Terapia biológica en Dermatología Pediátrica

Dr. José G. Catacora
Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara I., Lima-Perú.

Dermatol Pediatr Lat 2007; 5(1): 60-69.

Resumen:
Los productos biológicos anticuerpos proteínas y péptidos son agentes sintetizados a partir de productos de organismos vivos aplicables para el diagnostico prevención y tratamiento de enfermedades.
En este artículo se revisará desde el punto de vista clínico, algunos de los aspectos de la terapia con agentes biológicos que pueden ser de interés para la dermatología pediátrica.

Palabras clave: Terapia Biológica; Niños.

Abstract:
Biologic products, antibodies, proteins and peptides all of them are synthesized agents from living organism products which are used in prevention, diagnosis and treatment of diseases.
In this review we will discuss in a clinical way some issues of therapy with biologic agents that could be of interest for pediatric dermatology.

Key words: Biological therapy; Children.

La terapia biológica es cada día materia de nuevos descubrimientos y su aplicación es extensa en especial para enfermedades serias. Los niños padecen de cuadros que pueden necesitarla, por lo que debemos familiarizarnos con estas formas relativamente nuevas de tratamiento para conocer sus beneficios y limitaciones y en especial su seguridad. En este artículo se revisara desde el punto de vista clínico, algunos de los aspectos de la terapia con agentes biológicos que pueden ser de interés para la dermatología pediátrica.

La terapia biológica en sentido amplio y estricto surgió con la primera inmunización; en 1798 Jenner creó la vacuna antivariólica empleando material de las pústulas de una paciente infectada con viruela de ganado vacuno[1]. Desde entonces se han elaborado muchas vacunas con material de seres vivos, algunas de ellas todavía vigentes, y sustancias derivadas principalmente de tejidos para suplir deficiencias, por ejemplo concentrados de componentes sanguíneos. Estos compuestos al ser extraídos de seres vivos han causado en ocasiones problemas muy serios, accidentes y complicaciones graves por desarrollo de infecciones o fenómenos inmunológicos[2]. En la actualidad las vacunas, productos alergénicos, material de componentes sanguíneos y factores de coagulación no son considerados como "productos biológicos".

Correspondencia:
José Catacora
Correo electrónico:
jgcatacora@yahoo.com
Recibido: 15/04/07
Aprobado: 22/04/07

Con el desarrollo de la biología molecular se descubrieron innumerables blancos susceptibles de ser alcanzados con elementos más precisos. Estas sustancias específicas, usualmente proteínas, se han podido fabricar gracias al desarrollo de la bioingeniería, en especial la tecnología de hibridomas y recombinación de ADN para producir inmensas cantidades de anticuerpos, proteínas y péptidos[3].

Estas se emplean para corregir la disfunción celular principalmente de índole tumoral e inmunológica. Por eso ahora los productos biológicos terapéuticos forman un grupo muy importante de medicamentos que incluye los anticuerpos monoclonales, proteínas como las citoquinas (ejemplo el interferón) o proteínas de fusión (simulando receptores de citoquinas), enzimas (trombolíticos), otras proteínas y péptidos especiales derivadas de plantas, animales, humanos, microorganismos y sus variantes recombinantes; inmunomoduladores (agentes que no son alergénicos ni vacunas, que inhiben o frenan un proceso inmune patológico) y factores de crecimiento de células hematopoyéticas[4].

La denominación de productos biológicos según la FDA, se usa para los agentes sintetizados a partir de productos de organismos vivos aplicables para el diagnostico in vivo, prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o condición de los seres humanos. A diferencia de los medicamentos químicos sintetizados comunes, de bajo peso molecular que tienen una estructura bien conocida y pueden ser bien caracterizados, los productos biológicos al provenir de seres vivos, tienen estructura más compleja y son de difícil caracterización hasta en sus mecanismos de acción[5]. Un ejemplo muy claro es la gammaglobulina intravenosa de uso más o menos común. Ésta se obtiene a partir de suero humano de múltiples donantes, contiene distintas inmunoglobulinas y sus mecanismos de acción aún no se entienden por completo.

Actualmente existen cientos de nuevos biológicos en distintas fases de experimentación pero se calcula que menos de un tercio de ellos llegará a la práctica clínica[6].

