

6

DERMATITIS ATÓPICA

Luz Adriana Vásquez Ochoa¹

RESUMEN

La dermatitis atópica es una condición inflamatoria crónica de la piel, intensamente pruriginosa, que usualmente ocurre en niños con una historia familiar o personal de enfermedades atópicas, como asma, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica.

Esta es una enfermedad con una predisposición genética y de causa desconocida.

En este artículo se discute la patogénesis, hallazgos clínicos e histológicos, criterios diagnósticos, diagnósticos diferenciales y modalidades de tratamiento.

Palabras clave: Atopia, interleuquinas, radiación ultravioleta (RUV).

ABSTRACT

Atopic dermatitis is an intensively pruritic chronic cutaneous inflammatory condition, that usually occurs on children with a personal or family history of one or more of these diseases, such asthma, allergic rhinoconjunctivitis, or atopic dermatitis. This is a skin disease, with an important component of genetic predisposition and unknown cause. The pathogenesis, clinical and histologic features, diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment modalities is discussed on this article.

Key words: Atopic, interleukin, ultraviolet radiation (RUV).

1 MD residente de segundo año de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia. S.A.

Separatas: Luz Adriana Vásquez Ochoa. Diagonal 75 DD No. 4 - 41 • Apto 401. Teléfono 256 9527. Medellín, Colombia S.A.

DERMATITIS ATÓPICA

Se define como la inflamación de la piel relacionada con atopia, que se manifiesta más comúnmente en la infancia o en la adolescencia. Se asocia frecuentemente con niveles altos de inmunoglobulina E (IgE) y con antecedentes familiares de asma. Es una enfermedad genéticamente determinada, con manifestaciones agudas, subagudas o crónicas, además de prurito.

HISTORIA

En 1808, Robert Willan definió una enfermedad semejante al prurigo. En 1844, Hebra se refirió a un rash pruriginoso de distribución flexural (1). En 1892, Besnier definió su prurigo (1). En 1923, Coca y Cooke introdujeron el término de atopia, incluyendo manifestaciones de hipersensibilidad (1,2); y en 1930, Sulzberger definió la dermatitis atópica (1) relacionando manifestaciones en piel, con asma, atopia o rinitis alérgica.

EPIDEMIOLOGÍA

Ocurre en el 3% al 10% de la población general de niños (2,3,6) y constituye el 4% de las emergencias en pediatría (4,5). La prevalencia ha aumentado (1), posiblemente por la polución ambiental, que predispone a la inhalación frecuente de aeroalergenos, o bien por el uso frecuente de jabones (1).

Del 62% al 80% de los pacientes tienen antecedentes familiares o personales de asma, atopia o rinitis alérgica (3,7); aunque puede ocurrir sin historia familiar.

El 85% de los casos ocurre en menores de 5 años (3), 60% en el primer año y un 30% entre los 1 y los 5 años (1). No existen diferencias por razas; sin embargo es más frecuente en caucásicos (2). Es más común en las áreas urbanas y predomina en el sexo masculino, con una relación 1.4 hombres:1 mujer (1,3).

PATOGENESIS

La causa de la dermatitis atópica es desconocida. Sin embargo existe una susceptibilidad genética, una disfunción de la barrera epidérmica y una disregulación inmune.

INMUNOLOGÍA

La Ig E está aumentada en el 80% de los pacientes, mucho más cuando existen antecedentes de asma (2); sus niveles están dirigidos a un antígeno y se correlacionan con la severidad de la enfermedad (1,7,8,9). La Ig E total y específica aumentan al inhalar o ingerir un alérgeno, aunque por RAST (Test de radioalergenos) se ha encontrado una pobre correlación (10). Hay una relación entre los niveles de Ig E y una disminución de la hipersensibilidad retardada, determinada por "tests" cutáneos o por la actividad de los linfocitos in vitro y una correlación inversa entre la disminución de los CD-8 y los niveles de Ig E. Ello se ha atribuido a un defecto en la regulación de citoquinas (2,11).

La Ig E también se encuentra en el suero como complejos inmunes con Ig G y C3, pero las cantidades de complejos precipitantes no se correlacionan con los niveles de Ig E ni con la severidad. La evi-

dencia de la hipersensibilidad mediada por Ig E no es fundamental en la etiología de la dermatitis atópica, ya que las anomalías inmunológicas no son aparentes en todos los pacientes; tanto personas normales como personas asmáticas sin dermatitis atópica pueden tener niveles de Ig E aumentados o bien pacientes con dermatitis atópica tener niveles de Ig E normales.

