

# Phototherapy in sclerosing and pseudo-sclerosing skin diseases

## Fototerapia en enfermedades cutáneas esclerosantes y pseudoesclerosantes

Alejandro Castellanos-Angarita<sup>1</sup> MD, Martha Cecilia Valbuena<sup>2</sup> MD

Affiliations: <sup>1</sup>Residente de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia, <sup>2</sup>Dermatóloga, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. Bogotá, Colombia

Corresponding Author: Alejandro Castellanos-Angarita MD, Residente de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 No 40-62, Bogotá, Colombia, Tel: 57-13208320, Email: [jorge.castellanos@javeriana.edu.co](mailto:jorge.castellanos@javeriana.edu.co)

### Abstract

Sclerosing and pseudo-sclerosing skin diseases are a therapeutic challenge. Ultraviolet radiation, depending on its wavelength, penetrates into different layers of the skin and acts on cells that promote tissue remodeling and differentiation, such as keratinocytes and fibroblasts. Furthermore, it modulates the inflammatory processes in dendritic cells, endothelial cells, and leukocytes by intervening in the production of cytokines and profibrotic molecules. For these reasons ultraviolet light is a useful option in the treatment of these conditions.

### Abstract

Las enfermedades esclerosantes y pseudoesclerosantes de la piel son un grupo de dermatosis que suponen un reto terapéutico para el clínico. La radiación ultravioleta, de acuerdo con su longitud de onda, penetra en las diferentes capas de la piel y actúa sobre aquellas células que favorecen la diferenciación y remodelación tisular como queratinocitos y fibroblastos. Además, modula los procesos inflamatorios en células dendríticas, endoteliales y leucocitos al intervenir en la producción de citoquinas y moléculas profibróticas, volviéndose una alternativa útil en el tratamiento de estas condiciones.

*Keywords: phototherapy, scleroderma, systemic, scleroderma, localized, skin*

### Introduction

Las enfermedades esclerosantes de la piel son un grupo de dermatosis que se caracterizan por un cambio en las fibras de colágeno y elásticas de la dermis [1]. Confieren a la piel una textura indurada, causan morbilidad significativa y tienen un notable impacto en la calidad de vida de aquellos pacientes que las padecen [1-3].

Se reconocen como enfermedades esclerosantes a la esclerosis sistémica, la morfea, la fibrosis sistémica nefrogénica y la fasciitis eosinofílica [3]. Algunas de estas son enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas y otras se encuentran limitadas a la piel [4], **Figura 1**.

A su vez, se han descrito dermatosis pseudoesclerosantes, que son aquellas en las que en su mecanismo fisiopatológico inicial no está presente la esclerosis/fibrosis pero que por otras vías alternas terminan desarrollando esta manifestación en piel, como son el liquen escleroso y atrófico, el escleredema de Buschke, la enfermedad injerto contra huésped crónica, la necrobiosis lipoídica, el granuloma anular, la porfiria cutánea tarda panesclerótica, la esclerosis cutánea secundaria a trauma o medicamentos y el POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Gammapatía monoclonal y cambios esclerodermiformes), [3,4], **Figura 2**.

Debido a su gran variedad clínica y carácter progresivo y discapacitante, se han propuesto



**Figure 1.** A diffuse-edged, pearly sclerotic plaque with a central blood crust on the right flank of a patient with morphea.

**Figura 1.** Placa esclerótica, nacarada, de bordes difusos y con una costra hemática central en el flanco derecho de un paciente con morfea.

diferentes opciones terapéuticas para las enfermedades esclerosantes y pseudoesclerosantes, en las que se incluyen corticosteroides tópicos, intralesionales y sistémicos, vitamina D tópica, inhibidores de calcineurina tópicos, metotrexate, micofenolato, ciclofosfamida, talidomida, inmunoglobulina intravenosa y fototerapia, entre otros [1,2,4-7].

Pese al amplio arsenal terapéutico descrito, hay tasas de respuesta variables, con efectos adversos considerables principalmente con la terapia sistémica [1, 2]. El objetivo de esta revisión es realizar una descripción de los efectos de la fototerapia, así como una revisión de su eficacia y los esquemas de tratamiento indicados.

### **Fisiopatología de enfermedades esclerosantes y pseudoesclerosantes**

En la esclerosis sistémica, se propone que hay un evento ambiental disparador en un individuo genéticamente susceptible que genera principalmente daño vascular, alteración del sistema

inmune y fibrosis, además de la presencia de autoanticuerpos como ADN topoisomerasa I, ARN Polimerasa III, antiRNP y anticentrómero, entre otros [9].

El daño vascular es el primer evento causal, produce una disminución en el número de capilares, alteración de la capa íntima y muscular, disminución del lumen vascular, hipoxia tisular y estrés oxidativo. Todo lo anterior aumenta la expresión de moléculas de adhesión y quimioquinas como la proteína de adhesión del epitelio vascular one (VCAM1), la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y la selectina E, además de factores profibróticos como endotelina one y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Estos cambios dan paso al segundo evento al reclutar células inflamatorias [10].

