

# Co nowego w etiopatogenezie i leczeniu łojotokowego zapalenia skóry

## What is new in the etiopathogenesis and treatment of dermatitis seborrhoica

LIGIA BRZEZIŃSKA-WCISŁO

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

### Abstract

*Seborrheic dermatitis is a chronic and recurrent inflammatory skin disorder, usually involving the scalp, intertriginous regions or areas with numerous sebaceous glands. Seborrheic dermatitis is one of the most resistant to therapy dermatological disorders, and therefore every patient needs to be treated individually. Despite the fact that the diagnosis is relatively uncomplicated, no single and radical cure for seborrheic dermatitis has been found yet. The study presents aetiology, clinical presentation and treatment of seborrheic dermatitis.*

**Key words:** seborrheic dermatitis, etiopathogenesis, clinical symptoms, management.

### Streszczenie

*Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) jest zapaleniem skóry o przebiegu przewlekłym, nawrotowym, obejmującym zazwyczaj skórę owłosioną głowy, okolice wyprzeniowe lub obszar bogaty w gruczoły łojowe. ŁZS jest jednym z trudniejszych do leczenia schorzeń dermatologicznych, w którym każdy chory wymaga indywidualnego podejścia. Mimo że schorzenie jest łatwo rozpoznawane, to jest ciągle dolegliwością, na którą nie ma jednego radykalnego leku. W pracy omówiono etiologię, obraz kliniczny i leczenie ŁZS.*

**Słowa kluczowe:** łojotokowe zapalenie skóry, etiopatogeneza, obraz kliniczny, leczenie.

(PDiA 2005; XXII, 1: 10–13)

Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) jest powszechnie występującą, zapalną chorobą skóry, obecną u 1–3% populacji. Schorzenie to zostało opisane w 1887 r. przez Unnę, a mimo to ciągle niewiele wiadomo o jego etiologii i leczeniu [1]. ŁZS jest zapaleniem skóry o przebiegu przewlekłym, nawrotowym, obejmującym zazwyczaj skórę owłosioną, okolice wyprzeniowe lub obszar skóry bogaty w gruczoły łojowe [2]. Chorują na nie głównie osoby młode, szczególnie mężczyźni [3], ale może pojawiać się również u niemowląt.

Wczesnym objawem jest łojotok skóry głowy. Następnie nawarstwiają się tłuste strupy i występuje stan zapalny, a włosy ulegają znacznemu przerzedzeniu. Ogniska rumieniowo-złuszczające przechodzą na przylegającą skórę nieowłosioną, głównie na czoło, okolice zauszne i kark [4], a następnie na mostek, fałdy pachowe, pachwinowe, okolice pępka i skórę *rynny łojotoko-*

*wej* (tj. okolice skóry wzdłuż kręgosłupa). W lokalizacji zgięciowej, przy nasilonym stanie zapalnym może dojść do sączenia. Stan ogólny chorych jest dobry. Świąd jest rozmaicie nasilony. ŁZS charakteryzuje się sezonowością, z częstymi nawrotami jesienią i zimą [2–4, 6].

Obraz histopatologiczny nie jest diagnostyczny. Naskórek wykazuje zgrubienie warstwy rogowej z parakeratozą i spongiozą oraz cechy niewielkiej akantozy. Warstwa ziarnista jest ścięczała, a w warstwie kolczystej występuje obrzęk (*status spongiosus*). W górnych warstwach skóry właściwej obecne są nacieki zapalne [4]. W skórze właściwej występuje obrzęk i okołonaczyniowe nacieki limfocytowe [2].