Las cantidades de Ig G, Ig M, Ig A en la dermatitis atópica son usualmente normales (2), pero aumentan particularmente en personas con manifestaciones clínicas. La deficiencia de la Ig A se asocia a una mayor absorción de alérgenos en la mucosa intestinal, relacionándose con un aumento de los niveles de Ig E.

La reactividad de la Ig E ha sido reportada como segregada por el cromosoma 11 locus q13, posible mutación del gen FcεR1B (5,12). Otros han sugerido una conexión cercana a la IL4, en el locus 5q31 (5) y con polimorfismos de los receptores B adrenérgicos (5).

Las células de Langerhans tienen 3 receptores Ig E: los de baja afinidad, FcεR2/CD23; los de alta afinidad, FcεR1, involucrados en la fisiopatología de las enfermedades atópicas (1,2,21) y la proteína de unión IgE: ERB(13).

Las células presentadoras de antígenos expresan receptores induciendo la síntesis y liberación de mediadores, los que influyen en la presentación del antígeno y parecen tener capacidades proinflamatorias en sitios de penetración de alérgenos.

La expresión del receptor FcεR1 facilita la toma del antígeno (Ag), mediando endocitosis, lo que implica que el receptor reaccione con el alérgeno ligado IgE, lo

cual permite la captura de alérgenos y la transferencia de receptores (13).

La piel de los pacientes con dermatitis atópica frecuentemente es colonizada por *Stafilococo Aureus* (14,16), ya que éstos son sensibilizados contra alérgenos comunes y contra bacterias que colonizan su piel. Se encuentra Ig E contra E. Aureus (15), la cual es capaz de fijar complemento, y luego se fija a la piel para producir la enfermedad.

Existen diferentes células con receptores para Ig E: mastocitos, macrófagos y células T. Las reacciones cutáneas tardías pueden explicarse por la reacción antigénica de los linfocitos T, que segregan factores inductores de Ig E y provocan la liberación de mediadores en presencia de Ig E y alérgenos específicos.

Inmunidad mediada por células

Se encuentra defectuosa en el 80% de los pacientes, demostrada por la alta susceptibilidad a las infecciones por *S. Aureus*, herpes simple, *coxackie A16* y dermatofitos (1,17,18).

Ocurre una disminución de la hipersensibilidad retardada, lo que se demuestra por la incapacidad para sensibilizarse con Dinitroclorobenceno (DNFB) (12,19) y por una disminución en la respuesta cutánea a antígenos de *Candida* y *estreptococo*; una disminución de las células T supresoras, de la respuesta a antígenos y mitógenos (2), y de las células asesinas; además de un aumento de los linfocitos B, con superficie ligadora de Ig E.

En la dermatitis atópica hay un defecto en la maduración de las células T (1,20,21). La disminución de los CD8 se relaciona

con niveles altos de Ig E. La relación CD4/CD8 es de 7:1 (1,2). Los CD8 suprimen la producción de Ig E. La disfunción de los linfocitos puede medirse in vitro por mitógenos, como la concanavalina A (22) o la fitohemaglutinina, comprobándose que son anormalidades reversibles. Existe un fracaso de las CD4 para inducir la función citotóxica de las CD8 y responder al antígeno.

Las células CD4 tienen 3 fenotipos: los Th1, capaces de producir IL-2, Interferón Gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral; los Th2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10; y los Th0, que producen citoquinas Th1 y Th2 (1,2,3).

En los pacientes con dermatitis atópica predominan las células CD4-Th2, siendo la IL4 crítica para la producción de la Ig E y la IL-5 para la promoción de la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos. El IFN- γ inhibe la IL4. En la dermatitis atópica se encuentran niveles bajos de eosinófilos en la piel biopsiada, pero hay depósitos de sus proteínas granulares en grandes cantidades (23).

Posiblemente, la base de las enfermedades autoinmunes es la pérdida de las células T supresoras, al facilitar el desarrollo de autoanticuerpos. Además, porque se encuentran polimorfonucleares neutrófilos citotóxicos contra fibroblastos.

La síntesis local de alérgenos específicos Ig E en la piel hace que los mastocitos liberen sus mediadores, además de que existe una hipersensibilidad cutánea de los basófilos con características de anafilaxia inmediata y de hipersensibilidad retardada. Los mononucleares también producen un factor liberador de histamina en individuos

con alergia a las comidas. Otros productos de células inflamatorias, como los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), quininas, neuropéptidos, factor activador de plaquetas y citoquinas, también juegan un rol importante en la patogénesis de la dermatitis atópica (24). Algunos dudan del papel de la histamina, manifestando que la dermatitis atópica no se considera una respuesta de hipersensibilidad inmediata (5).

