

# Deri Hastalıklarında Süperantijenlerin Rolü

## THE ROLE OF SUPERANTIGENS IN SKIN DISEASES

Şeniz ERGİN\*, Pınar Y. BAŞAK\*\*

\* Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ISPARTA

### Özet

*Süperantijenler, farklı T hücre klonlarını eş zamanlı uyarabilme yeteneğine sahip mikrobiyal proteinlerdir. Deneysel veriler ve klinik gözlemler T hücre aktivasyonu ile ilgili deri hastalıklarının süperantijenler tarafından indüklenebileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Bu derlemede deri hastalıklarının etiyolojisinde süperantijenlerin rolü değerlendirilerek bazı hastalıkları aktive eden faktörler arasında yer alabilecekleri bildirilmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Süperantijenler, Deri hastalıkları

T Klin Dermatoloji 2000, 10:51-57

### Summary

*Superantigens are microbial proteins that have the ability to simultaneously activate different T-cell clones. Experimental data and clinical observations lead to a hypothesis that T-cell-dependent skin diseases may be induced by superantigens. In this review the role of superantigens in skin diseases is discussed and they are considered among the triggering factors for some diseases.*

**Key Words:** Superantigens, Skin diseases

T Klin J Dermatol 2000, 10:51-57

Süperantijenler ilk olarak 1989 yılında White ve arkadaşları tarafından tanımlanan farklı T klonlarını eş zamanlı uyarabilme yeteneğine sahip bir grup bakteriyel, mikobakteriyel ya da viral proteinlerdir. Bugüne kadar bilinen immunojenlerden çok daha az yoğunluklarda bile T hücrelerini uyarabilirler. Uyarılan T hücrelerinden salınan sitokinler, özellikle tümör nekrozis faktör ve interlökin-1, ateş, eritematöz döküntü, hipotansiyon, artralji, diare ve şok gibi farklı klinik tablolara yol açabilir (1-4).

T hücre aktivasyonunda antijen sunumunun kavranması, süperantijenler ile konvansiyonel antijenler arasındaki farkın anlaşılmasında önem taşır. Antijen sunumu başta makrofajlar olmak üzere, dendritik hücreler ve B lenfositlerinin yüzeylerinde sundukları proteinin T hücreleri tarafından tanı-

narak aktive olmaları ile gerçekleşir (2,3,5). Bu antijenler ekzojenik ya da endojenik yapıda olabilir. Endojenik antijenler hücre içinde üreyen virüsleri, bazı intrasellüler mikroorganizmaları ve tümör antijenlerini kapsar.

Konvansiyonel antijenler, antijen sunan hücreler (ASH) tarafından pinositoz, endositoz veya fagositoz yoluyla hücre içine alınır. Ekzojenik antijenler, endozom veya fagolizozomlar içindeki proteazlar aracılığı ile antijenik peptidlere dönüştürülür ve mayor histokompatibilite kompleksi (MHC) Sınıf-II moleküllerindeki  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinin etkileşimi ile oluşan oluk şeklindeki bölgeye (groove:G) bağlanarak ASH yüzeyine taşınır. Endojenik antijenler, hücre içinde ayrı bir kompartmanda işlenerek granüler endoplazmik retikuluma aktarılıp MHC Sınıf-I molekülleri ile birleşerek golgi aparatına geçer ve hücre yüzeyine taşınır (5,6). MHC Sınıf-I molekülü çoğunlukla tüm hücrelerde bulunur. MHC Sınıf-I molekülüne bağlanan endojenik antijenler CD8<sup>+</sup> T hücrelerini

**Geliş Tarihi:** 25.06.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Şeniz ERGİN  
Hastane Cad. Dr. Sadık Yağcı Apt.44/1  
32100, ISPARTA

