

## DERMATOLOJİK HASTALIKLARDA SİKLOSPORİNİN KULLANIMI The therapeutic uses of cyclosporine in dermatologic diseases

Deniz TÜRKER<sup>1</sup>, Ümit UKŞAL<sup>2</sup>

**Özet:** Siklosporin, primer etki mekanizması T hücre inhibisyonu olan immunosupresif bir ajandır. Literatürde dermatolojik hastalıklarda siklosporinin kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın vardır. Bu hastalıklar iki gruba ayrılır: psoriasis ve nonpsöriatik dermatozlar. Biz, siklosporinin özellikleri ve nonpsöriatik lezyonlardaki kullanımlarını derledik. Sonuç olarak siklosporinin, deri hastalıklarında iyi bir alternatif olmasına rağmen, klasik tedavilere dirençli vakalarda kombinasyonlar içinde kullanılması daha uygundur.

**Abstract:** Cyclosporine is an effective immunosuppressive agent whose primary mechanism of action is inhibition of T cell responses. The medical literature is replete with anecdotal reports of the therapeutic uses of cyclosporine in dermatologic diseases. These can be divided into two groups; psoriasis and nonpsoriatic dermatoses. We have reviewed the features of cyclosporine and its application in nonpsoriatic dermatoses. In conclusion, although cyclosporine is a good alternative therapeutic agent, it should appropriately be used only in resistant cases in combination with other drugs.

**Anahtar Kelime:** Siklosporin

**Key Word:** Cyclosporine

Siklosporin ilk olarak 1976'da Tolypocladium inflatum ve cylindrocarpon lucidum adlı mantarlardan izole edilen zayıf etkili bir antifungal ajan olarak bulunmuş, yapılan birçok invitro ve invivo deneyde güçlü bir immunosupresif aktivitesi olduğu gösterilmiştir (1). Günümüzde hem organ transplantasyonunda hem de immünoojik kökenli olduğu düşünülen hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasında bozukluklara neden olmaksızın, direkt olarak T hücrelerinin üzerine etki eder, antijenin tanınmasını izleyen otoimmün cevabı önleyerek immunosupresyon yapar(2,3).

### Etki Mekanizması

Siklosporin, alındığında T hücre stoplazmasına serbestce girer ve 17 kDa'lık bir molekül olan siklofilin A'ya bağlanır. Bu kompleks kalsinörine bağlanır ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörünün sitosolik formunun defosforilasyonunu dolayısıyla

nukleusa girişini bloke eder ve sitokin salınımı inhibe olur (1). Siklosporin IL2 salınımını engelleyerek sitotoksik T hücrelerinin oluşumunu selektif olarak önler. Yanısıra sitotoksik T hücreleri üzerinde bulunan IL2 reseptörlerini de bloke eder. Supresör T lenfositlerinin (CD8<sup>+</sup> T hc) fonksiyonlarını bozmaz. Böylece T helper / T supresör oranı tersine döner ve immunosupresif etki ortaya çıkar. Diğer lenfokinlerden IFN, MIF (Makrophage inhibiting factor), MCF (Makrophage chemotactic factor) salınımını baskılamak suretiyle monosit fonksiyonlarını da inhibe eder. NK (Natural killer) hücreler üzerine direkt etkisi yoktur. Makrofaj ve granülositlerin fagositoz, kemotaksis ve monokin sağlama gibi fonksiyonlarını etkilemez. Bu nedenle diğer immunosupresif ajanlara göre daha selektiftir. Tüm bu etkileri hızlı gelişir, doza bağlıdır ve ilacı kesince geri döner (1,2,3).