Existen diferentes marcadores de la actividad de los linfocitos T cutáneos, como el HLA-DR, CD30 (25) y las células de Langerhans con sus receptores.

Recientemente se ha involucrado en la patogénesis de la dermatitis atópica crónica la IL12 e IL13 (26).

BLOQUEO ADRENÉRGICO

Ocurre un defecto intrínseco en la fisiología de la célula, más que un bloqueo en el receptor. En la dermatitis atópica se encuentra una disminución de AMPc (1,2), por estimulación con agonistas Beta e histamina (1,2,9). Existe además una alteración de la actividad de los leucocitos. La Fosfodiesterasa está aumentada, explicando una mayor degradación del AMPc. Hay una respuesta alterada de los mediadores, ocurriendo autoestimulación, lo que perpetúa el defecto. Se produce un factor supresor y una disminución en la síntesis de células T postestimulación con histamina, ocurriendo una desensibilización histamínica que también produce una disminución de las células T, todo ello por una disfunción inmune evidente (1,27).

Para la producción del prurito se necesita de una estimulación química, tal como la

que ocurre cuando se inyecta histamina, leucotrienos o enzimas proteolíticas (1,28).

Las reacciones vasculares son secundarias a la inflamación cutánea. La vasoconstricción explica la palidez, la temperatura disminuida y el dermatografismo blanco que ocurre en estos pacientes. También se observa una reacción blanca a nicotina y acetilcolina una vez se inyectan (1,2,29).

DISFUNCIÓN DE LA BARRERA EPIDÉRMICA

En la dermatitis atópica ocurre una deficiencia en el metabolismo de los ácidos grasos precursores de los eicosanoides. Existe además una disminución en la formación de los ácidos omega 6-desaturasa (ácido linolénico, linólico y dihomogama-linolénico) conllevando una disminución de la prostaglandina-E1 (30). Ello se puede medir mediante citometría. La regulación de las células T está disminuida y existe un aumento de la síntesis de las células B (2,31).

La actividad de la 5-lipooxigenasa de los leucocitos está aumentada (2). El metabolismo del ácido araquidónico por las plaquetas, estimulada por trombina o colágeno, también está aumentada (2), dando mayor liberación de ciclooxigenasa, con la consiguiente producción de mediadores e inflamación.

Los cerámides y esqualenos encargados de mantener la humedad de la piel, al controlar la pérdida de agua (1,2,32), están disminuidos, lo que explica la xerosis de estos pacientes.

La Prosaposina, que es una proteína activadora de esfingolípidos en la epider-

mis, tiene suprimida su síntesis, por lo que se forma en estos pacientes un estrato córneo anormal. Posiblemente ocurra también una disminución de la activación de glucosilcerebrósidos o esfingomielinasas (33). Existe además una pérdida parcial de grasas insaturadas en la sangre (1,2).

GENÉTICA

El 70% de los pacientes con dermatitis atópica tienen antecedentes familiares (2,3) de atopia, asma o rinitis alérgica. En los mellizos, la enfermedad se presenta en el 75% de los homocigóticos y en el 25% de los dicigóticos (3). Ocurre por un patrón multifactorial (40). La transmisión de la Ig E posiblemente tenga un rasgo autosómico dominante, pues se ha demostrado su presencia en el cromosoma 6, locus 11q. (4,5).

No hay asociación significativa con el HLA (1,2); sin embargo, recientemente se ha involucrado el HLA DR-CD30, CD69, CD71, así como el HLA-DR Beta 1-71 y DQ Beta, como marcadores de actividad de la dermatitis atópica (34,35,36).

FACTORES EXACERBANTES

Los pacientes con dermatitis atópica son portadores de estafilococo aureus en el 90% de las lesiones liquenificadas y en el 100% de las lesiones agudas exudativas (1,4,16). Contra el *Stafilococo Aureus* se producen anticuerpos Ig E (15) y la bacteria además produce súper antígenos, ácido ticoico y proteínoglicanos (3), encargados de perpetuar la inflamación (37).

La xerosis y personalidad atópica típica (1,2,4,5), el clima y la exposición a

alergenos, tales como el níquel, los ácaros y ciertos alimentos, son considerados factores exacerbantes. En la alergia a la leche, la Alfa S1 caseína estimula los linfocitos T (38); sin embargo, la alergia a las comidas no ha sido plenamente demostrada como exacerbante de la dermatitis atópica en la mayoría de los casos (1).

