

# Wyprysk opryszczkowy Kaposiego u dziecka z atopowym zapaleniem skóry w trakcie leczenia pimekrolimusem (1%, krem)

Eczema herpeticum Kaposi during treatment of a child with atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream

Aleksandra Lesiak<sup>1</sup>, Aleksandra Kopeć<sup>2</sup>, Anna Chruściel<sup>1</sup>, Anna Sysa-Jędrzejowska<sup>1</sup>, Joanna Narbutt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 2: 135–139

## Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa choroba, która dotyczy w zależności od regionu świata 10–20% populacji. Wyprysk opryszczkowy Kaposiego jest infekcyjną chorobą skóry, wywoływaną przede wszystkim przez wirusy opryszczki zwykłej i rozwijającą głównie się wśród chorych na AZS. Dane z piśmiennictwa wskazują, że postępowanie terapeutyczne z wykorzystaniem miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny może łączyć się z rozwojem wyprysku opryszczkowego Kaposiego. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek dotyczący 18-miesięcznego chłopca leczonego 1-procentowym pimekrolimusem w kremie z powodu zmian skórnych w przebiegu AZS. Po 20 dniach terapii u dziecka rozwinęło się wiele zmian pęcherzykowo-krostkowych, a następnie nadżerkowych w obrębie skóry twarzy, szyi i grzbietów rąk. Wykwitom chorobowym towarzyszyło ogólne osłabienie, gorączka do 39°C oraz powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano wyprysk opryszczkowy Kaposiego i włączono terapię acyklowirem w iniekcjach dożylnych, uzyskując szybką poprawę kliniczną w obrębie zmian skórnych. Przedstawiony przypadek może potwierdzać, że miejscowo stosowany pimekrolimus może być jednym z potencjalnych czynników prowadzących do rozwoju tego powikłania u pacjentów z AZS.

**Słowa kluczowe:** atopowe zapalenie skóry, wyprysk opryszczkowy Kaposiego, pimekrolimus.

## Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease affecting approximately 10-20% of the population worldwide. Eczema herpeticum Kaposi is infectious skin eruption caused by herpes simplex viruses, occurring mostly in patients with AD. Literature data indicate that topical immunosuppressants, mainly glucocorticosteroids, but also calcineurin inhibitors, may be associated with eczema herpeticum development. We present a case of an 18-month-old boy with AD who was treated with 1% pimecrolimus cream. After 20 days of its use he developed generalized umbilicated vesiculopustules followed by erosions, located on his face, neck and dorsal part of his hands. Skin lesions were accompanied by fever, malaise and peripheral lymphadenopathy. Based on the clinical picture, the diagnosis of eczema herpeticum Kaposi was established. Treatment with intravenous acyclovir was introduced and then quick clinical improvement of skin changes was observed. The presented case might provide evidence that topical pimecrolimus may be one of the potential triggering factors in eczema herpeticum development.

**Key words:** atopic dermatitis, eczema herpeticum Kaposi, pimecrolimus.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Aleksandra Lesiak, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel./faks +48 42 686 79 81/+48 42 688 45 65, e-mail: lesiak\_ola@interia.pl

## Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, uwarunkowaną genetycznie, zapalną dermatozą, często współistniejącą z innymi chorobami atopowymi, takimi jak astma, alergiczny nieżyt nosa bądź zapalenie spojówek. W większości przypadków choroba rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, przed 3. rokiem życia, jednak w niektórych przypadkach może ujawniać w okresie dojrzałości [1]. Według danych z piśmiennictwa dotyczy ok. 10–20% populacji, szczególnie krajów o wysokim uprzemysłowieniu. Obecnie AZS uznaje się za chorobę cywilizacyjną [2–4].

Najbardziej charakterystycznymi klinicznymi objawami choroby są nadmierna suchość skóry oraz uporczywy świąd. Ze względu na niecałkowicie poznaną patogenezę choroby leczenie AZS sprawia klinicystom wiele trudności. W praktyce lekarskiej obserwuje się częste nawroty choroby i w większości przypadków stosunkowo krótkie okresy remisji [5, 6].