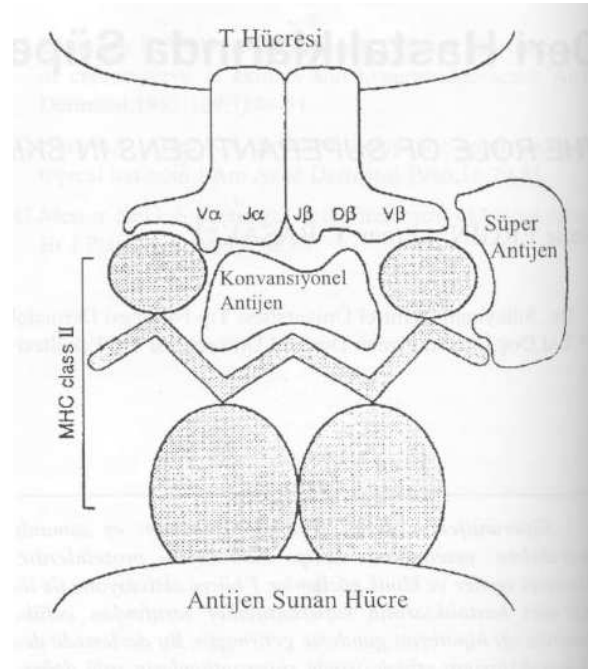
aktive eder. MHC Sınıf-II molekülü B hücresi, monosit/makrofaj ve dendritik hücreler gibi özelleşmiş ASH'lerde bulunur. MHC Sınıf-II molekülüne bağlanan ekzojenik antijenler CD4<sup>+</sup> T hücrelerini aktive eder. Bu işlev sonucunda T hücreleri proteinin bütününe tanımaz, sadece işlenerek kendisine sunulan kadarını tanır (2,6).

CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücreleri, T hücre reseptörü (THR) aracılığı ile ASH yüzeyinde oluşan komplekslerle etkileşerek T veya B hücre aracılı spesifik immün yanıt oluşturan sitokinlerin salınımını gerçekleştirir (5,6). THR'lerinin herbiri antikorlarda bulunan sabit (C:constant) ve değişken (V:variable) bölgelerdekine benzer yapı gösteren  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinden oluşur. Bu V THR bölgesi, timusta gerçekleşen yeni DNA düzenlemeleri ile binlerce değişik antijeni yüksek spesifite ile tanıyabilme özelliği kazanır (2).

Süperantijenler konvansiyonel antijenlerden farklı olarak intrasellüler işlem görmeden MHC Sınıf-II molekülündeki G'un dışına bağlanır. Süperantijen, THR'nün  $\beta$  zincirindeki V bölgesi ile etkileşir (Şekil 1). V $\beta$  taşıyan bütün T hücreleri antijen spesifiteleri dikkate alınmadan süperantijen tarafından uyarılırlar. Herbir süperantijen değişen sayıda V $\beta$  bölgesi tanıyabilme yeteneğine sahiptir (2,5-7). Bu nedenle süperantijenler T hücre popülasyonunun %5-30'unu aktive edebilirken konvansiyonel antijenler sadece %0.01-0.1'ini uyarabilirler (1).

İki tip süperantijen tanımlanmıştır. Birincisi endojen retrovirüs tarafından hücre genomuna kodlanmış bir proteindir ve bugüne kadar sadece farelerde gösterilmiştir. İlk defa 20 yıl önce minor lenfosit-stimulatör antijen olarak adlandırılmıştır (2,8). İkinci tip ise ekzojen süperantijenler olup çoğunlukla 24-30 kilodalton ağırlığındaki bakteriyel toksinlerden oluşur (2). Endojenik süperantijenler sadece CD4<sup>+</sup> T hücrelerini uyardıkları halde ekzojenik süperantijenler hem CD4<sup>+</sup> hem de CD8<sup>+</sup> T hücrelerini uyarabilirler (7).

Ekzojenik süperantijenler Staphylococcus aureus (S.aureus), Streptococcus pyogenes (S.pyogenes), Mycoplasma arthritis, Pseudomonas aeruginosa, Clostridium perfringens ve Yersinia en-



Şekil 1. Antijen sunumu.

terocolitica gibi gram pozitif ve gram negatif bakterilerin ürünleridir.

#### Stafilokokkal süperantijenler;

1. Stafilokokkal enterotoksinler (SE): SE-A, SE-B, SE-C1, SE-C2, SE-C3, SE-D, SE-E' dir. Bu enterotoksinler arasında en etkili olanı T hücre mitojeni SE-A'dır.

