

Perspectivas actuais na dermatite atópica: da imunopatologia à terapêutica

LUIS TABORDA BARATA*

RESUMO

Avanços recentes na investigação ligada à dermatite atópica têm permitido rever conceitos básicos da sua imunopatologia, com consequentes alterações na terapêutica. Actualmente admite-se que células T quer tipo Th2 quer tipo Th1 possam ter um papel na manutenção da inflamação, ao interagirem com outras células inflamatórias, tanto de forma directa como através de citocinas. As células T respondem à apresentação de vários tipos de antígenos (p.e. bacterianos, fúngicos, aerógenos) por parte de células dendríticas e macrófagos. Antígenos bacterianos, em particular, poderão ser um factor patogénico importante, ao actuarem como superantígenos. Uma terapêutica centrada na célula T e suas citocinas (p.e., tacrolimus, ciclosporina, novos derivados macrolactâmicos, receptor solúvel da IL-4, interferon-g) poderão representar formas muito eficazes de tratamento da dermatite atópica, mesmo nas formas mais graves.

Palavras-chave: dermatite atópica, células T, células dendríticas, superantígenos, alérgenos, tacrolimus, derivados macrolactâmicos, interferon-gama, receptor da IL-4, tratamento

SUMMARY

CURRENT ASPECTS OF ATOPIC DERMATITIS: FROM IMMUNOPATHOLOGY TO THERAPY

Recent advances in research in atopic dermatitis have allowed a review of the basic concepts about its immunopathology, with consequent modifications in therapy. It is currently accepted that both Th2- and Th1-type T cells may have a role in the maintenance of inflammation, as they interact with other inflammatory cells, either directly or through the production of cytokines. T cells respond to presentation of antigens (e.g., bacterial, fungal, aerallergens) by dendritic cells and

macrophages. Bacterial antigens, in particular, may be relevant pathogenic factors, as they act as superantigens. Therapy focused on T cells and their cytokines (e.g., tacrolimus, cyclosporin A, novel macrolactam derivatives, soluble IL-4 receptor, interferon-g) may be an effective way to treat atopic dermatitis, including the more severe forms.

Keywords: atopic dermatitis, T cells, dendritic cells, superantigens, allergens, tacrolimus, macrolactam derivatives, interferon-gamma, IL-4 receptor, therapy

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica, tal como a doença atópica em geral, tem vindo a aumentar em prevalência a nível mundial, sendo actualmente a doença dermatológica mais frequente em crianças.¹ Muitas das manifestações prolongam-se pela vida adulta, interferindo com vários aspectos da vida social. Progressos recentes têm permitido entender um pouco melhor a etiopatogenia e fisiopatologia desta doença, detendo assim, potencialmente, a chave para um tratamento mais eficaz. A presente revisão procura focar os aspectos mais relevantes dos progressos da investigação nesta doença, particularmente os aspectos de imunologia celular que constituem um corpo de conhecimentos mínimamente coerente e interrelacionado. Com esta opção, ter-se-á de aceitar que algumas áreas de investigação nesta área, embora bastante interessantes e tendo tido avanços recentes, não poderão ser abordadas.

CARACTERÍSTICAS IMUNOHISTOLÓGICAS

Gerais

Clínicamente, a dermatite atópica evolui por surtos, com fases crónicas e agudas. Lesões correspondentes a estas duas fases apresentam características clínicas e histopatológicas diferentes. Enquanto que a *fase aguda* apresenta uma infiltração celular essencialmente perivascular composta quase exclusivamente por células mononucleares, isto é, linfócitos e macrófagos e, em menor grau, eosinófilos, na *fase crónica*, para além do predomínio ainda mais evidente destes três tipos celulares, encontram-se também números aumentados de mastócitos,

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Honorary Registrar em Alergologia, Royal Brompton Hospital, Londres
Clinical Research Fellow, Department of Allergy & Clinical Immunology,
Imperial College School of Medicine at the National Heart & Lung
Institute,
Londres, Reino Unido

basófilos e células dendríticas, possivelmente reflectindo interacções intercelulares complexas.² Em suporte da possibilidade destas interacções, uma percentagem variável, mas significativa destas células inflamatórias encontra-se activada³.

Migração transendotelial

No seu percurso até à derme, as células inflamatórias necessitam de migrar através do endotélio vascular cutâneo. Contribuem para esta migração vários tipos de moléculas de adesão leucocitária, nomeadamente VCAM-1, ICAM-1 e as selectinas-E e -L (CD62-E e -L). Na dermatite atópica, a expressão destas moléculas encontra-se aumentada nas zonas lesionais.⁴ Estas moléculas podem sofrer clivagem espontânea e serem libertadas na corrente sanguínea, um processo que é exacerbado em contextos inflamatórios. De facto, estudos recentes têm demonstrado a presença de níveis séricos aumentados de ICAM-1 e selectinas E e L na dermatite atópica, que se correlacionam com o grau de actividade da doença.⁵⁻⁷

Eosinófilos

Para além de mecanismos envolvendo moléculas de adesão leucocitária, mediadores como citocinas (p.e. IL-5) e quimiocinas C-C (p.e., RANTES, eotaxina), detêm um papel importante na migração de células inflamatórias para a pele. Por exemplo, a eotaxina, produzida por fibroblastos dérmicos, células endoteliais, macrófagos, e linfócitos no contexto da inflamação alérgica, tem uma expressão aumentada nas lesões de dermatite atópica.⁸ A expressão aumentada de eotaxina correlaciona-se com a infiltração de eosinófilos a nível lesional, os quais apresentam expressão elevada do receptor CCR3 para esta quimiocina.⁸ Por outro lado, a quimiocina “proveniente de macrófagos” (MDC), cuja expressão está também aumentada a nível lesional,⁹ pode igualmente contribuir para o influxo de eosinófilos.¹⁰ A infiltração de eosinófilos assume maior importância com a cronicidade da doença. De facto, eosinófilos activados estão presentes em número significativamente maior nas lesões crónicas do que nas agudas.² Nas zonas lesionais, os eosinófilos apresentam maior resistência à apoptose,¹¹ provavelmente por se encontrarem em ambiente rico em citocinas que aumentam a sobrevivência local destas células (IL-5, IL-3, GM-CSF). No entanto, sofrem citólise com a libertação local de vários mediadores, nomeadamente a proteína básica major (MBP)¹² e a proteína eosinofílica cationica (ECP).¹³ Esta libertação, indicativa do grau de activação eosinofílica, reflecte-se em níveis séricos aumentados de ECP, que se demonstrou correlacionarem-se com a actividade da dermatite atópica.¹⁴ (Quadro I). Curiosamente, algumas moléculas de adesão como Mac-1 (CD11b/CD18), que apresentam expressão aumentada em eosinófilos do sangue periférico de doentes com dermatite atópica,¹⁵ parecem contribuir para a libertação de ECP16.

