

## Aspectos inmunológicos de la fototerapia

### *Immunological aspects of phototherapy*

Johanna Luna-Hernández,<sup>1</sup> Lucy García-Rodríguez<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La exposición a la radiación ultravioleta se ha asociado con efectos indeseables como envejecimiento y carcinogénesis pero así mismo se le reconoce por sus efectos benéficos y en actualidad es una importante modalidad terapéutica en diferentes entidades dermatológicas como psoriasis, linfoma, atopia y otras. En las últimas décadas se ha logrado conocer los mecanismos moleculares e inmunológicos de la fototerapia y la fotoquimioterapia, también la penetración a las capas de la piel de las diferentes longitudes de onda, permitiendo utilizar de una manera adecuada y eficaz estas opciones de tratamiento como una alternativa y en muchos casos la primera elección para manejo de muchas dermatosis. En este escrito revisamos las diferentes modalidades de utilización de la luz ultravioleta, sus mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas, pasando por un corto recuento histórico

**Palabras clave.** Fototerapia, fotoquimioterapia, fotobiología, inmunología

#### SUMMARY

The ultraviolet radiation has been associated with undesirable effects like aging and carcinogenesis but also with beneficial and therapeutic effects in a variety of skin diseases like psoriasis, lymphoma atopic dermatitis and others. In the last decades it know the molecular and immunological mechanisms of phototherapy and the photochemotherapy the penetration to the layers of the skin of the different wavelengths allowing to use these options of treatment as an alternative and in many cases the first election for handling of many dermatosis. In this writing we reviewed the different modalities from use of the ultraviolet light, its mechanisms of action and therapeutic indications, happening through a short historical count

**Key words.** Phototherapy, photochemotherapy, photobiology, immunology

#### INTRODUCCIÓN E HISTORIA

El primer reporte del uso de la luz solar como agente terapéutico data del año 1400 a.C, cuando era utilizado por los hindúes después de la aplicación de extracto de plantas en pacientes con vitíligo. Antes del descubrimiento de los rayos ultravioletas en 1801, se creía que el efecto

terapéutico era dado por la luz roja y el calor del sol.<sup>1</sup> En 1893, Niels Ryberg Finsen usó luz de sol filtrada en el manejo de pacientes con lupus vulgar, publicó sus resultados en 1901 y en 1903 recibió el premio Nobel, dando inicio a la fototerapia moderna y al uso de la UVB como terapia. Alderson, en 1923, recomendó el uso de una lámpara de cuarzo de mercurio para el tratamiento de psoriasis y Goeckerman, en 1925, introdujo el uso del alquitrán en combinación con la radiación ultravioleta (UV) para el tratamiento de la psoriasis.<sup>1</sup> En 1947, Abel Monem descubrió que la ingesta del extracto de la planta *Ammi majus* producía pigmentación después de la exposición solar en pacientes con vitíligo, dando origen a la fotoquimioterapia.<sup>2</sup> En 1960, Pathak y Fellman, en Estados Unidos, y Buck, en Reino Unido, determinaron el espectro de acción del 8-metoxipsoraleno (8-MOP), en el rango de la radiación ultravioleta A (UVA). En 1978, Wiskemann propuso una cabina de la irradiación con tubos UVB de banda ancha para el tratamiento de la psoriasis. Plewing, en 1977, realizó observaciones sobre el uso de una lámpara de haluro metálico en terapéutica.<sup>3</sup> En 1981, Mutzhas describió un nuevo sistema de filtro que emitía longitudes de onda en el rango de la UVA-1 y, en 1990, Krutmann reportó que dosis bajas de UVA-1 podían ser efectivas para el tratamiento de la dermatitis atópica aguda.<sup>4</sup> En 1995,

1. Médico residente de Dermatología tercer año. Universidad del Valle.

2. Médico dermatóloga. Universidad del Valle.

Kerschmer fue el primero en describir el uso de UVA-1 en esclerodermia localizada, con posteriores reportes de su uso en enfermedades esclerosantes de la piel.<sup>5</sup>

Desde entonces se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos de acción de las diferentes longitudes de onda del espectro electromagnético, su penetración, dispersión, aspectos moleculares, inmunológicos y demás características, dando lugar a modalidades terapéuticas como UVB, UVA, terapia fotodinámica, en diferentes enfermedades incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, desórdenes linfoproliferativos como linfoma, liquen, prurigos y otras. Así mismo, facilita entender los efectos adversos y explicar las contraindicaciones. Por lo tanto, la decisión de escoger alguna de ellas depende de los mecanismos de acción, de sus efectos adversos y contraindicaciones. Estos aspectos serán descritos de manera detallada en esta revisión.