2. Eksfoliyatif toksin (ExF-T) : E<sub>x</sub>F-A, E<sub>x</sub>F-B.

3. Stafilokokkal toksik şok sendromu Toksin 1: TSST-1

#### Streptokokkal süperantijenler;

1. Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler(SPE): SPE-A, SPE-B, SPE-C, SPE-D.

2. Streptokokkal M protein

Mycoplasma arthritis toksininin (MAM) insanlarda hastalık oluşturduğu gösterilmemiştir. Deney hayvanlarında eklem yangılarına sebep olur. Pseudomonas aeruginosa ekzotoksin A (PAE-A), Clostridium perfringens ve Yersinia enterocolitica ekzotoksinleri süperantijenik rol oynadığı bilinen diğer proteinlerdir. Virüs proteinleri de, örneğin

**Tablo 1.** Süperantijenlerin rol oynadığı düşünülen deri hastalıkları

Toksik şok sendromu
Kawasaki hastalığı
Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu
Psöriazis
Atopik dermatit
Rekalsitran eritematöz deskuamasyon bozukluğu
Kutanöz T hücreli lenfoma
Palmoplantar püstülozis
Kronik kutanöz lupus eritematozus
Toksin aracılı rekürren perineal eritem
Nekrotizan fasiit

Rabies virüsün nükleokapsidi, süperantijen işlevi görebilir (2,7,9,10).

### Hastalık-Süperantijen İlişkisi

Süperantijenin dozu ve organizmaya giriş yolu klinik yanıtı etkiler. Lokal pH, glukoz ve oksijen düzeyi, antikorların bulunup bulunmaması ve yaş gibi konağa ait faktörler toksin aracılı hastalıkların seyrinde etkili olmaktadır (1).

Bir hastalığın etiolojisinde süperantijen varlığından söz edilebilmesi için o hastalığın T hücresi ve monosit/makrofaj aktivasyonu ile ilgili olduğunun gösterilmesi, alevlenmeler sırasında V $\beta$  spesifik T hücre aktivasyonunun gözlenmesi ve buna yol açan süperantijen üreten mikroorganizmanın izole edilmesi, deneysel hayvan ya da insan modellerinde süperantijene *in vivo* maruziyet ile hastalığın indüklenmesi ve suçlanan süperantijenin nötralizasyonu ya da uzaklaştırılması sonucu tedavide başarı sağlanması gereklidir (8,11). Süperantijenlerin rol oynadığı düşünülen deri hastalıklarının listesi Tablo 1'de verilmiştir.

### Toksik Şok Sendromu

Toksik şok sendromu (TSS) süperantijen aracılı hastalıkların prototipidir ve belirtilen kriterlerin tümünü taşır. TSS menstrual ve nonmenstruel formlarda ateş, döküntü ve multipl organ tutulumu ile seyredir (1). TSS'lu hastalardan TSST-1 üreten *S.aureus* izole edilmiştir. TSST-1 *in vitro* olarak THR V $\beta$ 2 zinciri taşıyan T hücrelerini aktive eder

bilir (6). SE-B'nin özellikle nonmenstruel TSS'nda önemli bir etken olabileceği ileri sürülmektedir (12). SE-A ve SE-C de TSS etkenleri arasında yer alır (13).

### Kawasaki Sendromu

Kawasaki sendromu daha çok küçük çocuklarda görülen, sebebi bilinmeyen bir vaskülitir. Bazı klinik özelliklerinin TSS'na benzerliği nedeniyle etiolojide süperantijenler araştırılmaktadır. Hastaların kanında THR V $\beta$ 2 ve V $\beta$ 8 zincir ekspresyonunun selektif olarak arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastaların büyük çoğunluğundan TSST-1 üreten *S.aureus* izole edilmiştir (6,11).

### Stafilokokkal Haşlanmış Deri Sendromu

Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu (SSSS), deride eritem, deskuamasyon ve pozitif Nikolsky belirtisi gösteren büller ile karakterize bir hastalıktır. Erişkinlerde çok nadir olarak görülmesine rağmen bir olguda TSST-1 üreten *S.aureus* izole edilmiştir. SSSS etiolojisinde farklı toksinlerin de araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (14).

