

NUEVAS TERAPIAS EN DERMATITIS ATOPICA

Dr. Francisco M. González Otero*
Dra. Ana María Sáenz**

González O. FM, Sáenz, A.M. **Nuevas Terapias en Dermatitis Atópica.** Derm Venez 1998; 36: 13-18

RESUMEN

Se realiza una revisión de las nuevas terapias en Dermatitis Atópica en los dos últimos años y se presenta la experiencia en nuestra Unidad de Dermatología Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas, con Vendajes Húmedos con corticoides en baja dosis y la terapia de week-end, así como nuestra experiencia de 7 años con Ciclosporina en pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica.

Palabras Clave: Dermatitis atópica severa. Ciclosporina. Edad pediátrica.

ABSTRACT

It is accomplished a revision of the new therapies in Atopic last Dermatitis in the two last years and is presented the experience in the section of Pediatric Dermatology of the University Hospital of Caracas, with wet wrap dressing with topical steroids in dose decrease and the therapy of week-end, as our experience of 7 years with Ciclosporin in children with severe atopic dermatitis.

Key Words: Severe atopic dermatitis. Ciclosporin. Children.

INTRODUCCION

La dermatitis atópica (DA) es un proceso inflamatorio cutáneo común genéticamente determinado, el cual ocurre generalmente en la infancia; se caracteriza por prurito intenso, curso crónico y recidivante con frecuentes períodos de exacerbación y que presenta una morfología y distribución de las lesiones características⁽¹⁾. Múltiples han sido las alternativas terapéuticas que a lo largo del tiempo se han utilizado en pacientes con dermatitis atópica para control de la enfermedad.

La afectación varía desde formas leves a formas severas siendo el manejo de las formas severas de la enfermedad generalmente insatisfactorio, a largo plazo.

¿Qué hay de nuevo en el manejo de la Dermatitis Atópica?

MEDIDAS GENERALES:

Por todos es aceptado la importancia que tienen algunas medidas generales en el paciente con DA y un punto primordial en el tratamiento es mantener la barrera epidérmica intacta, para ello, debemos de evitar todas las condiciones que provoquen xerosis, como por ejemplo el uso de jabones alcalinos, ambientes con aire acondicionado, ropas de fibra, etc., y

por el contrario debemos de estimular la hidratación de la piel constantemente con emulsiones que contengan petrolato o bien, unibase, cetaphil® o lactibón® entre otros; usar ropa de algodón, ambiente húmedo, etc. El baño en el paciente atópico es un punto de conflicto entre los especialistas y la mayoría lo obvian, debido a que seca la piel, pues si bien es verdad que después del baño, se produce una evaporación a nivel del estrato córneo, que origina contracción y fisuras del estrato córneo, también es verdad que el baño produce relajación, remueve alérgenos, limpia las lesiones costrosas pero lo más novedoso en este aspecto es el "3-minuterule"⁽²⁾ en la cual consideran al baño como hidratante de la piel, cuando antes de los 3 minutos posteriores al

* Profesor Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

** Dermatólogo Consultante del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

baño el paciente se aplica petrolato, manteniendo la barrera de la piel, intacta y flexible.

ANTIBIOTICOTERAPIA

La importancia del *Estafilococo aureus* en DA, ha tomado relevancia en los últimos años y se ha establecido que en las placas de eczema en los pacientes con dermatitis atópica la colonización por *S. aureus* alcanza entre el 78-100%⁽³⁾ a diferencia de los pacientes no atópicos en los cuales se encuentra colonización por *S. aureus* entre un 2-25%; también hay diferencia entre la piel afectada y no afectada de los pacientes con DA, en la que hay una mayor rata de colonización de *S. aureus* en la piel afectada que en la piel sana de los mismos pacientes; por otra parte los superantígenos liberados de *S. aureus* presentes en la piel inflamada de los pacientes con DA pueden exacerbar y mantener la inflamación de la piel.

Nosotros utilizamos de rutina en los pacientes atópicos severos, Flucoxacilina o Cefalosporina o Eritromicina. Nisin⁽⁴⁾ es una bacteriocina poli-cíclica catiónica secretada por algunas LAB (bacterias productoras de ácido láctico), no tóxica, no irritante y con actividad antiestafilococcica cuando se utiliza en distintas formulaciones tópicas⁽⁵⁾, prometiendo una nueva y buena alternativa tópica para el control del *S. aureus*.

