

MONOGRAFIA

CLINICA

DERMATITIS ATOPICA

*Barona Cabal, María Isabel
Arrunátegui Ramírez, Adriana*

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una erupción eczematosa, pruriginosa, recurrente, simétrica que se asocia frecuentemente con historia familiar o personal de asma, rinitis alérgica, o eczema.

En su etiopatogenia se han implicado: 1- Aspectos fisiológicos y farmacológicos. 2- Anormalidades del metabolismo del AMP cíclico. 3- Alteraciones inmunológicas. Se están haciendo intentos para correlacionar estos diferentes factores y construir un modelo para la DA.

El papel de los alimentos sigue siendo muy controvertido. Como resultado de las alteraciones metabólicas e inmunológicas se presentan complicaciones no sólo en piel sino también en otros sistemas.

El tratamiento debe ir encaminado a la prevención y alivio del prurito. Actualmente se realizan estudios con inhibidores de la fosfodiesterasa y las citocinas en un intento por tratar la causa básica del prurito. (Palabras clave: Dermatitis atópica).

INTRODUCCION

La dermatitis atópica (DA) fue también llamada neurodermatitis localizada y diseminada por Broc y Jacket en 1891 y prurigo diastésico por Besnier en 1892¹. Posteriormente, en 1923 Coca y Cooke^{2,3} acuñaron el término atopia, que se define como una erupción eczematosa, pruriginosa, recurrente, simétrica, a menudo asociada con historia familiar o personal de asma, rinitis alérgica o eczema⁴.

María Isabel Barona Cabal, Adriana Arrunátegui Ramírez,
Docentes adjuntos Facultad de Salud
Sección Dermatología, Universidad del Valle,
Cali, Colombia.
Avenida Estación No. 5CN-56. Edificio Coomeva,
Cali, Colombia.

EPIDEMIOLOGIA

Es una enfermedad frecuente. Su incidencia en la población general oscila entre un 0.25% a un 20%⁵.

En niños, en quienes con mayor frecuencia se presenta, suele aparecer en menores de 1 año^{1,6}.

En nuestro medio aún no existe ningún estudio que determine su incidencia exacta⁷.

CLINICA

En 1935 Hill y Sulzberger describieron los estadios evolutivos de la DA, iniciando con el eczema infantil, el eczema de la niñez y la forma adulta^{1,6,8}.

El eczema agudo o infantil: Ocurre desde el nacimiento hasta los 2 años, pero rara vez se manifiesta antes de las 8 semanas de edad⁶. Se caracteriza por marcado prurito, eritema, exudación y pápulo-vesículas, en cara y superficies extensoras. Puede haber descamación del cuero cabelludo sin que esto corresponda a una dermatitis seborreica.

El eczema de la niñez: aparece desde los 2 a los 10 años de edad y ocurre como continuación de la etapa anterior, pero generalmente hay un período de receso^{1,6,8}. En esta edad hay mayor compromiso de los pliegues flexurales, también la cara, región infraorbitaria, peribucal con o sin presencia de fisuras, así como manos y pies. Hay marcada resequeadad de la piel y prurito, menos exudación y más descamación.

El eczema del adolescente y del adulto: ocurre entre los 12 y los 20 años, comprende generalmente áreas de flexión, a veces cara, cuello y tronco, con prurito severo, placas liquenificadas y descamación. A los 30 años puede haber una exacerbación de los síntomas que se presentan como una dermatitis crónica muy pruriginosa, generalmente en manos y pies^{1,6,8}. Hanifin y Lobitz en 1977 describieron criterios mayores y criterios menores de la enfermedad, siendo necesarios para su diagnóstico 3 criterios mayores y 3 criterios menores^{6,9}.



Fig. No. 1 Eczema agudo infantil, con marcado eritema y exudación en cara; se acompaña de intenso prurito.



Fig. No. 2 Eczema del adolescente; y del adulto, placa con marcada liquenificación y descamación.

Criterios mayores.

Prurito
Morfología y distribución clínica de la enfermedad.
Dermatitis crónica recurrente.
Historia personal o familiar de atopía.

Criterios menores.