Quadro I - Parâmetros séricos de monitorização da dermatite atópica

Parâmetros	Observações	Refs.
Selectina-E (CD62E)	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - níveis ↑↑↑ em DA grave; ↑↑ em DA moderada; ↑ em DA ligeira; - correlação positiva com scores de dermatite	6
Selectina-L (CD62L)	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - níveis ↑↑↑ em DA grave; ↑↑ em DA moderada; ↑ em DA ligeira; - correlação positiva com scores de dermatite	7
ICAM-1	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - ↑ dos níveis paralela a melhoria clínica com CES tópicos	14,5
ECP	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - ↑ dos níveis paralela a melhoria clínica com CES tópicos	5
Receptor IL-2	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - ↑ dos níveis paralela a melhoria clínica com CES tópicos	5
MIF (?)	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - produção de MIF por PBMC correlacionada com scores clínicos e com níveis séricos de MIF	56
IgE contra auto antígenios (?)	- níveis de IgE anti-ara NAC correlacionados com agravamento da doença num doente com DA	104
IgE anti-SE-A / SE-B (?)	- níveis correlacionados com severidade da DA e níveis de IgE total	98

DA: dermatite atópica; CN: controlos normais; CES: corticosteróides
MIF: factor inibidor da migração de macrófagos; PBMC: células mononucleares do sangue periférico

Células T

A infiltração lesional por células T na dermatite atópica é crucial para a fisiopatologia da doença. Tal como os eosinófilos, as células T sofrem migração transendotelial. Uma das moléculas de adesão mais importantes para este mecanismo é a “cutaneous lymphocyte-associated molecule” (CLA). A expressão de CLA em células T permite a interacção destas com células endoteliais dérmicas activadas, as quais expressam o ligando de CLA, a selectina-E (CD62E). De facto, ao contrário de outros órgãos como o nariz ou o pulmão, a maioria dos linfócitos T que migra para a pele expressa CLA, sendo este fenómeno ainda mais notório no contexto de inflamação atópica local.^{17,18} As células CLA+ parecem mesmo deter um papel preponderante em termos de resposta local a antígenios. Por exemplo, a adição de extractos de ácaro a culturas de células T de doentes com dermatite atópica sensibilizados a este alérgeno, induz uma proliferação celular preferencial das células T CLA+¹⁹ Para além disso, as células T CLA+ nas lesões e sangue periférico de doentes com dermatite atópica, mas não de controlos normais, foram demonstradas estar activadas (forte expressão de HLA-DR), particularmente nas formas mais severas da doença.²⁰ As células T CLA+ activadas são potentes indutoras da produção *in vitro* de IgE por células B21, e são igualmente capazes de inibir a apoptose *in vitro* de eosinófilos.²¹ Curiosamente, um estudo recente mostrou que num grupo de doentes com dermatite grave, o tratamento com raios UV-A e UV-B se associou a melhorias clínicas bem como a uma diminuição da expressão de marcadores de activação tais como HLA-DR, IL-2 R e CD30 nas células T CLA+ 3.

Para a migração dérmica de células T, contribuem igualmente citocinas e quimiocinas C-C, particularmente RANTES e eotaxina.^{8,22} Recentemente, demonstrou-se que a expressão da interleucina (IL)-16, produzida por mastócitos e queratinócitos, correlaciona-se com o número de células T nas lesões de dermatite atópica, sugerindo uma contribuição desta citocina para este influxo celular²³. A infiltração por células T pode também depender da quimiocina C-C MDC24, cuja expressão está aumentada a nível lesional, tendo origem em células dendríticas e células T activadas.⁹

Visto uma parte significativa das células T estar activada no sangue periférico e e lesões de dermatite atópica,²⁵ e a maioria dos casos desta doença surgir num contexto de atopia, grande parte da investigação dos últimos 10 anos tem focado a sua atenção no perfil de citocinas celulares T. No sangue periférico dos doentes há de facto sugestão da presença de um desequilíbrio citocínico no sentido Th2. Por exemplo, em células mononucleares, encontram-se níveis aumentados de mRNA para IL-13, e níveis diminuídos de mRNA para IFN γ , em comparação com controlos sem dermatite.²⁶ Quando se estimulam células mononucleares de doentes com dermatite atópica na presença de antigénios específicos, a produção de IFN γ é significativamente inferior à observada em controlos normais.^{27,28} Um padrão semelhante, tipo Th2, pode ser encontrado a nível de culturas de células T isoladas, nas quais se detecta uma frequência diminuída de células T produtoras de IFN- γ e um aumento da frequência de células produtoras de IL-4.²⁸⁻³⁰ Também a nível de células T CLA+ do sangue periférico se encontra expressão elevada de IL-13 e baixa de IFN- γ .³¹ Finalmente, uma relação IL-4/IFN- γ elevada foi também encontrada mesmo a nível de células T CD8+ do sangue periférico, sugerindo um padrão tipo Tc2.²⁸

Os resultados obtidos a partir de células do sangue periférico de doentes com dermatite atópica levam-nos a postular que esta doença terá uma contribuição fisiopatológica predominantemente tipo Th2. No entanto, no órgão-alvo da doença, isto é, a pele, o quadro não parece tão claro. De facto, clones de células T obtidos a nível lesional mostram que enquanto a resposta celular T nas fases agudas é do tipo Th2 (relação IL-4/IFN- γ elevada), as fases crónicas associam-se preferencialmente com um padrão tipo Th1 (relação IL-4/IFN- γ baixa)^{32,33}. Um quadro semelhante pode ser observado utilizando outras técnicas tais como a imunohistoquímica em secções de biópsias cutâneas. Também com estes métodos parece a inflamação cutânea aguda da dermatite atópica estar associada predominantemente à expressão de mRNA para IL-4, IL-5 e IL-13, enquanto que lesões crónicas se associam a expressão aumentada de IFN γ e IL-5.^{2,34,35} A IL-12 é um potente indutor da síntese de IFN γ e, curiosamente, expressão aumentada de IL-12 foi demonstrada em lesões crónicas de dermatite atópica³⁴ (Quadro II). Para além disso, a IL-12 pode servir como um factor local de

Quadro II - Perfis Citocínicos na Dermatite Atópica

Orgão	Células	Aspectos técnicos	Resultados	Refs.	Perfil	
Sangue Periférico	PBMC	cultura com ácaro; ELISA	↑ IL-4, IL-13	75,80	Th2	
		espontânea e cultura com vários Ags; ELISA	↑ IL-13; IFN- γ	26,27,28	Th2	
	T CLA+	cultura com <i>S. aureus</i> /toxinás; ELISA	↑ IL-4; IFN- γ	91,96	Th2	
		espontânea; ELISA e citometria de fluxo	↑ IL-13; IFN- γ	31	Th2	
Células T CD4+	Linhas células T	cultura com <i>P. ovale</i> ; ELISA	↑ IL-4; IFN- γ	84	Th2	
		espontânea; ELISA citometria de fluxo	↑ IL-4; IFN- γ	28,29	Th2	
		espontânea; citometria de fluxo	↑ CD30	38	Th2?	
Pele	Fase Aguda	Biópsias cutâneas	IHQ e HIS	↑ IL-4, IL-5, IL-13	4,34,37	Th2
			IHQ	↑ CD30	40	Th2?
	Clones de células T		ELISA/Bioensaios	IL-4; IFN- γ	32,33	Th2?
			Citometria de fluxo	↑ CD30 em células Th0/Th2	40	Th2
Fase Crónica	Biópsias cutâneas	IHQ e HIS	↑ IL-12, IFN- γ	4,34,37	Th1	

PBMC: células mononucleares; IHQ: imunohistoquímica; HIS: hibridação "in situ"

diferenciação de células T no sentido Th1.³⁶ Finalmente, a provocação alérgica na dermatite atópica, através de "patch testing" com extractos de ácaro, induz uma resposta aguda rica em IL-4 e pobre em IFN- γ , à qual se segue uma fase crónica rica em IFN- γ .³⁷

Alguns estudos têm focado a sua atenção sobre a molécula de superfície CD30 em células T. CD30 é geralmente considerado um marcador preferencial de células tipo Th2, embora grande parte das células CD30+ expresse simultaneamente IFN γ e IL-5. Estudos efectuados no sangue periférico de doentes com dermatite atópica demonstraram uma expressão aumentada de CD30 em células T.³⁸ Detectam-se, igualmente, níveis séricos aumentados de CD30 solúvel,³⁹⁻⁴¹ sugerindo um padrão tipo Th2 no sangue periférico. Nas lesões agudas, é óbvio um aumento da expressão de CD30,⁴⁰ e clones de células T CD30+ isoladas destas lesões são preferencialmente do tipo Th2.⁴⁰