W terapii AZS zasadnicze znaczenie ma edukacja chorego, dotycząca unikania czynników wyzwalających, a także prawidłowa pielęgnacja skóry z zastosowaniem emolientów. W przypadku występowania aktywnych zmian chorobowych stosuje się w pierwszym rzucie miejscowe preparaty przeciwzapalne, do których zalicza się glikokortykosteroidy. Przy braku skuteczności w kolejnym etapie można stosować foto(chemo)terapię bądź leki o działaniu immunosupresyjnym, głównie cyklosporynę A [7, 8]. Nową grupę leków stosowanych w miejscowym leczeniu AZS stanowią inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus. Działają one immunomodulująco, blokując transkrypcję cytokin prozapalnych, w konsekwencji prowadząc do zahamowania ich syntezy przez komórki nacieku zapalnego, głównie limfocyty T [9]. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na relatywnie duży profil bezpieczeństwa tej grupy leków [10–12]. Pojedyncze dane z piśmiennictwa wskazują, że postępowanie terapeutyczne z wykorzystaniem miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów, ale również inhibitorów kalcyneuryny, może niekiedy łączyć się z rozwojem chorób bakteryjnych i wirusowych, w tym rozsianej infekcji wirusem opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV), czyli wyprysku opryszczkowego Kaposiego [13].

Autorzy pracy przedstawiają przypadek dotyczący 18-miesięcznego chłopca leczonego 1-procentowym pimekrolimusem w kremie z powodu zmian skórnych w przebiegu AZS, u którego w trakcie terapii doszło do rozwoju zmian o typie rozsianej infekcji HSV.

## Opis przypadku

Osiemnastomiesięczny chłopiec, z AZS rozpoznany w 3. mies. życia został zgłoszony do Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ze zmianami skórnymi zlokalizowanymi w obrębie skóry twa-

rzy, szyi oraz kończyn górnych ze współistniejącym świądem. Rozpoznanie AZS ustalono na podstawie obrazu klinicznego, zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki [14]. W wywiadzie stwierdzono alergię wziewno-pokarmową (pyłki brzozy, jabłko i mleko krowie) oraz zwiększone poziomy IgE całkowitego (1000 IU/l). Wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych był ujemny. W trakcie badania fizykalnego odnotowano ogniska o charakterze rumieniowo-żółtaczającym oraz suchość skóry. Wykonano podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, próby wątrobowe), w których nie wykazano odchyłeń od stanu prawidłowego. Zastosowano leczenie miejscowe 1-procentowym pimekrolimusem w kremie 2 razy dziennie oraz emolienty. W 20. dniu terapii pojawił się wysiew wielu zmian pęcherzykowo-krostkowych, a następnie nadżerkowych w obrębie skóry twarzy, szyi i grzbietów rąk (ryc. 1.–2.). Wszystkie zmiany dotyczyły obszarów skóry wcześniej leczonych pimekrolimusem. Wykwitom chorobowym towarzyszyło ogólne osłabienie, gorączka (do 39°C) oraz powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Pobrano materiał do badań bakteriologicznych i wirusologicznych. Uzyskano ujemny wynik hodowli bakteriologicznych oraz dodatni wynik na obecność wirusa HSV-1. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wykonanych badań rozpoznano wyprysk opryszczkowy Kaposiego. Pacjenta przewieziono na oddział pediatryczny Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, gdzie włączono terapię acyklowirem w iniekcjach dożylnych w dawce 5 mg/kg m.c., antybiotykoterapię amoksyliny z kwasem klawulonowym oraz leczenie miejscowe 3-procentowym acyklowirem w kremie, uzyskując szybką poprawę kliniczną w obrębie zmian skórnych (ryc. 3.–4.) oraz poprawę stanu ogólnego. Dziecko po 10 dniach hospitalizacji wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem dalszego leczenia ambulatoryjnego.