Resequedad de la piel

Queratosis pilar.
Pliegue de Dennie-Morgan.
Elevación de IgE.
Queratocono.
Dermatitis inespecífica de manos.
Tendencia a infecciones cutáneas.
Palidez facial.
Oscuramiento infraorbitario.
Hiperlinealidad palmar.
Aparición de la enfermedad a edad temprana.
Pliegues de la porción anterior del cuello.
Acentuación perifolicular o queratosis punctata.
Cataratas sub-capsulares anteriores.
Alteración de la inmunidad celular.
Pruebas de reactividad cutánea tipo I.
Intolerancia a la lana, solventes de lípidos y alimentos.
Dermatitis del pezón.
Conjuntivitis recurrente.
Lengua geográfica.
Influencias emocionales y ambientales en el curso de la enfermedad.

El prurito constituye el síntoma cardinal en esta entidad, tanto que para algunos es un "prurito que produce una erupción y no un brote que produce prurito"^{5,6}.

La xerosis cutánea para ciertos autores se da por un componente ictiósico de la piel, mientras que para otros, se debe a la combinación de ictiosis y la inflamación que conlleva el eczema⁴.

Para varios investigadores, los pacientes con DA se dividen en dos grandes grupos: I: Aquellos con síntomas respiratorios alérgicos asociados y II: los de DA pura; encontrándose en los primeros alteración de los niveles de histamina y de IgE, pero esto aún está sometido a grandes controversias^{1,4}.

Laboratorio

No hay ningún examen específico para esta enfermedad⁵. La eosinofilia es frecuente pero no patognomónica, y la DA puede cursar sin ella.

La IgE: se encuentra aumentada hasta en un 80% de los pacientes con DA, pero también puede estar normal¹⁰. Histopatología: los cambios corresponden a los de un eczema agudo o crónico según el estadio clínico⁵.

Manifestaciones sistémicas.

Las siguientes alteraciones sistémicas se han observado en ciertos pacientes con DA, y aunque para algunos autores no son significativas, vale la pena mencionarlas como hallazgos asociados⁵:

- Metabolismo del azúcar: puede existir una curva plana en la prueba de tolerancia a la glucosa.

- Eosinofilia: los pacientes con DA no muestran una respuesta eosinopénica ante la epinefrina exógena o endógena.
- Disfunción tiroidea: principalmente con hipotiroidismo.
- Alteraciones electroencefalográficas: simulando aquellas encontradas en epilepsia.
- Tensión arterial baja.
- Frecuencia cardíaca en reposo aumentada.
- Transtornos de personalidad: algunos piensan que estos pacientes por el prurito permanente son hostiles y ansiosos.
- Enfermedades congénitas: la DA hace parte del cuadro clínico de varias enfermedades congénitas como:
 - Displasia Ectodérmica Anhidrótica.
 - Síndrome de Wiskott Aldrich.
 - Enfermedad de Netherton.
 - Fenilcetonuria
 - Ataxia Telangiectasia.
 - Agamaglobulinemia ligada a X.
 - Ahistidemia.

Etiopatogénesis

Un 75% de los pacientes atópicos tienen historia familiar positiva, pero se desconoce el mecanismo de transmisión genética. Tampoco se ha encontrado ninguna asociación clínicamente significativa con el sistema HLA^{4,11} pero se ha pensado que tenga una etiología multifactorial¹².

Existen tres teorías que podrían explicar las manifestaciones clínicas de la DA^{5,6}:

- I Alteraciones fisiológicas y farmacológicas.
- II. Anormalidades del metabolismo del AMP cíclico.
- III. Alteraciones inmunológicas

I. Aspectos fisiológicos y farmacológicos

Fisiológicos:

1. Los vasos sanguíneos cutáneos periféricos parecen estar en constricción hipertónica semi-permanente, que explicaría la palidez facial de los pacientes¹³.
2. Los vasos responden pobremente a pequeños cambios de temperatura ambiental, dilatando lentamente en ambientes cálidos y construyéndose rápidamente en ambientes fríos¹⁴.

