

# Nya trender inom immundermatologi och hudterapi

De senaste åren har förståelsen för de immunologiska mekanismerna vid hudsjukdomar ökat betydligt. Utveckling har också skett inom både den immunosuppressiva terapin och vad gäller specifik antiinflammatorisk behandling, som förstärker naturliga, negativa regulatoriska signaler. Här ges en översikt.

Ingenstans i kroppen synliggörs olika inflammatoriska tillstånd bättre än i huden. Alla reaktionstyper förekommer. Symtom i form av rodnad, svullnad, blåsbildningar och klåda är vanliga och förekommer i varierande grad vid alltifrån ett lindrigt eksem till en livshotande läkemedelsreaktion. Ofta kan det inflammatoriska tillståndet närmare analyseras med hjälp av histopatologisk undersökning av hudbiopsier och diverse enkla icke-invasiva hudtest.

Vid överkänslighet är inflammationen givetvis av ondo, men de positiva effekterna av hudens immunsystem, som infektions- och tumörförsvar, överväger. Som exempel kan nämnas att melanocytära tumörer i likhet med skivepiteltumörer ofta har ett inflammatoriskt infiltrat i omedelbar närhet, vilket ibland kan leda till spontan bortstötning av hudtumören.

Vår avsikt med denna artikel är inte att i detalj söka beskriva de mycket komplexa, och till vissa delar fortfarande okända, processer som medverkar i hudens immunsvaret och därmed sammanhängande inflammatoriska reaktioner. Istället vill vi belysa utvecklingen inom området genom att exemplifiera med nya rön, vad gäller både den grundläggande immunregleringen i huden

## Författare

KLAS NORDLIND  
docent, universitetslektor

ANDERS VAHLQUIST  
professor; båda vid hudkliniken,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala.

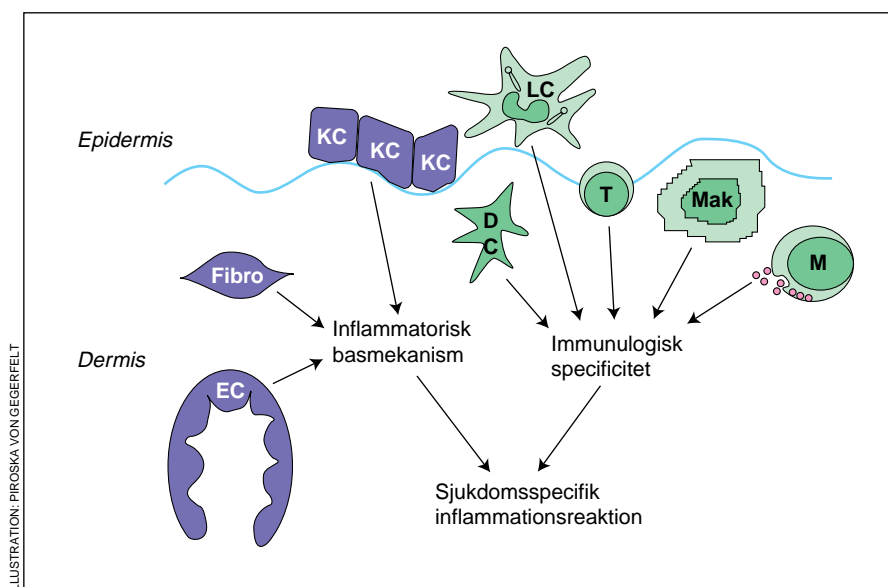


ILLUSTRATION: PIROSKA VON GEGERFELT

**Figur 1.** De två delarna av hudens inflammatoriska system (SIS). Den statiska delen utgör underlaget för den inflammatoriska reaktionen (KC = keratinocyter; EC = endotelceller; Fibro = fibroblaster). Den dynamiska delen utgör dess specificitet (LC = Langerhans' celler; T = T-lymfocyter; DC = dermala dendritiska celler; M = mastceller; Mak = makrofager). Figurerna 1–5 är hämtade från samma bok: Burg G, Dummer RG, eds. *Strategies for Immunointerventions in Dermatology*. Berlin: Springer, 1997.

och nya landvinningar inom immunterapi av hudsjukdomar.

Först en förenklad bild av hur hudens immunsystem är konstruerat.

