

Síndrome de SAHA. Presentación de un caso familiar y revisión de la literatura

Dr. Manuel Morales Cantú,* Dra. María Enriqueta Morales Barrera**

RESUMEN

El síndrome de SAHA es una entidad clínica poco conocida y diagnosticada que consiste en la presentación en la mujer de: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia y que dan el nombre al síndrome. Se considera manifestación de hiperandrogenismo constitucional y por lo general los exámenes de laboratorio están dentro de límites normales. Presentamos un caso de SAHA familiar en una mujer de 26 años.

Palabras clave: Síndrome de SAHA, seborrea, acné, hirsutismo, alopecia.

ABSTRACT

The SAHA syndrome is a poorly known entity which consists of signs that reveal hyperandrogenism in woman: acne, alopecia, seborrhea and hirsutism. The laboratory findings are characteristically normal. We present a case of SAHA in a 26 year-old-female and a brief review of the literature.

Key words: SAHA syndrome, seborrhea, acne, hirsutism and alopecia.

INTRODUCCIÓN

El término "síndrome SAHA" fue introducido por Orfanos en 1982 para definir en la mujer la presencia de signos cutáneos androgenodependientes. El primero en aparecer, y más constante, es la seborrea, casi inmediatamente surge el acné y más adelante el hirsutismo y la alopecia. Las primeras letras de cada uno de estos signos conforman el nombre SAHA. Las cuatro manifestaciones sólo se presentan a la vez en el 21.5% de las pacientes que consultan al dermatólogo.¹

Es un proceso de etiología androgénica que se presenta en algunas mujeres en las que hay una exacerbación de las dermatosis que tipifican el estado seborreico constitucional, es decir, de la seborrea, el acné, el hirsutismo y la alopecia. Esta elevación androgénica puede tener dos orígenes: ovárico o suprarrenal. Sin embargo, la cantidad de los diversos andrógenos eliminados por estas glándulas generalmente se encuentran en los límites de normalidad. Pueden encontrarse alteraciones en otros órganos y sistemas

como menstruaciones irregulares, atrofia mamaria o disminución de las columnas rugosas vaginales. Hay alopecia de patrón masculino, cambios del patrón de la voz, aumento de la masa muscular, amenorrea y clitorimegalia estamos frente a una hiperandrogenización de otro origen y siempre será demostrable analíticamente. El SAHA representaría lo que hasta hace años se llamaba "síndrome de hiperandrogenización idiopática" o síndrome por exceso de eliminación de andrógenos idiopática, es decir, el equivalente actual a la hiperandrogenización constitucional.^{1,2}

FISIOLOGÍA DE LAS HORMONAS ANDROGÉNICAS

Desde hace muchos años, la piel ha sido reconocida como un sitio importante en el metabolismo androgénico. A continuación revisaremos el metabolismo de los andrógenos.

El esqueleto molecular esteroideo básico, común a todos los andrógenos y sus precursores es el anillo ciclopentanofenantreno que tiene cuatro anillos de 17 carbonos, si agregamos dos carbonos a esta estructura en los sitios 13 y 10 obtenemos la molécula de androstano que es el esqueleto de los andrógenos; si a esta última molécula le agregamos dos carbonos más

* Residente Dermatología 4o año. Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Dermatólogo, CDP.

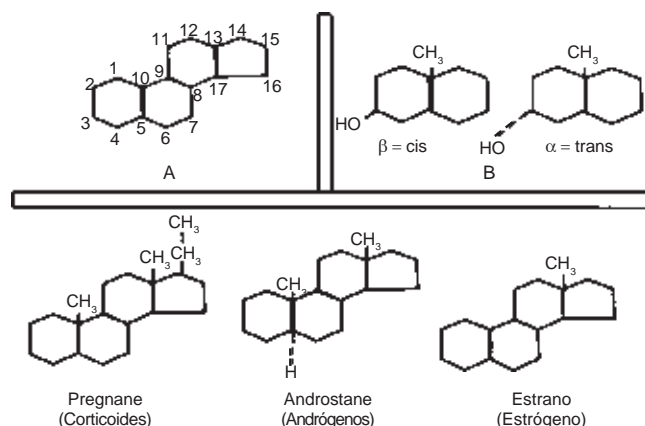


Figura 1. Anillo de ciclopentanofenantreno y sus derivados.

en la posición 17 obtenemos una molécula de 21 carbonos llamada pregnane la cual es el esqueleto de los corticoides como el cortisol. Por último el estrano es similar al androstane solo que con un carbono menos en la posición 10, esta molécula es precursora de los estrógenos (Figura 1).