3. La temperatura cutánea digital basal es persistentemente más baja en estos pacientes¹⁵.
4. El dermografismo blanco: blanqueamiento que puede durar de 5 a 20 minutos después del frote firme de la piel; para la mayoría de los investigadores se debe a la vasoconstricción ya mencionada¹⁶.

Reacciones Farmacológicas:

1. Hay una respuesta anormal de blanqueamiento a la acetilcolina, al igual, que con otros vasodilatadores como los ésteres del ácido nicotínico, serotonina y bradiquinina^{17,18,19}.
2. Con respecto a las catecolaminas, existe gran afinidad cutánea en los pacientes atópicos hacia la norepinefrina, y a las 24 horas de su aplicación intracutánea, se la observa acumulada en los músculos erectores del pelo, más que en la región perivascular, lo cual podría explicar la piloercción semi-permanente^{20,21,22}.
3. En cuanto a la histamina, se tienen las siguientes observaciones:
Existen niveles cutáneos aumentados en piel no comprometida, de pacientes con DA²³ y los niveles plasmáticos generalmente están elevados¹. El aumento de histamina podría explicar algunos hallazgos clínicos como el eritema y el prurito^{1,11}. Por otro lado existe un umbral muy bajo de los basófilos para liberación de histamina¹ y hay correlación entre niveles aumentados de histamina y la inhibición de la migración de PMN neutrófilos y monocitos en pacientes con DA clínicamente severa¹⁰.

II. Anormalidades del metabolismo del AMP cíclico

Desde 1968 Szentivanyi habló del bloqueo de los receptores β -adrenérgicos de los leucocitos polimorfonucleares²⁴. Posteriormente esto se corroboró al encontrar niveles aumentados de fosfodiesterasa, con disminución en la producción del AMP cíclico, y aumento en la liberación de histamina²⁵. Los niveles aumentados de fosfodiesterasa se han utilizado como marcador predictivo de la enfermedad, cuando se determinaron en sangre del cordón umbilical de niños hijos de padres con DA, y su seguimiento hasta los 18 meses de edad ha sido positivo en la presentación de la enfermedad²⁶.

Sin embargo, no se ha encontrado una correlación directa entre la severidad clínica de la DA y el aumento de la fosfodiesterasa²⁷.

III. Alteraciones inmunológicas

Inmunidad Celular

Las alteraciones en la inmunidad celular se han evidenciado por los siguientes hallazgos:

1. Los pacientes con DA son más susceptibles a infecciones virales, y a infecciones micóticas superficiales^{1,5,28}.

- La respuesta de hipersensibilidad retardada a antígenos como candidina, tuberculina, estreptoquinasa y estreptodomas es baja en estos pacientes, al igual que la reacción al dinitro-clorobenceno (DNCB)^{1,29,30}.
- Hay una pobre respuesta de los linfocitos de pacientes con DA clínicamente severa, cultivados in vitro frente a antígenos como la fitohemaglutinina, y esta reacción mejora en períodos de remisión clínica^{31,32}.
- Además se ha observado una reducción en el número total de linfocitos T y de células T supresoras^{33,34}.

Inmunidad Humoral

Las siguientes alteraciones de la IgE hacen pensar que también la I. humoral se halla comprometida¹⁰.

- Se encuentra elevada en un 80% de los pacientes con DA.
- Aunque no es específico de la DA, el grado de elevación tiende a correlacionarse con la extensión y severidad de la DA. Los niveles altos pueden persistir durante períodos de remisión clínica.
- Se ha observado que la producción espontánea de IgE está aumentada en cultivos de leucocitos mononucleares de la mayoría de los pacientes con DA.

La combinación de IgE elevada y los defectos de la Inmunidad celular en la DA, sugiere un transtorno fundamental en las células T que controlan la síntesis de IgE¹⁰.

En un intento por correlacionar estas 3 teorías, Hanifin *et al* hacen las siguientes observaciones¹⁰:

- Cultivos de linfocitos, en modelos murínicos, han demostrado que existe una subpoblación de linfocitos T (Th1) que producen interleucina2 (IL2) e interferón gama. Este último inhibe a las células B productoras de IgE.
- Hay otra subpoblación de linfocitos T (Th2) productores de interleucina4 (IL4), la cual induce la fabricación de IgE por las células B, e inhibe al interferón gama³⁵.