## Immunologiskt verksamma celltyper i huden

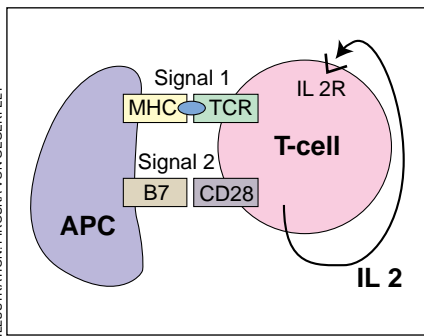
I överhuden finns flera celltyper som medverkar till immunologiska reaktioner (Figur 1). Den antigenpresenterande Langerhanska cellen är en renodlad immuncell försedd med långa dendritter, vilka bildar ett nätverk i mellersta epidermis och fungerar som ett effektivt filter mot inträngande främmande ämnen. De numerärt helt dominerande keratinocytterna har däremot ingen primär immunologisk funktion men har visat sig vara mycket viktiga potentiärer av immunreaktioner via frisättning av olika cytokiner. Detsamma gäller fibroblaster och mastceller i dermis, liksom givetvis endotelcellerna. Genom huden passerar dessutom rikligt med T-lymfocyter, vilket bidrar till det immunologiska minnet lokalt i huden.

Man kan tala om ett *statiskt* och ett *dynamiskt* immunologiskt system, där keratinocyter, fibroblaster och endotel-

celler ingår i det statiska och T-lymfocyter, makrofager, Langerhans' celler och andra dendritiska celler ingår i det dynamiska systemet. De senare cellerna, som är utrustade med T-cellsreceptorer eller Fc(fragment crystallizable)-receptorer, står för specificitet av den immunologiska reaktionen. T-lymfocytterna uppvisar variabla regioner på T-cellsreceptorn, alfa/beta och gamma/delta, och med monoklonala antikroppar kan olika subpopulationer bestämmas.

## Huden som ett primärt immunologiskt organ

Huden har den intressanta egenskapen att vara både ett primärt immunologiskt organ, vars reaktioner ibland sekundärt leder till systemeffekter, och ett effektororgan i samband med vissa systemiska immunreaktioner. Man fann tidigt att andelen lymfocyter i S-fas i epidermis hos till exempelvis marsvin var omkring tio gånger större än i perifert blod [1]. Svenska forskare var först med att beskriva huden som ett primärt immunologiskt organ [2], och denna uppfattning har alltmer besannats och kunnat belysas alltmer detaljerat.



**Figur 2.** Tvåsignalsmodellen vid T-cellsaktivering. T-cellen mottar signal 1 genom att T-cellsreceptorn (TCR) binder sig till en antigenpeptid som presenteras på »major histocompatibility complex»-(MHC)-molekyler. Signal 2 medieras via CD28-bindning till B7-molekylerna på den antigenpresenterande cellen (APC). Signal 2 ökar signifikant IL (interleukin) 2-produktionen hos T-cellen, som stimulerar T-cellsproliferationen på ett autokrint sätt. IL 2R = IL 2-receptor.

De cellulära elementen i huden, de antigenpresenterande Langerhans' celler, de recirkulerande lymfocyterna, de cytokinproducerande keratinocyterna och de regionala lymfkörtlarna, har föreslagits grupperas under namnet SALT (skin-associated lymphoid tissue) [3]. Konceptet har senare modifierats och utvidgats av Bos och Kapsenberg [4], vilka även vill addera andra celler i huden av betydelse för inflammationen. Man har för detta utvidgade system föreslagit begreppet SIS (skin immune system).

Cirkulerande antigenspecifika minneslymfocyter med fenotyp av CLA<sup>+</sup> (cutaneous lymphocyte-associated antigen) kan återfinnas på den hudlokal där de utsatts för så kallad priming. Här har de inflammationspåverkade postkapillära venulae stor betydelse genom uppregleringen av adhesionsmolekylen E-selektin [5]. Keratinocyterna kan genom sin produktion av cytokiner aktivera endotelet till att adherera leukocyter och därvid initiera kemotaxis av bland annat T-lymfocyter [6].