### Psöriazis

Psöriazisin immunopatogenezinde özellikle T hücre aktivasyonu sorumlu olup keratinosit proliferasyonu ve vasküler endotelial aktivasyondan da söz edilmektedir (15,16). Erken deri lezyonlarından yapılan histolojik incelemelerde deride T hücresi ve makrofaj infiltrasyonunun, psöriazisin temeli olan epidermal proliferasyona yol açtığı görülmektedir (11,17,18). Psöriatik plaklardan elde edilen T hücre klonları, keratinositleri stimüle eden büyüme faktörü salgılar (11).

Psöriazis ile T hücre aktivasyonu arasındaki bağlantı klinik deneyimlerle de açıklanabilir. T hücre aktivasyonunu ve sitokin salınımını selektif inhibe eden immünespresif ilaçlar psöriazis tedavisinde etkili olmaktadır (11,18-21).

### Guttat Tip Psöriazis

Guttat psöriazis lezyonları streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben serumda antistreptokokkal antikor titresi artışı ile birlikte gelişebilir (11,20,22,23). Streptokokkal perianal enfeksiyonlar da çocuklarda guttat tip psöriazis

gelişmesine yol açar (24,25). Tedavide antistrep-tokokkal antibiyotiklerin kullanılması ile klinik iyileşme gözlenir (11,18,26). Streptokokların psöri-atik T hücreleri tarafından tanınan antijenik yapılar taşıdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (17,24). Leung ve arkadaşları guttat psöriazisli hastaların perilezyonel ve lezyonlu derilerinde  $V\beta 2^+$  T hücrelerinin biriktiğini göstermiştir. Bazı perilezyonel biyopsi örneklerinde T hücre infiltrasyonunun %50'sinin  $V\beta 2^+$  T hücrelerince oluşturulduğu saptanırken atopik dermatitli (AD) hastaların perilezyonel ve lezyonlu derilerinde bu durum izlenmemiştir.  $V\beta 2^+$  T hücrelerindeki bu artışın guttat psöriazis için spesifik bir yanıt olduğu görülmektedir. Aynı araştırmacılar guttat psöri-aziste saptanan  $V\beta 2^+$  T hücre artışının süperantijen aktivasyonu sonucu oluştuğunu kanıtlamış ve bütün streptokokların SPE-C salgıladığını göstermişlerdir. Bu bulgular streptokokkal enfeksiyonu takiben süperantijenler ile T hücrelerinin uyarılması sonucu psöriazis için karakteristik inflamasyonu oluşturan  $V\beta 2^+$  T hücre infiltrasyonunun geliştiğini desteklemektedir (11,14,15,22,27,28). Ayrıca psöriazisli hastaların sağlam derilerine streptokokkal ekstrale enjekte edildiğinde histolojik olarak psöriazisle uyumlu lezyonların oluştuğu da bildirilmiştir (29).

#### *Plak Tip Psöriazis*

Çalışmalar psöriatik deri lezyonlarının devamında  $CD8^+$  epidermal lenfositlerinin rol oynadığını göstermektedir. Bu durumun epidermal bir proteinin enfeksiyöz ajan ile çapraz reaksiyonu sonucu oluştuğu ve derinin kendi antijenlerine karşı otonom bir yanıt gösterdiği düşünülmektedir (9,11,15,19-22,29). Psöriazis kronik bir hastalık olduğu için başlangıçta yüksek bulunan T hücre yanıtı daha sonra anerjik olabilmektedir (17).

Plak tip psöriaziste lokal alevlenme sıklıkla lokal plak gelişmesini tetikleyecek bakteri ya da mantarların bulunduğu intergluteal, inframammaryal, kasık ve saçlı deri bölgelerinde izlenir. Psöriazisli hastaların %50'sinde deride S.aureus kolonizasyonu tespit edilirken çok az oranda süperantijen ürettikleri saptanmıştır (30). Oklüzyon tedavisi uygulanan lezyonlarda S.aureus kolonizasyonunun yoğun olduğu bulunarak %0.5 neomisin

krem uygulanmış ve lezyonların steroide daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (31).