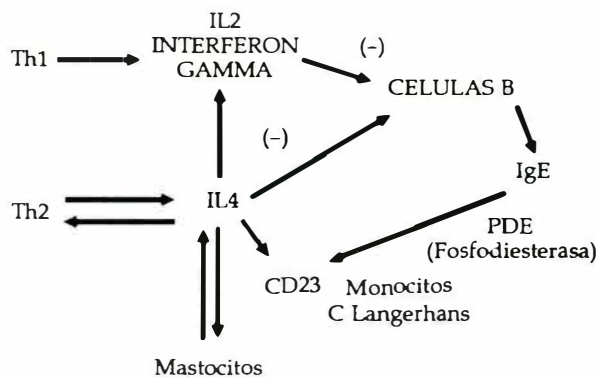
La IL4 actúa también como factor estimulante de los linfocitos T que la producen y aumenta la expresión de los receptores de baja afinidad por la IgE, (CD23), de las células de Langerhans y de los monocitos, donde se fijaría la IgE³⁶.

- También la IL4 estimula la producción de mastocitos, los cuales liberan histamina y otras moléculas como el factor inhibidor de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos³⁷.

Estos mastocitos a su vez, provocan la formación de IL4. Desde un punto de vista inmunológico, una estimulación antígeno-específica podría modificar los linfocitos T genéticamente predispuestos, y ocasionar todas estas alteraciones. El defecto genético podría corresponder a la anomalía bioquímica, en los cambios vistos en el AMP cíclico. Todo está por estudiarse¹⁰.

El desequilibrio entre los factores inhibidores de la producción de IgE y los factores estimulantes llevarían a la hiperproducción de ella y a todas las demás alteraciones ya explicadas. (Ver Fig. No.3)

FIGURA No. 3
TEORIA SOBRE LA ETIOPATOGENIA



JON M. HANIFIN, 1990

Fig No. 3 Existen 2 subpoblaciones de linfocitos T. Los Th1, productores de interleucina 2 (IL2) e interferón gama y los Th2 productores de interleucina 4 (IL4). La IL4, estimula la producción de IgE por las células B, inhibe al interferón gama, actúa como factor estimulante de los Th2, aumenta la expresión de receptores de baja afinidad por la IgE (CD 23) de los monocitos y células de Langerhans, estimula la producción de Mastocitos (liberan histamina y otros factores) y éstos a su vez estimulan la producción de IL4. Esta estimulación antígeno-específica podría alterar los linfocitos T genéticamente predispuestos y producirse todas estas alteraciones, o el defecto genético podría corresponder a la alteración bioquímica, en los cambios del AMP cíclico.

Papel de los alimentos en la DA

La exacerbación recurrente de los síntomas de la DA hace pensar en la influencia de factores ambientales: cambios estacionales, climáticos, alérgenos (alimenticios, polvo casero, polen, animales, agentes químicos, infecciosos) y factores psicológicos^{38,39,40}.

Quienes miran la DA desde un punto de vista alérgico, se basan en el hecho de que ciertos pacientes con DA presentan pruebas de reactividad cutánea inmediata positivas ante algunos de los alimentos más comunes y que en su suero hay IgE libre y en forma de complejos inmunes contra tales alimentos (30%)⁴¹. Sin embargo, para otros no se ha probado que la DA sea causada directamente por la alergia alimenticia.

Las alteraciones enzimáticas podrían tener alguna influencia en las reacciones asociadas con alimentos en la DA, tales como conversión deficiente del ácido linoleico en ácido gamma-linoleico, con la consiguiente reducción de ácidos grasos insaturados.⁴²

IgG4

En pacientes con DA sensibilizados previamente con determinados alérgenos y que tienen niveles altos de IgE específica contra ellos, se ha demostrado la presencia de la IgG4 que actúa como anticuerpo bloqueante de la respuesta anafiláctica extrema mediada por el IgE, es decir, que se le podría considerar como un factor protector en algunos casos; sin embargo este concepto aún es muy controvertido⁴³.

