

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Handwritten marks and stamps, including a circular stamp with the number 25.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
"LA RAZA"

"EL USO DEL CALCITRIOL EN LA PSORIASIS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

LA ESPECIALIDAD DE:

DERMATOLOGIA

P R E S E N T A

DR. RAFAEL ROBLES PEREZ



IMSS

MEXICO, D. F.

1993

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"EL USO DEL CALCITRIOL EN LA PSORIASIS"

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DR. RAFAEL ROBLES PEREZ

ASESORES DE TESIS:

**DRA. SILVIA ALICIA HONDA FUJIMURA
MEDICO DERMATOLOGO ADSCRITO AL
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA**

**DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.R.**

AGRADECIMIENTOS:

**DR. CARLOS RAMIREZ RODRIGUEZ
MEDICO ENDOCRINOLOGO ADSCRITO
DE LA UNIDAD METABOLICA.**

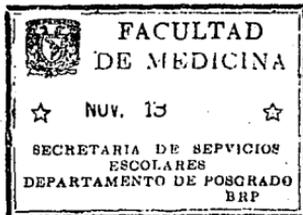


hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

APROBACION

La tesis titulada "EL USO DEL CALCITRIOL EN LA PSORIASIS" con número 910818, presentada por el DR. Rafael Robles Pérez, en cumplimiento de los requisitos para obtener el diploma de la especialidad de Dermatología, fue aprobada por:




DRA. PATRICIA L. PÉREZ SANCHEZ
JEFE DE LA DIVISION DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION.


DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY
JEFE DEL SERVICIO DE
DERMATOLOGIA Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO

CON CARÍO
A MIS PADRES Y A BETTY,
RAFAEL Y FERNANDO

INDICE

I. Introducción.....	1
II. Objetivos.....	6
III. Planteamiento del problema.....	6
IV. Especificación de las variantes.....	7
V. Hipótesis.....	7
VI. Tipo de estudio.....	7
VII. Universo de trabajo.....	8
VIII. Criterios de inclusión y de exclusión..	8
IX. Ambito geográfico.....	8
X. Recursos humanos y materiales.....	9
XI. Financiamiento del proyecto.....	9
XII. Análisis estadístico.....	9
XIII. Pacientes y métodos.....	9
XIV. Resultados.....	11
XV. Reporte de casos.....	15
XVI. Discusión.....	19
XVII. Conclusiones.....	20
XVIII. Bibliografía.....	21

INTRODUCCION.

La Psoriasis es un padecimiento cutáneo poco comprendido, cuya evolución es crónica y que en ocasiones presenta un curso imprevisible; afectando alrededor del 1 al 3% de la población mundial. Varias teorías han sido propuestas acerca de su origen, el cual, es hasta hoy desconocido. Se considera que la alteración primaria es debido a la pérdida del mecanismo regulador normal del ciclo celular epidérmico. (1,5,15)

La mayoría de los tratamientos disponibles en la actualidad para contrarrestar éste trastorno hiperproliferativo incluyen una amplia gama de productos tanto tópicos como sistémicos, algunas veces inefectivos y cuyo uso a largo plazo puede ser tóxico e inconveniente para el paciente. (8,4,20)

Durante los últimos cuatro años diversos reportes en la literatura han sugerido que metabolitos, análogos de la vitamina D3 pueden ser de utilidad para el tratamiento de la Psoriasis. (13,16,19)

Curiosamente ha habido una reconocida asociación entre trastornos del metabolismo del calcio y Psoriasis, sin embargo esto último no ha sido uniformemente establecido por otros autores. (1,3,7)

La comprobación de que el calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) es inhibidor potente de la proliferación de los queratinocitos cultivados e inductor de la diferenciación de las células epidérmicas, sumado al hecho accidental de remisión de lesiones psoriásicas asociadas a osteoporosis en un paciente que recibió 1,25-dihidroxicolecalciferol, indujo a la investigación de su posible uso terapéutico en la Psoriasis. (21,22)

El 1,25-dihidroxicolecalciferol es el metabolito hormonal principal biológicamente activo de la vitamina D. Es un secoesteroide cuya acción fundamental es promover la absorción intestinal de calcio; es además, el mediador más importante de la homeostasis mineral, en el campo de acción de la vitamina D y tiene efecto en otros tejidos, como la piel, en donde es reconocido por sus receptores. (7,9)