### Farmakokinetik ve Metabolizma

Siklosporin A oral, İV ve İM olarak kullanılabilir. Topikal kullanımı başarısız bulunmakla beraber cilt içi enjeksiyonu ile etkili olabileceği bildirilmiştir (4). Oral kullanım sonrası terminal ileumdan öncelikli olmak üzere gastrointestinal sistemden

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Dermatoloji. Araş.Gör.Dr.<sup>1</sup>, Prof.Dr.<sup>2</sup>

Geliş tarihi: 12 Kasım 1999

absorbe olur, biyoyararlanım % 25-30'dur ve zamanla artar. Plazmada lipoproteinlere bağlanarak taşınır. Maksimum plazma seviyesine 1.4- 4 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 10-27 saattir. % 99'u karaciğerde, sitokrom P450 3A enzim sistemi ile metabolize olup 30 kadar metabolite dönüşür. Eliminasyonu esas olarak safra yoluyladır. Eliminasyon hızı dolayısıyla kan seviyesi bireyler arasında değişkenlik gösterir. Çocuklarda artmış klirens ve kısalmış yarılanma ömrü olduğu için doz artırılması gerekir. Hepatik bozukluğu veya serumda LDL düzeyi düşük olanlarda ve yaşlılarda klirensin azalacağı düşünülerek doz ayarlaması yapılmalıdır. Siklosporin çok sayıda ilaçla etkileşim potansiyeline sahiptir (Tablo I).

#### Dozaj ve Uygulama

Oral solusyon 100 mg/ml, oral jelatin kapsül 25 mg-100 mg ve ampul 50 mg/ml formları vardır. Oral dozlar tek veya iki doza bölünmüş olarak kullanılır.

I.V. kullanım oral alamayan hastalarda, tavsiye edilen oral dozun 1/3'ü kadar, 100 ml izotonik veya % 5 Dekstroz içinde, 2-6 saatte yapılmalıdır. İçindeki polyoxyehylated castor yağı nedeniyle anafilaksi riski bulunduğu için hasta ilk 30 dakika gözlem altında tutulmalıdır. Dermatozlarda genellikle 5-7.5 mg/kg günlük doz şeklinde yeterli olmaktadır. 2.5 mg/kg günlük başlanıp giderek artırılabilir gibi yüksek dozda başlanıp giderek azaltılabilir. Diğer ilaç kombinasyonlarında 2 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda etkili olabilmektedir (1,2,3,5,6).

#### Klinik Kullanım

Siklosporin deri hastalıklarında iyi bir alternatiftir. Teorik olarak T hücre infiltrasyonu ile karakterize otoimmün dermatozlarda etkilidir. İlk kez tedaviye dirençli psoriasis hastalarında kullanılmıştır ve zamanla kullanım alanı genişletilmiştir (Tablo II).

**Tablo I.** Siklosporinin İlaç Etkileşimleri (1)

Seviyesini Arttıranlar (Sitokrom P450 inhibisyonu yapanlar)	Seviyesini Azaltanlar (Sitokrom P450 indüksiyonu yapanlar)	
Eritromisin	Metilprednizolon	Rifampisin
Triasetilolandomisin	Ketokonazol	Fenobarbutal
Doksisiklin	Flukonazol	Fenitoin
Midazolam	Itrakonazol	Fenilbutazon
Nifedipin	Bromokriptin	Sulfinpirazon
Diltiazem	Furosemid	Karbamazepin
Verapamil	Tiazidler	TMP-sulfametoksazol
Nikardipin	Asetazolamid	Nafsilin
Dihidroergotamin	Kolşisin	Valproat
Ergotamin	Simetidin	İzoniazid
Progesteron	Ranitidin	
Etinilöstradiol	Kinolonlar	
Danazol	Vartarin	
Kortizol	Amfoterisin	
Prednizon	Asiklovir	
Prednizolon	Sefalosporinler	

**Tablo II.** Dermatolojide Siklosporin Kullanılan Hastalıklar

1- Psöriazis;	Refrakter psoriazis Psoriatik artrit Püstüler psoriazis Akrodermatitis continue of Hallopeou Tırnak psoriazisi Palmoplanter püstütozis Psöriatik eritoderma
2- Nonpsöriatik Dermatozlar;	Atopik dermatit Behçet hastalığı Akkiz epidermolizis bülloza Pyoderma gangrenosum Liken planus Büllü hastalıklar Ürtiker Alopesi areata Kollagen doku hastalıkları Kutanöz T hücreli lenfoma Kronik fotodermatozlar İktiyozis TEN GVDH Granuloma annulare

