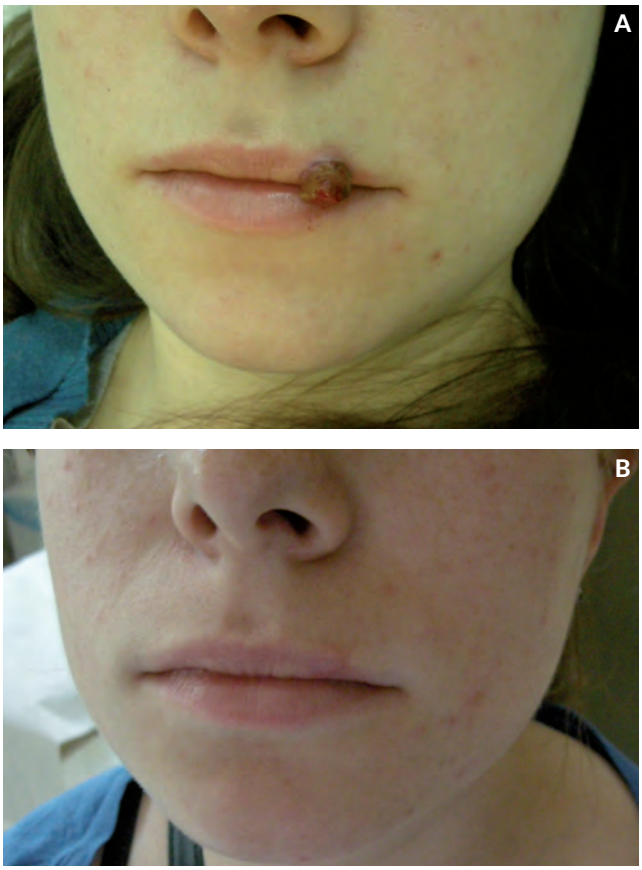
Usunięcie tych drobnych naczyniaków nie stanowi problemu. Najczęściej stosowana elektrokoagulacja tętniczki środkowej jest u większości skuteczna, podobnie jak fotokoagulacja laserowa. Zamrożenie wiąże się z większym miejscowym odczynem, ale metoda jest skuteczna, również w zmianach zbliznowaciałych – nawrotach po innym leczeniu. Konieczne jest zastosowanie końcówek punktowych średnicy 1-2 mm lub

Ryc. 8.5. Ziarniniak naczyniowy u 1,5-rocznego dziecka. A. Stan przed zabiegiem dwukrotnego zamrażania metodą kontaktową. B. Mało widoczna blizna po 3 miesiącach.

ostro zakończonych. Wstępnie wychłodzony aplikator przykłada się na 15-20 s, wywierając przy tym minimalny ucisk na zamrażaną tętniczkę. Po wygojeniu odczynu może niekiedy pozostawać przemijające zaróżowienie. Powtórne zamrożenie jest bardzo rzadko konieczne. Umiejętnie wykonany zabieg nie pozostawia żadnych śladów. S.A. Zacarian obserwował odbarwienie i zanik i nie zaleca tej metody w *angioma stellatum*, co jest odosobnionym spostrzeżeniem.

Naczyniak starczy (*cherry angioma, Campbell de Morgan spots*)

To bardzo popularny rodzaj łagodnego naczyniaka występującego u dorosłych w postaci licznych rubinowych miękkich guzków o średnicy 1-2 mm, rzadko osiągających rozmiar 3-4 mm, rozsianych na tułowiu i kończynach górnych. Pod mikroskopem



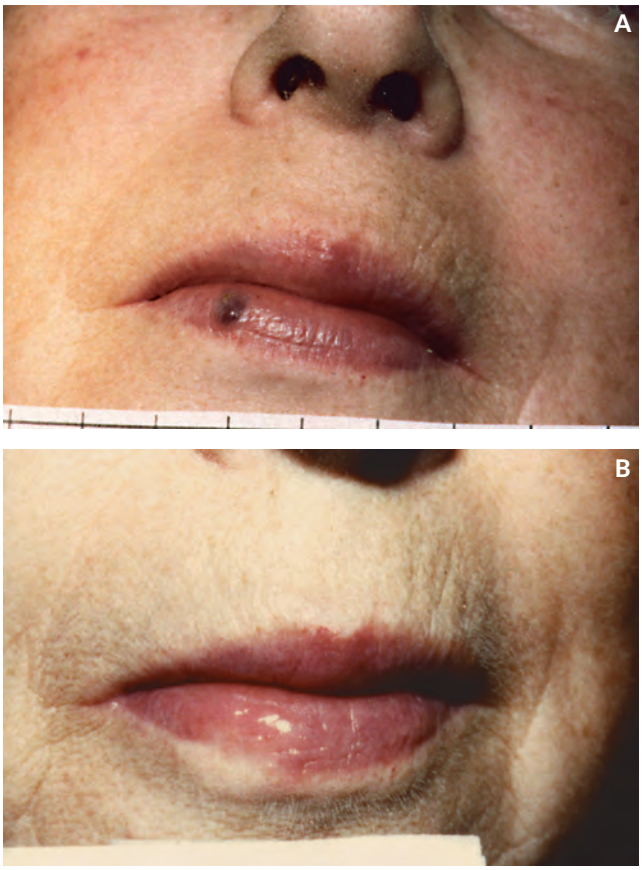
Ryc. 8.6. Ziarniniak naczyniowy wargi górnej. A. Przed kriochirurgią ciekłym azotem końcówką zamkniętą kontaktową. B. Po miesiącu od zabiegu.

