

BİR GRUP BÜLLÖZ DERİ HASTALIĞINDA SİTOKİNLER

CYTOKINES IN A GROUP OF BULLOUS SKIN DISORDERS

Güliz KARAKAYALI*, Nuran ALLI**, Nurdan LENK*

* Dr., Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği.

** Doç.Dr., Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Sitokinler, farklı hücre tiplerinde üretilen hormon benzeri polipeptidlerdir. Sitokinlerin regülasyon bozukluğunun, bazı hastalıkların patogenezinde etkili oldukları gözlenmektedir. Burada, bir grup büllöz deri hastalığında sitokinlerin olası patogeneetik rolü tartışılmış ve literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sitokin, Büllü hastalıklar

T Klin Dermatoloji 1998, 8:56-60

Sitokinler, birçok hücre tipinde üretilen hormon benzeri polipeptidlerdir. Biyolojik aktivitele-rtne göre interlökinler (IL), hematopoietik koloni stimüle edici faktörler, interferonlar (İFN), büyüme faktörleri ve inhibitor faktörler olmak üzere alt gruplara ayrılırlar

Doğal ve spesifik immünitenin efektör fazında regülatör etkili sitokinler, otokrin, parakrin ve endokrin etkilerini, diğer polipeptid hormonlar gibi hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler.

En büyük grubu oluşturan interlökinler primer olarak lökositlerden, bunun yamsıra diğer bazı hücrelerden de sentezlenen sitokinlerdir. Günümüze kadar 16 interlökin tanımlanmıştır.

IL-1, mononükleer fagositlerden, epitel ve endotel hücrelerinden salınan, T hücre aktivitesi ko-stimülasyonu yapan ve konağın inflamatuvar yanıtında etkili bir sitokindir. Birçok hücre tipinde,

Geliş Tarihi: 28.02.1997

Yazışma Adresi: Dr.Güliz KARAKAYALI
Ankara Numune Hastanesi
Dermatoloji Kliniği,
ANKARA

Summary

Cytokines are liormon like polypeptides produced in various cell types. Disregulation of cytokines is effective in the pathogenesis of some disorders. Here, the possible role of cytokines in the pathogenesis of a group of bullous skin disorders is discussed and the literature is reviewed.

Key Words: Cytokines, Bullous disorders

T Klin J Dermatol 1998, 8:56-60

prostoglandin yapımındaki enzimlerin sentezini artırır. IL-1, IL-6 sentezini artırır, mononükleer fagositler ve endotel hücrelerinden, lökositleri aktive eden IL-8 ailesinden inflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar.

IL-2, aktive T hücrelerinden, özellikle de CD4+ alt grubundan üretilir, otokrin ve parakrin T hücre büyüme faktörü olarak etkilidir. Gama İFN sahnımını artırır, B hücrelerinden antikor sentezini stimüle eder.

IL-3, CD4+ T hücrelerinde yapılıp, tüm kemik iliği hücrelerinde çoğalmaya neden olur.

IL-4, CD4+ T hücresi kökenli bir sitokin olup, B lenfositlerde büyüme ve farklılaşmaya neden olur. Bir grup CD4+ T hücresi için otokrin büyüme faktörü, mast hücreleri için büyüme faktörü, makrofaj aktivatörü olarak hareket eder. İnsanlarda B hücrelerinin IgE yapımı için izotip dönüşümünde etkili olup atopik dermatitte IL-4 üreten CD4+ T hücre sayısında artış vardır.

IL-5, aktive CD4+ T hücreleri ve aktive mast hücrelerinde üretilir, B hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır, IgA başta olmak üzere Ig sentezini artırır, eozinofilleri aktive ederek bu hücrelerin helmintleri öldürmelerini sağlar.

IL-6, mononükleer fagositler, vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi birçok farklı hücreden salınır, B hücre farklılaşmasının geç safhalarında aktive B hücreleri için ana büyüme faktörüdür, ayrıca akut faz yanıtında rol alan fibrinojen gibi bazı plazma proteinlerinin hepatositlerden sentezine yol açar.

IL-7, kemik iliği stromal hücrelerinde üretilir, T hücre çoğalması, lenfokinle aktiive killer (LAK) hücre çoğalma ve aktivasyonunda etkilidir.