### Conceptos básicos

La UVB de 290 a 320 nm, llamada también UV medios o espectro de la quemadura solar, se divide para fines terapéuticos en UVB de banda ancha (UVB-BB), de 270 a 340 nm, y UVB de banda estrecha (UVB-NB), de 311 a 313 nm y que es filtrada por los vidrios de las ventanas.<sup>6</sup>

La UVA, de 320 a 400 nm, es conocida como luz negra porque no es visible al ojo humano.<sup>7</sup> Se subdivide en UVA-1 (340-400 nm) y en UVA-2 (320-340 nm).<sup>8</sup>

La UVB penetra hasta la dermis papilar y la UVA alcanza la dermis reticular.<sup>3,9,10</sup>

### Efectos fotoinmunológicos de la fototerapia

Los efectos fotoinmunológicos de la fototerapia se centran en tres principales blancos como son la Inducción de apoptosis en células con relevancia patológica; en efectos sobre la producción de mediadores solubles y en la regulación de la expresión de moléculas asociadas a la superficie celular.<sup>6,11</sup>

## MECANISMOS MOLECULARES EN LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA APOPTOSIS Y SU IMPLICACIÓN EN LA FOTOTERAPIA

### Luz ultravioleta A-1 (UVA-1)

La radiación UVA-1 tiene la capacidad de penetrar la dermis más profundamente que la UVB y la PUVA. Disminuye el número de células de Langerhans y de células dendríticas dérmicas. Inhibe la capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos debido a que causa alteración de las señales accesorias (ICAM 1-LFA1 y B7-CD28)

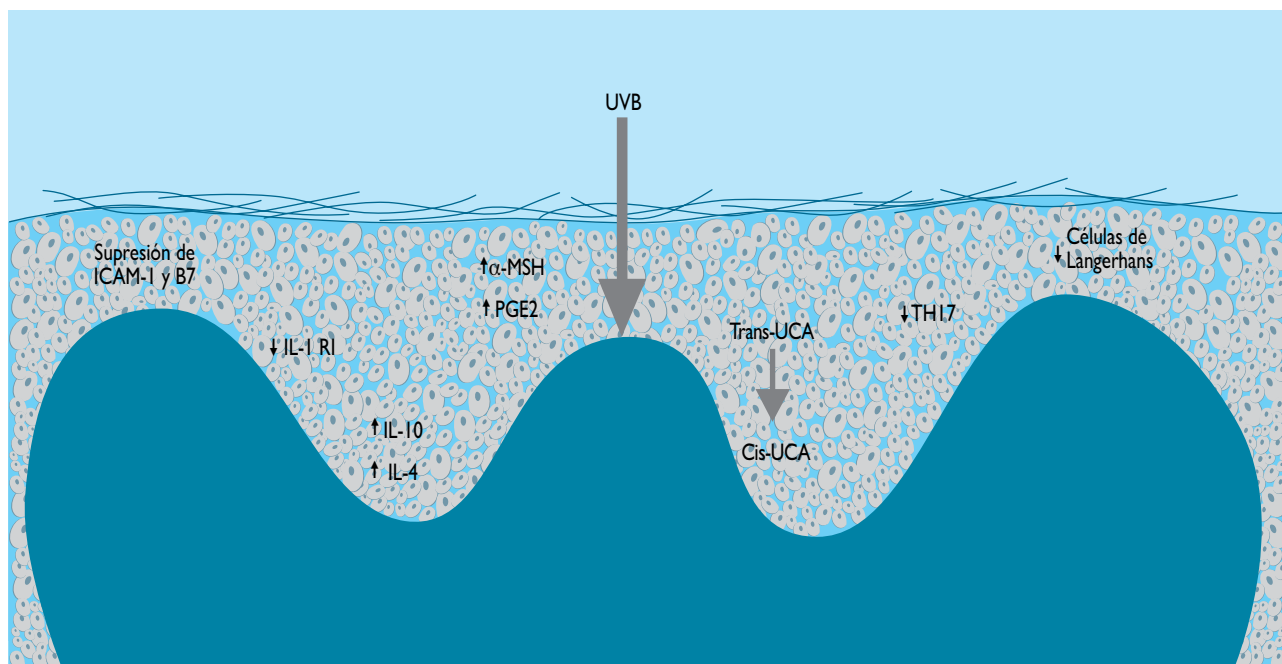
necesarias para la presentación antigénica; induce apoptosis de mastocitos y linfocitos T.<sup>12-14</sup> Además, suprime las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y moléculas coestimuladoras.<sup>15,16</sup> La UVA-1 provoca apoptosis inmediata mediada por la generación de oxígeno singlete y por este mecanismo ocasiona daño a la membrana mitocondrial. Al contrario de la apoptosis retardada ocasionada por la UVB y PUVA que es dependiente de la de síntesis de proteínas.