Cuando el organismo, es expuesto a los rayos solares, parte de la energía es reflejada, refractada y absorbida. (10)

Durante la exposición a los rayos solares, las radiaciones entre 290 y 315 nm penetran la epidermis y dermis, activando el 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) emergido en el citoplasma de las células. La provitamina D3 absorbe la energía y experimenta una isomerización que provoca la separación del carbón 9 y 10, formando la provitamina D3, una molécula inestable térmicamente, se produce una isomerización interna dando lugar a la vitamina D3. (figura 1) (11,23)

El almacenamiento total cutáneo de la provitamina D3 reside en la epidermis y dermis. Más del 80 % de la provitamina D3 que es sintetizada en la piel de niños y adultos ocurre en los estratos de la epidermis y por consiguiente, una cantidad mínima es transmitida a la dermis para promover la fotólisis de la provitamina a provitamina D3.

Una vez que la vitamina D3, es formada en las células epidérmicas se introducen a los capilares dérmicos, a través de uniones no covalentes de cadenas proteicas específicas de la vitamina D; ya en la circulación es transportada al hígado en donde se metaboliza por los hepatocitos, ocurriendo la hidroxilación de la vitamina D3 en el carbón 25 produciendo la 25-hidroxivitamina D3 (25-OH-D3) la 25-dihidroxivitamina D3, es la principal forma circulante de la vitamina D3 y su medición es de gran valor para determinar el estado de salud de una persona. Sin embargo, este metabolito es biológicamente inactivo y viaja al riñón donde es hidroxilado en el carbón número 1, para formar la 1,25-dihidroxivitamina D3, que es la forma hormonal de la vitamina D. De esta forma es transportada al intestino delgado. Entra al enterocito y viaja al núcleo, uniéndose a receptores de alta afinidad. (7,10)

A nivel óseo, la 1,25-dihidroxivitamina D3 promueve la movilización del calcio y el fósforo. Originalmente se consideró que la 1,25-dihidroxivitamina D3 interactuaba específicamente con los osteoclastos maduros.

Sin embargo, parece que estos almacenan células madres que poseen receptores nucleares para la 1,25-dihidroxivitamina D3 de la médula ósea sangre, convirtiéndolos en osteoclastos. Cuando éstos han madurado, pierden su receptor nuclear para la hormona, no respondiendo a la 1,25-dihidroxivitamina D3. (10)

No esta claro como una gran variedad de tejidos y células que no se relacionan con el metabolismo del calcio, fósforo también posean receptores nucleares para la hormona 1,25-dihidroxitamina D3, como estómago, glándulas paratiroides, gónadas, cerebro, músculo esquelético y cardíaco, páncreas, linfocitos TyB activados, monocitos, fibroblastos dérmicos, queratinocitos y células del folículo piloso. (10,17,18)

La observación que en los cultivos de queratinocitos humanos poseen receptores para la 1,25-dihidroxitamina D3 y que esta hormona es extremadamente potente para inhibir su proliferación e inducir su diferenciación terminal condujo a su utilización para desórdenes con hiperproliferación epidérmica como la Psoriasis. (2,4)

El calcitriol 1,25-dihidroxitamina D3 se produce de manera natural manteniéndose a un nivel plasmático de aproximadamente 40 pg/ml, dicha concentración es controlada básicamente por la hormona paratiroidea y la calcitonina. El calcitriol es un compuesto incoloro, cristalino con un peso molecular de 416.65, soluble en solventes orgánicos; actualmente elaborado en forma sintética, como perlas de 0.25 mcg; cuya dosis en la Psoriasis varía de 0.25 a 2.0 mcg. (2,3,6)

Para valorar, si cada uno de los múltiples tratamientos en la Psoriasis son efectivos, Fredriksson y Pettersson, describieron el PASI (Áreas de Psoriasis e Índice de Severidad) en donde los cuatro principales segmentos (cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores), que corresponde al 10, 30, 20 y 40 % de la superficie corporal respectivamente. A cada segmento afectado se le da un valor numérico del 0 a 6 correspondiendo al 0 o 100 % de afección.