IL-H, aktive T hücreleri, mononükleer fagositler, endotel hücreleri, fibroblast, epitel hücresi ve trombositlerde üretilir, nötrofil kemotaksisi, lökosit adhezyonu, nötrofillerden lökotrien B4 (LTB4), 5-hidroksitetraenoik asit (5-HETE), 15-hidroksitetraenoik asit (15-HETE) salımını artırır, bazofil kemotaksisi ve histamin salımında artma, keratinositlerde proliferasyonu artırma, vasküler permeabilitede artma, T lenfosit kemotaksisini artırma gibi etkileri vardır.

IL-9, aktive T hücrelerinden salınır, kemik iliğinde critropoietik serinin gelişmesini destekler, CD4+ T hücreleri için büyüme faktörü olarak etkilidir, mast hücre aktivitesini artırır, IL-4 ile sinerjistik olarak B hücrelerinde IgE yapımını artırır.

IL-10, T hücreleri, makrofajlar, B hücresi ve keratinositlerden salınır, sitokim sentez inhibitörüdür. Makrofaj aktivasyonunu inhibe eder, B hücresi, mast hücre ve timosit çoğalma ve farklılaşmasına katkıda bulunur.

IL-11, stromal fibroblast ve trofoblastlardan salınır, pluripotent hematopoietik öncülerin, megakaryositlerin, myeloid-eritroid öncülerin çoğalmasını sağlar, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini uyarır, T hücresine bağımlı Ig salgılayan B hücrelerinin maturasyonunu sağlar.

IL-12, B lenfosit ve mononükleer fagositlerden salınır, T hücreleri, natura! killer hücre (NK), LAK, makrofaj aktivasyonunda etkilidir, IgE salımını inhibe eder.

IL-13, aktive T hücrelerinden salınır, yapısı IL-4 ile çok benzer, biyolojik aktivitesi de hemen hemen aynıdır. IgG4 ve IgE sentezini indükler, in-sanda IgE izotip dönüşümünü sağlar, antiinflamatuar etkilidir.

IL-14, T hücrelerinden salınıp, aktive B hücrelerinin ve B hücre serilerinin çoğalmasını sağlar.

IL-15, monosit-makrofaj kökenlidir, T hücre kemoatraktanıdır, NK sitotoksitesini artırır (1).

IL-16, önceden lenfosit kemoatraktan faktörü olarak adlandırılan, serotonin ile uyarılan (I)s • T hücrelerden salgılanan, CD4+ T hücreleri için spesifik kemoatraktan etkili bir sitokindir (2).

Tümör nekroz edici faktör (TNF), lipopolisakaritlerle aktive mononükleer fagositlerden, stimüle T hücreleri, aktive NK ve mast hücrelerinden salınır. Sentezi, gama IFN ile artar. TNF hem doğal, hem de edinsel immünitinin mediatörü olup, spesifik immün yanıtlar ve akut inflamasyon arasında önemli bir bağıdır. Düşük konsantrasyonda nötrofillerin endotele yapışmasını artırır, nötrofil, cozinofil ve mononükleer fagositleri aktive eder. Ayrıca IL-1, IL-6, IL-8 salımını ve B hücrelerinden antikor üretimini artırır. Yüksek konsantrasyonda endojen bir pirojen olarak davranıp ateşi yükseltir. Akut faz yanıtında etkili belli bazı serum proteinlerinin sentezini artırır ve koagülasyon sistemini aktive eder. Uzun süreli sistemik uygulama ile kaşeksiye neden olur.

Sitokinlerin ikinci önemli grubu, interferonlardır. Alfa IFN lökositlerde, beta IFN fibroblastlarda, gama IFN ise T lenfositlerde üretilir. IFN' lar hücre proliferasyonunu G1 fazında inhibe ederler, tümör büyümesini inhibe ederler, viral replikasyonu önlerler. İmmün IFN olarak adlandırılan gama IFN, makrofaj aktivasyonu, TL-1 üretimi ve NK lenfositotoksik aktivitesinde artışa neden olur.

Ayrıca granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit-makrofaj CSF, graniilosit CSF gibi koloni stimüle edici faktörler, immün yanıtların sonlandırılmasında önemli olan, lenfositlerin birçok cevabını antagonize eden transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-B), reseptörü ve biyolojik etkileri TNF ile aynı olan, ancak T hücrelerinden salınan lenfotoksin (ET), in vitro olarak makrofaj motilitesini inhibe eden migrasyon inhibe edici faktör (MIF) de tanımlanan sitokinlerdendir (1).