### Efectos sobre la producción de mediadores solubles

Suprime citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 12 (IL-12), las cuales activan la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y activación de leucocitos inflamatorios.<sup>17</sup> Aparentemente no incrementa la interleucina 10 (IL-10) como si lo hace la UVB.<sup>4</sup> Aumenta la producción de colagenasa en cultivos de fibroblastos.<sup>18-20</sup> Induce la producción de metaloproteinasas (MMP) 1, 2 y 3. La MMP-1 o colagenasa intersticial, es capaz de iniciar la fragmentación del colágeno fibrilar tipo 1, que constituye 90% del colágeno de la piel. Una vez dividido por la MMP-1, el colágeno puede ser degradado por MMP-3 y MMP-9.<sup>21-23</sup> Además, estimula la producción de peróxido de hidrógeno, que incrementa los niveles de MMP-1 en fibroblastos dérmicos.<sup>24</sup> Incrementa el interferón  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), considerada una citocina antifibrótica que tiene un efecto inhibitorio sobre la producción de colágeno.<sup>25</sup> Disminuye la actividad de la propil hidrolasa, enzima que estabiliza la estructura triple hélice del colágeno. Altera la unión cruzada de las fibras de colágeno.

La UVA-1 induce disminución de interleucina 6 (IL-6). La IL-6 incrementa la producción de colágeno y glucosaminoglucanos en fibroblastos humanos in vitro. Esta citocina se encuentra aumentada en la sangre de pacientes con esclerodermia localizada.<sup>26,27</sup> Disminuye el número de receptores TGF- $\beta$  tipo II, citocina implicada en el crecimiento celular, diferenciación y biosíntesis del tejido conectivo. Tiene acción profibrótica, estimula el crecimiento de fibroblastos y síntesis de colágeno. Inhibe metaloproteinasas y activa sus inhibidores.<sup>28</sup> De esta manera altera su habilidad para estimular la síntesis de procolágeno en los fibroblastos.<sup>29-31</sup> Se ha reportado disminución de células dendríticas CD34+ en la piel lesional de los pacientes con morfea. Se cree que estas células están comprometidas en la regulación de la activación de fibroblastos o producción de colágeno. La UVA-1 aumenta el número de células dendríticas CD34+.<sup>32-34</sup>

Entre otras acciones, la UVA-1 aumenta la melanotropina u hormona melanocito-estimulante  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) y la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Induce la fotoisomerización del ácido urocánico (UCA) de trans-UCA a cis-UCA (Figura 4).



**Figura 1.** Mecanismos inmunológicos de la UVB. Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y de moléculas coestimuladoras B7. Disminución de los receptores tipo I de interleucina 1 (IL-1). Aumento de la síntesis de  $\alpha$ -melanotropina ( $\alpha$ -MSH) y de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Inducción de la expresión de las interleucinas 10 (IL-10) y 4 (IL-4). La forma trans-UCA sufre un proceso de fotoisomerización a cis-UCA por exposición a UVB. La forma cis-UCA suprime la respuesta inmune celular inhibiendo la función presentadora de antígeno de las células de Langerhans.

Incrementa el mecanismo de fotorreactivación dependiente de luz que repara los dímeros de pirimidina reparando el ADN.

Su acción sobre las células endoteliales favorece la neovascularización, que teóricamente podría mejorar las alteraciones vasculares asociadas a la esclerodermia.<sup>4</sup> También realiza supresión de ICAM-1 y moléculas coestimuladoras.<sup>35</sup>

#### Papel de UVA-1 en el lupus eritematoso sistémico

Durante la exposición a UVB, estrógenos, virus u otro tipo de estrés celular, los antígenos nucleares SSA, SSB, RNP y Sm son traslocados desde el núcleo al citoplasma y de aquí a la membrana celular en forma de cuerpos apoptóticos sobre la superficie celular. Si esos antígenos son unidos por autoanticuerpos, pueden activar la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y el complemento, induciendo necrosis o facilitando el paso de complejos antígeno-anticuerpo dentro de la célula. La necrosis celular libera autoantígenos inmunogénicos y mediadores inflamatorios a la circulación. La UVA-1 evita el proceso de traslocación a través de la apoptosis inmediata y a través de la disminución de IL-12 que media la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. En el lupus eritematoso sistémico (LES) se ha utilizado a dosis bajas de 6 J/cm<sup>2</sup> con mejoría en la actividad clínica.<sup>35</sup>

#### Fototerapia en la infección por VIH

Estudios in vitro han mostrado que solo las longitudes de onda dentro del rango de UVA-1 no activa el promotor del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), mientras que el uso de la UVB aumenta de seis a quince veces más conteo de partículas de VIH comparado con la piel no irradiada. En conclusión, la terapia UVA-1 no aumenta la carga viral.<sup>36,37</sup>