En cada área el eritema, la infiltración y la descamación son calificadas en una escala del 0 al 4 (Cuadro I). E PASI es igual a la suma de dichos valores multiplicados por el área y la superficie corporal total correspondiente. (12,25) (Cuadro II)

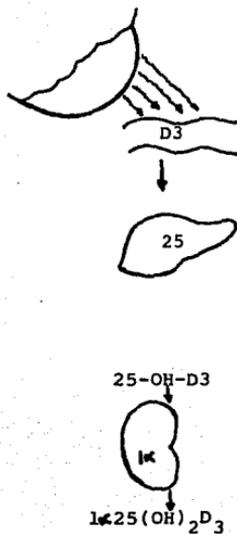


Fig. 1 Transformación metabólica de la vitamina D₃

CUADRO I

AREAS DE PSORIASIS E INDICE DE SEVERIDAD.

SIGNO CLINICO	0	1	2	3	4	5	6
ERITEMA	N	L	M	S	MS	-	-
INFILTRACION	N	L	M	S	MS	-	-
DESCAMACION	N	L	M	S	MS	-	-
AREA %	0	10	10&30	30&50	50&70	70&90	90&100

N= NO

L= LEVE

M= MODERADO

S= SEVERO

MS=MUY SEVERO

&= MENOR QUE

CUADRO II

AREAS DE PSORIASIS E INDICE DE SEVERIDAD.

SIGNO CLINICO	CABEZA(H)	TRONCO(T)	M.S.(UL)	M.I.(LL)
ERITEMA				
INFILTRACION				
DESCAMACION				
SUMA TOTAL				
FOR AREA				
FOR CONSTANTE	0.1	0.3	0.2	0.4
PASI ES IGUAL A LA SUMA DE	:H + T + UL + LL			

OBJETIVOS:

- 1) Conocer si el uso del calcitriol es efectivo en el tratamiento de la Psoriasis
- 2) Analizar la mejoría clínica, tolerancia y -- efectos colaterales de dicha droga.
- 3) Estandarizar una dosis óptima para dichos - pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los numerosos reportes en la literatura, en --- cuanto al uso del calcitriol en la Psoriasis, - mencionada su relativa benignidad y sus bue-- nos resultados, los cuales al parecer son mejo-- res cuando se aplican en forma tópica. Se consideró conveniente primeramente su ensa-- yo de manera sistémica, ya que era la única vía disponible en nuestro país, en el momento en -- que se inició este estudio, y con ello crear -- experiencia propia en cuanto a indicaciones -- precisas, dosis y elección de candidatos para - la administración de ésta hormona.

ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES:

INDEPENDIENTE:

Disminución o aumento del PASI con respecto al inicial.

DEPENDIENTE:

Administración del calcitriol.

HIPOTESIS:

H1: El uso del calcitriol en la Psoriasis, se debe a su efecto antiproliferativo y estimula la diferenciación terminal de las células epidérmicas, lo que se traduce clínicamente por -- disminución de la descamación, reducción en el tamaño de las placas psoriaticas y menor eritema.

H0: La respuesta clínica al uso del calcitriol en pacientes con Psoriasis es casual, y su efecto es de tipo placebo.

TIPO DE ETUDIO:

Prospectivo, longitudinal, experimental y ciego-simple.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se incluyeron a 12 pacientes con diagnóstico clínico de Psoriasis, resistentes a la terapéutica convencional y que cumplieron los -- criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes adultos con afectación moderada -- (50 % o más de la superficie corporal afectada o PASI igual o mayor de 12), con diag -- nóstico clínico de Psoriasis Vulgar.
Pacientes con eritrodermia psoriática.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con antecedentes de litiasis re---
nal o nefrocalcinosis.
Pacientes con datos de úlcera péptica activa.
Pacientes con hiperparatiroidismo, hipo e hiper-
calcemia.
Pacientes con inasistencia en dos ocasiones
a sus citas y/o que suspendieran el calci---
triol.

AMBITO GEOGRAFICO:

Se llevó a cabo en la Unidad de la Consulta
Externa de Dermatología y en la Unidad Meta-
bólica del Hospital de Especialidades del --
Centro Médico Nacional La Raza.

RECURSOS HUMANOS:

Médicos del servicio de Dermatología y Unidad Metabólica, así como personal de enfermería.