Parece, pois haver discrepância entre as observações do sangue periférico e as do órgão-alvo. Aceitando que as últimas poderão reflectir melhor a fisiopatologia da doença, parece haver uma mudança do perfil citocínico entre as fases agudas e crónicas da dermatite atópica, levando a concluir que um padrão tipo Th1 possa ser relevante para a manutenção da inflamação local. Na verdade, como observámos atrás, o padrão citocínico da fase crónica envolve não só um aumento da expressão de IFN- γ , mas também de IL-5,^{2,34,35} o que sugere que esta doença possa

até envolver padrões citocínicos para além dos clássicos Th2 e Th1. De qualquer forma, o significado clínico da resposta bifásica observada na pele necessita de ser mais bem elucidado, visto bastantes doentes com dermatite atópica responderem de forma excelente ao tratamento com IFN- γ recombinante.⁴² Embora especulativo, isto poderá sugerir que a inibição do padrão Th2 por esta citocina será um dos mecanismos do seu efeito benéfico. Isto permite também avançar com a hipótese de que o aumento de expressão de IFN- γ na fase crónica possa constituir um mecanismo de resposta contrabalançador do desequilíbrio fisiopatológico de base tipo Th2. Sob esta luz, é interessante analisar a presença de uma resposta tipo Th2 em reacções cutâneas de hipersensibilidade retardada à tuberculina.⁴³ Esta resposta tipo Th2 é de menor magnitude do que a tipo Th1, mas surge com atraso em relação a esta, o que permitirá uma vez mais avançar com a hipótese de que seja uma resposta “contrabalançadora”. Uma resposta inversa (pequeno componente Th1 tardio no contexto de uma resposta eminentemente tipo Th2) observa-se nas reacções alérgicas cutâneas tardias.⁴³

Células de Langerhans

O número de células de Langerhans e outras células dendríticas está aumentado nas lesões crónicas de dermatite atópica o que poderá implicar interacções locais entre estas células apresentadoras de antígenos e células T.

Tanto células de Langerhans como macrófagos que infiltram as lesões cutâneas na dermatite atópica têm expressão aumentada de IgE à superfície.^{44,45} O receptor de alta afinidade Fc ϵ RI é a estrutura fixadora de IgE predominante em termos de captação de alérgenos⁴⁶ e sua apresentação facilitada⁴⁷ por células dendríticas na pele de dermatite atópica. De facto, a percentagem de células de Langerhans Fc ϵ RI+ é significativamente maior na pele de doentes com dermatite atópica do que em controlos normais⁴⁸. Para além disso, nestes doentes, o número de células de Langerhans Fc ϵ RI+ é também mais elevado na pele lesional do que não lesional.⁴⁸ De forma crucial, foi demonstrado que o Fc ϵ RI é funcional, pois as células de Langerhans Fc ϵ RI+ podem ser activadas através deste receptor, embora apenas em doentes com dermatite atópica.⁴⁹ Mas o Fc ϵ RI+ contribui igualmente para facilitar a apresentação de antígenos a células T, pois permite a captação e internalização muito rápida de antígenos.⁴⁷ Outros isotipos de imunoglobulinas (IgG e IgA) ligadas aos seus receptores apresentam igualmente uma expressão aumentada em células de Langerhans epidérmicas em doentes com dermatite atópica.⁵⁰ Não se sabe se estes isotipos contribuem também para uma internalização mais rápida de antígenos. Por outro lado, moléculas co-accésórias (p.e., CD86; ICAM-3), necessárias à apresentação de antígenos têm uma expressão aumentada em células de Langerhans e outras células dendríticas na dermatite atópica,^{51,52} e a utilização *in vitro* de anticorpos

bloqueantes contra algumas destas moléculas consegue inibir a apresentação antigénica a células T CD4+. ⁵¹ Um outro aspecto interessante é a descoberta recente de que células dendríticas CD1a da pele lesional de doentes com dermatite atópica expressa a quimiocina MDC9, a qual pode contribuir para o influxo local de eosinófilos, monócitos, células dendríticas monocíticas, e células T activadas.²⁴

A população de células dendríticas cutâneas é até mais complexa na dermatite atópica do que na pele saudável. Uma população nova de células dendríticas epidérmicas foi descrita em doentes com dermatite, mas não em controlos normais.⁵³ Esta população, ao contrário das células de Langerhans, apresentava expressão significativa de Fc ϵ RI, HLA-DR e CD36, fraca expressão de CD1a, CD1b, CD23 e CD32 (as células de Langerhans expressam fortemente CD1a, e HLA-DR, e fracamente CD32 e CD36). De facto, verificou-se ser esta população de células dendríticas a que mais significativamente expressava Fc ϵ RI na epiderme lesional.

Monócitos/macrófagos

O número de monócitos e macrófagos está aumentado nas lesões de dermatite atópica. Para além de mecanismos ligados à migração transendotelial, factores quimiotácticos e outros têm um papel importante na manutenção deste tipo de células nas lesões. Demonstrou-se previamente que a expressão de RNA mensageiro para o factor inibidor da migração de macrófagos (MIF) está aumentada nas lesões de dermatite atópica.⁵⁴ Curiosamente, para além do queratinócito, duas das principais células secretoras de MIF são a célula T (particularmente células tipo Th2)⁵⁵ e o próprio macrófago.⁵⁴ Para além de regular outras citocinas inflamatórias, o MIF contribui para a fixação de macrófagos em zonas inflamatórias. A produção de MIF na dermatite atópica reflecte-se também a nível sérico, pois os níveis séricos desta citocina correlacionam-se com as fases de actividade da doença,⁵⁶ e são significativamente superiores aos observados em relação a doentes com urticária crónica e controlos normais.⁵⁷ Neste último estudo, demonstrou-se igualmente que células mononucleares do sangue periférico secretavam, quer espontaneamente quer após activação, níveis mais elevados de MIF no grupo de doentes com dermatite atópica.⁵⁷ Grande parte dos monócitos e macrófagos na dermatite atópica estão activados. Esta actividade pode aumentar os níveis de expressão de vários receptores. Há, por exemplo, expressão aumentada de Fc ϵ RI58 o que permite uma apresentação facilitada de alérgenos a células T.⁵⁹ Um outro aspecto interessante é estas células apresentarem actividade aumentada de fosfodiesterases em comparação com monócitos/macrófagos de controlos normais.⁶⁰ O aumento da actividade destes enzimas contribui para a secreção elevada de IL-1061 e PGE262, as quais poderão inibir a produção de IFN-g em células T.^{63,64}

Queratinócitos

Também os queratinócitos poderão ter um papel na iniciação/manutenção da inflamação cutânea na dermatite atópica. Por exemplo, as lesões cutâneas por “grattage” conduzem potencialmente à estimulação de queratinócitos. Esta estimulação frequentemente leva à síntese e libertação de citocinas tais como a IL-1 e o TNF- α , as quais são potentes indutores da expressão de moléculas de adesão necessárias à migração transendotelial de células inflamatórias.⁶⁵ Por outro lado, os queratinócitos em lesões de dermatite atópica, produzem quantidades significativamente aumentadas de GM-CSF, quer espontaneamente, quer após activação.⁶⁶ O GM-CSF é uma molécula importante para a diferenciação e maturação de vários tipos celulares, nomeadamente eosinófilos e células dendríticas. Por exemplo, demonstrou-se que sobrenadantes de culturas de queratinócitos activados (contendo GM-CSF), quando associados a IL-4 exógena, conseguiam induzir a diferenciação fenotípica bem como a maturação funcional de células precursoras no sentido de células dendríticas.⁶⁶ Assim, células residentes podem perpetuar o processo inflamatório ligado à dermatite atópica, ao secretarem citocinas adicionais e mediadores.