CLÍNICA

Según las manifestaciones, existen tres etapas: (1,2,3) **aguda**, donde predominan las pápulas eritematosas, vesículas y lesiones exudativas; **subaguda**, con predominio de excoriaciones, eritema, pápulas descamativas y placas; y una **crónica**, con cambios secundarios al rascado y frote, como liquenificación.

La enfermedad se clasifica por edades, así: (1,2,3)

1. **Fase infantil:** comprende desde la edad de recién nacido hasta los 2 años. Los cambios ocurren principalmente en las mejillas, frente, cuero cabelludo y superficies extensoras. Característicamente son lesiones simétricas, eritematosas, además de pápulas foliculares en las mejillas y la frente. El prurito empieza a los 2 meses (1,2), cuando la coordinación está desarrollada. Pueden tener insomnio e irritabilidad. A los 18 meses pueden tener compromiso flexural y liquenificación.
2. **Niños jóvenes:** comprende de los 3 a los 11 años. Hay menos compromiso de cara, es frecuente el compromiso de labios y región perioral. Las manos pueden estar liquenificadas o eczematosas. Son comunes las manifestaciones en

tórax, espalda y abdomen inferior. El área inguinal usualmente está respetada. Son niños además hiperactivos y ansiosos.

3. **Adulto joven:** de los 12 a los 20 años. Hay compromiso de zonas flexoras, tronco y cuello. Predominan el prurito y la liquenificación.
4. **Adulto:** ocurre en el 15-80% de la población general. Generalmente, la dermatitis atópica se resuelve a los 20 años, pero la mayoría de los pacientes continúan con piel sensible y hacen eczemas frecuentes. El 0.1% de las dermatitis atópicas aparecen luego de los 30 años. El síndrome de la cara roja puede ocurrir como una mezcla de dermatitis de contacto y rosácea esteroidea (39).

DIAGNÓSTICO

Se hace con 3 criterios mayores y 3 menores, según los criterios de HANIFIN Y RAJKA de 1980 (4,5).

Criterios mayores (1,4,5):

Prurito(40); dermatitis crónica y recurrente; morfología y distribución típica; y antecedentes personales o familiares de atopia o asma.

Criterios menores (4,5):

Xerosis (3); ictiosis (3); eczema de manos y pies (2,3); hiperlinearidad palmar (1,2); queratosis pilaris; pitiriasis alba; y cambios periorbitarios y oculares.

Otros son las cataratas subcapsulares o posteriores, las cuales se correlacionan con la producción aumentada de humor acuoso

(41). Posiblemente, los atópicos también tengan una anomalía de la retina, lo que explica la mayor frecuencia de desprendimiento de ésta observada en estos pacientes (42).

Se consideran otros criterios menores: la lengua geográfica, eritema facial, palidez, pliegue de Dennis Morgan (4), "test" cutáneos de reactividad tipo I, aumento de Ig E sérica, temprana edad de inicio de los síntomas de dermatitis atópica, prurito secundario a sudoración, intolerancia a lana y alimentos, influencias ambientales y emocionales, queilitis, eczemas del pezón y susceptibilidad cutánea a las infecciones (5)

El diagnóstico también se hace según lo postulado por UK WORKING PARTY en 1994, según los siguientes criterios: prurito (que es el síntoma cardinal) y 3 o más de los siguientes:

1. Historia de dermatitis flexural o compromiso de mejillas en los menores de 10 años.
2. AP o AF de asma o atopia en parientes de primer grado en los menores de 4 años
3. Xerosis generalizada en el último año.
4. Y según el examen físico: dermatitis flexural o compromiso de mejillas, frente o superficies extensoras en menores de 4 años; y en mayores de 4 años, inicio de los síntomas antes de los 2 años.

Laboratorio

Aunque nada es específico, se reporta eosinofilia, principalmente en pacientes asmáticos. La Ig E en el suero está aumen-

tada en el 80% de los casos (3,9,21). Se ha demostrado con la inyección intradérmica de anticolinérgicos (Acetilcolina) un retardo en el blanqueamiento en el 70% de los casos (3).

HISTOPATOLOGÍA

Según el estadio son los hallazgos patológicos. En las lesiones agudas, se encuentra paraqueratosis, espongiosis, hiperplasia de la epidermis, edema intercelular y un infiltrado de linfocitos perivascular. En las lesiones crónicas, una hiperplasia psoriasiforme de la epidermis, disqueratosis de las células epidérmicas, infiltrado de linfocitos y en menor proporción de neutrófilos y eosinófilos, además de desmielinización y fibrosis de nervios (1,3).