Sitokinler, normal vücut hemostazında önemli bir rol oynarlar. Bu mediatörlerin bir veya birkaçının regülasyon bozukluğunun, özellikle kronik inflamasyonla karakterize hastalıkların gelişim ve sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (3).

inflamatuar deri hastalıklarının bir kısmında epidermiste bazı sitokinlerin artmış konsantrasyonunda bulunması üzerine, dermatolojik hastalıklarda sitokinlerin deriden ekspresyon ve salınımı üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ancak bu sitokinlerin epidermis tarafından mı sentez edildiği, yoksa alttaki dokulardan mı geldiği tam olarak bilinmemektedir. Bunu belirlemek amacı ile yapılan epidemial RNA analizleri sonucu, birçok çalışmada sitokinler için mRNA tespit edilememiştir. Ancak sitokinler çok düşük konsantrasyonlarda bile biyolojik aktivite gösterdiklerinden, bu çalışmalarda saptanamayan düşüklükteki düzeyler söz konusu inflamatuar deri reaksiyonlarına neden olmuş olabilir (4).

Bu yazıda, bazı büllöz deri hastalıklarının patogeneğinde sitokinlerin olası rolü üzerinde durulacaktır.

Toksik Epidemial Nekrolizis (TEN): TEN, patomekanizmasının büyük kısmı bilinmeyen, genel olarak ilaçlara bağlı ortaya çıkan immün bir reaksiyondur. Kutanoz lezyonlar, hızla geniş alanları kaplayan ağrılı büllöz veya eroziv bir krupsiyon halinde başlar. TEN'li hastalardan alınan biyopsilerde epidermiste büyük miktarda TNF saptanmıştır. Bu hastalarda yapılan immünohistolojik çalışmalarda, dermal infiltratta CD4+, epidemial infiltratta ise CD8+ lenfosit predominansı saptanmış, TEN patogeneğinde monosit-makrofajların majör bir rol oynadıkları sonucuna varılmıştır. TEN'li deride faktör XIIIa(+) dendritik hücreler de saptanmıştır ve bu hücrelerin, inflamatuar hücreleri çeken sitokinleri salgıladıkları düşünülmektedir. TEN'de keratinositlerin ilaç ürünleri ile stimüle edilmeleri ve aşırı TNF sentez ve salınımı olduğu sanılmaktadır. TNF etkisi ile IL-8, gama IFN ve CSF gibi sitokinlerin de üretimi artar (5).

GıVI-CSF, kemoterapiyi takiben görülen nötropenik fazın tedavisinde kullanılmaktadır. GM-CSF tedavisi sırasında eriteni polimorf gelişimi bildirilen bazı olgu sunulan vardır. Tedavi sırasında akkiz epidermolizis büllöza da gelişebilmektedir. GM-CSF etkisi ile Langerhans hücrelerinin aktive olmaları ve aktivasyon sonucu artan sitokin salınımının patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir (6,7).

Dermatitis Herpetiformis (DFI): DH, kaşıntılı, papiloveziküler döküntü ile karakterize, tipik

olarak diz ve dirseklerin ekstensör bölgelerini ve kalçaları tutan bir hastalıktır.

Yapılan bir çalışmada, 6 DH lezyonlu biyopsinin 5 tanesinde bazal epidermal hücrelerde güçlü bir IL-8 antikor boyanması saptanmıştır. Tutulum olmayan deride ve kontrol biyopsilerinde bu tarz bir boyanma gözlenmemiştir.

Ayrıca bu biyopsilerde dermoepidermal bileşkedeki dendritik hücrelerden artmış miktarda GM-CSF ekspresyonu saptanmıştır. GM-CSF etkisi ile DH'li deride dermal papillalardaki IgA depozitlerinin polimorf nükleer lökositlere (PMNL) yapışması uyarılmaktadır. GM-CSF ile PMNL'lerde IgA Fc reseptör ekspresyonu uyarılmakta, PMNL'ler IgA depozitlerine tutunmakta, PMNL'ler aktive olmakta ve salınan enzimlerin etkisi ile DH için spesifik olan vezikül oluşumu ortaya çıkmaktadır (8).

IL-8, nötrofiller için oldukça güçlü bir kemotaktik ajandır. IL-8'in hastalıklarla ilgisi, psoriatik hastaların deri lezyonlarında saptanması ile dikkati çekmiştir. Daha sonra, kontakt dermatit ve atopik dermatit lezyonlarında da IL-8 artmış miktarlarda bulunmuştur (9-11).