#### Ventajas

No necesita del uso de psoralenos. Tiene menos efectos secundarios que PUVA y buena penetrancia hasta la dermis reticular. Puede utilizarse en pacientes con LES.<sup>3,12,35</sup>

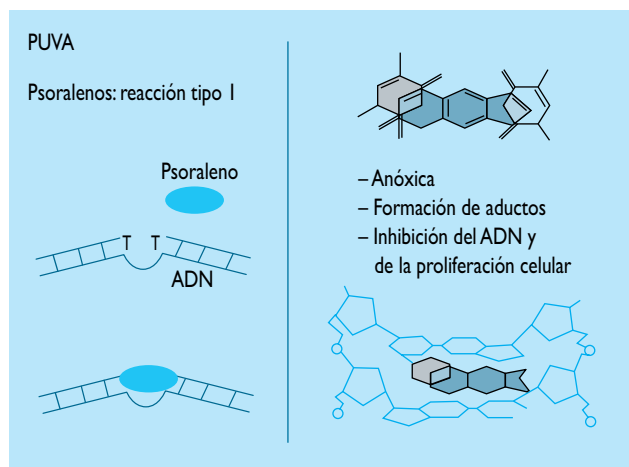
#### Desventajas

Riesgo de carcinoma de piel y efectos adversos, como eritema, hiperpigmentación, prurito, desarrollo de erupción lumínica polimorfa y recurrencia del virus herpes simple (VHS). A largo plazo, fotoenvejecimiento y cáncer de piel.<sup>3</sup>

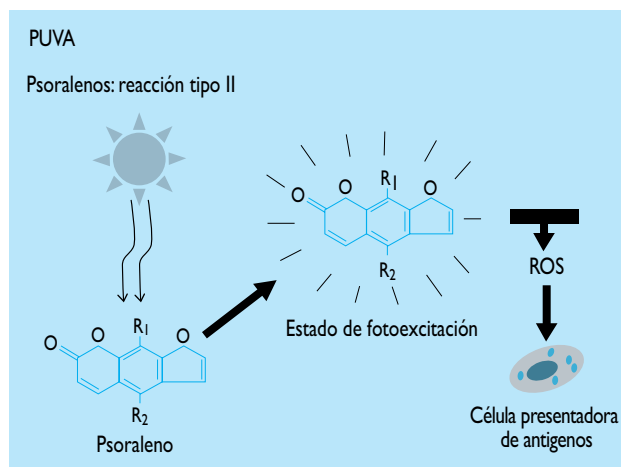
#### Luz ultravioleta B (UVB)

##### Inducción de apoptosis en células con relevancia patológica

La terapia con luz UVB, tanto UVB-BB como UVB-NB, activa la caspasa 3 e induce apoptosis a través de las vías



**Figura 2.** Reacción tipo I (reacción anóxica): provoca la formación de fotoaductos (psoraleno-ADN), que origina la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas y de la proliferación celular.