La alteración inmunológica consiste en un desbalance entre la respuesta de linfocitos Th1 y Th2, inicialmente hay un predominio de la respuesta Th1 y Th17, que favorece el proceso inflamatorio y autoinmunitario, y posteriormente hay una mayor



**Figure 2.** Multiple grouped papules with Wickham striae conforming a sclerotic plaque in the armpit of a patient with extragenital lichen sclerosus et atrophicus.

**Figura 2.** Placa conformada por múltiples pápulas agrupadas, con estrías de Wickham y de aspecto esclerótico en la axila de un paciente con liquen escleroso y atrófico extragenital.

respuesta Th2 con la producción de citocinas profibróticas como la interleucina (IL)6, IL4, IL13, IL9. Además, la interacción linfocitos Th2-macrófago genera IL1, IL4, IL13, factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), factor de crecimiento derivado de plaquetas e IL17, que activan al endotelio y a los fibroblastos incrementando aún más la infiltración celular y la producción de colágeno [11].

Finalmente, la fibrosis distintiva se debe a la acumulación de colágeno, elastina, glucosaminoglicanos y fibronectina, lo que lleva a daño arquitectural, estrés mecánico y esclerosis principalmente orquestada por el TGF $\beta$  y el estímulo a fibroblastos [12].

En la morfea existe un estado de alteración en la respuesta inmunológica disparado por algún desencadenante interno o externo, que genera un influjo de linfocitos, monocitos y células dendríticas, que producen citoquinas de tipo Th2, como la IL4 que estimula la producción de TGF $\beta$  [13].

Durante el estado inflamatorio ocurre daño endotelial, que genera la liberación de ICAM, VCAM1 y selectina E, las cuales reclutan más células inflamatorias y contribuyen al desarrollo de esclerosis [13-15].

En la fibrosis sistémica nefrogénica, el gadolinio usado en pacientes con enfermedad renal crónica se deposita en los diferentes órganos afectados y estimula la producción de múltiples citoquinas inflamatorias y profibróticas, como la IL4, 6, 13, interferón gamma (IFN $\gamma$ ), TGF $\beta$  y quimiocinas como CCL2, CCL8, CXCL10, 11 y 12. Todos estos mediadores, atraen fibrocitos que inducen la producción de colágeno y contribuyen al desarrollo de esta enfermedad [16].

La fisiopatología de la fasciitis eosinofílica es desconocida; se han implicado numerosos factores etiológicos como infecciones, picaduras de insectos, ejercicio y trauma. La eosinofilia genera aumento del TGF $\beta$  que estimula a los fibroblastos para producir colágeno. Hay aumento en las metaloproteinasas tipo 1, que inhiben la degradación del colágeno y perpetúa la fibrosis [17].

En cuanto a las enfermedades pseudoesclerosantes, todas comparten un mecanismo fisiopatológico común final, centrado en la activación de TGF $\beta$  que estimula a los fibroblastos para producir colágeno que se deposita en la dermis y termina produciendo esclerosis y fibrosis [4].

### Fototerapia en enfermedades esclerosantes y pseudoesclerosantes

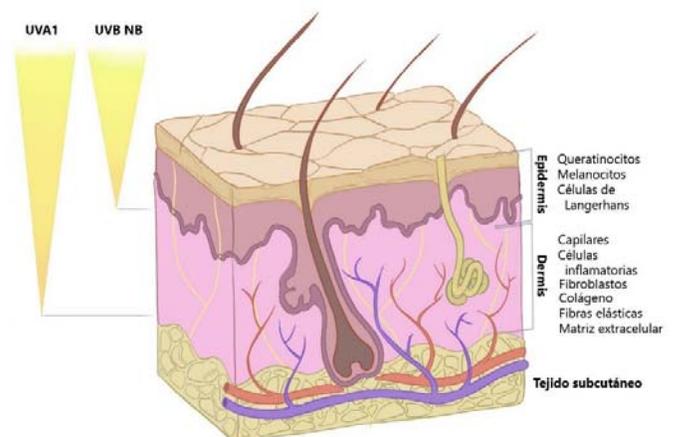
La fototerapia se basa en el uso de los espectros de la radiación ultravioleta (UV) A y B que se encuentran entre los 320-400nm y los 290-320nm respectivamente. La UVA a su vez se divide en UVA1 (340-400nm) y UVA2 (320-340nm) y la UVB, en UVB de banda ancha (BB) y de banda estrecha (NB), (311-315nm), [18].

Debido a su longitud de onda, la UVB penetra en la epidermis y la parte superior de la dermis papilar, mientras que la UVA, particularmente la UVA1, alcanza la dermis profunda, donde puede afectar los fibroblastos, células dendríticas, epitelio vascular y células inflamatorias, lo que favorece el tratamiento de enfermedades esclerosantes, aunque también se ha descrito el uso de UVB NB [1-7, 19], **Figura 3**.

### Mecanismo de acción

#### Generalidades

El mecanismo de acción de la fototerapia en las enfermedades esclerosantes y pseudoesclerosantes, se basa en la regulación de la alteración



**Figure 3.** Depth of UVB NB (311-315nm) and UVA1 (340-400nm) in skin.

**Figura 3.** Profundidad de UVB NB (311-315nm) y UVA1 (340-400nm) en piel.

inmunológica, las anomalías endoteliales y el metabolismo del colágeno [5].