Por inmunohistoquímica se puede determinar la cantidad de los linfocitos T, la relación de los CD4:CD8, los cuales tiñen con anticélulas T (1,2).

Con las técnicas de L-Dopa pueden demostrarse las células de Langerhans, presentes en la epidermis espongiótica, además de la presencia de mononucleares (1,3), y con los anticuerpos monoclonales se demuestran las células T activadas (1).

Hallazgos asociados

Debe tenerse en cuenta el signo de Hertoghe, que es la disminución del borde lateral de las cejas, secundario al frote repetido (3); la dermatitis de contacto irritativa, que es más frecuente que la alérgica (4); la baja implantación del cabello; y el signo de la "mariposa", o de la sombrilla, considerada como la incapacidad para rascarse la espalda; además de

disfunción emocional y retardo en el crecimiento (1,4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse con diferentes patologías, tales como escabiosis (1,2), dermatitis numular (3,4), dermatitis de contacto alérgica (4), dermatofitosis (1,4), linfomas cutáneos (1,4), síndrome de Wiskott Aldrich(1,3), agamaglobulinemia ligada al X (3), histiocitosis, síndrome de Hiper-IgE (1,4), dermatitis seborreica (3), síndrome hipereosinofílico, dermatitis herpetiforme e ictiosis vulgar.

El síndrome de Netherton cursa con atopía, tricoloris invaginata e ictiosis (1,3).

Los pacientes con Sida hacen manifestaciones atópicas severas.

Complicaciones

Pueden hacer eritrodermia (1,3) y son frecuentes las infecciones bacterianas por *S. Aureus* o por *Streptococo* (1); las infecciones virales, por herpes simple 1 (1) o las infecciones micóticas, principalmente por *T. Rubrum* (1).

Grado de severidad

Se determina según el ÍNDICE SCORAD EUROPEAN TASK FORCE, postulado en 1990, el cual tiene en cuenta parámetros como extensión, curso e intensidad; prurito e insomnio.

TRATAMIENTO

De la Dermatitis Atópica (DA) Aguda (5,6).

Cuando no hay infección, el tratamiento consiste en el uso de compresas húmedas, esteroides de baja potencia (58), emolientes y antihistamínicos. Ante una infección se recomienda: el uso de antibióticos (dicloxacilina o eritromicina), compresas y antihistamínicos.

De la DA Crónica Moderada (5,6)

Básicamente se ordenan emolientes, los que deben ser aplicados en los 3 minutos siguientes al baño, para buscar un efecto hidratante. Con el baño se busca hidratación y remoción de alérgenos. Se utilizan además esteroides de baja potencia (43) y antihistamínicos (44,45), de preferencia sedantes, tales como la hidroxicina. La doxepina (45,46) y el cromoglicato tópico también se usan. Deben evitarse los exacerbantes.

De la DA Crónica Persistente (1,5,6).

Debe asegurarse que el diagnóstico sea correcto. Se usan los esteroides de mediana potencia; otra alternativa es el alquitrán de hulla. Puede usarse la LUV B sola o con emolientes. La UVA- UVB da buenos resultados.(1,3,47,48).

En caso de infección deben usarse los antibióticos. Si se trata de una DA localizada, se usa la Mupirocina, 2 veces al día(49,50). Si se trata de una infección extensa, se recomienda eritromicina, cefalexina o dicloxacilina.

De la DA Crónica severa (5,6)

Estos pacientes se hospitalizan. Deben descartarse enfermedades sistémicas asociadas y exacerbantes. Se utilizan esteroides tópicos de alta potencia (51); es fundamental la hidratación de la piel y en casos más severos se usa la UVA, B, los esteroides sistémicos o la ciclosporina A.

La LUV inhibe las células de Langerhans (48), los mastocitos, la Ig E, y aumenta el IFN- γ (1,47,52). Se puede dar sola o con corticosteroides o ciclosporina

Las dosis para PUVA (53) son de 3-5 Joules (48,53) y para UVB son de 30-50 mJ.(48). Se puede usar también la PUVA tópica (54,55). Se ha comprobado que la asociación de UVA+UVB es más eficaz que por separado (34,47). Los efectos secundarios más frecuentes son Xerosis y quemadura.