Wybitną podatność na ŁZS wykazują pacjenci z różnymi zaburzeniami psychicznymi, a szczególnie z depresją oraz chorzy neurologiczni, u których stwierdzono występowanie zmian wyłącznie po stronie z niedo-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ligia Brzezińska-Wcisło, Katedra i Klinika Dermatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel./faks +48 32 256 11 82, +48 32 259 15 80, e-mail: lbrzezinska-wcislo@slam.katowice.pl

władem będącym skutkiem udaru mózgu. Zwiększoną częstość zachorowania na tę dermatozę wykazują osoby z przewlekłymi chorobami, nieopuszczające łóżek [2, 3, 6]. Bodźcem mogącym spowodować wystąpienie ŁZS jest infekcja wirusem HIV lub rozwój AIDS [5, 6].

Pomimo stałych postępów medycyny, do dziś pozostaje wiele niejasności i wątpliwości co do etiopatogenezy tego schorzenia, w tym roli grzyba *Pityrosporum ovale* [1, 7]. Uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa. Dużą rolę w etiopatogenezie ŁZS, szczególnie u osób dorosłych, przypisuje się *Pityrosporum ovale* (*P. ovale*).

Przemawia za tym:

- a) zwiększenie liczby *P. ovale* w zmianach skórnych chorych z łojotokowym zapaleniem skóry oraz korelacja między liczbą tego drożdżaka a nasileniem zmian chorobowych (liczba zasiedlających drożdżaków musi przekroczyć pewien poziom),
- b) stwierdzenie u chorych z łupieżem i łojotokowym zapaleniem skóry obecności wyższych mian przeciwciał anty *P. ovale* oraz skuteczność leków przeciwgrzybiczych, które zmniejszają liczbę *P. ovale* i zwalczają objawy choroby [1, 3, 6, 7].

Podstawową rolę w patogenezie ŁZS i łupieżu odgrywają właściwości prozapalne i immunogenne *P. ovale* oraz działanie produkowanych przez niego toksyn i enzymów lipolitycznych [8]. Jest również możliwe, że łojotokowe zapalenie skóry gładkiej jak i owłosionej skóry głowy może być związane z różnymi gatunkami drożdżaków, w różnych okolicach ciała, zarówno na skórze zdrowej, jak i zmienionej chorobowo [9, 10, 11]. Reakcja pomiędzy *P. ovale*, komórkami warstwy rogowej i układem immunologicznym w mieszkach może być pierwotnym czynnikiem wyzwalającym łojotokowe zapalenie skóry [11]. Zarówno komórkowa, jak i humoralna odpowiedź immunologiczna były badane pod względem udziału w patogenezie tej choroby. Podczas gdy Faergemann [12] wykazał wzrost zarówno odczynu transformacji limfocytów, jak i zahamowania migracji leukocytów u chorych z ŁZS, Neuber i wsp. [13, 14] stwierdzili zmniejszony indeks stymulacji limfocytów za pomocą ekstraktu z *P. ovale*. Podczas badań nad odpowiedzią immunologiczną u chorych na ŁZS inni autorzy [12] wykazali zwiększoną ilość komórek NK<sub>1</sub><sup>+</sup> i CD<sub>16</sub><sup>+</sup> w połączeniu z aktywacją dopełniacza. W dodatku u niektórych pacjentów z tym schorzeniem wykazano podniesiony poziom aktywowanych limfocytów w krążeniu, co podtrzymuje hipotezę przerywanej aktywacji układu immunologicznego [15]. Baroni i wsp. [16] wykazali cechy złośliwości, inwazyjne i immunomodulujące *P. ovale* w hodowli ludzkich keratynocytów oraz potwierdzili, że *P. ovale in vivo*, poprzez inhibicję *TGase* (TG-azy 1), wywołuje stopniowe zahamowanie bariery ochronnej naskórka. Natomiast inni badacze [17] wy-