### Cytokinproduktion

Cytokinerna är centrala för kommunikationen inom hudimmunsystemet och för potentieringen av hudens immunreaktioner. Med ledning av olika cytokinprofil har två funktionellt olika typer av T-hjälparceller karakteriserats hos möss, Th1 och Th2. Th1-celler producerar IL(interleukin)-2, gammainterferon och lymfotoxin (TNF-beta), medan Th2-celler producerar IL4, IL5, IL6, IL9, IL10 och IL13 [7]. Humana Th1- och Th2-celler uppvisar ett liknande mönster, men IL6, IL10 och IL13 är här inte lika hårt knutet till Th2-celler. Funktionellt så driver Th1-cytokiner immunsystemet mot cellförmedlad cytotoxisk och inflammatorisk reaktion, medan Th2-cytokiner för över im-

munsvaret mot antikroppsproduktion. Speciellt IgE-produktionen och det eosinofila svaret är starkt beroende av Th2-cytokiner. Th1- och Th2-svaren hämmar varandra, således hämmar gammainterferon Th2, medan IL10 och IL4 hämmar Th1. När så T-cells svaret har valt sin inriktning kommer det att driva sig självt och således hämma den andra typen av svar.

Initialfasen i en immunologisk reaktion utgörs av T-lymfocytens stimulering via T-cellsreceptorn, vilket leder till produktion av IL2. T-cellsreceptorn binder sig till en antigenpeptid presenterad på MHC(major histocompatibility complex)-molekyler (Figur 2). Ytterligare signaler mellan T-cellen och den antigenpresenterande cellen behövs dock för att åstadkomma IL2-sekretion och efterföljande proliferation.

### Immunologiskt orsakade hudsjukdomar

Ett stort antal hudsjukdomar har immunologisk genes. Den immunologiska reaktionen kan vara primär, som vid kontaktallergi och autoimmunitet, eller sekundär, som vid infektionsutlöst exantem. Även om den senare typen av immunreaktion undantas kan listan över så kallade immundermatoser göras lång (Ruta). Hit hör de vanliga hudsjukdomarna psoriasis och allergiskt eksem, men också ovanligare åkommor av typen blåsdermatoser och vaskulit. Under

#### Hudsjukdomar med immunologisk genes

Exempel på icke-infektiösa hudsjukdomar där immunologiska reaktioner har stor eller sannolik betydelse.

##### Autoimmunitet

*Definierat autoantigen*  
Pemfigoid (BP 180, BP 230)  
Pemfigus (desmoglein-3)

*Ej definierat autoantigen*

Psoriasis  
Alopecia areata  
Vitiligo  
Lichen ruber

##### Allergi

*Utvärtes antigen*  
Kontaktexem  
Fotoallergiska reaktioner

*Invärtes antigen*

Atopisk dermatit  
Allergiska läkemedelsreaktioner

##### Annan immunologisk genes

*Cirkulerande immunkomplex*  
Vaskulit (vissa former)  
Pityriasis lichenoides

*Okänd mekanism*

Pyoderma gangrenosum  
Sweets syndrom  
Dermatit herpetiformis

de senaste åren har förståelsen av mekanismerna vid dessa sjukdomar ökat betydligt. Detta gäller inte minst de autoimmuna hudsjukdomarna.

**Blåsdermatoser:** Flertalet så kallade blåsdermatoser (till exempel pemfigoid och pemfigus) har visats bero på ett immunangrepp mot något av de proteiner som förankrar epidermiscellerna till varandra eller till det underliggande basalmembranet. En skada i dessa förankringsproteiner, som för övrigt också kan uppstå till följd av genetiska mutationer (jämför ärftlig epidermolysis bullosa), leder till ytlig hudavlossning när sjukdomsprocesserna berör kerati-nocyternas desmosomer, eller till djupa, ibland ärrbildande blåsor när defekten drabbar proteiner i eller strax under basalmembranet.

Autoantigenerna hos de flesta av dessa sjukdomar har karakteriserats på molekylär nivå. Vid pemfigus vulgaris rör det sig om celladhesionsproteinet desmoglein-3 (130 kD) och vid bullös pemfigoid om två hemidesmosomala proteiner (BP 230 och BP 180), som förankrar keratinocyter till basalmembranet. Man vet fortfarande mycket lite om vad som initierar produktionen av antikroppar mot dessa proteiner.