IL-8'in DH'de artışının nedeni tam olarak bilinmemektedir. IL-1, IL-6 ve TNF, IL-8 salınımını arttıran sitokinlerdir. Ancak bu sitokinler, DFI'de normal miktarda bulunmuşlardır. Epidermis, büyük bir IL-1 rezervuarıdır. Travma, immün yanıt mediatörleri gibi bazı uyarıcılarla epidermal hücrelerden IL-1 salınır. DFI lezyonları sıkı giysiler altında ve basınç bölgelerinde sıklıkla görülür; basıncın epidermal hücrelerden IL-1 salınımına yol açarak etkili olması olasıdır. Çok potent bir sitokin olan IL-1, çok az miktarlarda bile DFI'de görülen IL-8 ve GM-CSF artışına neden olabilir (8,12).

Büllöz Pemfigoid (BP): BP, deri ve mukoz membranlarda subepidermal vezikülobüllöz lezyonları karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bazal membrana karşı gelişen IgG tipi otoantikorlar saptanır. BP'de bazofil ve mast hücresi toplulukları, bazal membran zonunda IgE depozitleri, vezikül sıvısı ve serumda artmış IgE düzeyleri saptanabilir (13).

BP'li hastaların vezikül sıvıları incelenerek yapılan bir çalışmada, vezikül sıvısında artmış IL-2 benzeri aktivite saptanmıştır. BP lezyonlarında dermal infiltratta makrofajların sayıca artmış olduğu saptanmış ve başlıca aktive makrofajlardan salınan

bir sitokin olan TNF' ün de vezikül sıvısında arttığı gözlenmiştir. TNF' ün bölgede bulunan mononükleer hücrelerden veya aktive veya hasara uğrayan keratinositlerden salılabileceği düşünülmektedir (13,14).

IgG alt grubundan anti bazal membran zonu antikorlarının hastalık aktivitesi ile bir ilişkisinin olmadığı tespit edilmesi, BP patogenezinde başka bazı antikorların rol alabileceğini akla getirmektedir. Nitekim, son yıllarda yapılan araştırmalarda, IgE sınıfından anti bazal membran antikorları bazı BP hastalarının serumlarında tespit edilmiştir. IgE, BP hastalarının serumlarında da yüksek düzeyde bulunur. IgE' nin düşük afiniteli reseptörü olan Fc RII ekspresyonu ve IgE yapımı, IL-4 tarafından regüle edilmektedir. IgG sınıfı BP antikorları arasında en belirgin olan, IgG4 tipidir. Hem IgG4, hem de IgE' nin B hücrelerinden sentezlenmesinde IL-4 anahtar rol oynar. Bu bulgular, artmış IL-4 aktivitesinin BP patogenezinde etkili olduğunu düşündürmektedir (15, 16).

Yapılan başka bir çalışmada, BP'li hastaların serum ve vezikül sıvılarında IL-6 miktarında, vezikül sıvısında TNF miktarında artma saptanmış ve bu iki sitokinin, aktive ve dejenere keratinositlerden salındıkları sonucuna varılmıştır (17).

Pemfigus Vulgaris (PV): PV, intersellüler ara maddeye karşı oluşan IgG tipi otoantikorların etkisiyle intracutaneal bül oluşumu ile karakterize, deri ve mukozaları tutan otoimmün bir hastalıktır. Yardımcı T hücre (Th) sayısında artma, baskılayıcı T hücrelerinin (Ts) yeterli fonksiyon görememesi sonucu ile sınırsız bir antikor üretimi söz konusudur (13,18).

PV'li hastaların bül sıvısı ile yapılan bir çalışmada, BP'den farklı olarak artmış IL-1 benzeri aktivite saptanmıştır; IL-2 benzeri aktivite, BP'c göre daha azdır. PV deki artmış IL-1 benzeri aktivite, keratinositlerin de aralarında bulunduğu antijen sunucu hücrelerin aktivitesi ile ilgili olabilir. Ia+ hücreler, hastaların lezyonlu dokularında tespit edilebilir. IL-1 ve IL-1 benzeri aktivite gösteren diğer sitokinler, alfa 2 makroglobulin, alfa 1 antitripsin ve diğer akut faz proteinlerinin yapım ve salınımını stimüle ederler. Araşidonik asit metabolitlerinin salınımı da direkt olarak IL-1 düzeyine bağlıdır. Tromboksan B2 (TB2) ve lökotrien B4 (LTB4) de PV vezikül sıvısında artmış olarak bulunurlar (13).