kazali, że drożdżak *P. ovale* może indukować produkcję ludzkich cytokin za pośrednictwem keratynocytów. Zwiększona liczba *P. ovale* w miejscach typowej lokalizacji ŁZS, związek między liczbą drożdżaka a klinicznym nasileniem choroby oraz obecność wyższych mian przeciwciał anty *P. ovale* u pacjentów z ŁZS przemawia za ważną rolą *P. ovale* w etiologii tego schorzenia [6, 7]. W licznych pracach wykazano skuteczność leków przeciwgrzybiczych w zwalczaniu ŁZS, powodujących równoczesne zmniejszenie liczby *P. ovale* [1, 7]. Zależność pomiędzy ilością zwiększonej liczby *P. ovale* a nasileniem ŁZS wydaje się oczywista, chociaż są doniesienia o braku istotnej różnicy pomiędzy liczbą *P. ovale* u chorych z ŁZS w porównaniu z osobami zdrowymi [18]. Wydaje się więc, że związek ten nie polega wyłącznie na stosunku ilościowym, ale może zależeć od osobniczej reaktywności immunologicznej [6]. Niektórzy badacze postulowali, że ŁZS jest wynikiem hiperprolifracji, a hipoteza ta wynika częściowo ze skuteczności środków keratolitycznych i przeciwzapalnych w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry [14].

Etiologii łojotokowego zapalenia skóry upatruje się przede wszystkim w zaburzeniach dotyczących gruczołów łojowych oraz nieprawidłowościach w składzie łoju. Nadmierne wydzielanie łoju jest przyczyną złuszczenia i podrażnienia skóry. Zaburzenie wydzielania łoju miałyby polegać na jego wzmożonej produkcji, wzroście zawartości cholesterolu, trójglicerydów i frakcji parafinowych, a obniżeniu zawartości wolnych kwasów tłuszczowych, skwalenu i estrów wosków. Nadmierny łojotok obserwuje się nieraz u chorych kobiet z podwyższonym poziomem prolaktyny.

Pewną rolę może odgrywać zanieczyszczenie powietrza, złe nakrycie głowy czy nieodpowiednia mikroflora skóry głowy, podrażnienie skóry przez kosmetyki i wodę o nieodpowiednich właściwościach fizykochemicznych czy nadmierne promieniowanie słoneczne.

Alkohol może zaostrzać objawy chorobowe tej dermatozy [1, 6].

U chorych z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego, a szczególnie górnych dróg oddechowych zwiększa się częstotliwość występowania ŁZS [1, 6].

Duże niedobory cynku, wolnych kwasów tłuszczowych i witaminy B mogą być przyczyną wystąpienia wykwitów zbliżonych morfologią do ŁZS [2, 4].

W praktyce łojotokowe zapalenie skóry jest łatwo diagnozowane, niemniej trudności sprawia czasami odróżnienie omawianej choroby od łuszczycy. Łuszczycę różni się umiejscowieniem, objawem Auspitz'a oraz obrazem histopatologicznym. Istotne jest dokładne zebranie wywiadu rodzinnego dotyczącego tej choroby. W diagnostyce różnicowej ŁZS należy pomyśleć o grzybicy i łupieżu różowym. Pierwsza dermataza różni się bardziej czynny-

mi zmianami na obrzeżu, silnym świądem i dodatnim badaniem mikologicznym (obecność grzybów w badaniu mikroskopowym). Druga różni się szybszym przebiegiem i tym, że nie ma łojotokowych łusek i strupów, a u dorosłych występują również zmiany w obrębie skóry głowy. ŁZS można jeszcze różnicować z wypryskiem, alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry czy atopowym zapaleniem skóry. W ŁZS nie występują strupy łojotokowe, odgraniczenia ognisk są mniej wyraźne, świąd jest odmiennie umiejscowiony i bardziej nasilony [4].