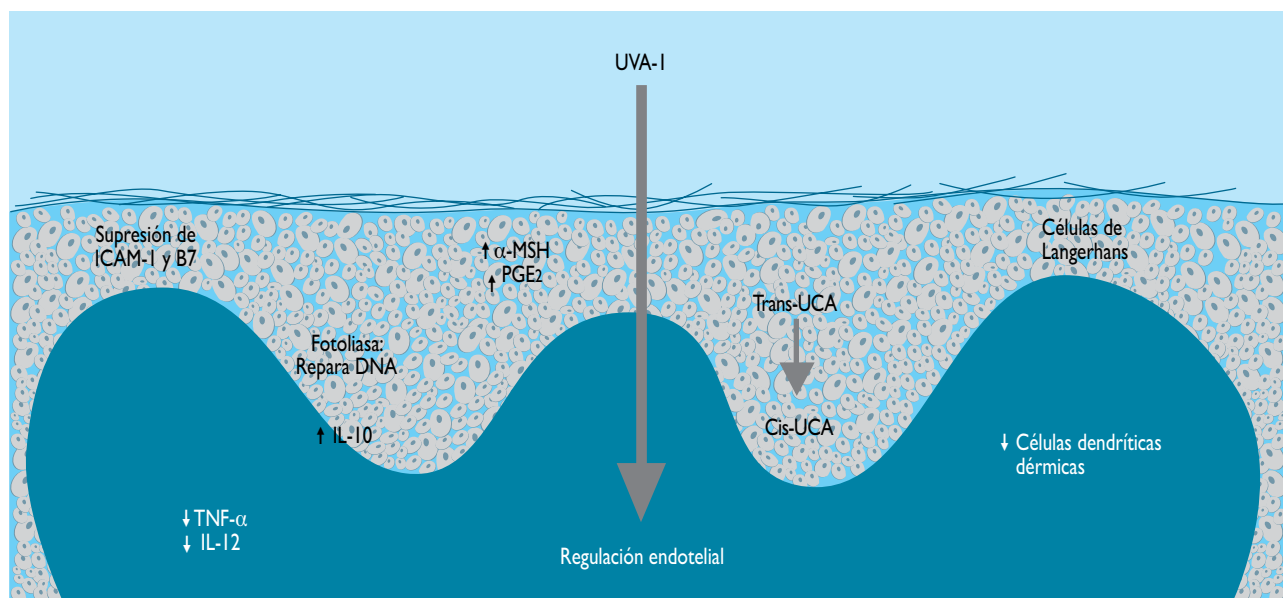


**Figura 3.** Reacción tipo 2: dependiente de la transferencia de energía del psoraleno fotoexcitado al oxígeno. Formación de oxígeno singlete reactivo, de anión superóxido y de radicales libres. Estas formas reactivas dañan los lípidos de las membranas celulares.

tanto extrínseca como intrínseca.<sup>38,39</sup> Dando lugar a la depleción de linfocitos T, especialmente del perfil Th17, de las células de Langerhans y de los queratinocitos. Todo el espectro de acción de la radiación UVB tiene efectos inmunomoduladores similares. Sin embargo, la emisión de luz en el rango amplio de UVB-BB (270-340 nm) se asocia a un aumento en el número de efectos biológicos patológicos, incluida la carcinogénesis.

### UV-B 311 nm (NB-UV-B)

Hace casi tres décadas, se demostró que con longitudes de onda de UVB en el rango de 300 nm a 313 nm, obtenida con la lámpara fluorescente (TL01-311 nms), producida en 1984, se conseguía aclaramiento de las lesiones de psoriasis dentro de un periodo de tiempo más corto, con periodos de remisión más largos y con menor incidencia de quemaduras



**Figura 4.** Mecanismos inmunológicos de la UVA-I. Disminuye el número de células de Langerhans y células dendríticas dérmicas, inhibe la capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos. Suprime la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y moléculas coestimuladoras. Suprime citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 12 (IL-12). Aumenta la  $\alpha$ -melanotropina ( $\alpha$ -MSH) y prostaglandina E (PGE). Induce la fotoisomerización de trans a cis UCA. Aumenta el mecanismo de fotorreactivación dependiente de luz que repara el ADN a través de la actividad de la enzima fotoliasa.\*Aparentemente no aumenta la interleucina 10 (IL-10).

que con la terapia UVB convencional o PUVA.<sup>3</sup> La terapia con UVB-NB es más selectiva, más segura, con menos efectos colaterales indeseables y, adicionalmente, inhibe de manera más efectiva las respuestas linfoproliferativas y de las células asesinas naturales (NK).<sup>40-43</sup>

### Efectos sobre la producción de mediadores solubles

La radiación UVB (290-320 nm) es capaz de inducir la producción de citocinas, neuropéptidos y prostanoideos. (Figura 1) induce la expresión de citocinas derivadas de queratinocitos y linfocitos como la IL-10, la IL-4 y de supresores intracelulares de la expresión de señalización de citocinas para inhibir la activación del queratinocito; además disminuye los niveles de interferón gamma favoreciendo el cambio de una respuesta Th1 a Th2.<sup>44-46</sup> Aumenta la síntesis de  $\alpha$ -MHS, péptido derivado de la proopiomelanocortina que tiene efectos antiinflamatorios como inhibición de TNF- $\alpha$ , IL-1. Induce la producción de PGE<sub>2</sub>, un potente inmunosupresor que afecta la expresión de moléculas coestimuladoras sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) y previene la activación de linfocitos Th1.<sup>47-49</sup>

La radiación UVB aumenta el UCA, un metabolito del aminoácido esencial histidina, que existe en dos formas isoméricas: trans-UCA y cis-UCA.<sup>10</sup> La forma trans-UCA, encontrada primariamente en la epidermis, sufre un proceso de fotoisomerización a cis-UCA, por exposición a la UVB. El cis-UCA suprime la respuesta inmune celular, con lo que inhibe la función presentadora de antígeno de las células de Langerhans.<sup>50</sup>

### Efectos sobre receptores de la superficie celular

La UVB inhibe la expresión de ICAM-1 y de moléculas coestimuladoras B7, por lo que causa alteración de la función de las CPA y anergia en los LT patrón Th1.<sup>51-54</sup>