## Omówienie

Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji objawów klinicznych [5, 6]. Ze względu na przewlekły charakter w leczeniu AZS uzasadnione jest jak najrzadsze, szczególnie u dzieci, stosowanie terapii systemowej, obciążonej wieloma działaniami niepożądanymi. W ostatniej dekadzie inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus i takrolimus) – nowoczesne leki immunomodulujące – zajmują ważne miejsce w schematach terapeutycznych tej dermatozy, pozwalając kontrolować ostrą fazę choroby i zapobiegać nawrotom [9–12].

Pimekrolimus – pochodna askomycyny – początkowo został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych, Japonii oraz Unii Europejskiej jako terapia drugiego wyboru w krótkotrwałym lub przerywanym schemacie leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci AZS u dorosłych i dzieci powyżej 2. roku życia [15]. Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje na ich duży profil bezpieczeństwa i sku-



**Ryc. 1.** Zmiany o charakterze rozszanych nadżerek pokrytych strupami na twarzy i szyi



**Ryc. 2.** Wykwity chorobowe pęcherzykowo-nadżerkowe na kończynach górnych

teczność również u dzieci chorych na AZS, które nie ukończyły 2. roku życia. Paul i wsp. [13] stosowali pimekrolimus u 1133 dzieci w wieku 3–23 mies., obserwując dobrą tolerancję i bezpieczeństwo terapii tym preparatem. Autorzy ci uzasadniają celowość stosowania pimekrolimusu nawet

u niemowląt ze względu na stabilność substancji, utrzymanie się terapeutycznego stężenia leku na stałym poziomie oraz taką samą przezskórną absorpcję leku jak u dzieci starszych [16]. Miejscowe inhibitory kalcyneury-ny, w przeciwieństwie do kortykosteroidów, są pozba-



**Ryc. 3.** Wchłonięte wirusowe zmiany skórne po 10 dniach terapii acyklowirem w obrębie twarzy



**Ryc. 4.** Wchłonięte wirusowe zmiany skórne po 10 dniach terapii acyklowirem w obrębie kończyn górnych



wione działań niepożądanych prowadzących do rozwoju zaników lub rozstępów skóry. Leczenie tymi preparatami powoduje naprawę uszkodzonej bariery naskórkowej, zmniejszenie liczby nawrotów i łagodniejszy przebieg AZS [16, 17], dlatego miejscowe inhibitory kalcyneuryny stanowią cenną alternatywę leczenia, zwłaszcza zmian zlokalizowanych w obrębie skóry twarzy, szyi oraz fałdów, szczególnie u dzieci.