Plak tip psöriazisin alevlendiği dönemlerde, guttat tip psöriaziste ve konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan durumlarda streptokokkal ve stafilokokkal enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır. Streptokokkal enfeksiyonlarda oral penisilin ve eritromisin etkili olup kronik taşıyıcılık ya da reenfeksiyon durumlarında yetersiz kalabileceklerinden tedaviye rifampin eklenebilir (21,32,33).

#### **Atopik Dermatit**

AD lokal T hücre infiltrasyonu ile karakterize, kronik, pruritik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. AD'li hastaların %80'inde hastalığın aktivitesiyle ilişkili olarak serum IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kortikosteroidlere ek olarak antibiyotik tedavisi alan hastaların daha belirgin iyileşme gösterdikleri belirtilmektedir (34-36). AD'de %69.7-93 oranında S.aureus izole edildiği ve bu oranın şiddetli olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (36-39). S.aureus suşlarının %60'ının SE-A, SE-B ve TSST-1 salgıladığı görülmüştür (11,40). TSST-1'in yüksek konsantrasyonda kandaki mononükleer hücrelerde IgE sentezini inhibe ederken, düşük konsantrasyonda stimüle ettiği ve AD'de IgE sentezindeki artışın bu mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmektedir (40). Strange ve arkadaşları AD'li hastaların normal görünümlü derilerinde SE-B uygulamasını takiben belirgin eritem ve indurasyon izlendiğini bildirmişlerdir (35). SE-A'nın deride yerleşik T hücrelerinin yanıtını azalttığı ve S.aureus'un başlattığı uyarının anerji ile sonuçlandığı da bildirilmiştir. Bu bulgular ile AD'de görülen inflamasyonun, süperantijenler ile alevlenebileceği ve sürekliliğini devam ettirebileceği düşünülmektedir (35,41).

Süperantijenlerin derinin bariyer fonksiyonunun kaybolduğu AD lezyonları aracılığı ile deriye penetre olabilecekleri görüşü önem kazanmıştır (42). AD'li hastaların sadece bir kısmında  $V\beta$  ekspresyonu gösterilebilmiş, akut ve kronik olgularda farklı  $V\beta$  ekspresyonu saptanmıştır (43). Bu bulgular AD'in farklı patojenik mekanizmaların rol aldığı heterojen bir hastalık olduğunu göstermektedir (42).

*Süperantijenlerin rol oynadığı düşünülen diğer deri hastalıkları;*

Endojen süperantijenler ile oluşan T hücre değişiklikleri, HIV enfeksiyonunda görülen CD4<sup>+</sup> T hücre sayısının azalmasından kısmen süperantijenlerin de sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Bazı invitro çalışmalarda selektif V $\beta$  zinciri eksprese eden T hücrelerinde HIV replikasyon düzeyinin çok yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular viral replikasyon için spesifik V $\beta$ 'ların varlığını ortaya koymaktadır (2). AIDS'li kişilerde uzamış eritem, yaygın deskuamasyon, hipotansiyon, taşikardi ve multipl organ tutulumu ile seyreden rekalsitran eritematöz deskuamasyon bozukluğunun stafilokokkal TSS'nun bir varyantı olabileceği bildirilmiştir (1,13).

S.aureus kolonizasyonunun kutanöz T hücreli lenfoma'da hastalığın aktivasyonuna neden olduğu ve antibakteriyel tedavi ile Sezary sendromu eritodermisinin hafifletilebildiği belirtilmektedir (44,45). Sezary hücrelerinin bakteriyel süperantijen varlığında V $\beta$  aracılı proliferatif yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. Bu durum patogeneizde toksinlerin potansiyel rol oynadığını düşündürmektedir (44,46).

Palmoplantar püstülozis (PPP) etiyojisinde tonsillit, diş çürükleri, periodontal apseler ve apandisit suçlanmaktadır. Bu fokal enfeksiyonların tedavisi ile PPP kliniğinde iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca V $\beta$ 6<sup>+</sup> ve V $\beta$ 12<sup>+</sup> THR varlığının PPP ile birlikte görülen tonsillit oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (4).