La radiación UVB favorece la expresión de los receptores tipo 2 para IL-1 sobre los queratinocitos, así limita la respuesta tisular mediada por la IL-1. Contribuye a la repigmentación de las lesiones debido a que activa las células T reguladoras, detiene la muerte de los melanocitos, estimula melanocitos presentes en los folículos pilosos y células madre de la epidermis interfolicular y folículos pilosos.<sup>55,56</sup>

### Ventajas de la UVB

Puede emplearse en pacientes pediátricos, durante lactancia y la gestación porque no tiene efectos teratogénicos conocidos. Además no requiere analítica previa, uso de gafas con filtro solo durante la sesión de fototerapia, no necesita toma de medicamentos fotosensibilizantes como los psoralenos y es menos carcinogénica que la terapia PUVA.<sup>3,12</sup>

### Efectos secundarios

Tiene efectos agudos como son eritema, prurito y ardor y efectos crónicos como fotodaño, envejecimiento prematuro, inducción de neoplasias (cáncer de piel no melanoma) y queratitis.<sup>12</sup>

### Luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA)

Se basa en la interacción entre la UVA y fármacos fotosensibilizantes tipo psoralenos.<sup>57</sup> Los psoralenos son furocumarinas que cuando se exponen a la radiación UVA se activan durante milisegundos, para llevar a cabo sus efectos por dos tipos de reacciones:<sup>12</sup> tipo 1 y tipo 2.

La reacción tipo 1 o reacción anóxica, que provoca la formación de fotoaductos (psoraleno-ADN), lo que origina la inhibición de la síntesis de ADN, ARN, proteínas y de la proliferación celular (Figura 2).

La reacción tipo 2, dependiente de la transferencia de energía del psoraleno fotoexcitado al oxígeno, involucra la formación de oxígeno singlete reactivo, de anión superóxido y de radicales libres. Estas formas reactivas dañan los lípidos de las membranas celulares.<sup>29</sup> (Figura 3).

### Inducción de apoptosis en células con relevancia patológica

La terapia PUVA tiene efectos linfotóxicos que producen detención del ciclo celular, muerte celular programada y depleción de células de Langerhans epidérmicas.<sup>12</sup> Tiene efectos antiproliferativos secundarios a la formación de fotoaductos de ADN. Estudios han mostrado que la apoptosis de monocitos es más lenta después de la PUVA en comparación con la apoptosis de las células T. La mayor resistencia de los monocitos se podría explicar por el hecho de que, contrariamente a las células T, los monocitos no proliferan y esto los hace menos sensibles a la apoptosis inducida por PUVA. La terapia PUVA no altera las principales funciones de los monocitos, pero sí inhibe parte de su capacidad migratoria.<sup>58</sup>

### Efectos sobre la producción de mediadores solubles y los receptores de la superficie celular

Inhibe la transcripción génica lo que conduce a una menor liberación de citocinas y moléculas de adhesión relevantes en las respuestas inflamatorias.<sup>59-61</sup>

Una de las moléculas blanco de la terapia PUVA es el receptor del factor de crecimiento epidérmico; este receptor tiene importancia dentro de la cascada de transducción de señales para la expresión de genes implicados en el crecimiento de los queratinocitos, por lo su bloqueo tiene efectos benéficos en la psoriasis.<sup>62</sup>

La terapia PUVA frena la destrucción de los melanocitos en la etapa activa de la enfermedad; reduce anticuerpos



antimelanocitos que se elevan en proporción a la actividad de la enfermedad; estimula la migración de los melanocitos desde las áreas adyacentes y disminuye linfocitos citotóxicos.<sup>63,64</sup>

### Ventajas

Debido a su buena penetrancia hasta dermis reticular es útil en muchas patologías, cuya célula blanco se localiza a niveles cutáneos profundos.<sup>29</sup>

### Desventajas

Necesita la determinación de anticuerpos antinucleares, anti-Ro como exámenes previos, evaluación oftalmológica, uso de fotosensibilizantes como los psoralenos, durante la exposición a la UV, se debe usar protección ocular y genital y mantener la protección ocular hasta 12 a 24 horas después dependiendo del psoraleno utilizado. Presenta mayor riesgo de desarrollar carcinoma de piel y efectos adversos. No se recomienda su uso en embarazo, lactancia y en menores de 12 años.<sup>12</sup>

### Efectos secundarios de la PUVA

Tiene efectos agudos y crónicos. Agudos como fototoxicidad, pigmentación, náuseas, prurito, dolor cutáneo, xerodermia y fotooncólisis, y crónicos como fotoenvejecimiento, cáncer no melanoma, melanoma, lentigos, queratosis actínicas, fototoxicidad ocular, hemorragias subungueales, hipertrichosis facial, melanoniquia.<sup>12</sup>