Łojotokowe zapalenie skóry u niemowląt związane jest ze wzmożoną produkcją gruczołów łojowych. Od 17. tyg. komórki łojowe produkują lipidy i pozostają bardzo aktywne podczas reszty życia płodowego. Prawdopodobnie jest to następstwo ich androgenowego pobudzenia w ostatnim trymestrze ciąży. Zmiany u niemowląt zaczynają się już w pierwszych tygodniach życia. Najpierw w obrębie owłosionej skóry głowy wytwarza się tzw. ciemieniucha, są to tłuste, o miękkiej konsystencji łuski i strupy przylegające do podłoża. Wykwity nie powodują żadnych dolegliwości i zajmują twarz, fałdy skórne, pępek oraz miejsca przylegania pieluszek. Po kilku tygodniach zmiany zmniejszają się i ustępują. Choroba pojawia się częściej u niemowląt ze skłonnością do atopii i łuszczycy, a w każdym niemal przypadku udaje się stwierdzić obecność *Candida albicans* na skórze oraz w stolcu. Przypuszcza się, że *Candida albicans* może indukować wystąpienie zmian u niemowląt [2–4, 6]. Przebieg choroby w przypadku atopowego zapalenia skóry jest inny – jest to choroba przewlekła i nawracająca. Na podstawie obrazu klinicznego w okresie niemowlęcym prawie nie można odróżnić dziecięcego łojotokowego zapalenia skóry od zmian atopowych, dopiero dalszy przebieg pozwala na zróżnicowanie tych obu dermatoz [19–21]. Od paru lat uwzględnia się możliwość związku łojotokowego zapalenia skóry z atopowym zapaleniem skóry.

Łojotokowe zapalenie skóry jest jednym z trudniejszych do leczenia schorzeń dermatologicznych, a każdy chory wymaga indywidualnego podejścia, mimo że schorzenie jest łatwo rozpoznawane, to jest ciągle dolegliwością, na którą nie ma jednego radykalnego leku. We wszystkich przypadkach łojotokowego zapalenia skóry leczenia wymaga owłosiona skóra głowy, będąca rezerwuarem *P. ovale*, nie można zaprzestać używania szamponu leczniczego po ustąpieniu zmian i powinno się go stosować profilaktycznie przez kilka tygodni.

W leczeniu ogólnym możliwe jest zastosowanie kilku opcji terapeutycznych, jednak należy wiedzieć, że leczenie to jest rzadko wskazane, jedynie u chorych z bardzo nasilonymi, nawracającymi uporczywie zmianami, niereagującymi na terapię miejscową [3]. Zaleca się podawanie ogólnie izotretynoiny celem zmniejszenia wydzielania łoju [3, 6, 22] albo konieczne jest podawanie pochodnych imidazolowych (ittrakonazol, fluconazol).

W przypadkach źle leczonych, w których doszło do uogólnienia choroby, można krótkotrwale podawać kortykosteroidy oraz czasami stosuje się antybiotyki, zgodnie ze schematami używanymi podczas terapii trądziku [2].

Wykazano również skuteczność fototerapii przy pomocy lampy TL-01, emitującej wąskie pasmo promieniowania UVB (bakteriobójcze działanie UVB) w leczeniu i zapobieganiu ŁZS [1, 6, 21, 23]. Jednak niektórzy autorzy [1] donoszą o zaostreniu zmian skórnych, szczególnie na twarzy, podczas stosowania fototerapii.

Jeżeli występują nasilone objawy podmiotowe w postaci świądu i pieczenia, na początku terapii dobrze jest podawać środki przeciwhistaminowe.