La Ciclosporina A, se indica en la dermatitis atópica del adulto severa o refractaria (1,3,56,57,58,59), a dosis de 5 mg/Kg/d durante 4 meses (48,61,62). Esta disminuye los CD4, la IL-5, y los Linfocitos T activados (60).

Existen unas reglas para el uso de esteroides tópicos potentes (5): No usar en zonas flexoras, no deben ser oclusivos, ni se deben usar si hay un compromiso mayor del 25% de la superficie corporal. Tampoco se deben usar más de 2 semanas, ni ordenar más de 50 gr a la semana.

Tracolimus (FK 506) (1,44)

Es un Macrólido, que inhibe la proliferación de las células T, y disminuye la inflamación de la piel (63).

Viene en presentaciones de unguento al 0.03%, 0.1%, y 0.3%, y se aplica 2 veces al día, con buenos resultados. El efecto secundario más conocido es la sensación de quemadura.

Factores tímicos

La timoestimulina: TP-1, de uso IM, y la timopeptina: TP-5 (1,3,64) a una dosis de 50 mg/día, subcutánea, durante 12 semanas. Es un inmuno regulador, aumenta la IL-2 y el Interferón γ , y disminuye la IgE (57). Son efectos secundarios las infecciones por *S. aureus*, verrugas y celulitis.

Citoquinas

Interferón (1,3,46)

Es antiviral e inmunomodulador (48,65). El IFN- γ y α disminuyen la IL-4, IgE y la liberación de los mediadores de los mastocitos; promueve los Th1. El IFN - α inhibe la IL-5. La dosis del IFN - α es de 2×10^6 U por semana (48). Pueden producir leucopenia, trombocitopenia y alopecia.

Terapia herbal china (48)

Usada para casos extensos y refractarios, con buenos resultados, a una dosis de 200 cc / día (66,67).

Entre otros tratamientos se usan la radioterapia superficial, psicoterapia e hipnoterapia (1), inhibidores de fosfodiesterasas (48), como la teofilina y la cafeína tópica; (1,68,69), IgG tópica(1,48), ácido linolénico (48); levamisol (1), ciclofosfamida y azatriopina (1), con pocos resultados. También se ha usado la hidroxiclороquina (1, 70) y la Papaverina (71). ■

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Luz Marina Gómez Vargas y Rodrigo Núñez Rinta, por su asesoría en la preparación y revisión del tema.

REFERENCIAS

1. Leung, Donald Y.M; Rhodes, Arthur, Geha, Raifs et al. Atopic Dermatitis. En: Fitzpatrick, Wolff K, et al eds. *Dermatology in general medicine*. Internacional edition: Mc Graw Hill inc. 1998; 1464-1480.
2. Champion, R.H.; Parish, W.E. Atopic Dermatitis. En: Rook, Wilkinson & Ebling *Textbook of Dermatology*. 6th edition Oxford: Blackwell scientific publications, 1999; 681-708.
3. Kristal, Leonard and Clark, Richard A.F. Atopic Dermatitis. En : Robinson June, Arndt Kenneth, Leboit Philippe et al: *Cutaneous Medicine and Surgery*. W.B saunders company. 1996; 195-204.
4. Hanifin, John M. Atopic dermatitis in infants and children. *Ped Clin North Am*. 1991; 38:76 3-87
5. Hanifin, John & CHAN, Sai C. Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Therapy*. Munksgaard, 1996; 1:9-18
6. Hebert, Adelaide A. & MAYS, Steven. Atopic Dermatitis of infancy. *Dermatol Therapy*. Munksgaard; 1996; 1:61-74.
7. Ogawa, Makio; Berger, Peter A., McIntyre, Ross et al. IgE in Atopic Dermatitis. *Archiv Derm* 1971; 103:575-580.
8. Jones, H.E. et al. Atopic disease and serum immunoglobulin E. *Brit J Dermatol*. 1975; 92:17.
9. Gurevitch, Aw et al: IgE in Atopic Dermatitis and others common dermatoses. *Arch Dermatol*. 1973, 107:712.
10. Hoffman, D.R. et al: Specific IgE Antibodies in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 1975; 55:256.
11. Cooper, K.D.; Kazmierowski, J.A.; WUEPPER, K.D. Immunoregulation in Atopic Dermatitis. Functional analysis of T-B cells interactions and enumeration of Fc receptor bearing T-cells. *J Investig Dermatol*. 1983; 80: 139-145
12. Van Herwerden, L.; Harrap, S.B.; Wong, Z.Y.N. et al. Linkage of high affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet*. 1995; 346:1262-1265
13. Breber, Thomas. FcεRI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game. *Immunology Today*. Elsevier science ltda. 1997; 18: 311-313.
14. Leyden, J.J. et al. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1974; 90:525.
15. Abranson, J.S. et al, Antistaphylococcal IgE in patients with Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:105.
16. Goh Chee-Leok, Wong, Julie and Yoke Chin, Giam. Skin colonization of staphylococcus Aureus in Atopic Dermatitis patients seen at the national skin centre, Singapore. *Int J Dermatol*. 1997;36: 653-657.
17. Leyden, J.J.; Baker, D.A. Localized herpes simplex infection in Atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1979;115:311.
18. Jones, H.E. et al. Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1973,108:61.