**Psoriasis:** Denna vanliga sjukdom, som drabbar 2–5 procent av befolkningen, kan även ge artritssymtom. Man ansåg tidigare att psoriasis berodde på en primär keratinocytdefekt, ledande till kraftig hyperproliferation och fjällning. Det mesta talar nu emellertid för en abnorm immunreaktion. Den epidermala hyperplasin kan möjligen vara sekundär till infiltrationen av sjukdomsproducerande T-lymfocyter. Man har vid psoriasis funnit ökning av T-lymfocyter inte bara i afficerad utan även i icke-afficerad hud [8]. Det har visats att CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyter adhererar till psoriasis hud och att det uppstår en självdrivande cirkel i samspelet mellan T-lymfocyter och keratinocyter [9]. Förhoppningsvis kommer framtida forskning att identifiera den specifika cirkulerande T-cell som är aktiverad vid psoriasis. Man kan emellertid inte avfärda möjligheten av att den grundläggande defekten finns i keratinocyterna. Genom modifiering av dessa hos transgena möss kan man orsaka en psoriasisliknande hudinflammation [10].

**Atopiskt eksem:** Vid denna alltmer vanliga hudsjukdom finns ofta förhöjda nivåer av IgE, som också binds specifikt till Langerhans' celler. Vidare finns minskat antal T-suppressorlymfocyter och »natural killer»(NK)-celler. Th2-likna lymfocyter har beskrivits och tycks spela en betydelsefull roll i patogenesen vid atopisk dermatit. Patienternas T-celler producerar ökade mängder av IL4, IL5 och IL10 och har minskad förmåga att producera gammainterferon;

alltså finns företrädesvis en expression av Th2-relaterade cytokiner.

De atopiska sjukdomarna är också associerade till en ökad aktivitet av cykiskt monofosfat(cAMP)-fosfodiesteras(PDE) [11]. Detta kan medföra ökad prostaglandin E2(PGE2)-produktion i monocytter hos dessa patienter. Man har spekulerat över om denna ökade produktion av PGE2 kan vara associerad till det abnorma Th2-lika cytokinsvaret. PGE2 ökar IL4-produktionen hos atopiska T-celler, medan produktionen av gammainterferon minskar.

**Allergiskt kontakteksem:** Allergiskt kontakteksem, till exempel på händerna, är en vanlig sjukdom med stor socioekonomisk betydelse. Incidenstal hos befolkningen ligger på 5–15 procent. Kontaktallergen är vanligen reaktiva kemiska strukturer, så kallade haptener, som måste binda sig till proteiner för att fungera som allergener och som sådana känns igen av immunsystemet. Haptenerna binder sig till epidermala strukturer och aktiverar Langerhans' celler i epidermis. Dessa celler migrerar sedan till regionala lymfkörtlar och inducerar haptenspecifika T-lymfocyter. Dessa T-lymfocyter kommer sedan att recirkulera till huden via blod och lymfa och inducera inflammatoriskt infiltrat när det sensibiliserande antigenet åter appliceras på huden.

Det faktum att man nu kan odla humana Langerhans' celler gör att det kan finnas en möjlighet att inducera haptenspecifik hyposensibilisering. Langerhans' celler kan frisätta IL1-beta efter applikation av ett allergen, och mRNA-

signaler för IL1-beta har rapporterats kunna användas som markör för sensibilisering [12]. IL10 syntetiserat av keratinocyter kan interferera med den antigenpresenterande funktionen hos Langerhans' celler [13].

Listan över immunologiska hudsjukdomar, där patogenesen börjat klarna, kan göras ändå längre, men i stället vill vi avslutningsvis diskutera olika dermatologiska terapier som syftar till att modulera immunreaktionerna.

### Nya immunoterapier

Utöver prevention kan man i princip särskilja två angreppssätt: 1. klassisk terapi syftande till att trycka ned immunsvaret; 2. mer specifik anti-inflammatorisk behandling som förstärker naturliga negativa regulatoriska signaler (Figur 3).

### Immunosuppressiv behandling:

*Lokala steroider* intar fortfarande en dominerande roll som antiinflammatorisk/immunosupprimerande läkemedel inom dermatologin. Kortikosteroider reglerar cirka en procent av alla humana gener, vilket gör listan av antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekter mycket lång. Här kan nämnas effekter som hämning av leukocytmigration, induktion av apoptos hos lymfocyter och dendritiska celler samt hämning av T-cellsaktivering. Framtida forskning rörande den antiinflammatoriska effekten kan förhoppningsvis leda till en högre selektivitet för steroiderna [14].