### Nonpsöriatik Dermatozlarda Kullanım Alanları

**Atopik Dermatit:** Son zamanlardaki bulgular atopik dermatitte artmış T lenfosit aktivasyonunun, aşırı uyarılmış Langerhans hücrelerinin, hücreyel immunité defektinin ve B lenfositlerden aşırı IgE üretiminin rol aldığına işaret etmektedir. Total T hücre sayısı azalmış, CD4/CD8 oranı artmıştır. Artmış olan yardımcı T hücreleri IL4, IL5, IL6 ve IL10 salgırlarlar. IL4, IgE yüksekliğinden, IL5 ise eozinofiliden sorumludur (7). Siklosporin A, atopik dermatitte ilk kez 1987'de denenmeye başlanmıştır. Giderek artan geniş çaplı çalışmalar ile çocuklar da dahil olmak üzere, diğér tedavilere dirençli ciddi atopik dermatitli olgularda etkili, uzun dönem kullanımlarında bile oldukça güvenli bulunmuştur (7,8,9,10,11). Siklosporin A'nın başlangıç dozu genellikle en fazla 5 mg/kg/gün olup, devam dozu

hastanın cevabına göre değışir. En sık kullanım şekli 2.5 mg/kg günlük doz olarak başlayıp, 1 ay içinde yanıt alınamazsa doz artışı yapılarak 5 mg/kg günlük doza çıkılmasıdır. 2.5 mg/kg günlük dozda iyileşme varsa doz kademeli olarak azaltılır. Günlük doz total olarak 300 mg olarak verildiğinde de cevap olumlu olmuştur. Genellikle 10. günde iyileşme % 60-80'dir, bir ay sonra tam remisyon görülr. Remisyonun ne kadar süreceğı bilinmemektedir. Kalıcı remisyonlar bildirilmiştir (2,7,8,10,11,12).

**Behçet Hastalığı:** Özellikle okuler semptomların kontrolü için 5-10 mg/kg günlük doz etkili bulunmuştur. Ekstra okuler tutulumlar, klasik tedavilerle daha fazla kontrol altına alınabilir (1,2,13). Topikal siklosporin, oral ülserlerinin tedavisinde faydalı bulunmamıştır (14).

**Akkiz Epidermolizis Bülloza:** Kortikosteroid, altın, dapson, izotretinoin, azotiyoprin, siklofosamid ve metotreksat gibi tedavilerin etkisiz olduğı durumlarda günlük 6-9 mg/kg oral siklosporin kullanılabilir. Epidermolizis bülloza pruriginozada 3-6 mg/kg günlük dozda kullanıldığında kaşıntının ve lezyonlarının düzeldiğı görülmüş. Genellikle kortikosteroidler ile kombine edilir ve kortikosteroid dozunun azaltılmasında katkıda bulunur (1,2,15).

**Pyoderma Gangrenozum:** Sadece sistemik kortikosteroid ve dapsona yanıt vermeyen, ağır klinik tablolarda kullanımı düşünölmelidir. Siklosporin A pyoderma gangrenozumda diğér dermatozlara göre daha yüksek dozda kullanılmalıdır. 5-10 mg/kg günlük doz ile başlanıp idamesinde 3 mg/kg günlük dozun altına inmeden kullanıldığında 3 ay içinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. Kullanım süresi kişiden kişiye değışmekle beraber uzun süreli olmalıdır (1,2,16-18).