ETIOPATOGENIA

Antigénios com potencial relevância na dermatite atópica

As lesões de dermatite atópica constituem um reservatório de células inflamatórias com capacidade para potencial interacção. Uma destas interacções envolve muito possivelmente a apresentação local de antigénios por parte de células de Langerhans, outras células dendríticas, macrófagos e mesmo células B e células T. No entanto, uma questão fulcral é discernir quais os antigénios que são apresentados com significado fisiopatológico. Nos últimos anos, a investigação tem essencialmente concentrado a sua atenção no papel de antigénios tais como aeroalergenos, alergenios alimentares, antigénios bacterianos e fúngicos e mesmo autoantigénios.

a) Alergenios alimentares

Provocações orais duplamente cegas, controladas por placebo, efectuadas com alimentos, demonstraram que alergenios alimentares podem causar exacerbações num subgrupo de doentes com dermatite atópica.⁶⁷ Por outro lado, a eliminação de alergenios alimentares em estudos duplamente cegos, foi demonstrada resultar na melhoria das manifestações cutâneas em alguns doentes.⁶⁸⁻⁷² No entanto, a opinião actual é de que, em termos globais, alergias alimentares detêm apenas potencial importância na infância, sendo bastante raras como factor etiopatogénico em crianças mais velhas e adultos com dermatite atópica.

b) Aeroalergenos

Embora estudos antigos tenham demonstrado a existência de IgE específica⁷³ e células T específicas de

aeroalergenos^{32,33} na dermatite atópica, o papel destes nesta doença tem sido frequentes vezes questionado. No entanto, será importante notar-se que a exposição a alergenios tais como ácaros, fâneros de animais e pólenos pode induzir exacerbações da doença. Por exemplo, a provocação brônquica com extracto de ácaro em doentes com dermatite atópica e asma pode induzir lesões cutâneas agudas.⁷⁴ O contacto directo da pele com aeroalergenos, em testes por “patch”, pode igualmente resultar em lesões eczematosas cutâneas em alguns doentes.^{75,76} Nestes doentes, também linfócitos do sangue periférico apresentam níveis elevados de proliferação na presença de alergenios *in vitro*, e uma percentagem significativa destas células expressa o marcador CD30+⁷⁶ possivelmente associado a células Th2. Em termos globais, a proliferação de células mononucleares do sangue periférico de doentes com dermatite atópica em resposta ao ácaro é significativamente superior à observada em controlos normais.⁷⁷⁻⁷⁹ Verifica-se igualmente uma expressão preferencial de um padrão de citocinas Th2 na resposta a aeroalergenos na dermatite atópica, não só a nível de células mononucleares do sangue periférico,^{75,80} mas também no próprio órgão-alvo, em células T presentes em biópsias cutâneas,³⁷ bem como a nível de clones de células T isolados de lesões cutâneas.^{32,33} Finalmente, medidas de controlo ambiental podem resultar na melhoria clínica de alguns doentes com dermatite atópica ligeira a moderada, sensibilizados ao ácaro.⁸¹ Em conjunto, pensa-se actualmente que alguns aeroalergenos poderão contribuir para a patogénese da dermatite atópica, pelo menos num subgrupo de doentes.

c) Antigénios fúngicos

Alguns doentes com dermatite atópica mais severa têm níveis elevados de IgE específica da levedura *Pityrosporum orbiculare*.⁸² A maioria dos clones de células T obtidos a partir das lesões cutâneas⁸³ ou linhas celulares T do sangue periférico⁸⁴ destes doentes mostrou um perfil de citocinas Th2, sugerindo que *P. orbiculare* poderá contribuir para a inflamação associada à agudização da dermatite atópica.⁸³ Por outro lado, a provocação cutânea com *P. orbiculare* em testes por “patch” induz uma reacção eczematosa (com infiltração local por eosinófilos e linfócitos T CD4+) em doentes com dermatite atópica, mas não em doentes com dermatite seborreica ou em controlos normais.⁸⁵ Nos doentes nos quais se induzia esta reacção, os níveis de IgE específica de *P. orbiculare* eram mais elevados do que nos doentes com dermatite atópica mas sem reacção positiva no teste por “patch”. Tal como no caso da resposta ao ácaro, estes dados parecem sugerir que pelo menos um subgrupo de doentes com dermatite atópica apresenta reacções tipo Th2 contra leveduras, as quais poderão contribuir para a fisiopatologia da doença. Em suporte desta hipótese surge o facto de alguns doentes com dermatite atópica melhorarem significativamente após tratamento com antifúngicos.⁸⁶

d) Antígenos bacterianos

Desde os anos setenta que vários estudos têm demonstrado que uma elevada percentagem dos doentes com dermatite atópica apresenta *S. aureus* cultivados a partir da pele.^{87,88} Sabe-se igualmente que o *S. aureus* secreta vários tipos de toxinas tais como as enterotoxinas estafilocócicas (SE)-A, e -B e a toxina-1 do síndrome de choque tóxico, as quais poderão contribuir para a inflamação persistente ou exacerbações de dermatite atópica.⁸⁸ Embora outras proteínas estafilocócicas tais como a proteína A e a α -toxina possam participar na indução da inflamação local, ao libertarem TNF- α a partir de queratinócitos,⁸⁹ as enterotoxinas parecem deter um papel eminentemente patogénico. De facto, a aplicação tópica das toxinas SE-A e SE-B induz lesões cutâneas eritemato-descamativas.⁹⁰ Estas toxinas promovem respostas imunológicas humorais, pois induzem a produção de IgG⁹¹ e IgE específicas,^{8,92,93} tal como sucede com antígenos da parede do *S. aureus*.^{88,92} Num estudo, chegou mesmo a observar-se uma correlação entre os níveis de IgE específica de enterotoxinas e a actividade da doença.⁹³ Sob este ponto de vista, as toxinas funcionam como *alergenos*. Para além disso, a cultura mista *in vitro* de células T e células B de doentes com dermatite atópica, na presença de SE-B associou-se a uma síntese significativamente aumentada de IgE dirigida contra esta toxina⁹⁴. Por outro lado, as enterotoxinas também amplificam a produção de IgE dirigida contra aeroalergenos. Isto foi recentemente demonstrado em culturas de células mononucleares de doentes com dermatite atópica, incubadas com alergenos⁹⁵. Neste sistema, a adição suplementar da enterotoxina TSST-1 induziu a produção significativamente aumentada de IgE total e específica dos alergenos envolvidos. A produção exagerada de uma resposta IgE pode ser um dos mecanismos através dos quais as toxinas estafilocócicas participam na manutenção da inflamação cutânea, ao activarem mastócitos, basófilos ou outras células através de Fc ϵ RI, conduzindo à libertação de vários mediadores.

O padrão de citocinas secretadas em resposta a enterotoxinas estafilocócicas parece estar de acordo com o facto destas toxinas funcionarem como alergenos. De facto, foi demonstrado que células mononucleares bem como células T isoladas do sangue periférico de doentes com dermatite atópica apresentavam produção diminuída de IFN- γ e aumentada de IL-4 e IL-5 em resposta ao *S. aureus* e SE-B, sugerindo uma resposta tipo Th2.^{91,96} Uma resposta tipo Th2, com baixa produção de IFN- γ , ao *S. aureus* constituiu uma resposta anti-bacteriana deficitária, que dificulta potencialmente os mecanismos macrofágicos de eliminação deste patogénio.