RECURSOS MATERIALES:

Consultorios del servicio de Dermatología.
Instalaciones en la Unidad Metabólica.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO:

Ninguno de manera extrainstitucional. El proyecto se realizó con los recursos propios del hospital.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó la prueba no paramétrica, binomial.
HO: P1=P2; H1=P1 mayor que P2. Nivel de significación igual a 0.01

PACIENTES Y METODOS:

Se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico -- clínico de Psoriasis, resistentes a la terapia -- péutica convencional con afectación moderada (50 % a más de la superficie corporal o PASI igual o mayor de 12) y con eritrodermia, con -- seguimiento por un año.

A todos se les evaluó con el PASI (Áreas -- de Psoriasis e Índice de Severidad) al -- inicio del estudio, y cada 3er. mes hasta -- completar un año de seguimiento con con-- trol iconográfico respectivo.

Se les administró calcitriol a dosis de -- 0.50 y 1.0 mcg dependiendo de la severidad de la Psoriasis.

Se les realizó biopsia inicial y final de sitios lesionados y determinaciones tri-- mestrales de calcio sérico, fósforo, pruebas funcionales hepáticas y depuración de crea-- tinina.

Los pacientes aceptaron participar en el estudio y éste ensayo fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital.

El análisis estadístico se realizó median-- te la prueba binomial.

RESULTADOS:

Se incluyeron doce pacientes, dos mujeres y diez hombres con un rango de edad de 28-61 años y -- una media de 46.33 años de los cuales 10(83%) -- tenían Eritrodermia y 2 con afectación mayor -- de 50 % de la superficie corporal(55 y 60% con - PASI de 20.6 y 44.5 respectivamente). Dos pacientes se excluyeron por no acudir a sus citas de manera regular (inasistencia en tres ocasiones).

A todos se les evaluó por medio de PASI (Áreas - de Psoriasis e Índice de Severidad) de manera - inicial y cada tercer mes hasta completar el - año.

El PASI inicial varió de 12 a 51 (Cuadro III). Ocho pacientes iniciaron el calcitriol a una - dosis de 0.50 mcg y dos pacientes con 1.0 mcg. Al año de tratamiento los diez pacientes (100 %) mostraron reducción de su PASI inicial, el - cual tuvo un rango de 1.5 a 20.4, reflejándose - clínicamente con disminución del eritema y --- descamación de las placas psoriáticas.

A todos se les realizó biopsia de piel, la cual fue compatible con Psoriasis vulgar; el estudio histopatológico final mostró mejoría desde el - punto de vista morfológico en comparación con - el inicial.

No se observaron alteraciones en los paráme--- tros de laboratorio. En el análisis estadístico, se utilizó la prueba binomial, determinando - se que existió diferencia significativa entre - ambos grupos. (P1 mayor que P2).

CUADRO III

AREAS DE PSORIASIS E INDICE DE SEVERIDAD

	INICIAL	AL AÑO
MENOR	12.8	1.5
MAYOR	51.6	20.4
% MEJORIA		100 %
EXACERBACION		NINGUNA

CUADRO IV

PASI CONTROL POR CASO.

		mcg		P A S I				
No.	EDAD	INCLUSION	DOSIS	INICIAL	3/12	6/12	9/12	12/12
1	44 años	E	0.50	50.4	28.6	65	?	1.6
2	29	E	0.50	31.6	?	10.2	10	9.4
3	51	E	0.50	41.6	6.4	3.2	7	6.1
4	39	E	0.50	49.7	25.2	3.2	0	1.5
5	47	E	0.50	12.8	9.8	1.2	15.6	12
6	43	E	0.50	48	18.8	10	17	1.5
7	44	E	0.50	51.6	?	17.2	26	20.4
8	61	60%	1.00	44.5	36.6	20	14	11.0
9	37	E	1.00	45.3	25.2	41	20	13.4
10	56	55 %	0.50	20.6	13.2	8	9.1	11.0