El metabolismo de los andrógenos puede dividirse en producción glandular, producción extraglandular, transporte, metabolismo de las células blanco (metabolismo periférico) y respuesta celular a la estimulación androgénica.²⁻⁴

Producción glandular

La vía de producción comienza con el colesterol, el cual es convertido a pregnenolona, en este punto se divide en dos ramas y conduce a la formación de varias moléculas esteroideas, dependiendo del órgano pueden ser aldosterona y cortisol o progesterona y estradiol (glándula suprarrenal y ovario respectivamente).

El ovario. En las mujeres, la mayor fuente de andrógenos proviene de ovarios y glándulas suprarrenales. El ovario es parte del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal, el hipotálamo produce hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) de la hipófisis que a su vez controlan la producción hormonal del ovario. La formación de estradiol es un proceso de dos partes y dos células: los andrógenos (principalmente androstenediona) se producen en las células de la teca y cruzan hacia la granulosa donde se convierten en estrógenos. La LH actúa sobre los receptores de la teca para inducir la vía metabólica a la formación de andrógenos. Asimismo, la FSH por medio de receptores en la granulosa induce la formación de estrógenos a partir de andrógenos con el concurso de la enzima

aromatasa. Cabe hacer mención que durante el paso de andrógenos de las células de la teca a las de la granulosa entran a la circulación una pequeña parte de los mismos y que la producción de andrógenos en este nivel no tiene un control de retroalimentación como el de los estrógenos por lo que la alteración de los mismos puede pasar desapercibida.²

Glándula suprarrenal. La síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal es altamente controlada por la ACTH liberada por la hipófisis. Una tarea esencial de la glándula suprarrenal es la producción de cortisol. La liberación de ACTH y la producción de cortisol están estrechamente reguladas y varían muy poco durante la vida de una persona, sin embargo en la pubertad y antes del inicio de la menstruación las glándulas suprarrenales incrementan su producción androgénica, probablemente causada por aumento en la actividad de las enzimas 17 hidroxilasa y 17,20 desmolasa. Este evento es llamado adrenarquia y provoca el desarrollo de vello púbico y axilar. En la mujer, se producen androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y cortisol en respuesta a la liberación de ACTH. Todos ellos tienen un ritmo circadiano excepto DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato) por lo que sirve como un marcador estable de la producción adrenal androgénica. Si alguna de las tres enzimas que convierten la 17 alfa hidroxipregnenolona en cortisol disminuyen su actividad, el resultado puede ser alguna de las formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

Resumiendo: Los ovarios producen el 20% de la testosterona, el 20 al 30% de dehidroepiandrosterona (DHEA), menos del 10% de DHEA-S y el 60% de androstenediona; mientras que las suprarrenales producen el 30% de testosterona, el 40% de androstenediona, el 70 a 80% de DHEA, 90% de DHEA-S y cantidades variables de andrógenos como productos intermedios de gluco y mineralocorticoides.^{2,4,5}

Producción extraglandular

La síntesis extraglandular de esteroides incluye dos grandes categorías: 1) conversión de andrógenos a estrógenos que ocurren principalmente en piel, músculo, cerebro y tejido adiposo, 2) conversión de andrógenos relativamente débiles a formas más potentes como testosterona y dehidrotestosterona a nivel de piel, folículos pilosos y glándulas sebáceas.

El metabolismo extraglandular de los órganos blanco, como la glándula sebácea proporciona una gran cantidad de andrógenos circulantes. El ovario y la glándula suprarrenal producen cada uno aproximadamente el 25% o menos de la testosterona circulante total. El

restante 50% o más deriva de la conversión periférica de androstenediona y en menor cuantía de estradiol.