Para além de funcionarem como alergenos, uma característica extremamente importante das enterotoxinas estafilocócicas é funcionarem também como superantígenos. Superantígenos são antígenos capazes de activarem um largo número de células com diversas especificidades, pois não necessitam de ser apresentadas a células T

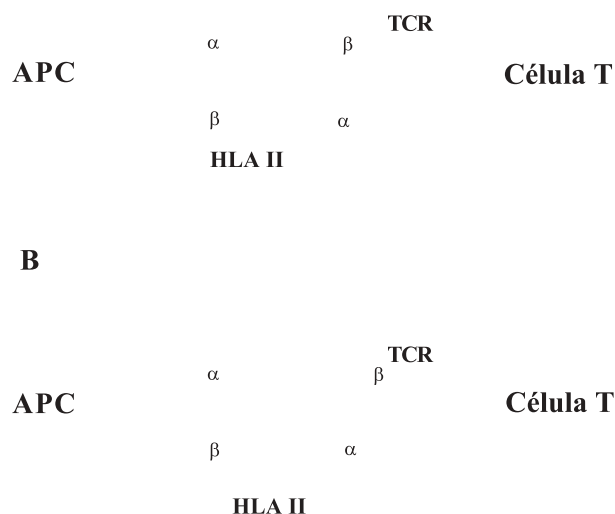


Figura 1 - Diferenças entre o reconhecimento de antígenos/alergenos e de superantígenos. (A) Antígenos (0) são apresentados por células apresentadoras de antígeno (APC), a células T, no contexto de moléculas de HLA classe II. Apenas as células T que reconhecem o antígeno apresentado (< 1% do número total de células T) irão ser activadas e proliferar. (B) Superantígenos bacterianos () ligam-se ao exterior da cadeia α de HLA classe II e ao exterior da cadeia β do TCR (regiões variáveis V β), promovendo a activação e proliferação de células T com especificidade para vários antígenos. Isto permite a activação e proliferação de um número muito maior de células T (2 a 20% do número total de células T), sendo este número apenas limitado pela quantidade de células T com regiões V β que permitem a ligação de um determinado superantígeno.

através de moléculas de HLA (Figura 1). Em vez disso, ligam-se à cadeia α de moléculas de HLA classe II, interagindo depois com o TCR, particularmente com determinadas zonas hipervariáveis deste (V β).⁹⁷ Demonstrou-se que as enterotoxinas SE-A/SE-B, actuando como superantígenos, não só promovem a expansão de células CLA+ do sangue periférico de doentes com dermatite atópica, mas também modulam o repertório V β destas células.⁹⁸ De facto, 25 a 65% das células T intra-dérmicas, específicas do *S. aureus*/toxinas, apresentam desvios do repertório V β , com hiperexpressão das regiões V β 2 e V β 5.1, particularmente nas fases activas da doença.⁹⁹ Ao funcionarem como superantígenos, as enterotoxinas podem ter repercussões inflamatórias muito mais amplas do que teriam se funcionassem apenas como alergenos, pois afectam um número significativamente maior de células T com várias especificidades (o que poderia explicar o seu efeito de amplificação da resposta celular T a aeroalergenos).

Finalmente, alguns dados em suporte de um papel etiopatogénico do *S. aureus* na dermatite atópica advêm de abordagens terapêuticas. Por exemplo, foi recentemente demonstrado que a melhoria das lesões de dermatite atópica, obtida através da aplicação de raios UV-B associa-se a uma diminuição significativa dos níveis de enterotoxinas estafilocócicas.¹⁰⁰ Embora esta associação possa ser circunstancial, doentes com dermatite apresentam melhorias mais significativas quando, para além de corticóides tópicos, lhes são administrados antibióticos anti-esta-

filocócicos.¹⁰¹ Actualmente, o papel do *S. aureus* e suas enterotoxinas na dermatite atópica é foco de investigação intensa.

e) Autoantigénios

À semelhança de outras doenças associadas a um componente imunológico importante sem factor causal evidente, tem-se procurado avaliar se a dermatite atópica poderá ter um componente autoimunitário. Foi recentemente demonstrado que a IgE sérica num grupo de doentes com dermatite atópica, reagia com um autoantigénio (Hom s 1) expresso fortemente na pele e pulmão.¹⁰² Um estudo posterior demonstrou que IgE dirigida contra autoantigénios só era detectável em doentes com dermatite atópica, e não em controlos normais ou em doentes com doenças com componente imunológico evidente tais como doença de enxerto-contra-hospedeiro ou lupus eritematoso sistémico.¹⁰³ No entanto, este mesmo estudo demonstrou igualmente que estes autoantigénios eram expressos em vários tipos de tecidos para além da pele.¹⁰³ o que leva a colocar a questão da sua relevância imunopatológica na dermatite atópica. Outros autoanticorpos IgE contra citoqueratina tipo II e o produto do oncogénio BCL7B foram detectados de forma específica em doentes com dermatite atópica.¹⁰⁴ Em termos globais, embora os níveis séricos de alguns dos autoanticorpos aumentem com as exacerbações da doença,¹⁰⁴ não se sabe qual o seu papel etiopatogénico. Actualmente, tenta-se avaliar se a resposta IgE contra estes autoantigénios é devida a reacção cruzada com antigénios bacterianos ou outros. Curiosamente, um estudo recente demonstrou que os níveis de IgE contra alguns dos autoantigénios aumentam com a exposição sazonal a aeroalergenos em doentes com dermatite atópica e sensibilização a aqueles.¹⁰⁵

TERAPÊUTICA IMUNOMODULADORA

a) Corticosteróides

Os corticosteróides tópicos são a terapêutica clássica da dermatite atópica. De facto, têm a capacidade de afectar vários tipos de células inflamatórias, associando-se estes efeitos a melhorias clínicas significativas. Por exemplo, os corticosteróides diminuem a viabilidade de eosinófilos na dermatite atópica,¹⁰⁶ embora possivelmente os seus efeitos mais importantes se dêem a nível da inibição da transcrição de várias citocinas com capacidades inflamatórias (p.e. IL-4) em células T¹⁰⁷. No entanto, dado o risco de efeitos secundários, as suas limitações nas formas mais graves da doença, e por ser frequente uma redução da afinidade de ligação de corticosteróides ao seu receptor (GR) em células mononucleares de doentes com dermatite atópica,¹⁰⁸ tem-se procurado outros agentes com capacidade imunossupressora e anti-inflamatória.

b) Ciclosporina A

A ciclosporina A (CsA) actua primordialmente em células T, interferindo com a transcrição de citocinas.¹⁰⁹

Embora haja dificuldades técnicas e baixa eficácia com a sua utilização tópica,¹¹⁰ a administração oral demonstrou eficácia clínica em vários estudos recentes, em adultos com dermatite grave.¹¹¹⁻¹¹⁴ No entanto, um dos estudos mais longos demonstrou que os doentes podem sofrer recaídas mesmo após 48 meses de terapêutica com CsA.¹¹² Dois estudos abertos demonstraram eficácia clínica em crianças tratadas com CsA, embora, uma vez mais a interrupção do tratamento conduzisse a uma recaída^{115,116}. Um estudo mais recente, duplamente cego, demonstrou melhoras dos “scores” de dermatite em crianças tratadas com CsA oral.¹¹⁷ Quer em crianças quer em adultos, tem-se demonstrado que a CsA altera os padrões de síntese de citocinas, nomeadamente com aumento da expressão de IFN- γ e diminuição de IL-4¹¹⁷ ou com diminuição dos níveis séricos de IL-4 e CD30 solúveis.¹¹³ O principal problema ligado à administração oral prolongada da CsA é a possibilidade de nefrotoxicidade.

c) Tacrolimus

O tacrolimus (FK-506) é um agente imunossupressor com um espectro de acção semelhante ao da CsA, pois ambos se ligam a imunofilinas relacionadas. No entanto, o tacrolimus tem uma estrutura diferente, menor tamanho e maior potência de acção, o que permite a sua utilização por via tópica. Embora actue principalmente em células T, diminuindo a transcrição de citocinas¹¹⁸, interfere também com outros aspectos das respostas imunitárias. Afecta, por exemplo, células dendríticas, reduzindo a sua capacidade de apresentação de antigénios *in vitro*,¹¹⁸ sendo este efeito, pelo menos em parte, devido ao facto de diminuir a expressão de Fc ϵ RI.¹¹⁹ Diminui também a libertação de histamina de mastócitos e basófilos,¹²⁰ e, possivelmente, de outros mediadores, bem como a expressão de moléculas de adesão leucocitária (ICAM-1 e CD62E) no endotélio de vasos dérmicos.¹¹⁹ Estes efeitos poderão explicar a capacidade do tacrolimus diminuir o recrutamento de células T e eosinófilos para a pele lesional na dermatite atópica.¹²¹