Bunun dışında, IL-2 tedavisi sırasında tekrarlayan veya de novo ortaya çıkan PV olguları bildirilmiştir. Fare deneylerinde IL-2'nin Th hücrelerini etkileyerek otoantikor yapımını kamçıladığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-2'nin direkt olarak B hücreleri üzerinde de etkisi vardır. In vitro B hücrelerinin proliferasyonunu antikor salgılayan hücrelere farklılaşmasını IL-2 stimüle eder. Yani IL-2, hem B, hem de T lenfositleri etkileyerek otoantikor yapımını artırır. PV tedavisinde başarıyla kullanılan siklosporin de muhtemelen IL-2'yi baskılamak yolu ile etkili olmaktadır (19,20,21).

Alfa ve beta IFN'larda da PV patogenezinde etkili olduklarını gösteren bazı olgu sunulan vardır. IFN' ların bazı olgularda altta yatan otoimmün hastalıkta alevlenmeye neden oldukları bilinmektedir. Beta IFN, alfa IFN' a göre daha az kullanılmaktadır ve hayvan deneylerinde direkt dermal toksisitesi yoktur. Ancak Ramsey ve arkadaşları, IL-2 ve beta IFN tedavisi alırken klinik ve histopatolojik bulguları PV ile uyumlu, dolaşımda intersellüler epidemial antijene karşı oluşmuş antikor saptanan bir olgu bildirmişlerdir (20,22).

Alfa IFN daha yaygın kullanılmakta olup, immün trombositopenik purpura, otoimmün tiroit hastalığı, immün hemolitik anemi gibi bazı otoimmün hastalıklarla ilişki gösterilmiştir. Düşük doz alfa IFN tedavisi alan Kaposi sarkomu hastalarında, intersellüler epidemial antijenlere yönelik IgG tipi dolaşan antikor yapımı gözlenmiştir (23).

Geçtiğimiz son on yıl içinde keratinositlerin immün yanıtlarda aktif rol aldıkları ortaya çıkmıştır. Keratinositler, antijenden bağımsız kutanöz inflamasyonun başlamasında eksojen uyarıların altında otokrin ve parakrin etkisi olan sitokinler, adhezyon molekülleri ve kemotaktik faktörlerin yapımında görevli hücreler olarak rol oynarlar. Bu hücreler ayrıca ya proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak, ya da intersellüler adhezyon reaksiyonları ile infiltrasyondaki mononükleer hücrelerle etkileşirler.

Inflamasyonun başlamasını tetiklemenin dışında keratinosit kökenli sitokinler, kutanöz inflamasyonun patofizyolojisinde diğer önemli görevler de alırlar. Örneğin, inflamasyonun sık görülen bir şekeli, epidemial hiperproliferasyondur Transfome edici büyüme faktörü alfa, gama IFN ve TNF

ile indüklenen potent bir otokrin keratinosit büyüme (aktörüdür. IL-6 ve IL-8 de keratinositler için büyüme faktörü gibi etki ederler. Yani keratinositlerin anormal proliferasyonu, direkt olarak inflamme epidermisten salınan sitokinlerle ilişkili olabilir. IL-6, IL-8, TNF ün psoriatik lezyonlarda artmış miktarlarda bulunmaları, bu görüşü desteklemektedir (12,24-26).