19. Vehara, Masami; SAWAI, Takayuki. A longitudinal Study of contact sensitivity in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989; 125:366-368.
20. Luckasen, J.R. et al. T and B Lymphocytes in Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol.* 1974;110:375.
21. Zachary, C.U.; Allen, M.N.; McDonald; D.M. In situ quantification of T-Lymphocyte subsets and langerhans cells in the inflammatory infiltrate of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985;112:149-156.
22. Stingl, G. et al. T-cell abnormalities in Atopic Dermatitis patients. Imbalance in T-cells subpopulation and impaired generation of con-A induced suppressor cells. *J Invest Dermatol* 1981: 76:468.
23. Leiferman, Kristin; Ackerman, Steven; Sampson, Hugh et al. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis. *N Eng J Med* 1985; 282-285.
24. Phipps, R.P.; Stein, S.H.; Roper, R.L. A new view of prostaglandin regulation of the immune response. *Immunology today.* 1991,12:349-352.
25. Wolleberg, Andreas; Kraft, Stefan; Hanau, Daniel et al. Immunomorphological and ultrastructural characterization of langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *Soc Investig Dermatol.* 1996; 106: 446-453.
26. Hamid, Q.; Nasser, T.; Minshall E.M. Et al. In vivo expression of IL 12 and IL13 in Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98:225-235.
27. Busse, W.W.; Lantis, S.D.H. Impaired H2 histamine granulocyte release in active atopic eczema. *J Investig Dermatol* 1979; 73:184.
28. Soter, N.A. et al. Local effects of synthetic leukotrienes in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 80:115.
29. Uehara, M.; Ofugi, S. Abnormal vascular reactions in Atopic Dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1977: 113:627.
30. Kim, J.W.; Chan, S.C.; Henderson, W.R. et al. Disordered prostaglandin E2 control of cytokine production in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1992;98:610.
31. Leonhardt, A.; Krauss, M.; Gieler, U. et al. In vivo formation of prostaglandin E1 and PGE2 in Atopic Dermatitis. *Brit J Dermatol.* 1997; 136:337-340.
32. Abe, T.; Ohkido, M.; Yamamoto, K. Studies on Skin surface lipids and transepidermal water loss in atopic skin during childhood. *J Dermatol.* 1978:5: 223-229.
33. Kusuda, Shigeru; Seguchi, Tokuji; Cui, Chang-Yi. Decreased level of Prosaposin in atopic skin. *J Invest Dermatol:* 1997; 109: 319-323.
34. Piletta, P.A.; Wirth, S.; Hommel, L. et al. Circulating skin homing T cells in atopic dermatitis. Selective up regulation of HLA-DR, interleukin 2R, and CD30 and decrease after combined UVA and UVB phototherapy. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1171-1176.
35. Saeki, H.; Nakagawa, H.; Etoh, T.; et al. Analysis of disease associated amino acid epitopes on HLA class II molecules in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 1061-1068.
36. Kuwara, S.; Yanagisawa, M.; Saeki, H. et al. Lack of primary association between transporter associated with antigen processing genes and atopic dermatitis. *J Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96:1051-1060.
37. Strange, P.; Skov, L.; Lisby, S. et al. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 27-33.
38. Nakajima, H.; Hachimura, S; Nishiwaki, S. et al. Establishment and characterization of alpha S1 casein specific T-cell lines from patients allergic to cow's milk: unexpected higher frequency of CD8- T. cell lines. *J Allergy. Clin. Immunol.* 1996; 97: 1342-1349.
39. Uehara, Masami; Omoto, Mitsuyoshi & Sugiura, Hisashi. Diagnosis and management of the red face syndrome. *Dermatol Therapy.* 1996; 1:19-23.