E= ERITRODERMIA

? = INASISTENCIA

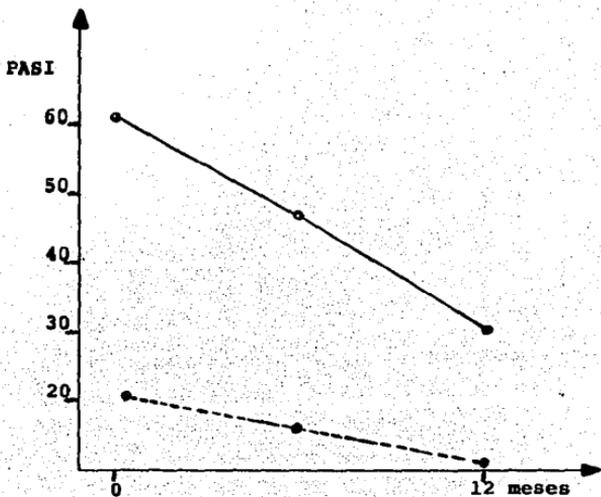
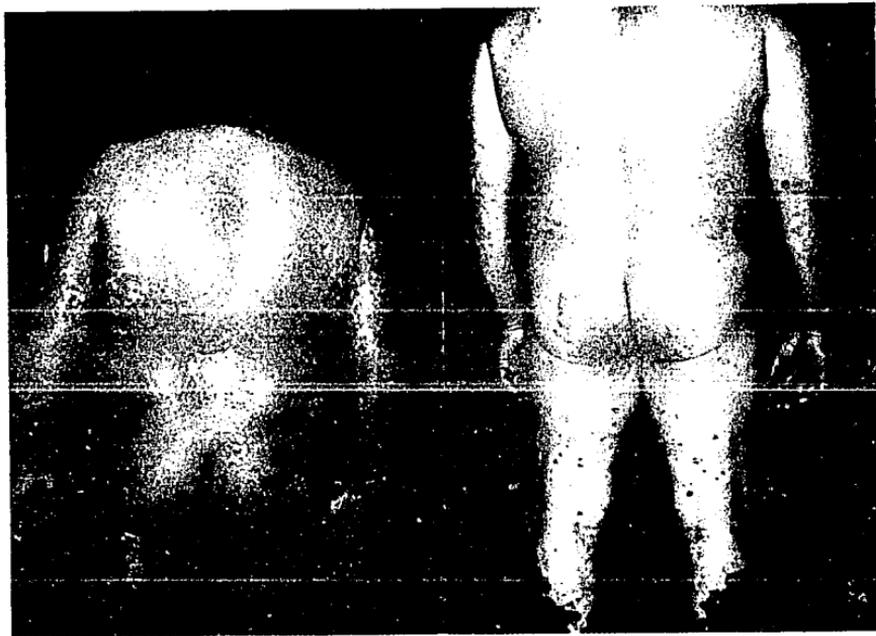


Fig. 2 PASI mayor y menor inicial y al año de control.



Control iconográfico inicial y al año, del
paciente no.6

FALLA DE ORIGEN



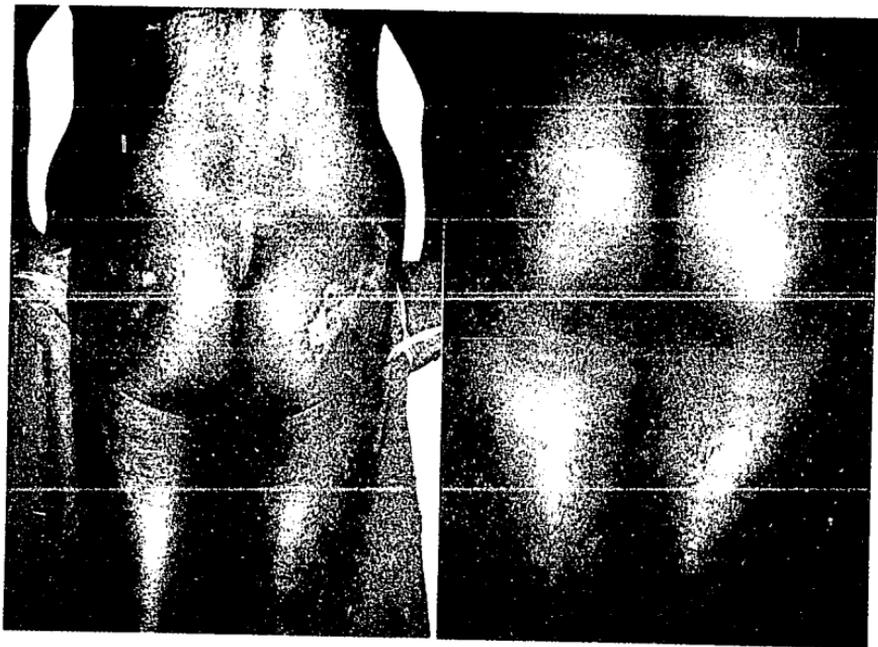
Control iconográfico inicial y al año, del
paciente no.9 (vista posterior)