Clasificación según composición

Como se mencionó anteriormente, los agentes biológicos pueden clasificarse según su composición química en:

1. anticuerpos
2. proteínas
3. péptidos

Los anticuerpos (Ac) monoclonales[7] son diseñados específicamente para unirse a las moléculas blanco en sí, que pueden ser antígenos de superficie o citoquinas bloqueando su acción. En su composición se puede combinar fracciones proteicas murinas con las humanas y se les llama por eso quiméricos. Si la fracción murina es menor al 5-10% de la molécula se le llama Ac humanizado y si carece en absoluto de material murino se le llama Ac monoclonal humano. Su grado de afinidad y avidez por las moléculas blanco, así como su capacidad de acción según la localización del antígeno, sea soluble o en una célula, difiere según la composición, teniendo en general los Ac murinos mayor afinidad y avidez[8].

La nomenclatura de los Ac monoclonales indica su composición u origen como se aprecia en el cuadro 1 (modificado de Schon[9]), y también de paso permite tener cierta idea de sus posibles efectos secundarios, por ejemplo grado de desarrollo de Ac y tipo de Ac que se puede desarrollar contra ellos.

Cuadro 1. Nomenclatura de anticuerpos monoclonales.

Sufijo	Significado	Ejemplo
mab	Ac monoclonal ("monoclonal antibody" en inglés)	
momab	Ac murino	muromonab, ivuitomab
ximab	Ac quimérico (chi-meric)	abciximab, infliximab, rituximab
zumab	Ac humanizado (5-10% murino)	palivizumab, omalizumab, alemtuzumab
umab	Ac humano	adalimumab

Las proteínas de origen biológico y fines terapéuticos comprenden a las proteínas de fusión y las proteínas recombinantes. Las proteínas de fusión se fabrican uniendo proteínas humanas, generalmente fracciones de inmunoglobulinas y otras sustancias, que conforman moléculas que semejan receptores de sustancias tipo citoquinas y distintos mediadores inmunológicos a las que se unen alterando su acción. De allí también proviene su nomenclatura (cept de receptor), ejemplo alefacept, etanercept, onercept[8]. Las proteínas recombinantes comprenden un grupo muy grande y variado de moléculas que pueden compensar deficiencias congénitas o adquiridas, cuantitativas o cualitativas (desde factores de crecimiento hasta leptina en caso de lipodistrofia congénita), o corregir disbalances inmunológicos (interleuquinas recombinantes por ejemplo) entre algunos de sus mecanismos de acción.
Los péptidos se emplean como agentes terapéuticos y como vehículos de terapia génica. Su aplicación es todavía muy limitada en dermatología.

Terapia biológica y cáncer

La relación entre cáncer y el sistema inmune, que es muy estrecha y reconocida hace tiempo, es más compleja de lo que se puede pensar[10]. Un mejor conocimiento de la biología del cáncer ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento, como el desarrollo de marcadores que permiten estratificar a los tumores de acuerdo a su expresión antigénica. Esto a su vez puede ayudar a diseñar estrategias terapéuticas dirigidas, como el bloqueo de la resistencia tumoral a la quimioterapia, inmunoterapia, o sea vacunas, inducción de apoptosis, inhibición de las vías de transducción de señal, importantes en la tumorigénesis, terapia antiangiogénica y terapia génica. En este sentido, las citoquinas cumplen un rol crucial en el sistema inmune y en el desarrollo del cáncer. Controlan el reclutamiento de las células encargadas de la inducción y mantenimiento de la inmunidad innata y adaptativa, que en gran parte vigila el desarrollo del cáncer. Pero las células cancerigenas también utilizan citoquinas en su beneficio, por ejemplo promoviendo angiogénesis, invasión y diseminación, o para evadir la respuesta inmunológica y la apoptosis[11]. Ahora, varias neoplasias malignas han comenzado a ser tratadas con biológicos en niños como los gliomas, neuroblastoma, osteosarcoma y el cáncer hematológico.

Los Ac quiméricos contra citoquinas son una modalidad muy usada en el tratamiento de cáncer en especial el hematológico. Las células de la sangre expresan ampliamente posibles blancos para los biológicos en su superficie y se viene desarrollando Ac quiméricos dirigidos contra CD19 y CD20 para los tumores linfoides de células B (leucemia linfoblástica aguda-ALL, linfomas y leucemia linfocítica crónica-CLL), CD33 para leucemia mieloide y CD30 para linfomas que se aplican ya en el campo clinico[4] y se avizora nuevos Ac quiméricos dirigidos contra receptores de linfocitos T[12] que deben abrir un nuevo panorama terapéutico de interés para la dermatología pediátrica, por ejemplo en el tratamiento de linfomas cutáneos a células T.