Otra importante conversión ocurre periféricamente, aquellas células poseedoras de actividad de 5 alfa reductasa son capaces de convertir testosterona en DHT que es su metabolito más potente. Esta enzima está presente en glándulas sebáceas, sudoríparas y probablemente folículos pilosos. La mayoría de la DHT circulante en mujeres deriva de androstenediona después de su conversión periférica en testosterona.^{2,4}

Transporte

En mujeres normales aproximadamente el 80% de la testosterona circulante está unida a la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), el 19% albúmina y restante 1% está libre. Se cree que sólo la fracción libre tiene actividad biológica, sin embargo, otros autores consideran que probablemente la fracción unida a la albúmina sea biodisponible.^{2,4}

Mecanismos de acción celular

La testosterona y la DHT son capaces de ligarse a los receptores citosólicos de la célula diana, aunque más esta última. Receptor y DHT son transportados al interior del núcleo como un complejo proteína-hormona activado pudiendo entonces ejercer su acción biológica que se traduce en la formación de un RNAm que sale del núcleo y en el citoplasma es convertido en proteínas que ejercerán su actividad hormonal estimulando el folículo pilosebáceo.

Por todo lo anterior si el andrógeno responsable del síndrome SAHA es la DHT, que proviene de la conversión de androstenediona y testosterona libre, cualquier mecanismo que impida o potencie su unión a la proteína transportadora, la actuación de la 5 alfa reductasa y la mayor o menor cantidad de androstenediona y testosterona libre, influirá en el síndrome.^{2,4}

Eliminación urinaria de metabolitos androgénicos

La DHT es transformada en androstanediol y eliminada por la orina. El aclaramiento hepático es tanto de la androstenediona como de testosterona, esta última pasa a la orina como glucoronido de testosterona y la androstenediona en forma de glucoronido de androsterona.^{2,4,5}

CAMBIOS CUTÁNEOS INDUCIDOS POR LOS ANDRÓGENOS

Actuación sobre el folículo piloso. Causan la conversión de vellos a pelos en determinadas áreas que en

orden de aparición son: pubis, axilas, piernas, muslos, antebrazos, abdomen, glúteos, tórax, espalda, brazos, hombros. Este orden no significa prioridad masculina o femenina, pues la presencia de pelo en pubis, axilas y antebrazos no indica androgenización. En la cara aparecen primero en regiones laterales de labio superior y más tarde en mentón mejillas y resto de barba. También es progresiva la conversión de pelos en vellos en el cuero cabelludo mediante la reducción del tiempo de la fase de anágeno folicular que conduce a la miniaturización de los folículos. Se inicia en el varón por recesión frontal bilateral y posterior aclaramiento del vértex. Sin embargo en la mujer con síndrome SAHA comienza en "corona" haciéndose cada vez más evidente y respetando la línea de implantación frontal.

Actuación sobre las glándulas sebáceas. La secreción sebácea es evidente en el recién nacido por la influencia de las hormonas maternas, desapareciendo después hasta llegar a la pubertad. En este momento se comprueba la clara relación con los factores constitucionales y se acompaña de acné.

Actuación sobre la glándula sudorípara ecrina y apocrina. Ambas aumentan su actividad durante la pubertad.

Andrógenos y glándula sebácea: Seborrea y acné.

Desde hace mucho tiempo múltiples estudios han demostrado la asociación de niveles elevados de andrógenos y acné. Adicionalmente se ha demostrado asociación entre el acné resistente a terapias convencionales, irregularidades menstruales e hiperandrogenismo.⁶

El andrógeno responsable del acné y de la seborrea es la DHT como en el resto de los síntomas del síndrome SAHA; sin embargo, la DHT no sólo procede a la testosterona sino también de la androstenediona que es el andrógeno ovárico que se produce en mayor cantidad. Con respecto a la seborrea, influye en su presencia el tamaño de la glándula que está en relación directa con la testosterona y la DHT.

La excesiva eliminación sebácea en la cara contribuye a la aparición del acné que suele ir acompañado de intensa reactividad vascular, traducida por congestión facial, eccemátides, e incluso alopecia androgénica. En general cuando se trata de un acné sin otros signos de virilización la mayoría de los autores no encuentran cifras anormales de andrógenos; no obstante si el proceso se acompaña de hirsutismo, alopecia, y o alteraciones de la menstruación, sí se comprueban modificaciones de los niveles androgénicos.^{2,4}

Andrógenos y folículo piloso: Alopecia e hirsutismo.