Estudos recentes, duplamente cegos e controlados por placebo (veículo) em doentes com dermatite atópica moderada a severa, demonstraram a elevada eficácia clínica de tacrolimus em aplicação tópica quer em adultos,^{122,123} quer em crianças,¹²⁴ confirmando os resultados de estudos abertos anteriores.^{121,125} Neste momento, a principal preocupação dos estudos clínicos nesta área é saber se a administração de tacrolimus a longo prazo mantém eficácia clínica e baixa toxicidade.

d) Análogos do macrolactam ascomicina

(ABT-281 e SDZ ASM 981)

Um análogo do macrolactam ascomicina (ABT-281) demonstrou ser um potente inibidor da expressão de citocinas Th1 (IFN- γ) e Th2 (IL-4 e IL-5) em células mononucleares de doentes com dermatite atópica¹²⁶. Num

modelo animal, esta droga demonstrou potente actividade tópica na dermatite de contacto ligada ao DNCB, deixando aberta a possibilidade da sua utilização na dermatite atópica.¹²⁶

O SDZ ASM 981 é um outro derivado do macrolactam ascomicina. Um estudo duplamente cego, controlado por placebo em doentes com dermatite atópica de gravidade moderada demonstrou que a aplicação tópica deste medicamento se associava a melhorias significativas dos scores clínicos de dermatite.¹²⁷ Um outro estudo demonstrou resultados clínicos promissores¹²⁸. Estudos posteriores, efectuados *in vitro*, demonstraram que o SDZ ASM 981 inibe a proliferação de células T induzida por mitogénios ou antigénios, e reduz de forma global a produção de citocinas, nomeadamente as de tipo Th1 (IFN- γ) e tipo Th2 (IL-4).¹²⁹

f) Antagonistas dos leucotrienos

Um estudo aberto, não controlado por placebo, num grupo de 6 doentes com dermatite atópica, tratados durante 6 semanas com zileuton, demonstrou uma melhoria significativa de alguns dos scores clínicos de dermatite.¹³⁰ No entanto, estes resultados necessitam de ser confirmados em estudos duplamente cegos, controlados por placebo, e envolvendo um número maior de doentes. Um pequeno estudo com quatro doentes com dermatite atópica moderada a grave, demonstrou também eficácia com zafirlukast.¹³¹

e) Inibidores das fosfodiesterases

Visto os monócitos de doentes com dermatite atópica terem um aumento anormal na actividade enzimática de cAMP-fosfodiesterase (PDE), a inibição desta poderia ser uma alternativa ou um tratamento adjunto para a dermatite atópica. Doentes tratados com uma preparação tópica de um inibidor de PDE-4 num estudo cego, controlado por placebo, demonstrou uma melhoria clínica significativa.¹³² Os inibidores de PDE-4 reduzem significativamente a produção de IL-4, IL-10 e PGE2 em culturas de células mononucleares do sangue periférico de doentes com dermatite atópica.¹³²

f) Receptor solúvel da IL-4 (IL-4R)

Focar a atenção sobre citocinas (ou quimiocinas) específicas ou seus receptores representa uma modalidade terapêutica potencialmente útil na dermatite atópica. Por exemplo, moléculas solúveis de IL-4R podem ligar-se à IL-4 e suprimir as funções celulares B e T dependentes desta citocina.¹³³ Em doentes de idade pediátrica com dermatite atópica severa, o IL-4R solúvel diminuiu a proliferação linfocitária específica de alérgenos *in vitro*.¹³⁴ De facto, a produção de IgE e a proliferação de células mononucleares de doentes com dermatite atópica na presença de IL-4 e da enterotoxina estafilocócica SE-B, é inibida através da adição de IL-4R recombinante solúvel.¹³⁵

Para além disso, a produção de IFN- γ é também aumentada. Não se sabe ainda se estes efeitos têm tradução clínica significativa na dermatite atópica. Por outro lado, a principal preocupação neste tipo de abordagem é não se saber que outros efeitos poderão surgir (patologia autoimune?) em tratamentos prolongados.

g) Interferon- γ (IFN- γ) recombinante

A administração de IFN- γ demonstrou eficácia clínica em dois estudos com doentes com dermatite atópica severa.^{136,137} Curiosamente, o efeito clínico do IFN- γ recombinante parece observar-se em dissociação de qualquer alteração dos níveis de IgE sérica total.¹³⁶ No entanto, nem todos os doentes respondem a este tipo de terapêutica e um estudo recente observou eficácia clínica significativa apenas num subgrupo de doentes com eosinofilia periférica inferior a 9%, e níveis de IgE sérica total inferiores a 1500 UI/ml¹³⁸.

CONCLUSÕES

Têm-se verificado avanços significativos na compreensão da imunopatogenia desta doença de prevalência cada vez maior. Vários estudos têm elucidado como alérgenos, IgE e seus receptores, células Th1 e Th2 com tropismo cutâneo, células de Langerhans, macrófagos, queratinócitos, eosinófilos, e mastócitos podem todos contribuir para o processo inflamatório da dermatite atópica. Estas observações têm fornecido uma razão para o desenvolvimento de novas formas terapêuticas imunomoduladoras e antiinflamatórias na dermatite atópica. Sem dúvida que um maior aprofundamento dos nossos conhecimentos acerca dos mecanismos da inflamação alérgica e sua regulação conduzirá a um tratamento mais definitivo e potencialmente orientar para a prevenção desta doença.

REFERÊNCIAS

1. Leung DYM. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 302-318.
2. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential *in situ* cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 870-876.
3. Piletta PA, Wirth S, Hommel L, Saurat JH, Hauser C. Circulating skin-homing T cells in atopic dermatitis. Selective up-regulation of HLA-DR, interleukin-2R, and CD30 and decrease after combined UV-A and UV-B phototherapy. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1171-1176.
4. Jung K, Linse F, Heller R, Moths C, Goebel R, Neumann C. Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM- and ICAM-1 expression is increased in healthy-appearing skin. *Allergy* 1996; 51: 452-460.
5. Wuthrich B, Joller-Jemelka H, Kagi MK. Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity? *Allergy* 1995; 50: 88-89.
6. Yamashita N, Kaneko S, Kouro O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 410-416.