El primer Ac monoclonal en ser aprobado por la FDA para algún tipo de cáncer fue el rituximab que es un Ac quimérico dirigido contra el CD20, antígeno presente en células productoras de anticuerpos, y esta aprobado para linfoma B CD20+ de bajo grado o folicular, recurrente o refractario a terapia convencional[13]. Rituximab actuaría induciendo apoptosis de los linfocitos B en diferentes estados de maduración, respetando las células plasmáticas y las células precursoras. Su toxicidad celular ocurre por tres mecanismos: dependiente de anticuerpos, lisis por complemento e inducción de apoptosis. En niños ha comenzado a ser usado en algunos casos de linfoma B[14-16] y en leucemia linfoblástica aguda precursor B[17,18]. El linfoma precursor B linfoblástico es más frecuente en niños y se presenta con frecuencia con lesiones cutáneas.

Rituximab viene siendo usado también con relativo éxito en enfermedades infantiles no neoplásicas[19] como enfermedades multisistémicas autoinmunes[20] en lupus eritematoso sis-

témico severo y refractario[21,22] pero especialmente en citopenias autoinmunes[23] y se ha reportado buenos resultados en un estudio clínico fase I/II para púrpura trombocitopénica inmunológica[24]. En dermatología pediátrica hay dos reportes de casos de pénfigo foliaceo[25] y pénfigo vulgar[26] tratados con rituximab. La principal preocupación al reducir las células B son las infecciones que son más relativamente frecuentes en especial en los pacientes tratados por lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes.

Al tratar exitosamente el cáncer hematológico con la ayuda de biológicos, se viene apreciando una menor necesidad de realizar trasplantes de medula ósea y de los tratamientos para prevenir o tratar la enfermedad injerto versus huésped (EIVH) que ocurre con frecuencia en estos casos. La EIVH, en la que tienen rol primordial los linfocitos T activados, ha sido tratada con buenos resultados en casos resistentes a corticosteroides con moléculas como basiliximab y daclizumab. Estos son anticuerpos dirigidos contra IL-2/CD25 presente en los linfocitos T activados. Producen resolución incluso de lesiones cutáneas severas y crónicas que con frecuencia son difíciles de tratar y que tienen un impacto mayor en niños que sobreviven, aunque se necesita estudios adecuados para evaluar su real eficacia y seguridad[27,28]. Por lo demás, estos Ac anti-IL2 ya se incluyen rutinariamente en esquemas inmunosupresores para transplante de órganos sólidos y médula ósea en niños[29].

En dermatología la relación entre sistema inmune y cáncer se ha demostrado ampliamente en modelos experimentales de cáncer de piel inducido por sustancias que causan inicialmente inflamación seguida de proliferación celular y finalmente pérdida de los mecanismos de control de la reproducción y supervivencia. Para el tratamiento del cáncer de piel ya se vienen empleando agentes moduladores como el interferón alfa y el imiquimod. En el caso de los niños si bien el cáncer de piel no es un problema frecuente, si puede tener consideración especial en las genodermatosis que predisponen al cáncer de piel como xeroderma pigmentosa, síndrome de carcinoma basocelular nevoide, y otras que cursan con ulceración e inflamación crónica como epidermolisis ampollar congénita. Otra posible aplicación de la terapia biológica en genodermatosis es en las lesiones tumorales cutáneas de estas enfermedades. Un ejemplo podría ser la esclerosis tuberosa. En esta enfermedad la pérdida de la función de la tuberina, supresor tumoral, produce angiogénesis con sobreexpresión de la quimioproteína atrayente de monocitos (MCP-1) y los Ac contra esta molécula también pueden ser una alternativa para tratar los tumores angiogénicos de cerebro, riñón, ojos, corazón y piel. Por lo demás, la terapia génica o genética constituye un área muy amplia, en el límite de la terapia biológica y no será tratada en la presente revisión.

Biológicos y enfermedades inmunológicas

Otro campo donde los agentes biológicos han encontrado un área natural de aplicación y desarrollo es en las enfermedades inmunológicas que son padecidas por millones en el mundo, con morbilidad muy importante y alto costo en salud y productividad. El tratamiento de estas enfermedades incluye con frecuencia antiinflamatorios o antialérgicos, y en las formas más severas corticosteroides o inmunosupresores clásicos, sobre los que los biológicos tendrían la ventaja de su especificidad.