Los andrógenos estimulan el crecimiento del pelo en cualquier región cutánea produciendo hirsutismo pero

en la piel cabelluda conducen a una progresiva miniaturización de los folículos pilosos predispuestos.

La alopecia que se presenta en la mujer suele iniciarse en la pubertad y más adelante presenta aclaramiento uniforme del cuero cabelludo en corona, manteniéndose la línea de implantación pilosa frontal. El cabello de la corona es más fino, corto y pigmentado que el resto, permitiendo que con el paso del tiempo se pueda observar el cuero cabelludo a su través; sin embargo, esta zona no llega a quedar totalmente alopécica al menos no antes de la menopausia. Cuando los niveles de andrógenos son mayores, se produce un retroceso de la línea de implantación pilosa frontal, es decir una alopecia tipo calvicie femenina de patrón masculino. En la actualidad se considera que la alopecia tipo calvicie femenina (ATCF) se produce por una actividad androgénica elevada; en consecuencia no es infrecuente encontrar niveles normales plasmáticos de andrógenos especialmente de testosterona libre, pero en esos casos estará disminuida la SHBG y aumentado 3 alfa androstanediol glucorónido, metabolito intracelular de la DHT. Por todo lo anterior se ha señalado que el marcador bioquímico de la ATCF sería el cociente 3 alfa androstanediol glucorónido/SHABG.^{2,4}

Hirsutismo es la presencia de un crecimiento en exceso del cabello en mujeres y en la mayoría de los casos es el resultado de una combinación de incremento leve de andrógenos y una sensibilidad elevada a los mismos. El término hirsutismo idiopático a menudo se usa para describir el crecimiento excesivo de cabello causado por esta combinación. Se considera que la mayoría de los casos de hirsutismo son androgenodependientes aunque hay hirsutismos debidos a drogas como la ciclosporina, diazóxido, glucocorticoides, minoxidil, fenobarbital y fenitoína y familiares particularmente en mujeres del este de la India. La clave para determinar que un hirsutismo es de origen hormonal, es el examen físico; el hirsutismo androgenodependiente ocurre en áreas donde normalmente crece el cabello en hombres.^{7,8}

La calidad del cabello que crece en cualquier parte del cuerpo está determinada por las hormonas y por las características del folículo piloso. En la mayoría de las áreas los andrógenos promueven la conversión de vello a cabello terminal pigmentado, algunos folículos como los de cejas y pestañas y piel cabelluda no requieren de andrógenos para producir cabello terminal.

Para ser activa en los folículos pilosos la testosterona debe convertirse localmente a dehidrotestosterona por la actividad de la 5 alfa reductasa y la sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos está gobernada ampliamente por la actividad de esta enzima en la piel,

por esta razón dos mujeres con similar producción androgénica pueden experimentar patrones diferentes de crecimiento del cabello.

La producción androgénica comienza alrededor de los seis a ocho años de edad con la adrenarquia y enseguida hay un incremento gradual en la secreción de andrógenos durante la adolescencia. Las formas de hirsutismo no neoplásicas usualmente se manifiestan alrededor de la pubertad cuando la secreción androgénica aumenta. Al menos un 25% de mujeres normales presentan cabellos terminales en la cara (en el labio superior), alrededor de la areola o en el abdomen inferior. Dentro de su análisis debe descartarse la presencia de ovarios poliquísticos, hiperplasia adrenal congénita y síndrome de Cushing.

Para la evaluación del hirsutismo se han empleado muchas clasificaciones, una de ellas menciona nueve localizaciones: labio superior, mentón, tórax, espalda superior, espalda inferior, abdomen superior, abdomen inferior, brazos y muslos, cada una de estas localizaciones se valora de 1 a 4 según la intensidad si supera 8 la suma total se habla de un hirsutismo que puede ser funcional y si está por encima de 15 será orgánico.^{2,6,7}

Un estudio realizado por Sarra en 60 pacientes con hirsutismo concluyó que podría ser un síndrome en constante evolución, afectando inicialmente al metabolismo androgénico periférico, después a las glándulas suprarrenales y finalmente a los ovarios por alteraciones en el sistema hipotálamo-hipofisario.²

CLÍNICA DEL SÍNDROME SAHA

Este síndrome de hiperandrogenismo constitucional suele producirse como consecuencia de una excesiva eliminación de andrógenos a nivel ovárico o suprarrenal. Además hay un tipo familiar y otro hipofisario.