Ze względu na przewlekły i nawrotowy przebieg choroby i konieczność stosowania inhibitorów kalcyneuryny przez wiele tygodni, miesięcy, a nawet lat, problemem do końca niewyjaśnionym jest rozwój wczesnych i odległych działań niepożądanych. Do najczęstszych należą świąd i pieczenie skóry w miejscu aplikacji leku. Ten rodzaj dolegliwości występuje u wszystkich chorych i w miarę trwania terapii zmniejsza się lub całkowicie ustępuje [18]. Przedmiotem kontrowersji pozostaje natomiast problem występowania chorób infekcyjnych podczas leczenia. Niektórzy autorzy nie obserwowali zwiększonej predyspozycji do rozwoju zakażeń bakteryjnych, wirusowych czy grzybiczych u pacjentów leczonych inhibitorami kalcyneuryny [19]. Büchau i wsp. w badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* wykazali, że pimekrolimus prowadzi do zwiększenia ekspresji naturalnych peptydów antibakteryjnych w keratynocytach oraz hamuje rozwój gronkowca złocistego [20]. Inni autorzy potwierdzają natomiast, że w przebiegu terapii, zwłaszcza w miejscu aplikacji, dochodzi do rozwoju rozmaitych infekcji skóry [21]. Reitamo i wsp. [22] podczas 4-letniej obserwacji w trakcie leczenia takrolimusem wykazali, że częstość występowania i charakter skutków ubocznych zależy od wieku chorych. W grupie najmłodszych pacjentów najczęstszym działaniem niepożądanym były zakażenia skóry, natomiast w starszej grupie wiekowej przeważały objawy subiektywne – świąd i pieczenie. Wykazano również pewną zależność od okolicy, w obrębie której aplikowano preparat. Autorzy zaobserwowali, że świąd i pieczenie rozwijały się ściśle w miejscu stosowania leku, natomiast zakażenia dotyczyły nawet okolic nieleczonych [22]. W opisywanym przypadku zakażenie wirusem opryszczki rozwinęło się w okolicach poddanych terapii. Do najcięższych powikłań wywołanych zakażeniem wirusowym należy wyprysk opryszczkowaty Kaposiego spowodowany wirusem HSV [23]. Choroba ta rozwija się u dzieci i niemowląt, istotnie częściej przy współistnieniu AZS. W obrębie zmienionej zapalnie skóry – najczęściej na twarzy – pojawiają się liczne pęcherzyki, które łatwo pękają, tworząc nadżerki, a następnie pokrywają się strupami. Wykwity chorobowe wykazują tendencję do zlewania, szerząc się obwodowo. Zmianom chorobowym towarzyszy niepokój, bolesność, niekiedy uporczywy świąd oraz gorączka (w granicach 39–40°C). Stan ogólny pacjenta czasem może być ciężki, a objawy choroby utrzymują się ok. 7–14 dni [24–26]. Z jednej strony, ten uogólniony proces powszechnie rozwija się u chorych na AZS, z drugiej jednak strony, być może to miejscowo stosowany pimekro-

limus jest jednym z czynników usposabiających do rozwoju tego powikłania. Dane z piśmiennictwa nie są jednak zgodne w tym temacie. Paul i wsp. [13], oceniając częstość występowania przypadków wyprysku Kaposiego wśród pacjentów poniżej 2. roku życia chorych na AZS i leczonych pimekrolimusem, obserwowali 1,3 przypadki na 1000 pacjentów, bez różnicy w odniesieniu do zastosowania placebo. Podobnie Luger i wsp. [27] w grupie 658 chorych na AZS leczonych miejscowo preparatem zawierającym inhibitor kalcyneuryny, miejscowymi glikokortykosteroidami lub placebo nie stwierdzili różnic w częstości występowania wyprysku Kaposiego w zależności od leczenia miejscowego. W piśmiennictwie istnieje niewiele opisów dotyczących przypadków wystąpienia tej choroby w trakcie terapii inhibitorami kalcyneuryny, większość z nich jednak dotyczy stosowania maści takrolimus [23, 28].

Segura i wsp. [28] przedstawili przypadek dotyczący 27-letniego pacjenta z AZS, u którego zmiany o charakterze wyprysku Kaposiego pojawiły się po 2 tyg. stosowania 1-procentowego pimekrolimusu w kremie. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu rozsianej infekcji HSV u dziecka leczonego tym preparatem z powodu zmian o charakterze AZS.

Jak wspomniano, AZS jest jedną z najczęstszych dermatoz predysponujących do rozwoju wyprysku Kaposiego, który dotyczy ok. 3–6% chorych. Postuluje się, że zasadniczą przyczyną predyspozycji jest genetycznie uwarunkowane uszkodzenie bariery naskórkowej, umożliwiające zwiększone wnikanie wirusów [29].

W ostatnich latach w piśmiennictwie wiele uwagi poświęca się również fenotypowi chorych na AZS, u których rozpoznano wyprysk opryszczkowaty. Jak wynika z badań *National Institut of Alergology and Infectious Diseases University of Rochester* oraz *University of Bonn*, rozsiana infekcja HSV dotyczy najczęściej pacjentów, u których AZS rozwija się we wczesnym okresie życia, często ze współistniejącą alergią powietrzno pochodną i pokarmową oraz predylekcją zmian skórnych do okolic twarzy i szyi, podobnie jak w przypadku przedstawionym przez autorów niniejszej pracy. U pacjentów tych opisuje się ponadto zwiększone stężenie całkowitego IgE w surowicy, zmniejszoną liczbę plazmatycznych komórek dendrytycznych w naskórku, zmniejszoną zdolność syntezy interferonu  $\alpha$  pod wpływem kontaktu z alergenem, a także zwiększoną podatność na zakażenia wywoływane przez gronkowca złocistego czy mięczaka zakaźnego [30, 31].