En cuanto a la regulación inmunológica, la fototerapia induce la eliminación selectiva de linfocitos T que infiltran el tejido, conduce a su apoptosis y altera la proliferación de células inflamatorias; además promueve el cambio al perfil de citoquinas de tipo Th2, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), la IL8 y 10 en lesiones activas, así como la disminución de las citoquinas profibróticas tales como la IL6, IL4, IL13, IL9, lo que activa a los linfocitos B que suprimen a las células dendríticas y previene la interacción entre linfocitos T y macrófagos [5-7].

Con relación a las anomalías endoteliales, la fototerapia induce neoangiogénesis y disminución de la apoptosis de células endoteliales, lo que permite una mayor vascularización de la piel esclerosada, generando un cambio en su apariencia [20].

Finalmente, el uso terapéutico de la radiación UV tiene efectos sobre el metabolismo del colágeno, aumenta la síntesis de metaloproteinasas, disminuye la síntesis de procolágeno y de TGF $\beta$  y su receptor, mejorando la fibrosis. Modifica no solo la creación sino también el entrecruzamiento de las fibras de colágeno, mediante el aumento de IFN $\gamma$  en lesiones establecidas [21-24].

#### *UVA1*

Penetra más profundamente en la piel, ejerce sus efectos por medio de mecanismos indirectos, dependientes de oxígeno, a través de su absorción por moléculas endógenas fotodinámicas fotosensibilizadoras como lípidos y proteínas [25].

Activa vías de señalización apoptóticas en los linfocitos T y B y en los mastocitos inmaduros proliferantes a través de dos mecanismos:

Producción de aniones superóxido, los cuales causan daño en el megaporo de la mitocondria. Esto genera liberación del citocromo C, permitiendo la activación de la vía de muerte celular dependiente de caspasa-ciclosporina A insensible dentro de la célula [26].

Producción de especies reactivas de oxígeno singlete, las cuales despolarizan las membranas

mitocondriales dentro de la célula, mediante la apertura del megaporo mitocondrial que es sensible a ciclosporina A. Esto libera el factor iniciador de apoptosis y activa otra cascada apoptótica dependiente de caspasas. Uno de los aspectos únicos de la UVA es que produce apoptosis inmediatamente (< 20 min), diferente a la muerte celular programada [26].

La UVA1 suprime citoquinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$  e IL12 y genera fotoisomerización del ácido transurocánico, que ejerce funciones inmunoreguladoras e induce la producción de TNF $\alpha$  [27]. Adicionalmente, influencia la generación de IL6, IL8 y colagenasa en los fibroblastos, así como de peróxido de hidrogeno que regula la actividad de las metaloproteinasas de matriz, esto disminuye la producción de TGF $\beta$ , el crecimiento de los fibroblastos y causa un incremento de IFN $\gamma$ , que aumenta la producción de metaloproteinasa one [28].

Después del tratamiento con UVA1 se ha encontrado un aumento significativo de los niveles de decorina, un proteoglicano presente principalmente en la matriz extracelular, el cual permite el ensamblaje de las fibras de colágeno y cuando su concentración es mayor tiene la capacidad de regular la producción TGF $\beta$  por parte de los fibroblastos en las lesiones de esclerodermia. La UVA1 también disminuye la actividad de la propilhidroxilasa, una enzima que estabiliza la estructura de triple hélice del colágeno afectando el entrecruzamiento de sus fibras y así mismo actúa sobre la hormona alfa-estimulante de los melanocitos, que induce la producción de metaloproteinasa one en los fibroblastos dérmicos [28, 29].

Se ha encontrado una disminución significativa en los niveles de ARN mensajero del colágeno I, colágeno III y de TGF $\beta$  en lesiones de pacientes que fueron tratados con UVA1. También se ha observado incremento significativo de los niveles de IFN $\gamma$  y colagenasa tipo 1, tanto con dosis bajas (10-20 J/cm<sup>2</sup>/sesión) como con dosis altas (130 J/cm<sup>2</sup>/sesión), [25-27].

#### *UVB NB*

La radiación UVB altera las citoquinas en la piel, induce apoptosis de queratinocitos, causa daño al

ADN y disminuye la proliferación de las células dendríticas y otras células del sistema inmune. La UVB parece encontrar un balance entre la respuesta Th1 y Th2, mediante la regulación positiva de la IL10 y la regulación negativa de la IL12 [29].

La UVB NB suprime la IL12, 17 y el IFN $\gamma$ , mientras aumenta la IL4, también permite la isomerización del ácido urocánico de la forma trans a la forma cis, que no solo ayuda a que la piel cambie la respuesta Th1 a Th2 si no que también causa inmunosupresión [29].

Debido a la ausencia de penetración a dermis profunda, se prefiere usar en lesiones activas inflamatorias y con menor grado de esclerosis [30].