SAHA familiar

Normalmente consultan por hirsutismo facial lateral que se acompaña de acné papulopustuloso localizado exclusivamente en región mediofacial. Analíticamente nunca hay alteración de los andrógenos.

SAHA ovárico

Se observan en jóvenes de 16 a 20 años, ligeramente obesas o con tendencia a la obesidad, eccemátides, intensa seborrea y acné nódulo quístico con cicatrices en cara y tórax. Presentan asimismo discreto hirsutismo lateral y central que nunca supera el grado dos y alopecia de tipo calvicie femenino grado 1. Las menstruaciones pueden ser normales o de corta duración y en ciclos inferiores a 28 días.

En el laboratorio no suelen encontrarse alteraciones aunque en ocasiones pueden observarse una discreta elevación de testosterona (más de 100 ng/dL) y una menor concentración de SHBG. El resto de andrógenos es normal. Como consecuencia de lo anterior, es el aumento de testosterona libre que por su efecto multiplicador aumenta la actividad de la 5 alfa reductasa con lo que la determinación de androstenediol en la orina debe ofrecernos cifras elevadas.

SAHA suprarrenal

Es comparable a una hiperplasia suprarrenal donde las hidroxilasas están presentes pero no actúan. Son pacientes delgadas y muy nerviosas que presentan acné nódulo quístico en cara y espalda, seborrea importante, discreto hirsutismo de predominio central que une cuello, región interpectoral, abdomen y región pubiana, además presentan alopecia de tipo calvicie femenina tipo 1 a 2 que en ocasiones puede tener patrón masculino. Las menstruaciones suelen tardar más de 30 días, saltando en ocasiones un ciclo, de cinco a siete días de duración en ocasiones y muy dolorosas el primer día. El laboratorio revela un aumento de los andrógenos especialmente DHEA-S y en ocasiones también de la androstenediona. No es infrecuente comprobar un aumento de prolactina. Si el cuadro clínico es muy intenso, conviene solicitar cortisol plasmático y suele estar disminuido. Nunca deben pedirse estrógenos pues estarán dentro de la normalidad.

SAHA hiperprolactinémico

La clínica es absolutamente superponible a la del SAHA suprarrenal aunque en ocasiones pueden presentar galactorrea. Bioquímicamente se comprueba un aumento de prolactina.^{1,2}

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SAHA

Hay cinco determinaciones serológicas que son indispensables: Testosterona libre, delta-4-androstenediona, DHEA-S, prolactina y SHBG.

El diagnóstico se hace con base en las características clínicas ya mencionadas y con apoyo de exámenes de laboratorio.

El manejo del SAHA familiar es exclusivamente local debido a que no presentan ninguna alteración hormonal. El hecho de que a veces se acompañe de hirsutismo facial hace que la solución hidroalcohólica de espironolactona al 3-5% sea un tratamiento adecuado para esta forma clínica.

Para el SAHA ovárico además de las medidas locales, es necesario la utilización de antiandrógenos y

estrógenos. Se puede utilizar durante dos años una combinación de acetato de ciproterona (AC) y etinil estradiol (EE). Los seis primeros meses, la paciente toma 100 mg de AC desde el 5o. al 14o. día del ciclo menstrual y 0.035 mg de EE desde el 5o. al 26, es decir 21 días, descansando una semana antes de comenzar con la siguiente pauta. Los 18 meses restantes toma desde el 5o. al 26o. día posmenstruación 2 mg diarios de AC y 0.035 mg de EE. A los dos años repetimos la analítica pues algunas pacientes precisan tratamiento durante tres o más años. Si no toleran el EE utilizan el acetato de medroxiprogesterona. Las mujeres con más de 40 años y acné SAHA deben emplear valerato de estradiol.^{1,2,9,10}

En las pacientes de SAHA suprarrenal, además de las medidas locales, es necesario efectuar frenación suprarrenal con glucocorticoides y administrar antiandrógenos para evitar la unión de la DHT a la proteína transportadora.