Entre las enfermedades inmunológicas infantiles con expresión cutánea importante se debe mencionar la enfermedad de Kawasaki (EK). En esta vasculitis sistémica, la mayoría de niños se recupera sin complicaciones con una infusión de inmunoglobulina intravenosa. Pero una fracción menor al 5% desarrolla complicaciones en especial aneurismas a pesar de usar tratamiento adecuado y oportuno. Para estos casos complicados la Asociación Americana del Corazón sugiere se considere drogas de segunda línea como ulinastatin, abciximab, inhibidores de FNT alfa e incluso ciclofosfamida[30]. Abciximab, un inhibidor quimérico del receptor plaquetario de glicoproteína IIb/IIIa que es

empleado sobre todo para prevenir complicaciones por procedimientos invasivos coronarios, ha comenzado a ser probado en fases agudas y subagudas de EK induciendo remisión de aneurismas y remodelación vascular coronaria con resultados satisfactorios[31]. De otro lado, en pacientes con EK se encuentra niveles sanguíneos elevados de citoquinas proinflamatorias en especial FNT alfa. Infliximab un inhibidor del FNT alfa ha demostrado alta eficacia con mejoría a los pocos días de su administración y resolución de aneurismas coronarios y extracoronarios en semanas, lo que es difícil de obtener con otros tratamientos[32,33]. El lugar de estos tratamientos está todavía por ser dilucidado con estudios más amplios.

Además de la clasificación según la estructura química, los agentes biológicos pueden ser clasificados según su mecanismo de acción o el blanco al que va dirigido en los disturbios inmunológicos, como se ve en el cuadro 2. Conociendo esto se puede tener una idea más clara del proceso de selección del biológico a emplear según el tipo de disturbio inmunológico a corregir.

Cuadro 2. Clasificación de Biológicos según mecanismo de acción en disturbios inmunológicos.

1.	Inhibición de los linfocitos T activados.
2.	Eliminación de linfocitos T activados.
3.	Inhibición de la extravasación linfocitaria.
4.	Inhibición de las citoquinas pro-inflamatorias.
5.	Inducción de inmunodesviación.

Tomemos por ejemplo psoriasis. Si deseamos inhibir a los linfocitos T activados que sabemos tienen un rol importante en la patogénesis, entonces se puede escoger agentes que actúen por ese mecanismo como efalizumab y alefacept.

Cuando la eliminación de las células activadas es un objetivo primordial en el tratamiento de enfermedades graves como la EIVH, se dispone de productos anti CD25 como daclizumab o basiliximab. El mecanismo de destrucción celular también se emplea para ciertos tipos de cáncer como los linfomas y un ejemplo es el denileukin diftitox, producto de la fusión de toxina difterica y una fracción de IL-2.

En la psoriasis el FNT alfa tiene un rol importante en patogénesis y los agentes anti FNT alfa son los más usados entre todos. En psoriasis también existe un disbalance de interleuquinas con niveles reducidos de algunas de ellas como IL10, y se viene tratando de compensar este déficit con lo que se llama inmunodesviación. En la figura 1 se puede ver con más detalle las estrategias de tratamiento según el mecanismo de acción del medicamento que se quiera emplear o el disturbio inmunológico por corregir.

En los niños desde el punto de vista clínico, las enfermedades cutáneas inmunológicas crónicas como la dermatitis atopica (DA) generalizada, psoriasis y urticaria, tienen un severo impacto en la calidad de vida comparable a las consideradas comúnmente más serias, como las enfermedades renales, fibrosis quística y asma, superando a otras como epilepsia, enuresis y diabetes. Esto ha sido probado utilizando indicadores de calidad de vida como el índice de calidad de vida de niños (CLQI) y el índice dermatológico de calidad de vida en niños (CDLQI)[34].

Biológicos y dermatitis atopica: Es conocido que el tratamiento tópico de la DA es fundamental e incluye humectantes, corticosteroides, inhibidores de calcineurina, pero existen muchas sustancias en experimentación. Entre ellas tenemos algunos biológicos como el antagonista del factor de trascripción NF-kappaB, el cual tiene un rol central en la progresión y mantenimiento de la DA y por vía tópica ha demostrado tener eficacia y acción similar a los corticosteroides[35]. El tosilato de suplatast (IPD) se ha usado por vía sistémica para DA y se viene probando una formulación tópica con resultados interesantes[36], lo mismo que un gel de alfa 1-antitripsina recombinante (rAAT)[37].