CORTICOTERAPIA

La piedra angular en el manejo de DA son los corticoesteroides tópicos; desde que Suizberger y Witten en 1952 presentaron el primer trabajo con corticoesteroides tópicos, la dermatología cambió de manera importante, en cuanto a la eficacia en el manejo de algunas dermatosis, sobre

todo aquellas relacionadas con la inflamación; a partir de esta fecha se ha manipulado la molécula esteroidea con la finalidad de aumentar la potencia de las drogas y minimizar sus efectos adversos, teniendo hoy en día una gran variedad de esteroides tópicos, que desde 1952 son una de las drogas más utilizadas por el dermatólogo.

Actualmente disponemos de corticoides tópicos de mediana potencia y pocos efectos adversos, tales como prednicarbat y furoato de mometasona⁽⁶⁾, que los hemos utilizado en forma de vendajes húmedos, con excelentes resultados terapéuticos.

Los vendajes húmedos con betametasona los publica J. Harper⁽⁷⁾, en pacientes con dermatitis atópica severa, con excelentes resultados clínicos pero con alteración temporal de los valores de cortisol plasmático, que se corregían a la semana de haber finalizado el tratamiento. Nosotros hicimos una experiencia en 30 lactantes con dermatitis atópica severa y utilizamos Prednicarbat y furoato de mometasona 15 gramos en 150 gr. de unibase y se aplica diariamente por 5 días, manteniendo vendajes húmedos, con pijama de algodón por 24 horas, obteniendo resolución de las lesiones en 5 días, sin alteración del cortisol plasmático⁽⁸⁾; con la experiencia anterior aplicamos igual tratamiento en pacientes adultos con DA severa y después de la resolución de las lesiones le indicamos terapia de fin de semana con vendajes húmedos, pudiendo así controlar de manera adecuada los 6 pacientes que tenemos en nuestro estudio preliminar⁽⁹⁾.

TRATAMIENTO CON LUZ ULTRAVIOLETA

Distintas experiencias son reportadas con esta modalidad terapéutica y

algunos reportes señalan la eficacia de la utilización de la "banda de seguridad". Narrow Band UVB (312nm)⁽¹⁰⁾ a una dosis de 3 veces/semana 12 semanas, con recaída en la semana 24, pero a un nivel inferior de severidad al que tenían en la etapa basal.

Los efectos terapéuticos beneficiosos de UVA1 en el manejo de pacientes con DA están recogidos en el trabajo de Kruttman⁽¹¹⁾, en donde tratan pacientes atópicos severos en etapa aguda con UVA1 en dosis diaria de 1 30/cm² por 15 días consecutivos y comparan los resultados con terapia convencional con UVA/UVB, obteniendo una respuesta más rápida con la terapia de altas dosis de UVA1, lo cual abre un camino para el manejo de las formas agudas y severas de la enfermedad.

Otra modalidad terapéutica utilizada para el tratamiento de las formas agudas severas de DA, es la fotoféresis extracorpórea, con sangre tratada con 8 metoxy psoralen, pasando a través de un sistema extracorporeal con UVA⁽¹²⁾; si bien todavía hay pocos estudios, éstos son promisorios.

Para las formas moderadas de DA, también están descritos diversos esquemas terapéuticos, tales como UVA/UVB^(13,14), pero quizás la forma más segura y eficaz después del tratamiento de la fase aguda con UVA1 es la terapia con UVB 312nm⁽¹⁵⁾. En este trabajo nos muestran su eficacia cuando se utilizan 3 veces por semana por 12 semanas, obteniendo una disminución de la severidad de las lesiones del 68%, con reducción del uso de esteroides y la recaída es a los 6 meses, pero todavía necesitan menos esteroides tópicos para su control.

INMUNOTERAPIA

a) Ciclosporina:

El manejo de las formas severas de la DA es generalmente insatisfactorio,

a pesar de las múltiples alternativas terapéuticas utilizadas. Ciclosporina A (CyA), es un potente agente inmunosupresor que ha sido utilizado en algunas enfermedades dermatológicas severas⁽¹⁶⁾, incluyendo dermatitis atópica⁽¹⁷⁾, con excelentes resultados tanto en edad pediátrica^(18,19) como en adultos^(20,22).