## Discussion

### Fototerapia en esclerosis sistémica

Se han publicado un número considerable de estudios no controlados que indican el efecto benéfico de la fototerapia sobre la fibrosis cutánea [31, 32], sin embargo, aún faltan estudios clínicos controlados.

Kreuter y cols, realizaron un estudio aleatorizado en sesenta y cuatro pacientes, de los cuales veintisiete recibieron 20J/cm<sup>2</sup> de UVA1, dieciocho recibieron 50J/cm<sup>2</sup> de UVA1 y diecinueve recibieron UVB NB durante ocho semanas; se logró una reducción en todas las escalas clínicas con las diferentes modalidades de tratamiento, sin evidenciar una diferencia estadística significativa para los dos esquemas de UVA1, pero si entre UVB NB y UVA1, siendo favorable para esta última [5].

Posteriormente, el mismo grupo desarrolló un estudio prospectivo no controlado en dieciocho pacientes usando 30J/cm<sup>2</sup> de UVA1, cuatro sesiones semanales por ocho semanas y luego tres sesiones semanales por seis semanas. Se evidenció mejoría en las escalas clínicas, así como disminución del engrosamiento cutáneo y aumento en la movilidad de los dedos. En el seguimiento a seis meses los cambios se mantuvieron, sin embargo, ocho pacientes recibían tratamiento sistémico concomitante [32].

Kobyletzki reportó buenos resultados en las lesiones acrales de ocho pacientes con esclerosis sistémica,

quienes recibieron dosis bajas de UVA1 (30 J/cm<sup>2</sup>), cuatro sesiones semanales por ocho semanas, seguido de tres sesiones semanales por seis semanas más (cincuenta sesiones en total y dosis acumulada de 1500 J/cm<sup>2</sup>), [33].

Hofer y Soyer, realizaron un estudio prospectivo no controlado con UVA más psoraleno (PUVA), tres sesiones semanales por diez semanas, encontrando mejoría en la movilidad articular, así como disminución del grosor cutáneo en tres de los cuatro pacientes tratados [7].

Rose y cols., en un estudio retrospectivo en diez pacientes que recibieron UVA1 a dosis de 15J/cm<sup>2</sup>, tres veces a la semana y luego aumentos hasta máximo 30J/cm<sup>2</sup> en siete pacientes y 40J/cm<sup>2</sup> en tres pacientes, encontraron una mejoría del 57% en las escalas clínicas, remisión en un paciente por doce meses y en cuatro por veinticuatro meses [34].

Su y cols, realizaron un estudio prospectivo no controlado en treinta y cinco pacientes, administraron 30J/cm<sup>2</sup> de UVA1 tres a cinco veces por semana durante diez a quince semanas, con un seguimiento promedio de veintidós meses. De la totalidad de pacientes, veintinueve presentaron mejoría y adelgazamiento de la piel, en tres pacientes hubo recaída y dos además de la recaída, presentaron nuevas lesiones [35].

Sator y cols, en un estudio prospectivo no controlado realizado en catorce pacientes, utilizaron UVA1 a dosis de 20 y 70J/cm<sup>2</sup>, cuatro veces a la semana por cinco semanas y luego dos veces a la semana por cinco semanas, evidenciaron disminución en el engrosamiento cutáneo principalmente con las dosis más altas con un seguimiento a doce meses [36].

Kerscher y cols, administraron a veinte pacientes fototerapia UVA1, a dosis de 20J/cm<sup>2</sup>, cuatro sesiones semanales por seis semanas y luego una sesión semanal por seis semanas más y encontraron en dieciocho pacientes desaparición del 80% de las lesiones [37].

Strege y cols, realizaron un estudio prospectivo no controlado en diecisiete pacientes, diez recibieron dosis de 130 J/cm<sup>2</sup> y siete 20J/cm<sup>2</sup>, cuatro veces a la

semana durante cinco semanas y luego dos veces a la semana por cinco semanas más, mostrando disminución de la esclerosis en todos los pacientes y mejoría completa en cuatro de diez pacientes. El seguimiento a tres meses mostró que los cambios presentados se conservaban [7].

En el 2009, se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la efectividad de la fototerapia UVA-1 en esclerodermia, se incluyeron cinco pacientes con esclerosis sistémica de tipo difuso y tres de tipo limitado, recibieron dosis bajas de UVA-1 (30-40 J/cm<sup>2</sup>) tres veces por semana hasta completar entre veintiséis y treinta y dos sesiones. En todas las lesiones cutáneas se demostró disminución en la puntuación de la escala modificada de Rodnan, que fue de ocho a dieciocho puntos en la esclerosis sistémica difusa y de seis a diez puntos en la enfermedad limitada. Uno de los principales inconvenientes de esta medición fue que no se discriminó por segmentos corporales [34].

En un estudio abierto, no aleatorizado, se incluyeron dieciocho pacientes con esclerosis sistémica, a quienes se les trataron las lesiones de las manos con dosis bajas de UVA1 (30 J/cm<sup>2</sup>), siguiendo el mismo esquema de Kobyletzki. El 89% de los pacientes (dieciséis de dieciocho) tuvieron una regresión considerable de la esclerosis, incremento de la distensión cutánea y reducción de la actividad de la colagenasa. Los cambios clínicos y por ecografía los evaluó solo un observador [19].