**Liken Planus:** Ağır liken planus olgularında 4-8 hafta süresince 5 mg/kg günlük oral dozda kullanılabilir. Remisyon süresinin kortikosteroid tedavisine göre daha uzun olduğı görülmüştür. Ağızdaki lezyonların tedavisinde topikal kullanım etkili bulunmuştur. 5 ml'lik solusyonu ile gargara

yapıldığında eritem, erozyon, retikülasyon ve ağrıda 4-16 hafta içinde düzelmeler olmuştur. Sistemik absorpsiyonu çok az olduğu için kanda seviye tespiti yapılamayacak kadar az olmaktadır. Topikal kullanımı etkili olmasına karşın pahalı oluşu nedeniyle çok sık tercih edilmemektedir (1,2).

**Büllü Hastalıklar:**Bülloz pemfigoidde siklosporin, kortikosteroidle beraber, kortikosteroid dozunun azaltılması amacıyla kullanılır. Tek başına da remisyon elde edilmiştir. Hastalığın genellikle ileri yaşta görülmesi nedeniyle renal toksisite açısından doz düşük tutulmalıdır. Topikal tedaviye yanıtlar tutarsızdır (1,2). Pemfigus vulgarisde, kortikosteroidle birlikte 6-12 mg/kg günlük doz ile başlanıp 3-6 mg/kg günlük dozla idamesi yapılmalıdır. Steroide dirençli bir olguda İ.V. 150 mg/gün olarak verilip, idameye geçilerek steroid dozunun azaltılması sağlanmıştır. Oral lezyonlarda topikal kullanım günde üç kez beş dakika süresince 5 ml'lik dozla gargara şeklinde başlanıp, günde bir kez ile idamesi yapıldığında çok başarılı olmuştur (2,19,20). Paraneoplastik pemfigusda, siklosporin 5-7 mg/kg/gün dozunda, 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon ile kombine olarak kullanımı, tek başına kullanımından daha etkilidir (1).

**Ürtiker:**Kronik idiyopatik ürtikerde IgE reseptörlerine karşı afinitesi olan IgG otoantikoları varlığı suçlanmaktadır. Bu antikolar mast hücre ve bazofillerin aktivasyonuna neden olur. Otoantikoları (+) olanlarda nonspesifik immunoterapi tedavisi içinde plazmaferezis, İ.V. Ig'ler gibi siklosporin de bir alternatif olabilir (20). 3-6 mg/kg/gün şeklinde kullanıldığında, özellikle 3 aydan sonra başarılı bulunmuştur. Antihistaminikler, PUVA ve klorokinfosfata dirençli şiddetli solar ürtikerlerde de nispeten başarılı bulunmuştur (21-23).

**Alopesi Areatada:**Alopesilerde kullanımı renal transplant hastalarında yüksek doz siklosporin kullanılırken görülen hipertrikoz üzerine denenmeye başlanmıştır. 6 mg/kg/gün dozunda yaklaşık 12 haftalık kullanımı etkili bulunmuştur. Steroide kombine edildiğinde 2.5 mg/kg/gün dozu yeterlidir.

Saç çıkışını artırdığı, gelen saçın daha koyu renkli olduğu gözlenmiştir. Alopesi areatada topikal kullanımı için büyük umutlar olmasına karşın sonuç hayal kırıklığı olmuştur (1,24,25,26).

**Kollagen Doku Hastalıkları:**Lupus eritematozusda, siklosporinin tek başına etkisi yoktur. Kortikosteroidlerle, kortikosteroidin dozunu azaltmak amacıyla kullanılır. Renal fonksiyonların daha özenli takibi şarttır. Kutanöz lupus eritematozusda da kortikosteroid, sitostatik ajan ve antimalaryallere yanıt alınmadığında kullanılabilir (2). Dermatomyozitte, özellikle dirençli juvenil dermatomyozitte diğer ilaçlara yanıt alınmadığında kullanılır. 5-10 mg/kg/gün dozunda oral kullanılabilmesi gibi 3 mg/kg/gün dozunda İ.V. olarak da kullanılabilir (1,2). Sklerodermada D-penisilamin ve kortikosteroide yanıt vermeyen durumlarda 4-10 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir (2).