Na podstawie przedstawionego przypadku stwierdzono, że pimekrolimus może być jednym z czynników predysponujących do rozwoju wyprysku Kaposiego u dzieci z AZS. Z tego powodu niezmiernie ważne jest poinformowanie rodziców o konieczności zaprzestania terapii przy pojawieniu się pierwszych, niepokojących objawów infekcji wirusowej i konsultacji dermatologicznej w celu wdrożenia leczenia przyczynowego. W takich przypad-

kach opóźniona diagnoza i leczenie przeciwwirusowe może doprowadzić do wtórnych nadkażeń bakteryjnych lub rozsiewu wirusa do ośrodkowego układu nerwowego, powodując ciężki, a w rzadkich przypadkach nawet śmiertelny przebieg choroby.

*Praca finansowana z funduszy prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 503-1152-1 oraz projektu MNiSW nr NN402434933.*

#### Piśmiennictwo

1. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (3 suppl): S1-21.
2. Mohrenschlager M, Darsow U, Schnopp C, Ring J. Atopic eczema: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 503-11.
3. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged. *BMJ* 1994; 308: 1132-5.
4. Turner JD, Schwarz RA. Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2006; 15: 59-68.
5. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
6. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 1-5.
7. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122: 812-24.
8. Belloni B, Andres C, Ollert M, et al. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 423-7.
9. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, et al. Topical tacrolimus (FK 506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519-25.
10. Langley RG, Luger TA, Cork MJ, et al. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology* 2007; 215 (Suppl 1): 27-44.
11. Ingram JR, Martin JA, Finlay AY. Impact of topical calcineurin inhibitors on quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 229-37.
12. Fabroni C, Lotti T. Pimecrolimus in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 321-5.
13. Paul C, Cork M, Rossi AB, et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; 117: e118-28.
14. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stock)* 1980; (Suppl 92): 44-7.
15. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al.; Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: e2.
16. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1124-33.
17. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al.; Flare Reduction in Eczema with Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277-84.
18. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 515-25.
19. Sehgal VN, Pahwa M. Pimecrolimus, yet another intriguing topical immunomodulator. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 147-50.
20. Büchau AS, Schaubert J, Hultsch T, et al. Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2646-54.
21. Narang T, Pahwa M, Kanwar AJ, Parsad D. Verruca vulgaris following treatment with tacrolimus ointment. *Dermatology* 2006; 213: 254-5.
22. Reitamo S, Rustin M, Harper J, et al.; 0.1% Tacrolimus Ointment Long-term Follow-up Study Group. A 4-year follow-up study in atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008; 159: 942-51.
23. Kimata H. Kaposi's varicelliform eruption associated with the use of tacrolimus ointment in two neonates. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 262-3.
24. Hwang YS, Spruance SL. The epidemiology of uncommon Herpes simplex virus type 1 infections. *Herpes* 1999; 6: 16-9.
25. Mackley CL, Adams DR, Anderson B, Miller JJ. Eczema herpeticum: a dermatologic emergency. *Dermatol Nurs* 2002; 14: 307-10, 323.
26. Shenoy MM, Suchitra U. Kaposi's varicelliform eruption. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 65.
27. Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 169-78.
28. Segura S, Romero D, Carrera C, et al. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 524-5.
29. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al. Safety and efficacy of 1 year tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
30. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 260-9.
31. Bussmann C, Peng WM, Bieber T, Novak N. Molecular pathogenesis and clinical implications of eczema herpeticum. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e21.