*Cyklosporin A*, som blockerar IL2-syntes i ett sent stadium av T-cellsreceptor-signaler, har blivit ett viktigt tillskott inom dermatoterapi, speciellt

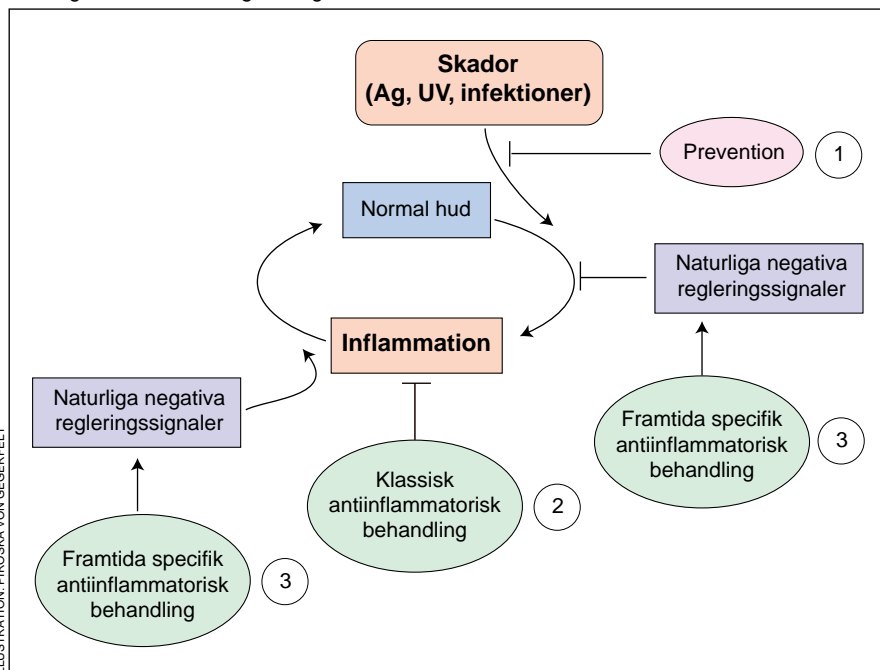
vid svår psoriasis och pyoderma gangrenosum, men också som »avlastningsbehandling» vid svår atopisk dermatit. Eftersom även andra mediciner som kan vara aktuella vid dessa sjukdomar, till exempel metotrexat, azatioprin och höga doser kortison, medför allvarliga biverkningsrisker, måste för- och nackdelarna med behandlingarna noga diskuteras med patienten. Tyvärr har lokalbehandling med cyklosporin och metotrexat föga effekt, vilket annars avsevärt skulle kunna minska de systemiska biverkningsriskerna vid behandling av hudsjukdomar. Det är därför av stort intresse att det nya T-cellsinhiberande lipofila medlet takrolimus (FK-506) [15] lättare penetrerar hudbarriären och därmed kan tänkas fungera som lokalbehandling vid psoriasis, svårt atopiskt eksem och kontakteksem.

*Talidomid* (Neurosedyn) är ett nygammalt läkemedel som på senare år fått en viss roll inom dermatoterapi. Detta illa beryktade läkemedel har en mycket potent antiinflammatorisk verkan vid Behçets sjukdom, vissa former av lupus erytematosus och vid svåra klådtillstånd av typen prurigo nodularis. Verkningsmekanismen är inte närmare känd, men det spekuleras i att talidomid hämmar vissa cytokineffekter. Med hänsyn till risken för fosterskador och neuropatier vid långtidsanvändning av medlet är licensförskrivningen kringgärdad med restriktioner. Detta synes också vara motiverat med hänsyn till den ökade mortalitet som observerats när medlet använts försöksvis vid toxisk epidermal nekrolys [16].