Bunun dışında, glukokortikosteroidler ve siklosporin, etyolojileri farklı pek çok inflammatuar dermatozun tedavisinde oldukça etkili ajanlardır ve etkilerini muhtemelen proinflammatuar sitokinlerin, adhezyon molekülleri ve kemotaksinlerin keratinosit ve immünositlerden salınımını engellemek yolu ile göstermektedirler (12).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, keratinositlerden salgılanan sitokinlerin psoriaze ek olarak bazı büllöz deri hastalıklarında da olası etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalar, etyopatogenezi halen tam açıklık kazanmamış olan bu hastalıkların patogenezine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman A II, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, 1. baskı. Philadelphia: WB Saunders Co. 1991: 225-43.
2. Laberge S, Cruikshank WW, Beer DJ, Center DM. Secretion of IL-16 (Lymphocyte Chemoattractant Factor) from serotonin-stimulated CD4+ T cells in vitro. J Immunol 1996; 156: 310-5.
3. Deleuran MS. Chemotactic cytokines and inflammation. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 74 (Suppl 189): 1- 34.
4. Knstensen M, Larsen CC, Jorgensen P, Paludan K. RNA purification from epidermal suction blisters. Acta Derm Venereol (Stockh) 1991; 71: 423-57.
5. Paquet P, Nikkels A, Arrose JE, Vanderkelen A, Picard GE. Macrophages and Tumor Necrosis Factor-alpha in toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1994; 130: 605- 8.
6. Stasi R, Gatti S, Perrott A, Orlandi A, Spagnoli LG, Papa G. Erythema multiforme during GM-CSF therapy. Acta Derm Venereol (Stockh) 1994; 74: 132-4.
7. Schiro JA, Kupper TS. Cutaneous eruptions during GM-CSF infusion. Arch Dermatol 1991; 127: 110- 1.
8. Graeber M, Baker BS, Garioch JJ, Valdimarsson II, Leonard JN, Fry L. The role of cytokines in the generation of skin lesions in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1993; 129: 530- 2.
9. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/ Interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest 1989; 84: 1045-9.
10. Nickoloff B.I, Karabin GD, Barker JNWN. Griffiths CEM, Sarma V. et al. Cellular localization of Interleukin-8 and its inducer, Tumor Necrosis Factor-alpha in psoriasis. Am J Pathol 1991; 138: 129-40.
11. Sticherling M, Bornscheuer E, Schroder JM, Christophers E. Immunohistochemical studies on NAP-1 'IL-8 in contact eczema and atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 1992; 284: 82- 85.
12. Barker JNWN. Mitra RS, Griffiths CEM. Dixit VM. Nickoloff B.I. Keratinocytes as initiators of inflammation. Lancet 1991; 337: 211-4.
13. Orlando SA. Glukhenky BT, Drannik ON. Ephstein EY, Kostromin AP. et al. Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1989; 125: 925- 30.
14. Zentner A, Rendl J, Grelle I, Dummer R, Brocket Eli et al. Elevated levels of soluble tumour necrosis factor receptor I in blister fluids of bullous pemphigoid and suction blisters. Arch Dermatol Res 1994; 286: 355-7.
15. Soli H, Flosokawa H, Asada Y. IgE and its related phenomena in bullous pemphigoid. Br J Dermatol 1993; 128: 371- 7.
16. Lundgren M, Persson U, Larsson P, Magnusson C, Smith CIE, et al. Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells. Eur J Immunol 1989; 19: 1311- 1315.
17. Tamaki K, So K, Furuya T, Funic M. Cytokine profile of patients with bullous pemphigoid. Br J Dermatol 1993; 129: 128-9.
18. Maslikilleyson N. T-and B-lymphocytes in pemphigus vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1987: 67: 218-24.
19. Prussick R, Plott RT, Stanley JR. Recurrence of pemphigus vulgaris associated with Interleukin 2 therapy. Arch Dermatol 1994: 130: 890-5.
20. Ramscur WL, Richards F, Duggan DB. A case of fatal pemphigus vulgaris in association with beta interferon and interleukin 2 therapy. Cancer 1989; 63: 2005-7.
21. Gaspari AA. Autoimmunity as a complication of interleukin 2 immunotherapy. Arch Dermatol 1994; 130: 894-7.
22. Luger TA, Schwarz T. Therapeutic use of cytokines in dermatology. J Am Acad Dermatol 1991; 24(6k) 915-26.
23. Parodi A, Semino B, Gallo R, Reborn A. Bullous eruption with circulating pemphigus-like antibodies following interferon-alpha therapy. Dermatology 1995; 186: 155-7.
24. Barker JNWN. Sarma V, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ. Marked synergism between Tumor Necrosis Factor-alpha and Interferon-gamma in regulation of keratinocyte-derived adhesion molecules and chemotactic factors. J Clin Invest 1990: 85: 605-8.
25. Bonifati C, Carducci M, Fei PC, Trento E, Saeerdoti O, et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, IL-6 and granulocyte monocyte- colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients- relationships with disease severity. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 383-7.
26. Ameglio F, Bonifati C, Pietravallo M, Fazio M. Interleukin-6 and tumour necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy. Dermatology 1994; 189: 359-63.