Complicaciones:

Debidas a las alteraciones metabólicas e inmunológicas descritas:

Oculares: Cataratas: ocurren en un 5 a 8%, usualmente anteriores y sub-capsulares⁴⁴. Uveitis. Conjuntivitis.

Adenopatías: generalmente en los pacientes con placas liquenificadas que han tenido impetiginización repetitiva, y corresponden a hiperplasia linfática benigna⁵.

Alteraciones en la pigmentación: hiper o hipopigmentación secundarias a la fricción continua por el prurito⁵.

Alteraciones en el pelo: con frecuencia se ha visto la asociación: DA con alopecia areata⁵, y también con tricorrexia invaginada que se atribuye al daño en la corteza del pelo por la fricción⁵.

Infecciones:

Virales: Los siguientes afectan de manera más frecuente y severa a los pacientes con DA: *Herpes Simplex*, *Papiloma virus* y *Poxvirus*⁵.

La erupción variceliforme de Kaposi, producida por el virus del *Herpes simplex*, corresponde al brote pápulo-vesiculoso generalizado en pacientes con DA, y puede aumentar la morbilidad en ellos notablemente⁵.

Bacterianas: Los enfermos con DA frecuentemente son colonizados por: *Streptococcus β hemolítico* y *Stafilococcus aureus*: a este se le ha encontrado en un 79% en nariz y piel sana de los atópicos y en el 93% de las lesiones eczematizadas. Tiene especial avidez por los queratinocitos de los pacientes con DA y esto al parecer está dado por la proteína A de la pared bacteriana del estafilococo⁴⁵.

En series grandes de pacientes con DA se ha observado que ninguna de las cepas aisladas de *Stafilococcus aureus* corresponde al grupo 2, que es el causante del síndrome de piel escaldada estafilocócica⁴⁶.

El *Stafilococcus aureus* induce una respuesta IgE específica en los mastocitos, que lleva a la liberación de histamina agravando así la DA⁴⁷.

Tratamiento:

Siendo el prurito el síntoma más importante en esta enfermedad, la meta es lograr su reducción; para ello se debe⁷: Explicar claramente al paciente y/o a su familia, la naturaleza exacta del problema, su cronicidad y los factores exacerbantes del prurito, ya sea irritantes, alérgicos, o agentes infecciosos que ganen acceso a través de la barrera cutánea; de allí la importancia de mantenerla intacta, evitando la resequecedad o la excesiva humedad, con el uso de emolientes adecuados y suficientes. Deben analizarse las complicaciones que puedan existir y la necesidad de controlar el prurito.

Antihistamínicos:

Relativamente pocos estudios terapéuticos de antihistamínicos se han llevado a cabo en DA, considerando que estas drogas están disponibles desde hace 50 años⁴⁹.

Como se anotó, la histamina tendría por lo menos un papel parcial en la patogénesis de la DA, por lo cual los antihistamínicos parecen tener un efecto marginal.

La hidroxina es el antihistamínico más empleado y con mejores resultados.

Los antihistamínicos H2 solos no han tenido ninguna utilidad, siempre deben administrarse con anti H1.

Los estudios con antihistamínicos no sedantes, como astemizol, o terfenadina, son aún muy controvertidos y se requiere más evaluación de ellos⁴⁹.

Compresas secantes: muy útiles en los casos de eczema agudo, exudativo.

Esteroides tópicos: muy importantes para aliviar los cambios eczematosos. Se prefieren los esteroides no fluorinados, como la hidrocortisona. En casos difíciles se puede utilizar un esteroide de mayor potencia, por corto tiempo, y no en pliegues ni en cara.

Corticosteroides sistémicos: no deben utilizarse. Cuando se emplean en casos de extrema severidad, sólo será por muy corto tiempo, porque las recaídas son muy graves.

Evitar los traumas de piel: deben prevenirse del uso de irritantes como detergentes, disolventes, ropas ásperas, fricción y sustancias ocluyentes.

El baño: se realizará con agua a la temperatura corporal, seguido por el uso de emoliente y el esteroide tópico.