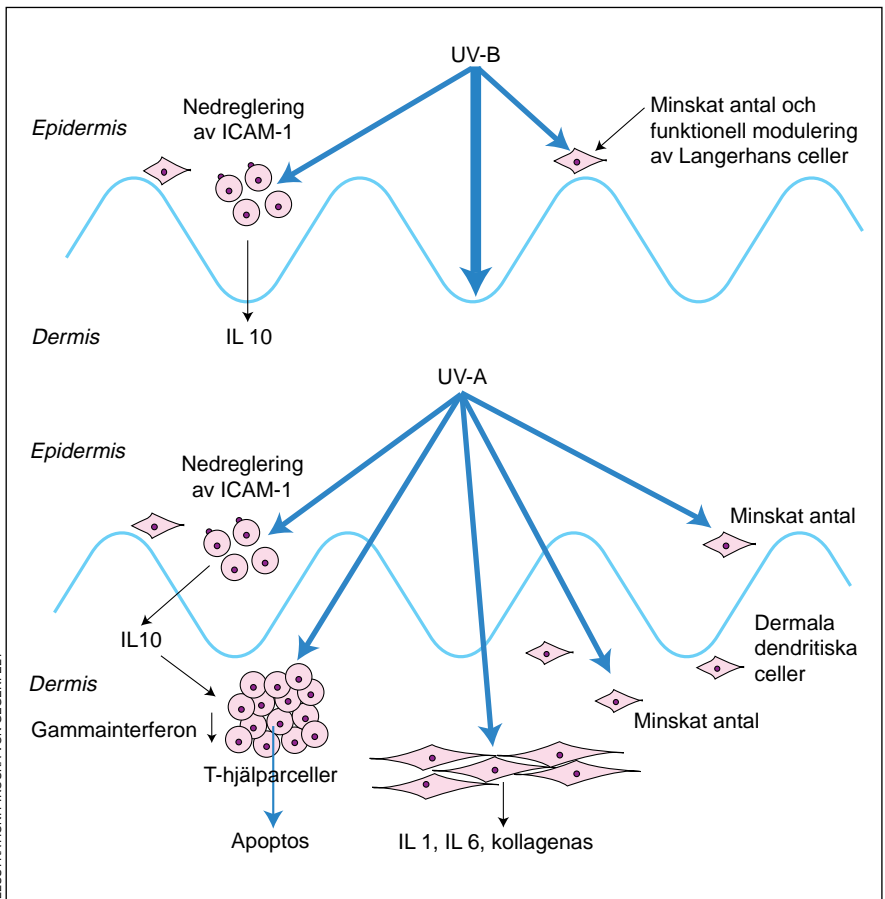
**UV-terapi:** Att solljus och behandling med medicinska solarier inverkar gynnsamt på många hudsjukdomar är välbekant. UV-ljus har en immunmodulerande effekt i huden, med verkan på cellmediatorer, expression av adhesionsmolekyler och cytokinreceptorer på cellcyter och induktion av apoptos hos patogenetiskt relevanta celler, som T-lymfocyter (Figur 4). Det mer långvägiga ultraviolette ljuset, UV-A, kan förutom epidermis även påverka dermis. Speciellt högdos-UV-A-terapi har tilldragit sig mycket intresse under senare år, bland annat som behandling vid lokaliserad sklerodermi [17]. Utöver de rent immunologiska effekterna orsakar UV-A-bestrålningen ökad kollagenaktivitet i dermis [18].

Det mer kortvägiga UV-B-ljuset, med huvudsaklig verkan i epidermis, kan påverka funktionen hos Langerhans' celler och keratinocyter. Det kan inducera produktion av vissa cytokiner och neuropeptider [19], vilket kan vara en bidragande förklaring till UV-strålningens goda effekt på psoriasis. För att minimera de skadliga effekterna av strålningen går utvecklingen mot att an-

**Figur 3.** Utvecklingen av en inflammatorisk reaktion erbjuder tre möjliga vägar för intervention med immunsystemet: 1. profylaktisk desensibilisering; 2. immunosuppression av pågående reaktioner; 3. stöd för negativa regleringsmekanismer som leder till uppbromsning av reaktionen. Ag = antigen; UV = ultraviolett.



**ANNONS**



**Figur 4.** Immunmodulatoriska effekter inducerade av ultraviolett B(UV-B)- respektive UV-A(1)-fototerapi. ICAM-1 = intercellulär adhesionsmolekyl 1. IL = interleukin.

vända UV-lampor med mycket smalt aktionsspektrum, så kallad selektiv UV-terapi (SUP).

**Fotoferes:** En mer extraordinär behandling som kan prövas när annan immunmodulerande terapi fallerat är fotoferes, det vill säga extrakorporal fotokemoterapi [20]. Behandlingsprincipen är densamma som vid så kallad PUVA-terapi av psoriasis. Ett ljussensibiliserande ämne (psoralen) tillförs patienten följt av UV-A-bestrålning, varigenom det långvågiga UV-ljuset orsakar DNA-skador och andra cellmodifieringar. Vid fotoferes koncentreras effekten till de vita blodkropparna genom ett aferesliknande förfarande, och belysning av blodkropparna sker under passage genom ett filter. Även om behandlingen pågår i timmar nås endast cirka en procent av lymfocytpopulationen av den fotokemiska effekten. Det har därför spekulerats i att återförseln av PUVA-modifierade lymfocyter leder till en autovaccinering gentemot sjukdomsalstrande T-cellskloner och därigenom ger upphov till en förstärkt och mer långvarig effekt.