Respecto a PUVA, en un estudio no controlado, once de doce pacientes tratados con PUVA tópico, oral o en baño, tuvieron adecuada respuesta con disminución de esclerosis del 37% [7].

Aún se requieren más estudios clínicos controlados y con un mayor número de pacientes, para evaluar la eficacia de UVA1, PUVA y UVB NB en esclerosis sistémica, lo que permitiría mejorar la evidencia disponible. Cabe aclarar que la fototerapia tiene acción únicamente en el compromiso cutáneo de la enfermedad.

### **Fototerapia en morfea**

Recientemente el grupo Cochrane publicó una revisión acerca de las intervenciones terapéuticas donde incluyó catorce ensayos clínicos controlados

con diferentes opciones de tratamiento, tanto orales como tópicos y fototerapia, sin embargo, se requieren estudios con una mejor calidad de evidencia para dar una conclusión [30].

Se han publicado otros estudios respecto al tratamiento de morfea con fototerapia. **Tabla 1.** Se realiza a continuación una breve descripción de los mismos.

Kreuter y cols. realizaron un estudio prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado con tres brazos en 64 pacientes en total; 27 fueron tratados con dosis bajas de UVA1 (20 J/cm<sup>2</sup>), 18 recibieron UVA1 a dosis medias de 50 J/cm<sup>2</sup> y 19 recibieron UVB NB [5]. Se realizaron cinco sesiones semanales por ocho semanas. Se realizó medición clínica, escala análoga de prurito, medición histológica y por ultrasonido. Los pacientes que recibieron dosis más altas de UVA1 lograron mayor disminución de la esclerosis y del engrosamiento cutáneo.

Sator y cols. en un estudio observacional prospectivo, incluyeron 16 pacientes que fueron tratados con UVA1 a dosis de 20 J/cm<sup>2</sup> o 70 J/cm<sup>2</sup> [36]. Se realizaron en total 30 sesiones. El grosor cutáneo se determinó por ultrasonido y clínica. Las medidas fueron realizadas inmediatamente después del tratamiento y a los tres, seis y doce meses. El uso de dosis medias (70 J/cm<sup>2</sup>) y bajas (20 J/cm<sup>2</sup>) de UVA1 en niños o adultos con morfea activa localizada, mostró una disminución notable en el grosor cutáneo, medido por ecografía, así como del eritema y el grosor cutáneo, que se mantuvo hasta por 12 y 6 meses respectivamente.

Kerscher y cols, reportaron dos pacientes con morfea que fueron tratados con psoraleno en baños a una dilución de 1mg/mL durante 20 minutos, seguido de UVA [37]. La dosis de inicio fue de 0,2 J/cm<sup>2</sup> con aumentos graduales cada tercera sesión hasta un máximo de 20 J/cm<sup>2</sup>, inicialmente cuatro veces por semana por 5 semanas, seguido por dos veces por semana por 5 semanas más, hasta cumplir 30 sesiones. Se realizó medición histológica y por ecografía. Los pacientes mostraron mejoría casi total de las lesiones.

Steger y cols.[38], realizaron un estudio prospectivo observacional, abierto y a dos brazos, en 17

**Table 1.** Reports with phototherapy UVA1 (340-400nm), UVB NB (311-315nm), psoralen and ultraviolet A (PUVA) bath, topic and oral for morphea.**Tabla 1.** Estudios realizados con fototerapia UVA1 (340-400nm), UVB NB (311-315nm), psoraleno y ultravioleta A (PUVA) oral, tópico y en baños para morfea.

Autor	País/Año	Objetivos	Limitaciones	Resultados
Kreuter y cols [5]	Alemania, 2006	Comparar la seguridad y eficacia de dosis bajas de UVA1, dosis medias de UVA1 y UVB NB en el tratamiento de esclerodermia localizada	Estudio con un tamaño de muestra pequeño, no ciego  Los intervalos de confianza no fueron válidos y la calidad de la evidencia fue puntuada como baja	Dosis más altas de UVA1 fueron más efectivas  Los tratados con UVB NB tuvieron una mayor mejoría en grosor y esclerosis de las placas comparado con UVA1 a dosis medias o bajas
Sator y cols [36]	Austria, 2009	Comparar respuesta en el tiempo en dosis medias de UVA1 vs dosis bajas para esclerodermia localizada	En el estudio no se incluyen las desviaciones estándar ni un método de medición tipo T de student	Los pacientes tratados mostraron una disminución notable en el grosor cutáneo, medido por ecografía, así como del eritema
Kerscher y cols [37]	Alemania, 1994	Reporte de dos casos	No se evaluaron resultados a largo plazo	Mejoría casi total
Stege y cols [38]	Alemania, 1997	Determinar si UVA1 es efectiva para esclerodermia localizada	Pocos pacientes No se reportaron intervalos de confianza ni grupo control	Dosis altas de UVA1 fueron superiores a las dosis bajas. Los pacientes tratados con dosis bajas UVA1 no mostraron mejoría completa de las lesiones
Kerscher y cols [39]	Alemania, 1996	Efectividad de baños de PUVA	No seguimiento a largo plazo	Mejoría significativa medida por ecografía en trece de diecisiete pacientes en menos de tres meses de tratamiento
Grundmann-Kollmann [40]	Alemania, 2000	Evaluar la efectividad de PUVA tópico en cuatro pacientes con esclerodermia localizada	Pocos pacientes Sin seguimiento a largo plazo Sin grupo control	En todos los pacientes hubo disminución del grosor cutáneo medido por ecografía, el colágeno dérmico volvió casi a su normalidad, permaneciendo escasas fibras colágenas alteradas
Morrison [41]	Estados Unidos, 1994	Reporte de cuatro casos	Solo se realizó medición clínica, No hay datos claros en cuanto a la dosis usada. Tampoco una escala objetiva de medición	Los casos de morfea lineal requirieron menos sesiones para observar mejoría/aclaramiento respecto a los vasos de morfea generalizada