**Kutanöz T Hücreli Lenfoma:**Özellikle Sezary sendromunda 5-25 mg/kg/gün gibi yüksek dozda kullanıldığında hızlı bir cevap alınmıştır. Fakat iyileşme uzun süreli olmamıştır (2).

**Kronik Fotodermatozlar:**Persistan ışık reaksiyonu ve aktinik retikuloid, ağır fotosensitivite ve dermal lenfositik infiltratla karakterizedir. Siklosporin 2.5 mg/kg/gün dozda oral kullanıldığında remisyon elde edilse de ilaç kesilince nüks olmaktadır. Hidroa vaksiniformede de siklosporine olumlu cevap alınmıştır (2,27).

**İktiyozis:**Etki mekanizması anlaşılamamıştır fakat renal transplantasyon nedeniyle günlük 15 mg/kg siklosporin kullanan iktiyozisli bir hastanın lezyonlarında belirgin bir düzelmeye olmuştur. Rutin kullanımı yoktur (2).

**Toksik Epidermal Nekrolizis:**Sık kullanılmamakla beraber birkaç vakada başarılı sonuçlar alınmıştır. 4 mg/kg/gün İ.V. olarak ya da 300 mg/gün oral kullanımlarının kısa sürede iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (28, 29).

**Nadir Klinik Kullanımları:**GVHD (Graft versus host disease), granuloma annulare (30), Ofuji'nin papulo eritrodermasında (31), iododermada (32) tek başına, agresif sistemik mastositozda düşük doz metil prednizolon kombinasyonu ile başarılı sonuçlar alınmıştır (33).

## YAN ETKİLERİ

Nefrotoksisite sık görülen bir yan etkisidir. Akut toksisitesi doza bağımlı ve geri dönüşümlü iken, kronik toksisitesi ağır ilerleyici, geri dönüşsüz ve subklinikdir. Hipertansiyon, hepatotoksisite, nörolojik, ciltle ilgili (hipertrikoz, seboreik aktivitede artış, gingival hipertrofi vb.) gastrointestinal, hematolojik, metabolik (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi) yan etkileri vardır. Bazı neoplastik hastalıkların özellikle lenfoma ve squamoz hücreli karsinomların arttığı tespit edilmiştir (34). Kadınlarda genital HPV infeksiyonları tedavi sırasında şiddetlenebilmiştir (35).

Sonuç olarak siklosporin deri hastalıklarında iyi bir alternatif olmakla beraber, ilk seçilecek tedavi değildir, klasik tedavilere dirençli vakalarda kombinasyonlar içinde kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Nousari HC, Anhalt GJ. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in General Medicine. Fifth Ed.* McGraw Hill, New York 1999, pp 2853-2864.
2. Eken A, Pınar Can S, Soyuer Ü. *Dermatoloji'de Klinik ve Laboratuvar Takip Gerektiren Sistemik İlaçlar.* Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri 1993, ss 99-117.
3. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yömünden Tıbbi Farmakoloji (8. baskı).* Feryal Matbaacılık, 1998, ss 414-416.
4. Metin A, Delice İ, Subaşı Ş. Treatment of Alopecia areata with intralesional jet injection of bethamethasone or cyclosporine A. Abstracts 8th Congress of the J Eur Acad Dermatol Venerol, 1999, 12 (Suppl. 2), 254.
5. de Jong EMGJ. Review of Calcipotriol in combination with methatrexate, cyclosporine and systemic retinoids. Abstracts 8th Congress of the J Eur Acad Dermatol Venerol 1999, 12(Suppl. 2), 332.
6. Kochergin NG, Ivanov OL, Burovo EP. Quality of life and long term cyclosporine A treatment in psoriasis. Abstracts 8th Congress of the J Eur Acad Dermatol Venerol, 1999, 12 (Suppl. 2), 333.
7. Tunalı Ş, Sarıcaoğlu H, Özyıldırım R, Alpakut Ş. Atopik dermatit tedavisinde siklosporin A ile elde edilen sonuçlar. *Türkderm.* 1997; 31: 32-34.
8. Jones JB, Marks R, Camp RDR, et al. Long term cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Austr J Dermatol* 1997; 38 (Suppl. 2): 233 (Abs. 4130).
9. Masci S, Feliciani C, Gravante M, et al. Cyclosporin A in the treatment of atopic dermatitis: effects on the immune system and clinical efficiency. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 314-319.
10. Joost THV, Heule F, Korstanje M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994, 130: 634-640.
11. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1996; 135 (Suppl. 48): 21-24.
12. Czech IN, Schopf E. A novel dosing regime of cyclosporin a in severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1998; 10: 680 (Abs. 1249).
13. Süllü Y, Öge İ, Erkan D ve ark. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1998; 86: 96-99.
14. Ergun T, Gürbüz O, Yurdakul S, ve ark. Topical Cyclosporine-A for treatment of oral ulcers of Behçet's Syndrome. *Int J Dermatol* 1997; 36: 720.
15. Jamasaki H, Tada J, Yoshioka T, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa (Mc Grath)