Huvudindikationen för fotoferesbehandling är kutant T-cellslymfom (Sezarys syndrom), men intressanta effekter har även setts vid svårt atopiskt eksem, psoriasisartrit [21], pemfigus samt vid kutana GVH(graft versus host)-re-

aktioner i samband med benmärgstransplantation. Däremot förefaller de initiala rapporterna rörande fotoferesbehandling vid systemisk sklerodermi ha varit överoptimistiska [20]. Apparaturen och tekniken är dyrbar och finns endast tillgänglig på ett par av våra universitetssjukhus.

**Immunglobulinbehandling:** En annan kostsam behandling, avsedd för svåra fall av terapiresistenta immunologiska hudsjukdomar, är intravenösa infusioner av immunglobulin i höga doser. Man tror att denna terapi hämmar patientens egen antikropsproduktion genom negativ feedback. Speciellt gynnsam effekt har noterats vid steroidresistent graviditetspemfigoid [22] och dermatomyositis [23]. Långtidseffekterna är dock osäkra; möjligen krävs kronisk underhållsbehandling med gammaglobulininfusioner en gång per månad. Ett undantag är förstås när den underliggande orsaken till autoimmuniseringen kan avlägsnas.

Monoklonal immunglobulinbehandling kan i framtiden komma att användas, till exempel vid behandling av refraktär psoriasis. Här är verkningmekanismen en annan; specifika immunceller inaktiveras. Man har med en humananpassad anti-CD4-monoklonal antikropp fått kortvarig symtomatisk lindring av psoriasis-

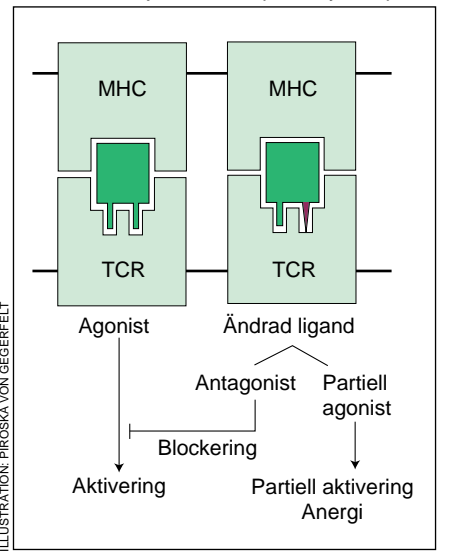
symtomen [24]. Behandlingen är fortfarande att betrakta som experimentell.

**Cytokinbehandling och generapi:** Vid malignt melanom, basalcancers cancer och skivepitelcancer har rekombinant material av alfainterferon använts [25], ibland i kombination med IL2 [26]. Med genmodifierade tumörceller, vars produktion av IL2, IL4, IL7, IL12 och GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor), är uppreglerad, har man kunnat få tumöravstötning och förbättrad överlevnad hos patienter med metastaserat malignt melanom [27].

Ett annat område där cytokinbehandling kan komma att bli viktig är svår atopi. Genom normalisering av obalansen mellan Th1- och Th2-svaret borde atopiskt eksem förbättras. Kliniska försök med Th1-cytokiner, till exempel gammainterferon och alfainterferon, har också visat gynnsam effekt vid atopiskt eksem men har inte kunnat minska antikropsnivåerna av IgE [28, 29].

**Ändrade peptidligander:** Ett annat sätt att modulera immunsvaret i en önskvärd riktning är att påverka själva initieringen av immunprocessen. Ändring av den peptid som sitter i peptid-MHC-komplexet och stimulerar T-cellsreceptorn har visats ha framkalla tolerans mot ämnen som annars skulle framkallat ett inflammatoriskt svar. Detta kan visa sig representera ett första steg på vägen att finna anti-

**Figur 5.** Ändrade peptidligander. Peptider som passar väl till T-cellsreceptorn (TCR) verkar som agonister och aktiverar alla T-cellsens funktioner. Ändrade peptidligander som passar T-cellsreceptorn suboptimalt kan verka som antagonister genom att hämma effekterna av den naturliga peptiden (blockering) eller kan verka som partiella agonister genom att bara inducera vissa T-cellsfunktioner, inkluderande induktion av T-cellsenergi. MHC = major histocompatibility complex.



genspecifik immunsuppression, det vill säga immunsuppression utan sidos effekter (Figur 5).