Los glucocorticoides reducen la DHEA-S, A y T; pero tienden a hacer que la paciente gane peso por retención de sodio y agua. Habitualmente empleamos prednisona durante seis meses en dosis decrecientes cada dos; es decir, los dos primeros meses administramos a la paciente 2.5 mg por la mañana, y 5 mg por la noche, los dos meses siguientes sólo se administran 5 mg por la noche, los dos últimos meses 2.5 mg por la noche. También es de utilidad la dexametasona pero debe sólo emplearse en pacientes con un alto nivel intelectual, ya que pueden suspender el tratamiento debido a sus posibles complicaciones.

Como antiandrógenos podemos utilizar acetato de ciproterona o espironolactona (SP). El AC lo empleamos durante seis meses a la dosis de 50 a 100 mg desde el 5o. al 14o día del ciclo menstrual, acompañado de EE desde el 5o. al 26o. día. La SP la utilizamos durante seis meses a un año a la dosis de 75-200 mg diarios. Es aconsejable empezar por 50-75 mg el primer mes para alcanzar la dosis óptima hacia el tercero.^{1,11}

Para las pacientes con SAHA hiperprolactinémico hay que hacer frenación hipofisaria con la utilización de bromocriptina a la dosis de 2.5-7.5 mg diarios durante unos seis meses. Además será necesario el empleo de glucocorticoides y antiandrógenos como en el SAHA suprarrenal. No se debe emplear el citrato de clomifeno.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 26 años de edad, soltera, originaria del D.F. y residente de la ciudad de Toluca, Edo. de México. Su motivo de consulta era una dermatosis localizada a la cabeza de la que afecta piel cabelluda en



Figura 2. Alopecia de tipo androgenético.



Figura 3. Hirsutismo facial lateral.



Figura 4. Hirsutismo en cara anterior del cuello.



Figura 5.
Hirsutismo en caras anterointernas de muslos.



Figura 6.
Hirsutismo con características androides.

regiones frontoparietal bilateral y simétrica, constituida por alopecia difusa de tipo masculino (Figura 2). Evolución crónica y asintomática. Al examen de piel y anexos se encontró seborrea leve en región centrofacial e hirsutismo de tipo funcional (suma de 14), más notorio en caras late-

rales del rostro (Figura 3), región submentoniana (Figura 4) y esternal y en caras internas de ambos muslos y abdomen (Figuras 5 y 6). Al interrogatorio refiere la aparición de hirsutismo después de la menarca y haber padecido acné leve en la adolescencia, haciendo énfasis en la caí-

da del cabello en los últimos dos años. Con el diagnóstico presuntivo de SAHA se le solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio: Testosterona total: 661 pg/mL (normal entre 300 y 950 pg/mL); dehidroepiandrosterona (DHEA): 761.8 ng/dL (normal de 130 a 1,200); dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S): 212.3 µg/dL (normal de 65 a 380 para el grupo de edad en mujeres); androstenediona: 2.3 ng/mL (normal de 0.1 a 2.99).

Con todos los datos anteriores y los exámenes de laboratorio que nos permiten descartar alteración a otros niveles, catalogamos el caso como síndrome de SAHA familiar, iniciándose tratamiento tópico y solicitando IC a endocrinología para complementación del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camacho F. Acné en el síndrome SAHA. En: Piquero J. *Acné manejo racional*. 2da. edición. Caracas Venezuela. 1995: 19-34.
2. Camacho F, Sánchez P. Síndrome SAHA. *Piel* 1991; 6: 272-286.
3. Price V. Testosterone metabolism in the skin. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1496-1502.
4. Sperling L, Heimer W. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 669-683.
5. Braithwaite S. Hirsutism. *Arch Dermatol* 1983; 119: 279-283.
6. Held B, Nader H, Rodríguez L et al. Acne and hyperandrogenism. *J Acad Dermatol* 1984; 10: 223-226.
7. Rittmaster R. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2559-63.
8. Rittmaster R. Hirsutism (seminar). *Lancet* 1997; 349: 191-195.
9. Sperling L, Heimer W. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women II. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 901-916.
10. Ekoe J, Burckhardt P, Ruedi B. Treatment of hirsutism, acne and alopecia with cyproterone acetate. *Dermatologica* 1980; 160: 398-404.
11. Shaw J. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 236-243.