Kronik kutanöz lupus eritematozus lezyonlarında V $\beta$ 8<sup>+</sup> ve V $\beta$ 13<sup>+</sup> THR varlığı gösterilmiş ve süperantijenlerin etiyojide ele alınması gerektiği vurgulanmıştır (47).

Toksin aracılı rekürren perineal eritem, Kawasaki sendromu ve perineal streptokokkal selülit benzer kliniğe sahip bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. TSST-1 üreten S.aureus yanında SPE-A ve SPE-B üreten S.pyogenes'in izole edildiği olgular bildirilmiştir (48).

Nekrotizan fasiit (NF), sistemik toksisite ve yüksek mortalite taşıyan, hızlı seyir gösteren bir yumuşak doku enfeksiyonudur. Streptokokkal gangren tipi NF'de tek başına veya S.aureus ile birlikte

A grubu streptokok izole edilir. Dokuya tutunmayı ve invazyonu sağlayan yüzeyel M proteinine ek olarak SPE'ler de NF'de rol oynar (1).

Süperantijenler ile ilgili planlanan ve yürütülen pek çok araştırma vardır. Yakın gelecekte süperantijenlerin rol oynadığı deri hastalıklarının sayısında artış olması beklenmektedir. Bununla birlikte bazı deri hastalıklarının etiyojisinden birincil derece sorumlu olmadıkları, ancak hastalık sürecini etkileyen faktörler arasında yer alabilecekleri unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 383-98.
2. Skov L, Baadsgaard O. Superantigens: Do they have a role in skin diseases? Arch Dermatol 1995; 131: 829-32.
3. Bour H, Thivolet J. Superantigens: biology and potential role in skin diseases. Eur J Dermatol 1993; 3: 694-5.
4. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Restricted usage of the T-cell receptor V $\beta$  repertoire in tonsillitis in association with palmoplantar pustulosis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1998; 78: 161-3.
5. Arda M. Monositler ve makrofajlar. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS, eds. İmmunoloji'de. Ankara: Medisan Yayınevi, 1994: 151-64.
6. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. J Infect Dis 1993; 167: 997-1002.
7. Arda M. Temel mikrobiyoloji. Ankara: Medisan Yayınevi, 1997: 249.
8. Hauser C, Orbea HA. Superantigens and their role in immune-mediated disease. J Invest Dermatol 1993; 101(4): 503-5.
9. Buslau M, Kappus R, Gerlach D, Köhler W, Diehl S, Holzmann H. Streptococcal and staphylococcal superantigens (ETA,SEB): presentation by human epidermal cells and induction of autologous T cell proliferation in vitro. Acta Derm Venereol (Stockh) 1993; 73: 94-6.
10. Kocaayan N, Gürbüz O. Süperantijenler. TÜRKDERM 1997; 31: 155-8.
11. Leung DYM, Hauk P, Strickland I, Travers JB. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. Br J Dermatol 1998; 139: 17-29.
12. Lee VTP, Chang AH, Chow AW. Detection of staphylococcal enterotoxin B among toxic shock syndrome (TSS)-and non-TSS-associated Staphylococcus aureus isolates. J Infect Dis 1992; 166: 911-5.