FALLA DE ORIGEN



Control iconográfico inicial y al año, del
paciente no.2

FALLA DE ORIGEN



Control iconográfico inicial y al año, del
paciente no. 3 (vista posterior)

FALLA DE ORIGEN

DISCUSION:

En la literatura, se han reportado muchos estudios empleando el calcitriol, así como sus análogos estructurales como: La dihidroxivitamina D₃, 1, alfa-24-dihidrocolecalciferol calcipotriol de manera sistémica o tópica con buenos resultados. (4, 13, 23)

En nuestro país, este ensayo constituye, hasta el momento el primero en su género, administrando a dosis bajas el calcitriol.

Morimoto y cols. (5) reportan mejoría de la Psoriasis, en el 76 % de los pacientes, en un período de seis meses, lo cual es comparable con nuestros resultados.

Nosotros no encontramos alteraciones en los parámetros de laboratorio en los períodos de control; el nivel del calcio sérico osciló entre 8.4 y 9.6 mg. a diferencia de Smith (6), quien observó aumento del calcio en los tres meses de control.

Se ha recomendado dosis de la dihidroxivitamina D₃ desde 0.5 (8), hasta 2.0 mcg; sin embargo a dosis de 1.0 mcg, no se observaron efectos colaterales. A diferencia de Smith y cols. que encontraron alteraciones en el metabolismo del calcio a la dosis de 0.75 mcg.

En este ensayo los resultados fueron estadísticamente significativos al uso del calcitriol. Es necesario crear nuevos estudios para la utilización de la vitamina D₃ en la Psoriasis, ya sea de manera sistémica o tópica.

CONCLUSIONES:

- 1) La Psoriasis constituye una enfermedad multifactorial de difícil tratamiento.
- 2) Existen numerosos esquemas terapéuticos --- disponibles, los cuales son inefectivos a - largo plazo por sus efectos colaterales.
- 3) Es necesario crear nuevos protocolos o en-- sayos de manera controlada.
- 4) El calcitriol por vía oral, a dosis de 0.50 mcg. constituye un tratamiento alternativo en los casos rebeldes y severos.
- 5) Con las dosis de 0.50 y 1.0 mcg. no existen efectos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

- 1) MORIMOTO S. and YOSHIKAWA K. "PSORIASIS AND VITAMIN D3" Arch Dermatol 1989;125: 231-234.
- 2) KUROKI T. MORIMOTO S and SUDA T. "ACTIONS OF 1,25-DIHYDROXY VITAMIN D3 ON NORMAL, PSORIATIC AND PROMOTED EPIDERMAL KERATINOCYTES" Ann NY Acad Sci 1989;45: 55-60.
- 3) HOLICK M. "WILL 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3, MC 903, AND --- THEIR ANALOGUES HERALD A NEW PHARMACOLOGIC ERA FOR THE -- TREATMENT OF PSORIASIS". Arch Dermatol 1989;125:1692-1697.
- 4) KATO T, ROKUGO M, TERUI T, TAGAMI H. "SUCCESSFUL TREAT-- MENT OF PSORIASIS WITH TOPICAL APPLICATION OF ACTIVE VI-- TAMIN D3 ANALOGUE, 1,ALFA,24-DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL". - Br J Dermatol 1986;115: 431-433.
- 5) MORIMOTO S, YOSHIKAWA K, KOZUKA T, KITANO and ET AL "AN - OPEN STUDY OF VITAMIN D3 TREATMENT IN PSORIASIS VULGARIS" Br J Dermatol 1986;115: 421-429.
- 6) SMITH E, PINCUS S, DONOVAN L and HOLICK M. "A NOVEL AP-- PROACH FOR THE EVALUATION AND TREATMENT OF PSORIASIS" .J- Am Acad Dermatol 1988; 19: 516-528.
- 7) REICHE H, OEFFLER P and NORMAN A. "THE ROLE OF THE VI-- TAMIN D ENDOCRINE SYSTEM IN HEALTH AND DISEASE" N Eng J - Med 1989;320: 980-991.
- 8) FITZPATRICK M T, EISEN A, WOLFF K, FREEDBERG I. "DERMATOLO- GIA EN MEDICINA GENERAL" 3a. ed. Panamericana, 1988, 585-616.
- 9) VALAJA T, MAHONEN A, PIRSKANEN A, MAENPAA P. "AFFINITY OF 22-OXA-I,25(OH) 2 d3 FOR 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D RECEPTOR AND ITS EFFECTS ON THE SYNTHESIS OF OSTEOCALCIN IN HUMAN - OSTEOSARCOMA CELLS" Biochem Res-Commun 1990;169:629-635.
- 10) HOLICK M, SMIT E, and PINCUS S, "SKIN AN THE SITE OF -- VITAMIN SYNTHESIS AND TARGET TISSUE FOR 1,25-DIHYDROXYVI- TAMIN D3" Arch Dermatol 1987; 123: 1677-1683.