En las formas severas de estas enfermedades inmunológicas cuando ya se ha empleado terapia convencional sistémica sin resultado satisfactorio es que se puede pensar en nuevas

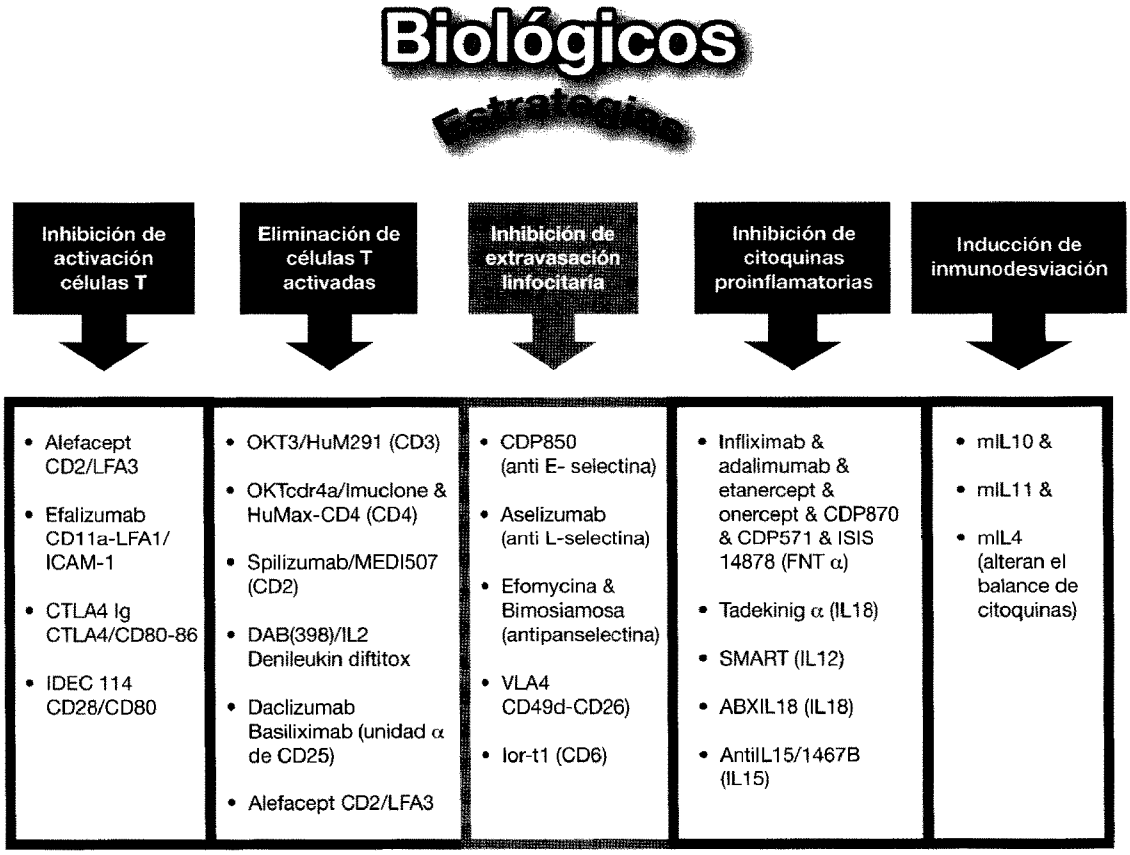

Fig. 1. Estrategias de tratamiento según el mecanismo de acción.

alternativas como los biológicos.

Los factores de transferencia son productos dializables de bajo peso molecular de células inmunes que transmiten su capacidad para expresar hipersensibilidad retardada e inmunidad mediada por células. No han aparecido reportes recientes de su uso en DA, a excepción de México[38].

Omalizumab es un Ac humanizado de tipo IgG1 que se une a los receptores de IgE y bloquea la sensibilización en estadios iniciales y tardíos del proceso alérgico en forma inespecífica[39]. Ha sido aprobado por la FDA para pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa, resistente a tratamiento con corticosteroides inhalatorios, que demuestren positividad en alguna prueba para aeroalergenos y que tengan niveles de IgE entre 30 y 700. Se administra a dosis de 0.016mg/kg peso/nivel de IgE en UI/ml a intervalos mensuales[40]. Existen reportes aislados de su eficacia en niños con asma bronquial y todavía no se cuenta con estudios de eficacia y seguridad a largo plazo en esta población[41,42]. En DA existen algunos reportes de su utilidad y podría ser una opción para casos severos con niveles importantes de IgE y cuando todas las demás medidas hayan fallado[43,44]. Por lo demás es uno de los biológicos más caros.

La DA y otras enfermedades como la urticaria cursan con recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica, y existen moléculas que se emplea en enfermedades eosinofílicas como el mepolizumab, pero no ha dado resultado en la dermatitis atópica[45] y tampoco tuvo éxito en reducir la cantidad de eosinófilos en casos de asma precipitado por alimentos.

Por otro lado existen reportes también anecdóticos del empleo exitoso de otros biológicos como efalizumab, basiliximab e infliximab

en eczema atópico. Efalizumab es un Ac monoclonal humanizado dirigido contra CD2 que inhibe varias etapas del funcionamiento de los linfocitos T activados y ha sido empleado con buenos resultados en DA[46-48].