Dieta: como se explicó antes, si se mira la dermatitis atópica con la óptica del alergista, algunos autores han observado que pacientes con síntomas respiratorios alérgicos agregados, refractarios al tratamiento convencional, mejoran notablemente luego de una dieta restrictiva, principalmente de aditivos, colorantes, mariscos, chocolate, picantes y nueces⁶.

Alquitrán de hulla e ictiol: constituyen otros de los medicamentos utilizados para esta enfermedad, pero su efectividad es limitada y además dan un aspecto antiestético.

PURA: (psoralenos y luz ultravioleta A): ha mostrado buenos resultados en algunos casos, y se prefiere al empleo de la luz ultravioleta B⁴⁸, sin embargo las dificultades para su aplicación en niños limitan su uso.

Inhibidores de la fosfodiesterasa: medicamentosos con esta acción, que logran reducir el prurito en la DA, están siendo investigados, como es el caso de la papaverina, la cafeína tópica, y el compuesto Ro20-1724⁴⁹.

Inhibidores de las Citocinas: la Thymentina (TP-5), un péptido activo de 5 aminoácidos de timopoyetina, ha mostrado buenos resultados en dos ensayos terapéuticos controlados⁴⁹.

El mecanismo de acción es incierto, pero hay alguna evidencia de que esta droga puede aumentar la producción de interferón gama por las células T ayudadoras. Este y otros inhibidores de las citocinas mediadoras en la reacción inflamatoria de la DA se están estudiando.

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD), a simetrical, recurrent, and eczematous eruption with pruritus, is frequently associated with a history of familiar or individual asthma, allergic rhinitis, or eczema.

Its pathoethiology involves the following aspects: 1- pharmacologic and physiological aspects; 2- cyclic AMP metabolism abnormalities; 3- immunologic alterations. Attempts to correlate these three theories and to construct a model for AD are underway.

The role of food continues to be subject of controversy. As a result of metabolic and immunologic alterations, complications occur not only in skin but also in other systems.

Therapy must be oriented towards prevention and relief of pruritus. Currently, studies are being undertaken with phosphodiesterase inhibitor and cytokines in an attempts to treat the basis cause of pruritus.

(Key words: Atopic dermatitis).