pacientes. Diez pacientes fueron tratados con dosis altas de UVA1 a 130 J/cm<sup>2</sup> y siete pacientes con dosis bajas (20J/cm<sup>2</sup>) durante treinta sesiones. Se realizó medición clínica, medición del grosor de las placas por ecografía y elastometría cutánea y medición de la expresión de colagenasa I. Todos los pacientes que recibieron dosis altas de UVA1 presentaron una marcada disminución del grosor de las placas y cuatro de diez presentaron mejoría completa. La

mejoría se relacionó con un aumento en 20 veces de la expresión de ARNm de la colagenasa 1.

Respecto al uso de baños PUVA, Kerscher evaluó 17 pacientes a quienes se les realizó esta terapia en un estudio observacional prospectivo [39]. El tratamiento fue realizado con psoraleno solución en baños, dilución de 1mg/mL durante veinte minutos, seguido de UVA. La dosis de inicio fue de 0,2 J/cm<sup>2</sup> a 0,5 J/cm<sup>2</sup>, con dosis máxima de 1,2 J/cm<sup>2</sup> a 3.5 J/cm<sup>2</sup>

de UVA. En total se realizaron 35 sesiones; las primeras 20, cuatro veces a la semana, luego dos veces a la semana por diez semanas y luego una vez a la semana por cinco sesiones más. Se realizó medición clínica, ecográfica e histológica. La esclerosis y el grosor cutáneo mejoraron a los tres meses de tratamiento.

En un estudio que incluyó cuatro pacientes, la PUVA tópica tuvo buena respuesta, empleando crema que contiene 8-metoxipsoraleno (8-MOP) a una concentración 0,001% para fototipos I y II y al 0,0025% en fototipos III y IV. El 8-MOP se aplicó durante una hora, cuatro veces a la semana y luego se indicó UVA iniciando con el 30% de la dosis mínima fototóxica con aumentos graduales hasta un máximo de 3,5 J/cm<sup>2</sup>. Se completaron treinta sesiones (dosis acumulada entre 67,5 J/cm<sup>2</sup> a 121 J/cm<sup>2</sup>) y se realizó medición clínica, ecográfica e histológica. Todos los pacientes tuvieron mejoría clínica significativa [40].

Morison reportó cuatro casos (dos pacientes con morfea generalizada y dos con morfea lineal) tratados con metoxipsoraleno oral a dosis de 0,4mg/kg seguido de UVA, tres tratamientos semanales con dosis acumuladas variables desde 358 J/cm<sup>2</sup> hasta 838 J/cm<sup>2</sup>. Los casos de morfea generalizada requirieron entre 20 a 22 sesiones para evidenciar mejoría, y entre 84 a 88 sesiones para aclaramiento de las lesiones. Los casos de morfea lineal requirieron entre 10 a 12 sesiones para observar mejoría y 44 y 70 sesiones para el aclaramiento [41].

#### *Fototerapia combinada*

El término se refiere al uso de fototerapia más inmunomodulación sistémica o tópica. Se han reportado algunos estudios y casos clínicos que muestran ciertos grados de respuesta sin efectos adversos significativos, sin embargo, la calidad de la evidencia es baja y los datos se deben extrapolar de las guías de tratamiento disponibles para esta enfermedad. Se recomienda en lo posible usar metotrexate o corticosteroides orales; de manera tópica se describe el uso de esteroides, calcipotriol o tacrolimus y evitar la combinación con ciclosporina oral [6].

#### *Fototerapia combinada*

El término se refiere al uso de fototerapia más inmunomodulación sistémica o tópica. Se han reportado algunos estudios y casos clínicos que muestran ciertos grados de respuesta sin efectos adversos significativos, sin embargo, la calidad de la evidencia es baja y los datos se deben extrapolar de las guías de tratamiento disponibles para esta enfermedad. Se recomienda en lo posible usar metotrexate o corticosteroides orales; de manera tópica se describe el uso de esteroides, calcipotriol o tacrolimus y evitar la combinación con ciclosporina oral.