U każdego niemal chorego powinna być stosowana tylko terapia miejscowa. Podstawą terapii są szampony, kortykosteroidy o bardzo małej sile działania i podawane miejscowo pochodne imidazolowe [2]. Kortykosteroidy (kremy, pasty) działają szybciej, usuwając objawy podmiotowe, jak świąd i pieczenie oraz stan zapalny. Niemniej jednak szczególnie odmiany fluorowane mogą prowadzić do wielu niepożądanych działań, takich jak zapalenie wokół ust, teleangiektazje, odbarwienia, rozstępki, zmiany trądzikopodobne oraz zanik skóry, dlatego ich użycie powinno być ściśle kontrolowane [6, 24]. Faergemann [11] stwierdził, że miejscowa steroidoterapia ułatwia proliferację *P. ovale*, które są wrażliwe na szeroki wachlarz nieswoistych i przeciwgrzybiczych leków stosowanych miejscowo. Dawniej stosowane terapie zwykle nie były aktywne przeciwgrzybiczo i opierały się na właściwościach keratolitycznych. Leki azolowe reprezentują najnowszą klasę środków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu ŁZS. Spośród leków tej klasy główne znaczenie w leczeniu miejscowym mają leki imidazolowe. Preparaty imidazolowe mogą być stosowane doustnie, jak ketokonazol, fluconazol czy ittrakonazol i wykazują najsilniejsze działanie przeciwgrzybicze. Hamują one konwersję lanosterolu w ergosterol, istotny składnik błony komórkowej grzyba. Odbywa się to poprzez hamowanie w obrębie cytochromu P450 (CYP 450) enzymu 14 alfa demetylasy lanosterolu w komórce grzyba [25, 26]. Jest to działanie fungistatyczne, wywierane poprzez wywołany w ten sposób niedobór ergosterolu i odkładanie się nadmiaru prekursorów sterolu jak lanosterolu. Itrakonazol i fluconazol słabiej wiążą się z ludzkim CYP 40 niż ketokonazol i w ten sposób powoduje mniej działań ubocznych [27]. Oprócz właściwości przeciwgrzybiczych niektóre ww. leki wykazują właściwości przeciwwzapalne [3, 6, 14, 28–30], powodując poprawę stanu dermatologicznego.

P.Y. Basak [32] uważa za korzystne użycie kremów zawierających pochodne witaminy D<sub>3</sub> (kalcipotriol).

Inną alternatywą jest leczenie zewnętrzne preparatami z metronidazolem i erytromycyną [6].

Sugerowano, że stosowanie miejscowo maści takrolimus i pimekrolimus może okazać się korzystniejsze od kortykosteroidów, jako że te preparaty mają właściwości przeciwzapalne i nie wywołują odległych skutków ubocznych [14, 34, 35]. Są to nowe, miejscowo stosowane leki immunosupresyjne. Takrolimus wykazuje również właściwości przeciwrzybicze oraz nie powoduje atrofii skóry. Cecha ta jest szczególnie cenna przy leczeniu zmian zlokalizowanych we wrażliwych okolicach, takich jak twarz i obszary zgięć stawowych [33]. Pimekrolimus jest jednym z przedstawicieli leków nowej klasy – niesteroidowych immunomodulatorów makrolaktamowych. Pimekrolimus, podobnie jak takrolimus, wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie syntezy wielu cytokin zaangażowanych w powstawanie procesów zapalnych [34].

Ponieważ ŁZS jest przewlekłą, nawracającą zapalną dermatozą, to trzeba zwrócić uwagę na korzystny stosunek skuteczności do tolerancji, co zmniejsza liczbę nawrotów, zapewnia akceptację przez chorych i stosowanie się do zaleceń.

Należy zwrócić choremu uwagę na konieczność przestrzegania higieny i odpowiedniej pielęgnacji zmienionej chorobowo skóry [3]. Każdy chory na łojotokowe zapalenie skóry wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego, ponieważ dermatozą ta jest trudna do leczenia.