Nuestra primera experiencia⁽¹⁸⁾ la realizamos en 1990, en 4 pacientes en edad pediátrica, con una mejoría de todos los signos y síntomas; después de 7 años post-tratamiento, 3 de los pacientes tiene curación total de la enfermedad y la otra paciente ha tenido crisis periódicas, pero nunca tan severas como antes del tratamiento con CyA. Posteriormente presentamos 15 pacientes en un rango de edad de 4 a 14 años, con diagnóstico de dermatitis atópica severa a quien se les administró Neoral⁽²³⁾ (una nueva formulación de Ciclosporina, en microemulsión oral), a una dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día, por un período de 1 a 3 meses⁽²⁴⁾; igualmente se obtuvo una buena respuesta terapéutica sin efectos secundarios de importancia. La diferencia más significativa entre la forma convencional y la Neoral es la más rápida obtención de la mejoría clínica, ya evidente desde la primera semana de tratamiento; muchas otras experiencias corroboran nuestros hallazgos, considerando la Ciclosporina en microemulsión una excelente alternativa terapéutica en DA severa tanto en pacientes adultos como en pacientes en edad pediátrica⁽²⁵⁾.

La respuesta en pacientes en edad pediátrica es más sostenida y si bien hay un porcentaje de recaída cercano al 30% al omitir el tratamiento, también es verdad que los pacientes tienen un score más bajo que el que tenían basalmente, el resto de los pacientes se han manejado después de

suspender la CyA con tratamiento convencional, sin que nunca más tuvieran brotes severos de enfermedad; quizás tenga importancia que el curso de la DA en este grupo etario tiende hacia la curación.

En un estudio multicéntrico⁽²⁶⁾, se concluye que la CyA tiene un lugar importante en el manejo a largo plazo de la DA cuando los pacientes son bien seleccionados y monitoreados.

b) Interferon:

La utilización de Interferon gamma en Da, se realiza en base a la hipótesis de que la reducción en la producción de Interferon Y da lugar a una hiperproducción de IgE.

Distintos trabajos nos muestran la eficacia de recombinante Interferon gamma, en dosis de 50 mg/m²/día por vía subcutánea, mostrando resultados rápidos y óptimos en el control de la enfermedad, pero con recaída temprana⁽²⁷⁾, otra experiencia en la cual la mejoría se mantiene por varios meses⁽²⁸⁾, mientras que en un tercer trabajo, los resultados obtenidos no difieren de la terapia convencional⁽²³⁾.

c) Factores tímicos:

Son 2 los péptidos hormonales derivados del timo que han sido utilizados para el manejo de las formas severas de DA: Timoestimulina (TP-1) y Timopoeitina (TP-5).

En un trabajo sobre 29 pacientes con DA severa, se utilizó por vía intramuscular, TP-1 2/semanas 10/semanas, encontrándose mejoría parcial, pero no estadísticamente significativa con respecto al grupo control⁽³⁰⁾.

Thymopentin, un pentapéptido sintético ya utilizado por Hanifin⁽³¹⁾ y Kang en 1983, fue ensayado nuevamente en 100 pacientes con derma-

titis atópica moderada a severa por vía subcutánea⁽³²⁾, con mejoría después de la tercera semana de tratamiento y sin efectos colaterales de importancia; si bien el mecanismo de acción no se conoce se sabe que el thymopentin reduce la producción espontánea de IgE de células mononucleares de sangre periférica y control de la producción de IL-4 e Interferón-gamma.

Trabajos posteriores nos muestran la eficacia y seguridad del tratamiento cuando se utilizan 50 mg 3 veces por semana por vía intramuscular, por un total de 12 semanas, no encontrándose efectos adversos,

OTRAS TERAPIAS

a) Plantas Medicinales Chinas:

El uso de las plantas medicinales chinas se remonta hasta 100 años antes de Cristo y su principio viene dado por la búsqueda del equilibrio entre el Yin y el Yan⁽³³⁾.

En estudios doble ciego controlados tanto en pacientes pediátricos como en adultos⁽³⁴⁾, confirman la eficacia de las plantas chinas y los autores hacen hincapié en que los pacientes que recibieron esta terapia no tenían lesiones exudativas ni infectadas.

En un estudio con 37 pacientes, en edad pediátrica, el eritema y la superficie corporal afectada disminuyeron significativamente; de los 23 pacientes que tuvieron mejoría, en 18 de ellos, ésta fue de más del 90% y en los otros 5, fue de menor porcentaje. 7 de ellos tuvieron una mejoría del 90% y suspendieron el tratamiento entre 6 meses a 1 año después de iniciado el mismo, sin recaída; otros 16 pacientes tuvieron que seguir con el tratamiento pero menos frecuentemente y sólo 4 de ellos todavía tienen

tratamiento. En 2 de los pacientes se presentó elevación transitoria de las transaminasas y en un tercio de los pacientes tuvieron efectos laxantes⁽³⁵⁾.