- successfully controlled by oral cyclosporin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 303-325.
16. Latis WL, Ellis CN, Griffiths CEM, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1060-1064.
  17. Capella GL, Frigerio E, Frocchiolla C, et al. The simultaneous treatment of inflammatory bowel diseases and associated pyoderma gangrenosum with oral cyclosporin-A. *Scand J Gastroenterol* 1999; 2: 220-221.
  18. Gasiör Chrzan B, Falk ES. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine: report of 10 patients. Abstracts 8th Congress of the J Eur Acad Dermatol Venerol 1999; 12 (Suppl. 2): 299.
  19. Gooptu C, Staughton RCD. Use of topical cyclosporin in oral pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 860-61.
  20. Kochergin NG, Shkrebetz SV, Smirnova LM. Intravenous cyclosporine-A in steroid resistant pemphigus. Abstract 8th J Eur Acad Dermatol Venerol 1999; 12 (Suppl. 2): 300.
  21. Black AK. The pathogenesis of urticaria. *Keio J Med* 1997; 46: 37-39.
  22. Toubi E, Blant A, Kessel A, et al. Low-dose cyclosporin-A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 152: 312-316.
  23. Edström DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 61-63.
  24. Grvřta AK, Ellis CN, Cooper KD, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 242-250.
  25. Teshima H, Urahe A, Irie M, et al. Alopecia universalis treated with oral cyclosporine A and prednisolone: Immunologic studies. *Int J Dermatol* 1992; 31: 513-516.
  26. Rebora A, Delmonte S, Parodi A. Cyclosporin A. induced hair darkening. *Int J Dermatol* 1999; 38: 228-239.
  27. Blackwell V, Mc Gregor JM, Hawk JL. Hydroa Vacciniforme presenting in an adult successfully treated with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 73-76.
  28. Jarrett P, Rademaker M, Havill J, et al. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony stimulating factor. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 146-147.
  29. Gargallo AB, Torres LM, Honorato S, et al. Spectacular response to cyclosporine in one case of toxic epidermal necrolysis. Abstracts 8th J Eur Acad Dermatol Venerol, 12 (Suppl. 2): 1999, 182.
  30. Fiallo P. Cyclosporin for the treatment of granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1998; 138: 369-370.
  31. Jullien D, Kanitakis J, Souillet AL, et al. Ofuji's papulo-erythroderma: treatment with cyclosporin A. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 589-592.
  32. Ricci C, Krasovec M, Frenk E. Iododermato amiodarone treated by cyclosporine. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 260-263.
  33. Kurosawa M, Amano H, Kanbe N, et al. Response to cyclosporin and low-dose methylprednisolone in aggressive systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 5412-19.
  34. Kerhof PC. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol* 1997; 136: 275-278.
  35. Dubertet L. Cyclosporine in Dermatology, Abstracts 8th J Eur Acad Dermatol Venerol, 12, (Suppl. 2), 1999, 51.