#### *Fototerapia en fibrosis sistémica nefrogénica*

El nivel de evidencia de esta terapia para esta enfermedad es limitado. Algunos estudios favorecen el uso de UVA1 y PUVA en los casos en los que el trasplante renal no se puede realizar, llevando a disminución en las escalas de medición clínica y una mejoría en los rangos de movilidad articular [6].

#### **Fototerapia en fasciitis eosinofílica**

Un reporte de caso realizado por Breuckmann y cols. en 2001, mostró el efecto benéfico de UVA1 en un paciente, sin embargo, no se realizó una escala de medición adecuada de manera objetiva, por lo que se requieren más estudios al respecto [42].

#### **Fototerapia en condiciones pseudoesclerosantes**

##### *Liquen escleroso y atrófico*

Kreuter y cols. realizaron los primeros reportes en 2001, en dos pacientes que recibieron dosis bajas de UVA1, cuatro días a la semana por diez semanas, con una dosis acumulada de 800 J/cm<sup>2</sup>. Según los datos clínicos, histológicos y ecográficos, se logró una mejoría completa de lesiones, con disminución en el grosor cutáneo y normalización del colágeno [32]. Un año después, el mismo autor repitió este esquema en diez pacientes, logrando en todos, disminución en el grosor cutáneo [4].

En el 2007 Colbert y cols. realizaron fototerapia UVB NB en un paciente con liquen escleroso y atrófico, tres sesiones semanales, con resolución del prurito a la tercera sesión y disminución de la expansión de la placa. Al suspender el tratamiento y en el seguimiento a los tres meses, no se evidenciaron recaídas, aunque no especifican la cantidad de

sesiones ni qué parámetros usaron para medir la mejoría [43].

En cuanto a PUVA, en el 2002 se utilizó en cinco pacientes, administrando una dosis inicial de 0,5 J/cm<sup>2</sup> e incrementos de 0,5 J/cm<sup>2</sup> cada tercera sesión, con un promedio de veintiséis sesiones y dosis acumulada de 44,2 J/cm<sup>2</sup>. Cuatro de los cinco pacientes presentaron mejoría y uno de ellos no, sin embargo, todo esto evaluado clínicamente, pues no se usaron otras herramientas de medición más objetivas [44].

#### *Enfermedad injerto contra huésped (EICH) esclerodermiforme*

En el 2000, Grundmann-Kollmann y cols describieron un paciente con EICH a quien se le indicó dosis bajas de UVA1, cinco sesiones a la semana por seis semanas, combinado con micofenolato mofetil, evidenciando regresión de lesiones y en la histología reducción en el infiltrado celular y en los cambios escleróticos. Además, se logró mejoría en la movilidad articular y disminución del grosor de la dermis [40].

Wetzig, en el 2005, realizó en tres pacientes treinta sesiones con dosis de 60J/cm<sup>2</sup> mostrando en dos de ellos una disminución completa y en uno una mejoría importante [45].

#### *Escleredema*

Se han reportado casos en los que usaron dosis medias o bajas de UVA1, con dosis totales acumuladas desde 600 hasta 1750 J/cm<sup>2</sup>, encontrando resolución parcial y en otros casos completa de las lesiones, medidos en su mayoría de manera clínica, sin embargo, en algunos, no se especifica claramente el esquema terapéutico utilizado [6].

#### *Necrobiosis lipoidica/Granuloma anular*

En un reporte de seis casos sin respuesta a esteroides tópicos, UVB y PUVA, los pacientes recibieron dosis variables de UVA1, entre 90 y 2056 J/cm<sup>2</sup>, solo un paciente mostró resolución completa, dos tuvieron mejoría moderada, dos mínima mejoría y en uno no hubo mejoría [46].

#### *Esclerosis Inducida por medicamentos*

En un paciente con escleroderma inducida por bleomicina se utilizaron dosis bajas de UVA1, tres o cuatro veces a la semana, con lo que no se obtuvo e inclusive hubo progresión de las lesiones [6].

#### *Porfiria cutánea tarda panesclerótica*

En 2003, Karamfilov y cols. publicaron el caso de un paciente quien recibió dosis medias de UVA1 (40 J/cm<sup>2</sup>) durante treinta sesiones con dosis total acumulada de 1200 J/cm<sup>2</sup>, logrando detener la progresión de la enfermedad, así como mejoría clínica [46].

#### *Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Gammapatía monoclonal y cambios esclerodermiformes (POEMS)*

En 2001, Schaller y cols. documentaron el caso de un paciente quien no pudo continuar quimioterapia por los efectos adversos y fue tratado con dosis bajas de UVA1 (30J/cm<sup>2</sup>), con una dosis total acumulada de 1050 J/cm<sup>2</sup>, mostrando reducción en el grosor cutáneo y la movilidad articular [47].

#### **Rol de la ecografía cutánea**

En los últimos años, el uso de ultrasonido de alta frecuencia para la evaluación, abordaje y seguimiento de los pacientes con condiciones cutáneas esclerosantes y pseudoesclerosantes, ha ocupado un rol fundamental.