31 pacientes con dermatitis atópica severa, completaron un estudio doble ciego controlado, con seguimiento por 1 año. Los pacientes fueron tratados por 5 meses; después de mejorar, 17 pacientes (grupo 1) continuaron tratamiento y 11 pacientes (grupo 2) no lo continuaron⁽³⁶⁾. Todos los pacientes del grupo 1 mejoraron más del 60% y 12 de ellos, más del 90%, en cuanto a eritema y superficie corporal afectada. Los pacientes del grupo 2 recayeron gradualmente; al concluir el año los pacientes siguieron por 1 año más de tratamiento, pero bajo esquemas individualizados, de 2 ó 3 veces por semana. No se encontraron alteraciones en los parámetros de laboratorio. Otros estudios nos muestran resultados poco satisfactorios⁽³⁷⁾, pero los autores trataron pacientes con dosis menores a las sugeridas por los trabajos iniciales y sus pacientes estaban infectados y eczematosos al igual que no utilizaron una de las plantas que tiene capacidad antiinflamatoria y antibacteriana, *P. Chinensis*.

En cuanto a los efectos adversos recogidos en la literatura, tenemos que los efectos hepatotóxicos^(35,38) son los más frecuentes, con 1 caso de necrosis hepática⁽³⁹⁾, fibrosis renal intersticial progresiva⁽⁴⁰⁾, herpes simple facial⁽⁴¹⁾ y miocardiopatía reversible en 1 paciente⁽⁴²⁾.

b) Tacrolimus:

Tacrolimus (FK 506) es un macrólido, inmunosupresor, utilizado para evitar el rechazo de transplantes de órganos, que posee un efecto similar pero más potente que la Ciclosporina,

inhibiendo la respuesta inmune humoral y la mediada por células⁽⁴³⁾; la droga tiene variaciones individuales en su perfil farmacocinético, lo que hace difícil establecer la dosis óptima.

Estudios preliminares^(44,45), han señalado la eficacia de la aplicación tópica de Tacrolimus, en el tratamiento de la DA y en un estudio doble ciego, randomizado y multicéntrico se comparó la eficacia de la aplicación de tacrolimus en ungüento, a dosis de 0,03%, 0,1% y 0,3% contra placebo y los resultados nos reportan una respuesta satisfactoria con un porcentaje de disminución en el puntaje, que varía desde 66,7 (54 pacientes, al 0,03%), hasta el 83,3% (54 pacientes al 0,1%), resultados entre los 3 grupos no estadísticamente significativos. Los resultados fueron similares en cara, cuello, extremidades y tronco y el único efecto adverso fue una sensación de quemadura⁽⁴⁶⁾

c) Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE):

La dermatitis atópica se caracteriza por una hiperreactividad inmune e inflamatoria relacionada con el aumento de la actividad de la fosfodiesterasa-AMP cíclico en leucocitos de sangre periférica. En años recientes se han investigado 2 inhibidores específicos de la PDE4, en el tratamiento de la DA, uno de ellos, RO 20-1 724, tiene efecto antiinflamatorio pero su potencia fue similar a la hidrocloridato y no se siguió investigando⁽²⁾.

Otro inhibidor más específico de la PDE4, el CP80,633, de poderoso efecto antiinflamatorio in vitro, por su efecto sobre la Prostaglandina E2, IL-4 e IL-10 en leucocitos mononucleares, fue seleccionado para ser aplicado tópicamente en 20 pacientes con DA, en un estudio doble ciego por un período de 28 días y se obtuvo una

significante reducción de los parámetros evaluados desde el 3er. día de aplicación⁽⁴⁷⁾.

Parece ser éste, el del uso de inhibidores selectivos de la PDE4, uno de los futuros caminos eficaces para obtener una adecuada respuesta en el manejo de los pacientes atópicos y así disminuir el uso de esferoides en el manejo de la DA.

d) Methotrexate:

El Dr. Hanifin, en observación no publicada, nos señala la eficacia del uso de methotrexate en el manejo de la DA, en un esquema terapéutico de: 2,5 mg/día por 4 días a la semana; con ello se obtiene una buena y persistente mejoría de las lesiones y con escasos efectos colaterales y nos recuerda que ésta debe de ser una terapia temporal debido a los daños hepáticos que puede ocasionar cuando su utiliza por tiempo prolongado⁽²¹⁾.

e) Azathioprina:

Si bien los efectos beneficiosos de la azathioprina⁽⁴⁸⁾, son tardíos, han mostrado eficacia en pacientes con DA, cuando se utilizan dosis de 100 a 200mg/d.