11) DE LUCA H, KRISINGER J and DARWISH H. "THE VITAMIN D SYSTEM: 1990" .Kidney Int 1990;38: 52-58.

12) MARKS R, BARTON S, SHUTTLERWORTH D. AND FINLAY A. "ASSESSMENT OF DISEASE PROGRESS IN PSORIASIS" Arc Dermatol -- 1990;25: 235-240.

13) MARE S JONG J and KERKHOF V. "DNA CONTENT AND Ks.12-BINDING OF THE PSORIATIC LESION DURING TREATMENT WITH THE VITAMIN D3 ANALGUE MC 903 AND BETAMETHASONE". Br J Dermatol 1990;123: 291-295.

14) PECKHAM P, WEINSTEIN G and MACULLOUH J "THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS" Arch Dermatol 198;123:1303-1307.

15) GINSBURG I. and LINK B "FEELINGS OF STIGMATIZATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS". J Am Acad Dermatol 1989; 20: -- 53-63.

16) HENDERSON C, PAPWORTH-SMITH J, CUNLIFFE W, HIGHT A. ET AL " A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF TOPICAL 1,25-DYHYDROXYCHOLECALCIFEROL IN PSORIASIS" Br J Dermatol 1989;121:493-496.

17) KRAGBALLE K, "TREATMENT OF PSORIASIS BY THE TOPICAL-- APPLICATION OF THE NOVEL CHOLECALCIFEROL ANALOGUE CALCIPOTRIOL (MC 903)" Arch Dermatol 1989; 125: 1647-1652.

18) MORIMOTO S, YOSHIKAWA K, KOZUKA T, KITANO Y. ET AL ---- TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS WITH ORAL 1-ALFA 25-DIHYDROXYVITAMIN D3" J Dermatol 198; 14: 59-62.

19) MATSUMOTO K, HASHIMOTO K, KIYOKI M, YAMAMOTO M, ET AL -- "EFFECT OF 1,24R-DIHYDROXYVITAMIN D3 ON THE GROWTH OF HUMAN KERATINOCYTES" J. Dermatol 1990;17: 97-103.

20) OKANO M. "1,ALFA,25(OH) 2 D3 USE ON PSORIASIS AND -- ICHTYOSIS" Int J Dermatol 1991: 30: 62-62.

21) HASHIMOTO K, MATSUMOTO K, HIGASHIYAMA M, NISHIDA . "-- GROWTH INHIBITORY EFFECTS OF 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 -- ON NORMAL AND PSORIATIC KERATINOCTES" Br J Dermatol 1990 123:93-988.

22) JONG E. and KERKHOF V. "SIMULTANEOUS ASSESSMENT OF - INFLAMMATION AND EPIDERMAL PROLIFERATION IN PSORIATIC -- PLAQUES DURIN LONG-TERM TREATMENT WITH THE VITAMIN D3 -- ANALOGUE M 903; MODULATIONS AND INTERRELATIONS". Br J Dermatol 1991 ;124: 221-229.

23) STABERG B, ROED-PETERSEN J, and MENNE T. "EFFICACY OF - TOPICAL TREATMENT IN PSORIASIS WITH MC 903, A NEW VITAMIN D ANALOGUE " Acta Derm Venereol (Stock) 1989;69: 147-150.

24) BITTNER B, BLEEN S and MACNEIL S. "1,alfa,25(OH)2 - VITAMIN D3 INCREASES INTRACELULAR CALCIUM IN HUMAN KERA-TINOCYTES. Br J Dermatol 199; 124: 230-235.

25) FREDRIKSON T and PETERSSON U. "SEVERE PSORIASIS:--- ORAL THERAPY WITH A NEW RETINOID" Dermatologica;157;157-244.