### CONCLUSIÓN

El conocimiento de los mecanismos inmunológicos y la experiencia clínica del dermatólogo son requeridos para determinar las indicaciones de la fototerapia, seleccionar la dosis apropiada para cada paciente y patología y reconocer y evaluar los efectos deseados e indeseados de cada modalidad fototerapéutica.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-135.
- Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002;146:351-364.
- York N, Jacobe H. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol.* 2010;49:623-630.
- Mang R, Krutmann J. UVA-1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:103-108.
- Kroft E. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1017-1030.
- Simon J, Pfeiffer D, Shopf E. Recent advances in phototherapy. *Eur J Dermatol.* 2000;10(8):642-645.
- Lordanou E, Berneburg M. Phototherapy and photochemotherapy. *JDDG.* 2010;8:533-540.
- Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003;148:626-637.
- Verschooten L, Deckercq L, Garmyn M. Adaptive response of the skin to UVB damage: role of the p53 protein. *Int J Cosmet Sci.* 2006;28(1):1-7.
- Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: How does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:260-266.
- Werth V, et al. UVB irradiation alters cellular responses to cytokines: role in extracellular matrix gene expression. *J Invest Dermatol.* 1997;108:290-294.
- El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL-01) UVB irradiation. A review. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38:99-106.
- Plettenberg H. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:47-50.
- Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med.* 1997;186:1763-8.
- Iwai I, et al. UVA induced immune suppression through an oxidative pathway. *J Invest Dermatol.* 1999;112:19-24.
- Henning C, et al. In vivo UVA-1 and UVB irradiation differentially perturbs the antigens presenting functions on the human epidermal Langerhans cell. *J Invest Dermatol.* 1999;112:322-325.
- Morita A, Grewe M, Ahrens C, Grether-Beck S, Ruzicka T, Krutmann J. Ultraviolet A1 radiation effects on cytokine expression in human epidermoid carcinoma cells. *Photochem Photobiol.* 1997;65:630-635.
- Andres C, Kollmar A, et al. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol.* 2010;162:445-447.
- Kee S. Efficacy of Ultraviolet A1 Phototherapy in Recalcitrant Skin Diseases. *Ann Dermatol.* 2010;22(1):1-8.
- Petersen M, Hamilton T, Li HL. Regulation and inhibition of collagenase expression by long-wavelength ultraviolet radiation in cultured human skin fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 1995;62:444-8.
- Wlaschek M, Heinen G, Poswig A, Schwarz A, Krieg T, Scharfetter-Kochanek K. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblasts derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol.* 1994;59:550-556.
- Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet.* 1997;350:1295-6.
- Mempel M, Schmidt T, Boeck K, et al. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol.* 2000;142:473-80.
- Brenneisen P, Briviba K, Wlaschek M, Wenk J, Scharfetter-Kochanek K. Hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) increases the steady-state mRNA levels of collagenase/MMP-1 in human dermal fibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 1997;22:515-24.
- El-Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Yousef R, Bousseila M, Nagi N, et al. Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:93-100.
- Duncan MR, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. *J Invest Dermatol.* 1991;97:686-92.
- Kreuter A, Hyun J, Skrygan M, Sommer A, Bastian A, Altmeyer P, et al. Ultraviolet A1-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2006;155:600-7.
- Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJ, Angel P, et al. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J.* 1987;6:1899-904.
- Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1017-30.
- Mori Y, Chen SJ, Varga J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1964-78.
- Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci.* 2001;114:4359-69.
- Aiba S, Tabata N, Ohtani H, Tagami H. CD341 spindle-shaped cells selectively disappear from the skin lesion of scleroderma. *Arch Dermatol.* 1994;130:593-7.
- Skobieranda K, Helm KF. Decreased expression of the human progenitor cell antigen (CD34) in morphea. *Am J Dermatopathol.* 1995;17:471-5.