En este estudio se envía un cuestionario a 370 especialistas británicos para evaluar la prescripción de la azathioprina en distintas entidades dermatológicas y la indicación en DA, es la 3ª causa más frecuente en prescripción con un 75%, después de la indicación en penfigoide ampollary pénfigo vulgar; más de la mitad lo utiliza como única terapia y si bien no hay estudios publicados en edad pediátrica, el 3% de estos especialistas lo utilizan en edad pediátrica.

El autor⁽⁴⁹⁾ nos señala que los trabajos más antiguos sobre la eficacia de la azathioprina en DA son poco

satisfactorios no así en los últimos de Lear y Buckler, en los que señalan una mayor eficacia de la droga en DA. También se señala el peligro de mielosupresión, aconsejando la determinación previa a su uso, de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), predictor de mielosupresión; también aconsejan la administración de la dosis de acuerdo al peso corporal en dosis de 2 a 2,5 mg/kg.

f) Otros:

Se reporta^{ra}) el caso de una paciente de 14 años con DA e infección por *Helicobacter Piloni*, presentando lesiones de dermatitis atópica severa y hallazgos endoscópicos de infección por *Helicobacter Piloni*, el paciente recibió tratamiento específico para *Helicobacter Piloni* y después de un brote inicial la paciente mejoró y posteriormente los signos de DA casi des-aparecieron; igualmente la eosinofilia se redujo del 38% al 19%.

BIBLIOGRAFIA

- Hanifin JM, Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (stockh) suppl*, 1980; 92:44-7.
- Hanifin JM, Chang S.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Dermatological Therapy*. 1996; 1:9-18.
- Monti G, Tonnetto P, et al.: *Staphylococcus aureus* skin colonization in infants with atopic dermatitis. *Dermatol*, 1996; 193(2):83-7.
- Strange P, Skov L, et al: *Staphylococcal enterotoxin B* applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol*, 1996; 132(1):27-33.
- Valenta C, Bernkop-Schnurch A, Rigler HP.: The antistaphylococcal effect of nisin in a suitable vehicle: a potential therapy for atopic dermatitis in man. *J Phar Pharmacol* 1996; 48(9):988-91.
- Korting H, Kerscher M.: In vivo assesment of the atrophogenic potency of mometasone furoate, a newly developed chlorinated potency topical glucocorticoid as compared to other topical glucocorticoids old and new int. *J Clin Pharmacol Ther*. 1995; 33(4):187-9.
- Harper J, Goodtear H. Wet-Wrap dressings for the treatment of atopic eczema in children (letter). *Br J Dermatol* 1991; 125(6):604.
- González F, Sáenz A.: Vendajes Húmedos con Furoato de Mometasona vs Prednicartrato en lactantes con dermatitis atópica severa (aceptado para publicación).
- González F, Sáenz A.: Vendajes Húmedos con Furoato de Mometasona: "Terapia de Fin de Semana" en pacientes adultos con dermatitis atópica severa (aceptado para publicación.).
- George S, Bilsland d.: et al: Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioner phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1993; 12: 49-56.
- Krutmann J, Czech W, et al: High - dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:25-30.
- Prinz B, Natchbar F, Plewig G.: Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 287:48-52.
- Larko O.: Phototherapy of exzema. *Photodermatol, Photoimmunol, Photomed*, 1996; 12(3):91-4.
- Midelfart K, Stenvold S, Volden G.: Combined UVB and UVA phototherapy of atopic eczema. *Dermatol*. 1985; 171:95-8.
- Young AR.: Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet*, 1995; 345: 1431-1432.
- Gupta AK, Brown MD, Ellis CN, et al: Cyclosporine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 1989; 21: 1245-56.
- Champion RH, Parish WE.: Atopic Dermatitis in: Champion RH, Burton JL, Ebling FJ. *Textbook of Dermatology*, 5° ed Blackwell Scientific Publications. London. 1992; p: 589-611.
- González F, Milella O, Selvane D, et al: Cyclosporina sistémica en niños con dermatitis atópica severa. *Dermatología Venezolana*, 1992; 20(1):7-10.
- Guarneri B, Califano L, Cannavo SP, Vac-caro M. Cyclosporin: A treatment of severe atopic dermatitis in a child (letter) *Pediatric. Dermatol*, 1994; Jun. 11(2):186.
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al: Double-blind controlled, cross-over study of cyclosporine in adults with wevere refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-40.
- Van-Joost T, et al: Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br-J-Dermatol*. 1994; May, 1 30(5): 634-40.
- Meinardi MM, Zonneveld IM, Boss JD.: Cyclosporin A: a new therapeutic modality in the treatment of severe atopic dermatitis. *Journal of Dermatological treatment (supply)* 1994; (5):S5-S7.
- González F, Sáenz AM.: Ciclosporina A en Microemulsión oral, en niños con dermatitis atópica severa (aceptado para publicación. *Acta Dermo Sifilográficas*).
- González-Otero-F.: Cyclosporine in children with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36(6 Pt 1):1029-30.
- Berth-Jones-J, Finlay AY, Zaki I, et al: Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34(6):1016-21.
- Berth-Done J. Graham Brown R, marksR, et al: Long -term efficacy and safety of cyclosporine in severe adult atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol*. 1997; 136(1)76-81.
- Hanifin JM, Schneider L, Leung D, et al: Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28:189-97.
- Reinhol U, Kukel S, brzoska J, et al: Systemic interferon gamma treatment for severe cases of atopic dermatitis of the adlt type. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 58-63.
- Nishioka K, Matsunaga T, et al: Gamma interferon therapy in severe atopic dermatitis. *J. Dermatol*, 1995; 22: 181-85.
- Harper J, Mason U, et al: A double - blind placebo- controlled study of thymostimulin (TP-1) for the treatment of atopic eczema. *Br j Dermatol* 1991; 125: 368-72.
- Leung D, et al: Thymopetin therapy reduces the clinical severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8: 372-377.
- Hanifin J, Kang K, et al: Thymopietin pentapeptide (TP-5) improves clinical parameters and lymphocyte subpopulations in atopic dermatitis. *I Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 927-