Psoriasis infantil y biológicos

La psoriasis afecta sobre todo a adultos pero una proporción importante de pacientes inicia su enfermedad en la niñez[49,50] y como en los adultos es la enfermedad cutánea en que se ha demostrado el mayor impacto en la calidad de vida[34]. La psoriasis infantil tiene algunas peculiaridades que conviene recordar. Puede no ser reconocida con la misma facilidad que en adultos y es más difícil de aceptar por los padres que por el paciente. Conviene recordar que la piel de los niños puede absorber con mayor facilidad los medicamentos que se le aplica. Por lo demás no es frecuente que se generalice y requiere en la mayor parte de casos una buena comunicación con los padres para que colaboren con el cumplimiento del tratamiento tópico, lo que usualmente es suficiente para mantener la enfermedad controlada. Un hecho interesante reportado en niños es que la psoriasis tiene una alta tasa de remisión espontánea, algo más de 35% según un estudio, lo que puede complicar en cierta forma la evaluación de la respuesta a los tratamientos[51].

Cuando el niño necesita terapia sistémica, las alternativas pueden reducirse ya que existen mayores preocupaciones de seguridad que en los adultos. La toxicidad potencial de medicamentos inmunosupresores clásicos como ciclosporina y metotrexato restringen en forma importante su aplicación. Los retinoides son entonces drogas de primera línea pero pueden causar también efectos colaterales en vísceras y sistema músculo-esquelético lo que limita su uso a largo plazo. La fototerapia no es de administración sencilla y a largo plazo puede conferir riesgo de desarrollo de carcinoma de piel, en especial PUVA. En general se puede decir que existen pocos estudios clínicos y revisiones sistemáticas evaluando los tratamientos sistémicos en psoriasis infantil[52]. No existen estudios clínicos de biológicos en niños con psoriasis y estos solo cuentan con aprobación de la FDA o EMEA para psoriasis en adultos. Los únicos biológicos usados en psoriasis infantil a la fecha son los bloqueadores de FNT alfa, específicamente etanercept e infliximab (con dos reportes de infliximab[53,54]). En cuanto a etanercept un breve trabajo de 10 casos reporta el beneficio de su adición al tratamiento, que permitió reducir dosis de inmunosupresores o interrumpir terapia tópica concomitante[55]. En otra serie de nueve pacientes con diversas formas clínicas, solo tres pacientes recibieron monoterapia y los demás tuvieron terapia tópica, fototerapia o tratamiento sistémico concomitante. Cuatro pacientes mejoraron bastante y continuaron recibiendo etanercept; dos se limpiaron completamente requiriendo reiniciar tratamiento entre uno a dos meses después su interrupción debido a la recurrencia. En dos casos la respuesta no fue favorable. No se emplearon en dicho reporte mediciones de severidad de la enfermedad ni de calidad de vida. Los pacientes no experimentaron efectos adversos salvo leve irritación local en la zona de inyección y un caso desarrolló mononucleosis infecciosa que se resolvió sin complicaciones[56]. Otro reporte de cuatro casos mostró resultados también favorables en psoriasis con remisión completa en dos de ellos, y mejoría de PASI en los restante[57]. En todos los trabajos se enfatizó la necesidad de realizar estudios en niños para definir las pautas para su empleo.

La mayor cantidad de información sobre la seguridad de los anti FNT alfa en niños proviene de enfermedades autoinmunes, sobre todo enfermedad de Crohn y artritis juvenil idiopática58. Como en adultos, existe contraindicación para su empleo en presencia de insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante, cáncer o infección activa. Al ser medicamentos inmunosupresores, la principal preocupación es el desarrollo de infecciones y en especial la reactivación de tuberculosis por lo que debe realizarse un descarte exhaustivo de esta infección o administrar quimioprofilaxis. Existen otras precauciones a tomar como las inmunizaciones que deben administrarse antes

de indicar etanercept. Se ha reportado el desarrollo raro de linfomas o síndromes tipo lupus asociado al uso de anti FNT alfa, pero no está del todo claro si existe una relación directa. En todo caso, los principales efectos secundarios son usualmente leves, relacionados a la aplicación local del medicamento u otros síntomas como cefalea, infecciones respiratorias altas y digestivas, exantemas.