34. Camacho NR, Sanchez JE, Martin RF, Gonzalez JR, Sanchez JL. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:697-9. 1995;17:471-5.
35. Dawe R. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003;148:626-637.
36. McGrath H. Ultraviolet A1 (340-400 nm) irradiation and systemic lupus erythematosus. *J Investig Dermatol Symp Proceed*. 1999;4:79-84.
37. Krutmann J, et al. Phototherapy and HIV infection: dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. Cap 10. Springer; 2009. p. 229-232.
38. Breuer-McHam J, et al. Activation of HIV in human skin by ultraviolet B radiation and its inhibition by NFkappaB blocking agents. *Photochem Photobiol*. 2001;74(6):805-10.
39. Baron E, Stevens S. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Ther*. 2003;16: 303-310.
40. Carrascosa JM. Fototerapia y fotoquimioterapia *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(5):259-84.
41. Jones CD, Guickian M, El-Ghorr AA, Gibbs NK, Norval M, et al. Effects of phototherapy on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells and on systemic antibody responses in patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1996;12:204-10.
42. Vissers WHPM, Arndtz CHM, Muys L, et al. Memory effector (CD45RO1) and cytotoxic (CD81) T cells appear early in the margin of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol*. 2004;150: 852-859.
43. Cameron AL, Kirby B, FeiW, Griffiths CEM. Natural killer cells and natural killer T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2002;294:363-369.
44. Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol*. 1995;104:3-6.
45. Friedrich M. Ultraviolet B radiation-mediated inhibition of interferon-c-induced keratinocyte activation is independent of interleukin-10 and other soluble mediators but associated with enhanced intracellular suppressors of cytokine-signaling expression. *J Invest Dermatol*. 2003;121:845-852.
46. Piskin G, Koomen CW, Picavet D, Bos JD, Teunissen MB. Ultraviolet-B irradiation decreases IFN-gamma and increases IL-4 expression in psoriatic lesional skin in situ and in cultured dermal T cells derived from these lesions. *J Exp Dermatol*. 2003;5(12):172-80.
47. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol*. 1999; 4:70-72.
48. Grewe M, Trefzer U, Ballhorn A, Gyufko K, Henninger HP, Krutmann J: Analysis of the mechanism of ultraviolet B radiation induced prostaglandin E2 synthesis by human epidermoid carcinoma cells. *J Invest Dermatol*. 1993;101:528-531.
49. Grewe M, Klammer M, Vogelsang K, Krutmann J. Analysis of prostanoid production by ultraviolet (UV) irradiated human blood derived dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1999;112:610.
50. Skov L. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor- $\alpha$  in human skin. *Br J Dermatol*. 1998;138:216-220.
51. Krutmann J, Khan IU, Wallis RS, et al: The cell membrane is a major locus for ultraviolet- B-induced alterations in accessory cells. *J Clin Invest*. 1990;85:1529-1536.
52. Krutmann J, Koeck A, Schauer E, et al: Tumor necrosis factor  $\beta$  and ultraviolet radiation are potent regulators of human keratinocyte ICAM-1 expression. *J Invest Dermatol*. 1990;95:127-131.
53. Krutmann J, Czech W, Parlow F, Trefzer U, Kapp A, Schoepf E, Luger TA: Ultraviolet radiation effects on human keratinocyte ICAM-1 expression: UV-induced inhibition of cytokine induced ICAM-1 mRNA expression is transient, differentially restored for IFN- $\gamma$  versus TNF- $\alpha$ , and followed by ICAM-1 induction via a TNF  $\alpha$ -like pathway. *J Invest Dermatol*. 1992; 98:923-928.
54. Beissert S, Schwarz T. Mechanisms Involved in Ultraviolet Light-Induced Immunosuppression. *J Invest Dermatol*. 1999;4:61-64.
55. Vélez N, et al. Fototerapia y otras alternativas terapéuticas para el manejo del vitiligo, diez años de experiencia en el Servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico de la Universidad CES. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18: 149-59.
56. Vancoillie G, Lambert J, Nayaert M. Melanocyte biology and its implications for the clinician. *European J Dermatol*. 1999;9(3):241-251.
57. Carrascosa J. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:635-58.
58. Hannani D. Photochemotherapy Induces the apoptosis of monocytes without impairing their function. *Transplantation*. 2010;89: 492-499.
59. Laing T, Richardson B, Toth M. Ultraviolet light and 8-methoxypsoralen inhibit expression of endothelial adhesion molecules. *J Rheumatol*. 1995;22:2126-31.
60. Beissert S, Schwarz T. Role of immunomodulation in disease responsive to phototherapy. *Methods* 2002;28:138-44.
61. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: Mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:22-27.
62. Dayal S, Mayanka, Jain VK. Comparative evaluation of NBUBV phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:533-7.
63. El-Mofty M. A large scale analytical study on efficacy of different photo(chemo) therapeutic modalities in the treatment of psoriasis, vitiligo and mycosis fungoides. *Dermatologic Ther*. 2010;23:428-434.
64. Wu CS, Lan CC, Wang LF, Chen GS, Wu CS, Yu HS. Effects of psoralen plus ultraviolet A irradiation on cultured epidermal cells in vitro and patients with vitiligo in vivo. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):122-129.
65. Hann SK, Shin HK, Song MS, Park YK. The effect of systemic PUVA on the proliferation of melanocytes and the titer of anti-pigment cell autoantibodies in vitiligo patients. *Korean J Dermatol*. 1997;35(1):57-70.