### Kan leda till ny syn på immunologiska sjukdomar

Med ny kunskap, bland annat utifrån molekylärbio logiska fynd, kan den ökande förståelsen av de mångfacetterade immunsjukdomarna i huden leda till en ny syn också på andra immunologiska sjukdomar. Förhoppningsvis kan detta i sin tur leda både till nya diagnostiska test och till nya mer potenta och höggradigt specifika behandlingar.

### Referenser

2. Fichtelius KE, Groth O, Lidén S. The skin, a first level lymphoid organ? *Int Arch Allergy Immunol* 1970; 37: 607-20.
3. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): Origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 12-6S.
6. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol Today* 1993; 14: 75-8.
7. Mosmann TR, Coffman RL. Two types of mouse helper T-cells clone. *Immunol Today* 1987; 8: 223-7.
9. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Intralesional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 89-94S.
10. Carroll JM, Romero MR, Watt FM. Suprabasal integrin expression in the epidermis of transgenic mice results in developmental defects and a phenotype resembling psoriasis. *Cell* 1995; 83: 957-68.
11. Hanifin JM, Chan SC. Monocyte phosphodiesterase abnormalities and dysregulation of lymphocyte function in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 84-8S.
12. Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz SI. An essential role for Langerhans cell-derived IL-1 beta in the initiation of primary immune response in skin. *J Immunol* 1993; 150: 3698-704.
14. Nilsson S, Gustafsson JÅ. Nya glukokortikoider görs mer selektiva. *Läkartidningen* 1997; 94: 2465-71.
15. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 40: 1256-65.
16. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.
17. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1) radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 938-44.
19. Luger TA, Schwarz T. Effects of UV light on cytokines and neuroendocrine hormones. In: Krutmann J, Elms CA, eds. *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell Science, 1995: 55-76.
20. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1992; 128: 337-46.
21. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39: 1519-23.

riatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39: 1519-23.

24. Isaacs JD, Burrows N, Wing M, Keogan MT, Rebellos PRUB, Watts RA et al. Humanized anti-CD4 monoclonal antibody therapy of autoimmune and inflammatory disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 158-66.
25. Micksche M. Interferon alpha therapy in malignant melanoma. *Contemporary Therapy* 1994; 1: 17-23.
26. Atzpodien J, Körfer A, Franks CR, Poliwo da H, Krichner H. Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon-alpha2b in advanced human malignancies. *Lancet* 1990; 335: 1509-12.
27. Schadenforf D. Cytokines and cytokine gene transfer in cancer treatment. In: Burg G, Dummer RG, eds. *Strategies for Immunointerventions in Dermatology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997: 181-93.
28. Hanifin J, Schneider LC, Leung DYM, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE et al. Recombinant interferon-gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 189-97.

### Summary

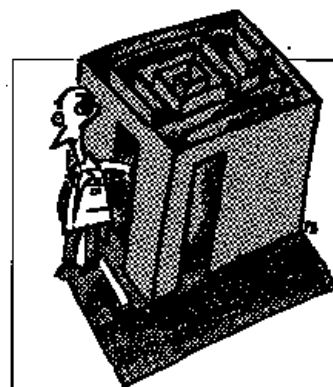
#### New trends in immunodermatology and skin therapy

Klas Nordlind, Anders Vahlquist

*Läkartidningen* 1999; 96: 876-81

Nowhere in the body are inflammatory reactions more apparent than in the skin. The inflammation may be beneficial, as in defence against tumours or infections, or inimical, as in allergy and psoriasis. The skin is a primary immunological organ which presents antigens to T cells, and produces many types of cytokines. The complex interplay between cells and mediators in immunologically induced skin diseases is beginning to be unveiled. Other new developments include improved immunosuppressive therapy and highly specific anti-inflammatory treatment that induces naturally occurring down-regulatory signals.

*Correspondence:* Dr Klas Nordlind, Dept of Dermatology, Akademiska sjukhuset, Uppsala, SE-751 85 Uppsala, Sweden.



**enligt  
min  
erfarenhet**

### Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av  
Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med  
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:  
08-20 76 19