Conclusión: Los agentes biológicos son un grupo nuevo e importante de tratamiento para muchas enfermedades en niños y se reservan para casos severos o resistentes a terapia convencional. Para la mayor parte de ellos no existen estudios clínicos suficientes que permitan dar pautas específicas para su uso en la población pediátrica. La decisión de su empleo debe hacerse evaluando seriamente la evidencia médica respectiva, sopesando los beneficios y potenciales efectos adversos, discutiendo estos aspectos con los padres y tomando todas las precauciones para minimizar los riesgos.

Referencias bibliograficas

1. Plotkin SA, Mortimer EA (Eds). Vaccines. Philadelphia WB Saunders, 1994.
2. www.childrensvaccine.org/files/WHO-Vaccine-History.pdf (www.who.int/gpv-dvacc/history/history.htm)
3. Krueger JG, Gottlieb A. Inmunobiologics in Dermatology. In Fitzpatrick's Dermatology in Internal Medicine p2457, 2003, 6th ed. Freedberg Im, Eisen AZ, Wolff K, austen KF, Goldsmith LA and Katz,SI editors.McGraw-Hill Co.
4. Stone MJ. Monoclonal antibodies-designer medical missiles. Lancet. 2006; 368:S48-9.
5. www.fda.gov/cder/biologics
6. Reichert JM, Paquette C. Therapeutic recombinant proteins: Trends in U.S. Approvals 1982 to 2002. Curr Opin Molec Ther. 2003; 5(2):139-147.
7. Freimanis R ed. USAN Handbook, American Medical Association. 1999.
8. Gatto B. Biologics targeted at TNF: design, production and challenges. Reumatismo. 2006; 58(2):94-103.
9. Schon et al. Medical Progress: Psoriasis. N Eng J Med. 2005;352:1899-1912.
10. Nickoloff BJ, Ben-NeriahY, Pikarskyz E. Inflammation and Cancer: Is the Link as Simple as We Think? J Invest Dermatol. 2005;124(6):x-xiv.
11. Dell'Agnola C, Biragyn A. Clinical utilization of chemokines to combat cancer: the double-edged sword. Expert Rev Vaccines. 2007 Apr;6(2):267-83.
12. Biagi E, Marin V, Giordano Attianese GM, Dander E, D'Amico G, Biondi A. Chimeric T-cell receptors: new challenges for targeted immunotherapy in hematologic malignancies. Haematologica. 2007 Mar;92(3):381-8.
13. Grillo-Lopez AJ. Rituximab: an insider's historical perspective. Semin Oncol 2000; 27(Suppl):9-16.
14. Messahel B, Taj MM, Hobson R, Hadzic N, Ramsay A, Hann I, Pinkerton R.Single agent efficacy of rituximab in childhood immunosuppression related lymphoproliferative disease: a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) retrospective review. Leuk Lymphoma. 2006 Dec;47(12):2584-9.
15. Culic S, Armanda V, Kuljis D, Kuzmic I, Pranic-Kragic A, Jankovic S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of CD20-positive nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in an 10-year-old girl. Pediatr Hematol Oncol. 2006 Dec;23(8):661-6.
16. Kraal K, Schalij-Delfos N, van Buchem M, Egeler M, Ball L. Optic nerve relapse in a child with common acute lymphoblastic leukemia, treated with systemic anti-CD-20 (rituximab). Haematologica. 2005 Nov;90 Suppl:ECR24.
17. Claviez A, Eckert C, Seeger K, Schrauder A, Schrappe M, Henze G, von Stackelberg A. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2006 Feb;91(2):272-3.
18. Ansari SH, Irfan M, Farzana, Panjwani VK, Shamsi TS. In-vivo purging with the anti-CD20 antibody rituximab along with standard allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for relapsed childhood pre-B acute lymphoblastic leukaemia (ALL). J Coll Physicians Surg Pak. 2006 Jan;16(1):67-8.
19. Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ; Pediatric and Platelet Immunology Committees of the TMH Clinical Trial Network.Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. J Pediatr. 2007 Apr;150(4):338-44, 344.e1.
20. Binstadt BA, Caldas AM, Turvey SE, Stone KD, Weinstein HJ, Jackson J, et al. Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients. J Pediatr. 2003 Nov;143(5):598-604. Erratum in: J Pediatr. 2004 Apr;144(4):558
21. Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, Tullus K. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3168-74.
22. Marks SD, Tullus K. Successful outcomes with rituximab therapy for refractory childhood systemic