40. Jenney, M.E.; Childs, C.; Mabin, D. et al. Oxygen consumption during sleep in atopic dermatitis. *Archives Dis Child.* 1995; 72:144-146.
41. Matsuo, T.; Saito, H.; Matsuo, N. Cataract and aqueous flare levels in patients with atopic dermatitis. *Am J Ophthalm.* 1997; 124:36-39.
42. Noriyuky, Azuma; Tetsuo, Hida; Hiroshi, Katsura. Retrospective survey of surgical outcomes in rhegmatogenous retinal detachments associated with atopic dermatitis. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114:281-285.
43. Jorizzo, J.; Levi, M. et al. Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05% desonide and 1% hydrocortisone ointments in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 74-77.
44. Roth, H.L. Pathophysiology and treatment of atopic eczema. *Int J Dermatol.* 1977; 16: 163-178.
45. Monroe, E.W. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyxine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin. Therapeutic.* 1992; 14:17-21.
46. Drake, L.A.; Fallon, J.D.; Sober, A. et al. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The doxepin study group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:613-616.
47. Jekler, Jan; Larko, Olle et al. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 49-53.
48. BREHLER, Randolph; HILDEBRAND, Axel And LUGER, Thomas. Recent developments in treatment of atopic eczema. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 983-994.
49. Luber, Howard; Lucky, Anne et al. Mupirocin and the eradication of staphylococcus Aureus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1988; 124:853.
50. Lever, R. et al. Staphylococcal Colonization in atopic dermatitis and the effect of topical Mupirocin therapy. *Brit J Dermatol.* 1988;119:189.
51. Kantor I, Cook PR, Cullen SI, et al. Double blind bilateral paired comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and its vehicle in patients with chronic atopic dermatitis and other eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:1184-1186.
52. Morrison, W.L. et al. Oral Psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Brit J Dermatol.* 1978; 98:25-26.
53. Krutmann, J.; Czech, W.; Diepgen, T. et al. High dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:225-230.
54. Yoshiike, J.; Sindhuananda, J.; Aikaw, Y. et al. Topical psoralen photochemo therapy for atopic dermatitis. *J Dermatol.* 1991;18:201-205.
55. Sheehan, M.P.; Atherton, D.J. et al. Psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: An update. *Brit J Dermatol.* 1993; 129:431-436.
56. Eiichi, Ishii; Shuichi, Yamamoto et al. Effect of cyclosporin A in atopic dermatitis. *J P ed* 1996; 152-155.
57. Jaimovich, L. Actualizaciones terapéuticas dermatológicas. *Medicina cutánea. I.L.A.* 1994, 22:43-49.
58. Jonhston, A.; Holt, D.W.; Berth, Jones et al. Treatment of severe atopic dermatitis with cyclosporine. *Lancet.* 1991; 338:643-644.
59. Berth, Jones; Finlay, A.Y. et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34:1016-1021.
60. Joost, T. Van; Stolz, E.; Heule, F. et al. Efficacy of low dose cyclosporine in severe atopic skin disease. *Archiv Dermatol* 1987; 123:432-436.
61. Munro, C.S.; Levell, N.J. et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Brit J Dermatol.* 1994; 130: 376-380.
62. Camp, R.D.; Reitamo, S. et al. Cyclosporine in severe, therapy resistant atopic dermatitis: report of an international workshop. *Brit J dermatol.* 1993; 129:217-220.

63. Ruzicka, Thomas; Bieber, Thomas; Schopf, Erwin et al. A short term trial of Tracolimus ointment for atopic Dermatitis. *N Eng J Med.* 1997;337:816-821.
64. Stiller, Matthew; Shupack, Jerome; Kenny, Clare et al. A double -blind placebo controlled clinical to evaluate the safety and efficacy of thymopeptin as an adjunctive treatment in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:597-602.
65. Reinhold, U. Interferon gamma a potential role in the treatment of severe atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 1991; 30:447-448.
66. Han-Nan Liu, Shang-Kae, And Chu-Kwan Wong. Chinese herbs and Atopic Dermatitis. *Lancet.* 1993; 342:1175-1176.
67. Sheehan, M.P; Rustin, M.H.; Buckley et al. Efficacy of traditional chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet.* 1992; 340: 13-17.
68. Rozickat. Effects of theophyline in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1980; 269:109-110.
69. Kaplan, Robert; Daman, Lauren; Shereff, Richard et al. Treatment of Atopic Dermatitis with topically applied caffeine. *Arch Dermatol* 1976; 112:880-881.
70. Smith, K.C. Hydroxychloroquine is useful in the management of atopic dermatitis. *Brit J Dermatol.* 1992; 126:93-94.
71. Baer, R.L. Papaverine therapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13:806.