7. Shimada Y, Sato S, Hasegawa M, Tedder TF, Takehara K. Elevated serum L-selectin levels and abnormal regulation of L-selectin expression on leukocytes in atopic dermatitis: soluble L-selectin levels indicate disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 163-168.
8. Yawalkar N, Uguccioni M, Scharer J, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 113: 43-48.
9. Galli G, Chantry D, Annunziato F, et al. Macrophage-derived chemokine production by activated human T cells *in vitro* and *in vivo*: preferential association with the production of type 2 cytokines. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 204-210.
10. Bochner BS, Bickel CA, Taylor ML, et al. Macrophage-derived chemokine induces human eosinophil chemotaxis in a CC chemokine receptor 3- and CC chemokine receptor 4-independent manner. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 527-532.
11. Wedi B, Raap U, Kapp A. Significant delay of apoptosis and Fas resistance in eosinophils of subjects with intrinsic and extrinsic type of atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 118: 234-235.
12. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venecie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis: comparison with onchocerciasis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 282-285.
13. Cheng JF, Ott NL, Peterson EA, et al. Dermal eosinophils in atopic dermatitis undergo cytolytic degeneration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 683-692.
14. Halmerbauer G, Frischer T, Koller DY. Monitoring of disease activity by measurement of inflammatory markers in atopic dermatitis in childhood. *Allergy* 1997; 52: 765-769.
15. Yamada H, Kurashimo S, Chihara J, Matsukura M, Yudate T, Tezuka T. Overexpression of CD11b on eosinophils in atopic dermatitis: downregulation by cyclosporin A and upregulation by interleukin 5. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120 (Suppl. 1): 100-103.
16. Kato Y, Fujisawa T, Terada A, Iguchi K, Kamiya H. Mechanisms of eosinophil cationic protein release in the serum: role of adhesion molecules. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120 (Suppl. 1): 60-64.
17. Picker LJ, Martin RJ, Trumble AE, et al. Control of lymphocyte recirculation in man: differential expression of homing-associated adhesion molecules by memory/effector T cells in pulmonary vs. cutaneous effector sites. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 1269-1277.
18. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, Leung DY. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 913-918.
19. Babi LFS, Picker LJ, Soler MTP, et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 1935-1940.
20. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, et al. Skin-associated lymphocytes in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis: signs of subset expansion and stimulation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 901-906.
21. Akdis CA, Akdis M, Simon HU, Blaser K. Regulation of allergic inflammation by skin-homing T cells in allergic eczema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 118: 140-144.
22. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel D.V. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347: 669-671.
23. Laberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, Center DM, Leung DY, Hamid Q. Association of increased CD4+ T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 645-650.
24. Godiska R, Chantry D, Raport CJ, et al. Human macrophage-derived chemokine (MDC), a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells and natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 1595-1604.
25. Wu K, Volke A, Lund M, Bang K, Thestrup-Pedersen K. Telomerase activity is spontaneously increased in lymphocytes from patients with atopic dermatitis and correlates with cellular proliferation. *J. Dermatol. Sci.* 1999; 22: 24-30.
26. Katagiri K, Itami S, Hatano Y, Takayasu S. Increased levels of IL-13 mRNA, but not IL-4 mRNA, are found *in vivo* in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with atopic dermatitis (AD). *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 108: 289-294.
27. Campbell DA, Fryga AS, Bol S, Kemp AS. Intracellular interferon-gamma (IFN- γ) production in normal children and children with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115: 377-382.
28. Lonati A, Licenziati S, Canaris AD, et al. Reduced production of both Th1 and Tc1 lymphocyte subsets in atopic dermatitis (AD). *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115: 1-5.
29. Nakagawa S, Aiba S, Tagami H. Decreased frequency of interferon-gamma-producing CD4+ cells in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 1998; 7: 112-118.
30. Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H, Ishii N, Nakajima H, Minami M. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 673-682.
31. Akdis M, Akdis CA, Weigl L, Disch R, Blaser K. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA- memory T cells. *J. Immunol.* 1997; 159: 4611-4619.
32. van Reijns FC, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Klathoff FS, Maggi E, Romagnani S, Mudde GC. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of the TH2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 184-193.
33. van der Heijden F, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML. High frequency of IL-4-producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97: 389-394.
34. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. *In vivo* expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 225-231.
35. Grewe M, Gyufko K, Schopf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 25-26.
36. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Achopf E, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol. Today* 1998; 19: 359-361.
37. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response *in situ*: an immunocytochemical study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 828-837.
38. Dummer W, Rose C, Brocker EB. Expression of CD30 on T helper cells in the inflammatory infiltrate of acute atopic dermatitis but not of allergic contact dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 1998; 290: 598-602.
39. Frezzolini A, Paradisi M, Ruffelli M, Cadoni S, De Pita O. Soluble CD30 in pediatric patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 106-109.
40. Caproni M, Bianchi B, D'Elis MM, De Carli M, Amedei A, Fabbri P. *In vivo* relevance of CD30 in atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 1063-1070.
41. Bengtsson A, Holm L, Back O, Fransson J, Scheynius A. Elevated serum levels of soluble CD30 in patients with atopic dermatitis (AD). *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 109: 533-537.

42. Boguniewicz M, Jaffe HS, Izu A, *et al.* Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am. J. Med.* 1990; 88: 365-370.
43. Tsiopoulos A., Hamid Q., Haczku A., *et al.* Kinetics of cell infiltration and cytokine messenger RNA expression after intradermal challenge with allergen and tuberculin in the same atopic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994;94: 764-772.
44. Bruijnzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruijnzeel PLB. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch. Derm. Res.* 1986; 278: 199-205.
45. Leung DYM, Schneeberger EE, Siraganian RP, Geha RS, Bhan AK. The presence of IgE on monocytes/macrophages infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1987; 42: 328-337.
46. Klubal E, Osterhoff B, Wang B, Kinet JP, Maurer D, Stingl G. The high-affinity receptor for IgE is the predominant IgE-binding structure in lesional skin of atopic dermatitis patients. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108: 336-342.
47. Mudde G, van Reijssen F, Boland G, de Gast G, Bruijnzeel P, Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M. Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 225-341.
48. Bieber T, de la Salle H, de la Salle C, Hanau D, Wollenberg A. Expression of the high-affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) on human Langerhans cells: the end of a dogma. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 99:10S-11S.
49. Jurgens M, Wollenberg A, Hanau D, de la Salle H, Bieber T. Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of the high affinity receptor for IgE, Fc epsilon RI. *J. Immunol.* 1995; 155: 5184-5189.
50. Okada S, Maeda K, Tanaka Y, Anan S, Yoshida H. Immunoglobulins and their receptors on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 1996; 23: 247-253.
51. Griffiths CE, Railan D, Gallatin WM, Cooper KD. The ICAM-3/LFA-1 interaction is critical for epidermal Langerhans cell alloantigen presentation to CD4+T cells. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 823-829.
52. Ohki O, Yokozeki H, Katayama I, *et al.* Functional CD86 (B7-2/B70) is predominantly expressed on Langerhans cells in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 838-845.
53. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 106: 446-453.
54. Shimizu T, Ohkawara A, Nishihira J, Sakamoto W. Identification of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human skin and its immunohistochemical localization. *FEBS Lett.* 1996; 381: 188-202.
55. Bacher M, Metz CN, Calandra T, *et al.* An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 7849-7854.
56. Shimizu T, Abe R, Ohkawara A, Mizue Y, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor is an essential immunoregulatory cytokine in atopic dermatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 240: 173-178.
57. Shimizu T, Abe R, Ohkawara A, Nishihira J. Increased production of macrophage migration inhibitory factor by PBMCs of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 659-664.
58. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high affinity IgE receptors (FcεRI) on peripheral blood basophils, monocytes and eosinophils in atopic and non-atopic subjects: relationship to total serum immunoglobulin E (IgE) concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 699-706.
59. Maurer D., Ebner C., Reininger B., *et al.* The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.* 1995; 154: 6285-6290.
60. Chan SC, Hanifin JM. Differential inhibitor effects on cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase isoforms in atopic and normal leukocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 1993; 121: 44-51.
61. Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, *et al.* Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J. Immunol.* 1995; 154: 1956-1963.
62. Chan SC, Kim JW, Henderson WR Jr, Hanifin JM. Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J. Immunol.* 1993; 151: 3345-3352.
63. de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. *Ann. Med.* 1995; 27:537-541.
64. Katamura K, Shintaku N, Yamauchi Y, *et al.* Prostaglandin E2 at priming of naive CD4+ T cells inhibits acquisition of ability to produce IFN-γ and IL-2, but not IL-4 and IL-5. *J. Immunol.* 1999; 155: 4604-4612.
65. Kapp A. Cytokines in Atopic Dermatitis. In: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B (eds). Handbook of atopic eczema. Berlin; Springer 1991; 256-262.
66. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni LM, Gianetti A, Girolomoni G. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 3009-3017.
67. Jones S, Sampson H. The role of allergens in atopic dermatitis. IN Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. Ed. Leung DYM, Austin: RG Landes, 1996: 41-65.
68. Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers CED. A double-blind controlled crossover trial of an antigen avoidance diet in atopic dermatitis. *Lancet* 1978; 1: 401-403.
69. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of severe infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin. Allergy* 1978; 8: 493-500.
70. Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin. Allergy* 1982; 12: 313-315.
71. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr.* 1989; 115: 23-27.
72. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised, controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998; 9: 13-19.
73. Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller B, Haddad Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 55: 256-267.
74. Tupker PA, de Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 1064-1070.
75. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The atopy patch test in of aeroallergens in atopic eczema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 113: 379-383.
76. Wistokat-Wulffing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 513-521.
77. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Differences in cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) between patients with atopic dermatitis and bronchial asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 118: 192-196.
78. Sasaki K, Sugiura H, Uehara M. Lymphocyte transformation test for house dust mite in atopic dermatitis: relationship between mite antigens for type I and type IV allergy. *Acta Dermatol. Venereol. (Suppl)* 1992; 176: 49-53.