jest to polipowaty guzek wypełniony poszerzonymi kapilarami skupionymi pod naskórkiem. Nie ma tendencji do samoistnego krwawienia, ustępowania ani złośliwienia. Leczeniem z wyboru jest fotokoagulacja laserowa lub elektrochirurgia. Większe naczyniaki starcze mogą być zamrażane z dobrym efektem w podobny sposób jak ziarniniaki naczyniowe. Mniejsze, z uwagi na większy odczyn obrzękowy, sączenie i dłuższe gojenie, lepiej leczyć laserowo lub elektrokoagulacją (**ryc. 8.8. A-B**).

Naczyniak rogowaciejący (*angiokeratoma*)

Naczyniaki o zrogowaciałej powierzchni przybierają różne obrazy kliniczne, od drobnych guzków do rozlanych na większej przestrzeni ognisk. W tych ostatnich

Ryc. 8.7. Ziarniniak naczyniowy na dekolcie. A. Stan przed leczeniem. B. Stan w trakcie natrysku ciekłego azotu z zastosowaniem otwartej osłony. C. Stan w trakcie rozmrażania bezpośrednio po pierwszym zamrożeniu. D. Stan po 2 tygodniach.



Ryc. 8.8. Naczyniak typu jeziorka żylnego wargi dolnej. A. Stan przed zamrażaniem metodą kontaktową. B. Zabiegi kriochirurgiczne w obrębie czerwieni wargowej mogą pozostawiać odbarwienie przylegającej części skóry jak u pacjentki na zdjęciu.

G. Castro-Ron stosował 2-3-krotny natrysk, lecząc segmentami, a pozostałe guzki domrażał zamkniętymi końcówkami. Zabieg powtarzano w miarę pojawiania się nowych naczyniaków.

Piśmiennictwo

1. Apfelberg D.B., Greene R.A., Maser M.R. i wsp.: Results of argon laser exposure of capillary hemangiomas of infancy-preliminary report. Plast Reconstr Surg 1981; 2: 188-193.
2. Calonje E., Brenn T., Lazar A., McKee P.: McKee's pathology of the skin. Fourth edition. Elsevier Saunders 2012.
3. Castro-Ron G.: Cryosurgery of angiomas and birth defects. [W:] S.A. Zacarian (red.): Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders. The CV Mosby Comp., St. Louis, Toronto, Princeton 1985: 77-90.
4. Cohen P.J., Lambert W.C., Hill G.J., Schwartz R.A.: Melanoma. [W:] Skin cancer. Recognition and management. Springer Verlag, New York, Berlin 1988: 99-140.
5. Dachów-Siwiec E.: Treatment of cryosurgery in the premalignant and benign lesions of the skin. Clin Derm Adv Cryosurg 1990; 1: 69-79.
6. Enjolras O., Mulliken J.B.: The current management of vascular birthmarks. Pediatr Dermatol 1993; 10: 311-333.
7. Ezekowitz R.A., Mulliken J.B., Folkman J.: Interferon alfa-2a therapy for life-treatening hemangiomas of infancy. N Engl J Med 1992; 326: 1456--1463.
8. Hutowska-Łukasiewicz M., Chibowski D.: Kriochirurgia w leczeniu mnogich naczyniaków języka. Czas Stomat 1979; 12: 1177-1182.
9. Kaźmierowski M., Bowszyc-Dmochowska M.: Zastosowanie laserów w dermatologii. Post Derm 1992; 9: 587-592.
10. Landthaler M., Hohenleutner U., Abd El-Raheem T.: Laser therapy of childhood haemangiomas. Br J Dermatol 1995; 2: 275-281.
11. Momotow A.G., Poliszczuk S.M., Gruminskij V.S.: Kriohirurgiczeskij metod leczenija wrożdionnych sosudistyj obrazowanij u dietiej. Klin Khir 1992; 6: 44-47.
12. Nowak M.M.: Szestiletnij opyt kriohirurgii giemangiom u dietiej. Klin Khir 1981; 6: 49-53.
13. Ohtsuka H., Shioya N., Tanaka S.: Cryosurgery for hemangiomas of the body surface and oral cavity. Ann Plast Surg 1980; 4: 462-468.
14. Szachow W.J., Ryłkin A.I., Koczenow W.I.: Lieczenije giemangiom koży u dietiej mietodom kriowozdiejstwija. Khirurg Mosk 1984; 4: 134-135.
15. Tal H.: Cryosurgical treatment of hemangiomas of the lip. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 650-654.
16. Teillac-Hamel D., de Prost Y., Bodemer C. i wsp.: Serious childhood angiomas: unsuccessful alpha--2b interferon treatment. Br J Dermatol 1993; 129: 473-476.
17. von Pasler L., Herzog C., Seela W.: 10 jahrige Erfahrungen mit der Kryochirurgie im Kiefer-Gesichts-Bereich. Zahn Mund Kieferheilk 1989; 77: 34-39.
18. Zacarian S.A.: Cryosurgery in the management of cutaneous disorders and malignant tumors of the skin. Compr Ther 1994; 7: 379-401.