- 13.Cone LA, Woodard DR, Byrd RG, Schulz K, Koop SM, Schlievert PM. A recalcitrant, erythematous, desquamating disorder associated with toxin-producing staphylococci in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1992; 165: 638-43.
- 14.Acland KM, Darvay A, Griffin C, Aali SA, Russel-Jones R. Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br J Dermatol* 1999; 140: 518-20.
- 15.Prinz JC. Psoriasis vulgaris, Streptococci and the immune system: a riddle to be solved soon? *Scand J Immunol* 1997; 45: 583-6.
- 16.Guzzo C. Recent advances in the treatment of psoriasis. *Dermatologic Clinics* 1997; 15(1): 59-67.
- 17.Horiuchi N, Aiba S, Ozawa H, Sugawara S, Rikiishi H, Kumagai K, Tagami H. Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hyporesponsive to b-streptococcal superantigens. *Br J Dermatol* 1998; 138: 229-35.
- 18.Leung DYM, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 225-8.
- 19.Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995; 16 (3): 145-9.
- 20.Perez-Lorenzo R, Zambrano-Zaragoza JF, Saul A, Jimenez-Zamudio L, Reyes-Maldonado E, Garcia-Latorre E. Autoantibodies to autologous skin in guttate and plaque forms of psoriasis and cross-reaction of skin antigens with streptococcal antigens. *Int J Dermatol* 1998; 37: 524-31.
- 21.Baker BS, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 126:1-9.
- 22.Lewis HM, Baker BS, Bokth S, Powles AV, Garioch, Valdimarsson H, Fry L. Restricted T-cell receptor Vb gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 514-20.
- 23.Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 39-42.
- 24.Veien NK. The clinician's choice of antibiotics in the treatment of bacterial skin infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 30-6.
- 25.Honig PJ. Guttate psoriasis associated with perianal streptococcal disease. *J Pediatrics* 1988; 113 (6): 1037-39.
- 26.Henderson CA, Hight AS. Acute psoriasis associated with Lancefield group C and group G cutaneous streptococcal infections. *Br J Dermatol* 1988; 118: 559-62.
- 27.Leung DYM, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion C et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2106-12.
- 28.Baker BS, Bokth S, Powles A, Garioch JJ, Lewis H, Valdimarsson H et al. Group A streptococcal antigen-specific T lymphocytes in guttate psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1993; 128: 493-9.
- 29.Rosenberg E, Noah PW. The koebner phenomenon and the microbial basis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 151-8.
- 30.Sayama K, Midorikawa K, Hanakawa Y, Sugai M, Hashimoto K. Superantigen production by *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Dermatology* 1998; 196: 194-8.
- 31.Marples RR, Heaton CL, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Arch Dermatol* 1973; 107: 568-70.
- 32.Vincent F, Ross JB, Dalton M, Worth AJ. A therapeutic trial of the use of penicillin V or erythromycin with or without rifampin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 458-61.
- 33.Baughman RD. Search for streptococcus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 103.
- 34.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: 189-98.
- 35.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.
- 36.Goh CL, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the National Skin Centre, Singapore. *Int J Dermatol* 1997; 36: 653-7.
- 37.Leyden JE, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-30.
- 38.Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13-6.
- 39.Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A, Fournier JM. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992; 165: 1064-68.
- 40.Holden CA, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of dermatology*, 6th ED. Oxford: Blackwell Science Publ, 1998: 681-708.
- 41.Trestrup-Pedersen K. Bacteria and the skin: clinical practice and therapy update. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1-3.
- 42.Ha SJ, Lee HJ, Byun DG, Kim JW. Expression of T cell receptor Vb chain in lesional skin of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78: 424-7.
- 43.Hauser C, Wulthrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W, Schopfer K. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1985; 170: 35-9.

- 44.Tokura Y, Yagi H, Ohshima A, Kurokawa S, Wakita H, Yokote R et al. Cutaneous colonization with staphylococci influences the disease activity of Sézary syndrome: a potential role for bacterial superantigens. *Br J Dermatol* 1995; 133: 6-12.
- 45.Gülekon A. Kutanöz T hücreli lenfomada etyopatogenez. *T Klin J Dermatol* 1999; 9(1): Ek 3-7.
- 46.Jackow CM, Cather JC, Hearne V, Asano AT, Musser JM, Duvic M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor Vb gene expansion. *Blood* 1997; 89: 32-40.
- 47.Furukawa F, Tokura Y, Matsushita K, Iwasaki-Inuzuka K, Onagi-Suzuki K, Yagi H et al. Selective expansions of T cells expressing V beta 8 and V beta 13 in skin lesions of patients with chronic cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol* 1996; 23 (10): 670-6.
- 48.Manders SM, Heymann WR, Atillasoy E. Recurrent toxin-mediated perineal erythema. *Arch Dermatol* 1996; 132: 57-60.