79. **Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T.** Correlation of house dust mite-specific lymphocyte proliferation with IL-5 production, eosinophilia, and the severity of symptoms in infants with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 84-89.
80. **Takamatsu Y, Hasegawa M, Sato S, Takehara K.** IL-13 production by peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1998; 196: 377-381.
81. **Tan BB, Weald D, Strickland T, Friedmann PS.** Double-blind controlled trial of effect of house dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
82. **Nordvall SL, Johansson S.** IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in children with atopic diseases. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 79: 343-348.
83. **Tengvall Linder M, Johansson C, Zargari A, et al.** Detection of *Pityrosporum orbiculare* reactive T cells from skin and blood in atopic dermatitis and characterization of their cytokine profiles. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 1286-1297.
84. **Tengvall Linder M, Johansson C, Bengtsson A, Holm L, Harfast B, Scheynius A.** *Pityrosporum orbiculare*-reactive T-cell lines in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Scand. J. Immunol.* 1998; 47: 152-158.
85. **Tengvall-Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C.** Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 122-131.
86. **Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC, Hughs E, Wilson BB, Platts-Mills TAE.** Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 702-707.
87. **Leyden JE, Marpies RR, Kligman AM.** *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1974; 90: 525-530.
88. **Leung D, Harbeck R, Bina P, Hanifin J, Reiser R, Sampson H.** Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1374-1380.
89. **Ezpechuk Y, Leung D, Middleton M, Bina P, Reiser R, Norris D.** Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor- α from human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 603-609.
90. **Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O.** Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 27-33.
91. **Campbell DE, Kemp AS.** Proliferation and production of interferon- γ and IL-4 in response to *Staphylococcus aureus* and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107: 392-397.
92. **Tada J, Toi Y, Akiyama H, Arata J, Kato H.** Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 1996; 6: 552-554.
93. **Herz U, Bunikowski R, Mielke M, Renz H.** Contribution of bacterial superantigens to atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 118: 240-241.
94. **Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA.** Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8⁺ T cells respond to perantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J. Immunol.* 1999; 163: 466-475.
95. **Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY.** Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 171-176.
96. **Neuber K, Steinrucke K, Ring J.** Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon- γ , interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107: 179-82.
97. **Marrack P, Kappler J.** The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248: 705-711.
98. **Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DY.** Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 249-253.
99. **Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al.** Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 119-124.
100. **Yoshimura-Mishima M, Akamatsu H, Namura S, Horio T.** Suppressive effect of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus*. *J. Dermatol. Sci.* 1999; 19: 31-36.
101. **Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R.** Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br. J. Dermatol.* 1988; 119: 189-198.
102. **Valenta R, Natter S, Seiberler S, et al.** Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 1178-1183.
103. **Seiberler S, Bugajska-Schretter A, Hufnagl P, et al.** Characterization of IgE-reactive autoantigens in atopic dermatitis. 1. Subcellular distribution and tissue-specific expression. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120: 108-116.
104. **Natter S, Seiberler S, Hufnagl P, et al.** Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. *FASEB J.* 1998; 12: 1559-1569.
105. **Seiberler S, Natter S, Hufnagl P, Binder BR, Valenta R.** Characterization of IgE-reactive autoantigens in atopic dermatitis. 2. A pilot study on IgE versus IgG subclass responses and seasonal variation of IgE autoreactivity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120: 117-125.
106. **Matsukura M, Yamada H, Yudate T, Tezuka T, Chihara J.** Corticosteroid-induced apoptosis of eosinophils in atopic dermatitis patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1996; 48: 109-122.
107. **Wu CY, Fargeas C, Nakajima T, Delespesse G.** Glucocorticoids suppress the production of interleukin 4 by human lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 2645-2647.
108. **Clayton MH, Leung DY, Surs W, Szeffler SJ.** Altered glucocorticoid receptor binding in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 421-423.
109. **Dokter WH, Esselink MT, Sierdsema SJ, Halie MR, Vellenga E.** Transcriptional and posttranscriptional regulation of the interleukin-4 and interleukin-3 genes in human T cells. *Blood* 1993; 81: 35-40.
110. **de Rie MA, Meinardi MHM, Bos JD.** Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 1991; 71: 452-454.
111. **Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al.** Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-140.
112. **Berth-Jones J, Graham-Brown R, Marks R, et al.** Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 76-81.
113. **Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pita O.** Cyclosporin A (CyA) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54: 507-510.
114. **Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK.** Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, crossover pilot study. *Dermatology* 1999; 198: 56-60.
115. **Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al.** Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 1016-1021.
116. **Zaki I, Emerson R, Allen BR.** Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 21-24.

117. **Campbell DE, Kemp AS.** Cyclosporine restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 857-859.
118. **Bieber T.** Topical tacrolimus (FK 506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 555-557.
119. **Lawrence ID.** Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol. Ther.* 1998; 5: 74-84.
120. **de Paulis A, Cirillo R, Ciccarelli A, de Crescenzo G, Oriente A, Marone G.** Characterization of the anti-inflammatory effect of FK-506 on human mast cells. *J. Immunol.* 1991; 147: 4278-4285.
121. **Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al.** Tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344: 883.
122. **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: 816-821.
123. **Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al.** Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:69-76.
124. **Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM.** A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 637-44.
125. **Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, Uesugi Y, Tagami H.** Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 494-496.
126. **Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM, et al.** A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 729-738.
127. **van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos J.** Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 topical treatment of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 805-809.
128. **Mrowietz U.** Macrolide immunosuppressants. *Eur. J. Dermatol.* 1999; 9: 346-351.
129. **Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al.** A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141: 264-273.
130. **Woodmansee DP, Simon RA.** A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 548-552.
131. **Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE.** The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 785-786.
132. **Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, et al.** Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 51-56.
133. **Garrone P, Djossou O, Galizzi J-P, Banchereau J.** A recombinant extracellular domain of the human interleukin 4 receptor inhibits the biological effects of interleukin 4 on T and B lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 1365-1368.
134. **Nasert S, Millner M, Enssle KH, Wahn U, Renz H.** Differential modulation of T cell functions by soluble IL-4R (sIL-4R) in two cases of severe atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1996; 7: 91-94.
135. **Sperhake K, Nauber K, Enssle K, Ring J.** Effects of recombinant human soluble interleukin-4 receptor on interleukin-4/staphylococcal enterotoxin B-stimulated peripheral mononuclear cells from patients with atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 1998; 139: 784-790.
136. **Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD.** Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 799-804.
137. **Schneider LC, Baz Z, Zarccone C, Zurakowski D.** Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 263-268.
138. **Noh GW, Lee KY.** Blood eosinophils and serum IgE as predictors for prognosis of interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53: 1202-1207.