## Piśmiennictwo

- Rebora A, Rongioletti F: The red face. *Seborrhoeic dermatitis*. Clin Dermatol 1993, 11: 243-51.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, et al.: Łojotokowe zapalenie skóry. W: Dermatologia, Czelej Lublin, 2002: 462-6.
- Kozłowska A: Łojotokowe zapalenie skóry. Etiologia i leczenie. Medipress Dermatol 1990, 1: 3-8.
- Jabłońska S: Schorzenia łojotokowe. W: Choroby skóry. S. Jabłońska (red.). PZWL Warszawa, 1980: 943-8.
- Ippolito F, Passi S, Di-Carlo A: Is seborrhoeic dermatitis a clinical marker of HIV disease? *Minerva Ginecol* 2000, 52: 54-8.
- Czyż P, Ryglewska-Cho A, Miękoś-Zydek B i wsp.: Nowe poglądy na etiopatogenezę i leczenie łojotokowego zapalenia skóry. *Nowa Klinika* 2003, 10: 1104-6.
- Mayser P, Gross A: IgE antibodies of *Malassezia furfur*. M. symptodialis and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopic dermatitis seborrhoeic eczema or pityriasis versicolor and identification of respective allergens. *Acta Derm Venereol* 2000, 80: 357-61.
- Parry ME, Skarpe GR: Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeasts. *Br J Dermatol* 1998, 139: 254-63.
- Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, et al.: Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001, 39: 243-51.
- Kim SC, Kim HU: The distribution of *Malassezia* species on the normal human skin according to body region. *Korean J Med Mycol* 2000, 5: 120-8.
- Faergemann J: Management of seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1: 75-80.
- Faergemann J, Bergbrant M, Dohse M, et al.: Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: Characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 2001, 144: 549-56.
- Neuber K, Kroger S, Gruseck E, et al.: Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL-2; IL-10, IFN- $\gamma$ ) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrhoeic dermatitis. *Arch Dermatol* 1996, 288: 532-6.
- Gupta A, Madzia S, Batra R: Etiology and management of Seborrhoeic dermatitis. *Dermatology* 2004, 208: 85-93.
- Hay RJ, Graham-Brown RA: Dandruff and Seborrhoeic dermatitis: Causes and management. *Clin Exp Dermatol* 1997, 22: 3-6.
- Baroni A, Perfetto B, Paoletti I, et al.: *Malassezia furfur* invasiveness in a keratinocyte cell line (HaCat): Effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. *Arch Dermatol* 2001, 293: 414-9.
- Watanabe S, Kano R, Sato H, et al.: The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001, 116: 769-73.
- Bergbrant JM: Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: cultural, immunologic and clinical studies. *Acta Derm Venereol* 1991, suppl. 167: 1-36.
- Broberg A: *Pityrosporum ovale* in healthy children, infantile seborrhoeic dermatitis and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1994, suppl. 191: 1-47.
- Miklaszewska M, Wąsik F: *Dermatologia pediatria*. Volumed Wrocław, 1999, 112.
- Tolleson A, Essential fatty acids in infantile seborrhoeic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28: 957-61.
- Zouboulis CC: Retinoids – which dermatological indications will benefit in the near future? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001, 14: 303-15.
- Pirkhammer D, Seeber A, Honigsmann H, et al.: Narrow – band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000, 43: 946-68.
- Johnson BA, Nuhley JR: Treatment of seborrhoeic dermatitis. *Am Fam Phys* 2000, 61: 2703-14.
- Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole – better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002, 7: 242-56.
- Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, et al.: An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. *Drugs* 1998, 55: 645-74.
- Elewski BE: Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28: 28-34.
- Schemer A, Nathansohn N, Kaplan B, et al.: Treatment of scalp seborrhoeic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol* 2000, 39: 532-4.
- Caputo R, Barbareschi M: Itraconazole: New horizons. *G Ital Dermatol Venereol* 2002, 137: 1-7.
- Rosen T, Schell BJ, Orenco J: Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997, 36: 788-92.
- McGrath J, Murphy GM: The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. *Drugs* 1991, 41: 178-84.
- Basak PY, Ergin S: Comparative effects of calcipotriol and betamethasone 17-valerate solution in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15: 86-8.
- Braza TJ, Dicarolo JB, Soon SL, et al.: Tacrolimus 0,1% ointment for seborrhoeic dermatitis: an open label study. *Br J Dermatol* 2003, 148: 1242-4.
- Crutchfield CE III: Pimecrolimus: A new treatment of seborrhoeic dermatitis. *Cutis* 2002, 70: 207-8.
- Nakagawa H, Etoh T, Yokota Y, et al.: Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Invest* 1996, 12: 245-50.