33. Malcom, Rustin L.: Chinese herbal therapy in atopic dermatitis. *Dermatol Therapy*, 1996; 1:83-93.
34. Latchman Y, Banerjee P, Poulter L, et al: Association of immunological changes with clinical efficacy in atopic eczema patients treated with traditional Chinese herbal therapy (Zemaphyte), *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 109:(3) 243-9.
35. Sheehan M, Atherton D. One year follow up of children treated with chine medicinal herbs for atopic eczema. *Br J. Dermatol*, 1994; 130(4): 488-493.
36. Sheehan M. Stevens H, Atherton D, et al: Follow up of adult treated with atopic eczema treated with chine medicinal herbs therapy for year. *clin Exp Dermatol*, 1005; 20(2):146-40.
37. Liu H, Jaw S, Wong K.: Chiese herbs and atopic eczema. *Lancet* 1993; 342: 1175-76.
38. Patrick H.: Traditional Chinese medicine and public health: the yin and yang. *J R Soc Med*. 1995; 88: 485-6.
39. Perharic-Walton M, Murray V.: Toxicity of Chines herbal remedies. *Lancet* 1992; 340: 674.
40. Vanherweghem J, Deperrieux M, et al: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs remedies. *Lancet* 1993; 341: 387-391.
41. Russel J. Recurrent facial herpes associated with Chinese herbal remedy. *Lancet* 1991; 338-55.
42. Ferguson J.: Reversible dilated cardiomyopathy following treatment of atopic eczema with Chinese herbal medicine. *Br. J. Dermatol* 1997; 136(4):592-3.
43. Peters S, Fitton A, Plosker G, et al: Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46(4):746-94.
44. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344-883.
45. Aoyama H, Tabata N, Tanaka M. et al: Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0,1% FK506 ointment. *BrJ Dermatol*. 1995; 133(3):494-6.
46. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337(12):916-822.
47. Hanifin J, Chan S, Cheng J, et al: Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J. Invest Dermatol*, 1996; 107(1):51-6.
48. Morrison J, Schulz E.: Treatment of eczema with cyclophosphamide and azathioprine. *Br J Dermatol* 1978; 98:203-7.
49. Tan B, Lear J, et al: Azathioprine in Dermatology: A survey of current practice in the U.K.: *Br J Dermatol* 1997; 136:351-5.
50. Murakami K, Fujioka T, et al: Atopic dermatitis successfully by eradicationof *Helicobacter Pylori*. *J Gastroenterol* 1996; 31 suppl 9: 77-82.