BIBLIOGRAFIA

- Hanifin JM. Atopic Dermatitis. *J Am Dermatol* 1982; 6:1-13.
- Coca AF, Wallzer FM, Thommes AA. Asthma and Hay fever in theory and practice. Springfield, IL, 1931, Charles C. Thomas, Publisher, P 38.
- Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 8:163-182.
- Roth HL. Atopic Dermatitis Revisited. *Int J Dermatol* 1987; 26:139-149.
- Solomon L. Atopic Dermatitis, In: *Dermatology*, Moschella SL, Pillsbury DM, Hurley HJ. WB. Saunders Com 1985; 334-353.
- Blaylock KW. Atopic Dermatitis, In: *Dermatologic Immunology and Allergy*, Julius Stone; CV Mosby Company 1985. St Louis 315-322.
- Escobar CE. Atopia. En: *Fundamentos de Medicina; Vélez H, Borrero L, Restrepo J, Dermatología*. Fallabella R, Escobar CE, Giraldo N, Cuarta edición. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín Colombia Pág. 54-64; 1990.
- Hill LW, Sulzberger MB. Evolution of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1935; 35:451-63.
- Hanifin JM, Lobitz WC Jr. Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113:663-670.
- Hanifin JM. Immunologic aspects of atopic dermatitis In: *Dermatologic Clinics* 1990; 8:747-50.
- Barker JN, McDonald DM. Epidermal class II human lymphocyte antigen expression in atopic dermatitis: A comparison with experimental allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:1175-9.
- Rajka G. Prurigo Besnier (Atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors. Immune influencia of atopic hereditary factors. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1960; 40:285-306.
- Bystryn JC, Hyman C. Skin blood flow in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1969; 52:189.
- Abrams G, Farber E. Peripheral vascular responses in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1963; 88:554.
- Johnson LA, Winkelman R K. Cutaneous vascular reactivity in atopic children. *Arch Dermatol* 1965; 92:621.
- Whitfield A. On the white reaction (white line) in dermatology. *Br J Dermatol* 1938; 50:71.
- Lobitz WC Jr, Campbell CJ. Physiologic studies in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1953; 67:575.
- Illig L. *Derma Wochenschr* 127:753,1952, citado por Rajka G In *Acta Derm Venereol* 1960; 40:285.
- Michésson G. Decreased cutaneous reactions to kalikrein in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1970; 50:37.
- Juhlin L. The rate of iontophoretically introduced epinephrine and norepinephrine in patients with atopic dermatitis and normal skin. *J Invest Dermatol* 1961; 37:257.
- Solomon LM, Wentzel HE, Tusky E. The physiological disposition of C14 norepinephrine in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Invest Dermatol* 1964; 43:193.
- Solomon LM, Nadler N. Radioautography of noradrenaline C 14 in atopic dermatitis. *Can Med Assoc J* 1967; 96:1147.
- Williams RC, Griffiths RW, Emmons JD. Naturally occurring human anti-globulins with especificity for lamda E. *J Inv Dermatol* 1972; 51:955-63.
- Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* 1968; 42:203.
- Bourne Hr, Lichtenstein LM, Melmon KL. Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. *Science*. 1974; 184:19-28.
- McMillan JC, Hesel NS, Hanifin JM. Cyclic AMP phosphodiesterase activity and histamine release in cord blood leukocyte preparations. *Acta Derm Venereol (Suppl) (Stockh)* 1985; 114:24-32.
- Holden CA, Chung-ting Y. Response of elevated phosphodiesterase activity to topical steroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:69-74.
- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. A clinical mycological and immunological survey for dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1973 108:61.
- Jones HE, Lewis C, McMarlin SL. Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1973; 107:217-22.
- Palacios J, Fuller LW, Blaylock WK. Immunological capabilities of patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1966 47:490-494.
- Lobitz WC, Honey JF, Winkler MW. Suppressed cell-mediated immunity in two adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1972; 86:317-328.
- Rachelefsky GS, Opel ZG, Michi ME, et al. Defective T-cell function in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 56:569-576.
- Byron NA, Straughton RCD, Campbell MA, Timmn DM, et al. Thymosin inducible "null" cell in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1979; 100:499-510.
- Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS. Enumeration of T-cell subsets in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:450.
- Romagnani S, Maggi E, Delprete G, et al. Regulatory mechanisms of in vitro human IgE synthesis. *Allergy* 44 (Suppl 9):9; 1989.
- Plauts M, Pierce JH, Watson C, et al. Mast cells lines produce lymphokines in response to cross-linkage of fεER1 or to calcium ionophores. *Nature* 1989; 339:64.
- Brown MA, Pierce JH, Watson CJ et al. B cell Stimulatory factor 1/interleukin 4 mRNA is expressed by normal and transformed mast cells. *Cell* 1987; 50:809.
- Meneghini CL, Bonifazi E. The role of foods in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1985; 24:158-60.
- Rajka G. Atopic Dermatitis correlation of enviromental factor with frequency. *Int J Dermatol* 1986; 25:301-304.
- Bahna S Furukawa CT. Food Allergy: Diagnosis and treatment. *Ann Allergy* 1983; 51:574-580.
- Bruynzeel-koomen CAF, VanWichen DF, Spry CJF, et al. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergen in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118:229-238.
- Bjomeboe A, Soyland E, Bjomeboe GE, et al. Effect of dietary supplementations with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987; 117:463-69.
- Gondo A, Saeki N, Tokuda Y. IgG4 antibodies in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987; 117:301-310.
- Noms PG, Rivers JK. Screening for cataracts in patients with severe atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:21-22.
- Hauser C. The role of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986; 25:573-75.
- Cole WC, Roth H L, Lewis BC. Group psychotherapy as an aid in the medical treatment of eczema. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:286-91.
- Abramson JS, Dahl MV, Walsh G, et al. Antistaphylococcal IgE in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1982 7:105-110.
- Rosen K, Mabacken H, Swanbeck G. Chronic Eczematous Dermatitis of the hands: A comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Dermat Venereol* 1987; 67:48-54.
- Hanifin JM. Atopic Dermatitis: New Therapeutic considerations. *J Am Dermatol* 1991; 24:1097-101.