lupus erythematosus. Pediatr Nephrol. 2006 Apr;21(4):598-9. Epub 2006 Mar 1.
23. Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. Br J Haematol. 2007 Jul;138(1):94-6. Epub 2007 May 11.
24. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006 Apr 1;107(7):2639-42. Epub 2005 Dec 13.
25. Connelly EA, Aber C, Kleiner G, Nousari C, Charles C, Schachner LA. Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. Pediatr Dermatol. 2007 Mar-Apr;24(2):172-6.
26. Kong HH, Prose NS, Ware RE, Hall RP 3rd. Successful treatment of refractory childhood pemphgus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Pediatr Dermatol. 2005 Sep-Oct;22(5):461-4.
27. Funke VA, de Medeiros CR, Setubal DC, Ruiz J, Bitencourt MA, Bonfim CM, et al. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist, Bone Marrow Transplant. 2006 May;37(10):961-5.
28. Teachey DT, Bickert B, Bunin N. Daclizumab for children with corticosteroid refractory graft-versus-host disease.Bone Marrow Transplant. 2006 Jan;37(1):95-9.
29. Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, Jung FF, Vehaskari VM. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. Pediatr Transplant. 2005 Oct;9(5):589-97.
30. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics. 2004 Dec;114(6):1708-33. Erratum in: Pediatrics. 2005 Apr; 115(4):1118.
31. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease?Pediatrics. 2002 Jan;109(1):E4.
32. Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, Milanesi O. Efficacy of infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. Clin Exp Rheumatol. 2006 Jul-Aug;24(4):453.
33. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2005 May;146(5):662-7.
34. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. Br J Dermatol. 2006 Jul;155(1):145-51.
35. Dajee M, Muchamuel T, Schryver B, Oo A, Alleman-Sposeto J, De Vry CG, et al. Blockade of experimental atopic dermatitis via topical NF-kappaB decoy oligonucleotide. J Invest Dermatol. 2006 Aug;126(8):1792-803. Epub 2006 Apr 20.
36. Murakami T, Yamanaka K, Tokime K, Kurokawa I, Tsutsui H, Nakanishi K, et al. Topical suplatast tosilate (IPD) ameliorates Th2 cytokine-mediated dermatitis in caspase-1 transgenic mice by downregulating interleukin-4 and interleukin-5. Br J Dermatol. 2006 Jul;155(1):27-32
37. Brown WM. rAAt (dermatological) Arriva/ProMetic. Curr Opin Mol Ther. 2006 Feb;8(1):69-75.
38. Flores Sandoval G, Gomez Vera J, Orea Solano M, Lopez Tiro J, Serrano E, Rodriguez A, et al. Transfer factor as specific immunomodulator in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis. Rev Alerg Mex. 2005 Nov-Dec;52(6):215-20.
39. Belliveau PP. Omalizumab: A monoclonal anti-IgE antibody. MedGenMed 2005 Jan 27;7(1):27.
40. Sarinho E, Cruz AA. Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of the asthma and other manifestations related to allergic diseases. J Pediatr (Rio J). 2006 Nov;82(5 Suppl):S127-32.
41. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91:182-8.
42. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, Mc Alary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics. 2001;108:E36.
43. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. J Am Acad Dermatol. 2006;54:68-72
44. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2006;55:168-70
45. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Bihari IC, Katzer K, Laifaoui J, et al. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. Int Arch Allergy Immunol. 2006;141(3):290-4. Epub 2006 Aug 23.
46. Weinberg JM, Siegfried EC. Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T-cell modulator efalizumab. Arch Dermatol. 2006; 142(5):555-8.
47. Hassan AS, Kaelin U, Braathen LR, Yawalkar N. Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab. J Am Acad Dermatol. 2007 Feb;56(2):217-21. Epub 2006 Nov 16.
48. Farshidi A, Sadeghi P. Successful treatment of seve-

re refractory atopic dermatitis with efalizumab. J Drugs Dermatol. 2006 Nov-Dec;5(10):994-8.
49. Morris A, Rogers M, Fischer G, et al.: Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol. 2001, 18:188-198.
50. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Int J Dermatol. 2004;43(9):654-8.
51. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. Pediatr Dermatol. 2000 May-Jun;17(3):174-8.
52. Lewkowicz D and Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatolog Ther. 2004;17:364-375
53. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. Pediatr Dermatol. 2004;21:87-88.
54. Rott S, Kuster RM and Mrowietz U. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab in an 11-year-old child suffering from linear psoriasis along lines of Blaschko. Br J Dermatol. 2007; 157:191-193.
55. Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S126-8.
56. Hawrot AC, Metry DW, Theos AJ, Levy ML. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. Pediatr Dermatol. 2006 Jan-Feb;23(1):67-71.
57. Papoutsaki M, Costanzo A, Massotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. Br J Dermatol. 2006 Jan;154(1):181-3.
58. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;342:763-9.