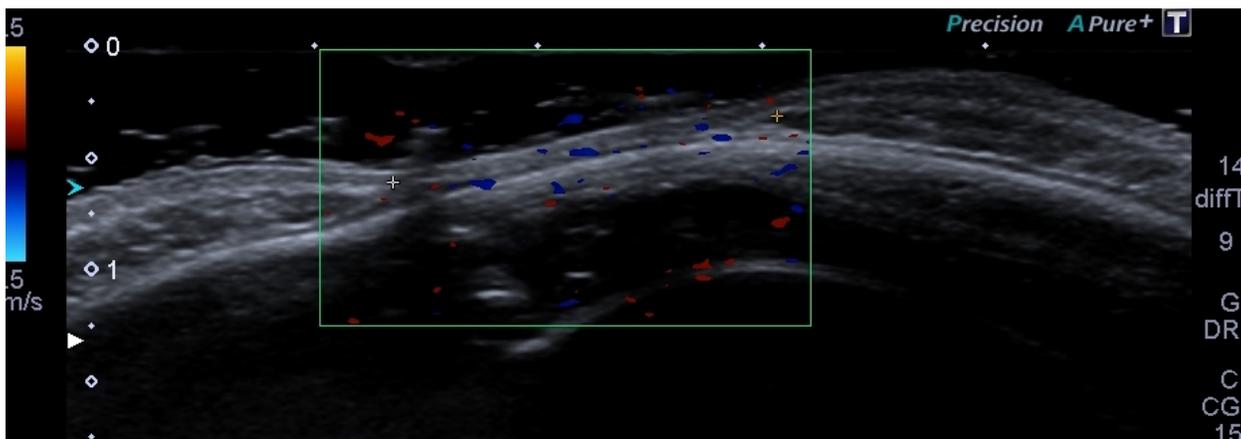
En la morfea, los hallazgos del ultrasonido en la fase inflamatoria se caracterizan por una pérdida de la definición entre dermis e hipodermis y un aumento en la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo (**Figura 4**). El uso de Doppler, permite evidenciar la hipervascularidad. En la fase inactiva atrófica, la dermis e hipodermis muestran un patrón fibrilar con ausencia de flujo (**Figura 5**), [48].

En la esclerosis sistémica, el uso del ultrasonido de alta frecuencia se ha usado para la medición del grosor cutáneo, sin embargo, este puede tener una variabilidad alta inter e intraobservador. La ecogenicidad se considera el parámetro de mayor validez. En las fases iniciales, la ecogenicidad está disminuida y el grosor cutáneo aumentado debido al edema marcado de la dermis. Con el avance de la enfermedad, la ecogenicidad aumenta por la fibrosis [49].



**Figure 4.** Axial image of the frontal region. 22MHz linear transducer. Between markers A, normal dermis is observed; between markers B, marked atrophy of the dermis is observed. The subcutaneous cell tissue, muscle and bone table are normal.

**Figura 4.** Imagen axial de la región frontal. Transductor lineal de 22MHz. Entre marcadores A, se observa dermis normal, entre marcadores B se observa marcada atrofia de la dermis. El tejido celular subcutáneo, músculo y tabla ósea no muestran alteraciones.



**Figure 5.** Axial image of the frontal region. 18MHz linear transducer and color Doppler analysis. Between + markers, there is an area of severe atrophy of the subcutaneous cellular tissue, as well as the muscular plane, the dermis is in contact with the bone table. Doppler analysis shows no flow corresponding to the inactive phase of the disease.

**Figura 5.** Imagen axial de la región frontal. Transductor lineal de 18MHz y análisis Doppler color. Entre marcadores + se observa área de atrofia severa del tejido celular subcutáneo, así como del plano muscular, la dermis está en contacto con la tabla ósea. El análisis Doppler muestra ausencia de flujo correspondiente a fase inactiva de la enfermedad.

El ultrasonido de alta frecuencia permite valorar la efectividad al tratamiento; el grosor tisular, la vascularización y la ecogenicidad de los tejidos son los principales parámetros medidos, sin embargo, no hay protocolos estandarizados descritos y los datos obtenidos son individualizados en cada paciente [50].

## Conclusion

El mecanismo de acción de la fototerapia, particularmente UVA1, PUVA y UVB NB, la convierte en una opción de tratamiento plausible para las

enfermedades esclerosantes y pseudoesclerosantes cutáneas.

Estas enfermedades son un gran reto terapéutico en el que la fototerapia ha mostrado lograr reducción de la esclerosis en las lesiones más crónicas y disminución de la actividad en aquellas de reciente aparición, sin embargo, se requieren más estudios que incluyan un mayor número de pacientes y con diseños epidemiológicos más robustos que soporten su uso, lo cual plantea una dificultad adicional debido a que son enfermedades con una baja prevalencia.

UVA1 y PUVA han sido el tipo de fototerapia más utilizada para el tratamiento de las enfermedades esclerosantes, con resultados variables. El uso de UVB NB se ha descrito como alternativa cuando UVA1 y PUVA no se encuentran disponibles. El uso del ultrasonido de alta frecuencia, permite obtener una valoración objetiva del seguimiento y la respuesta al tratamiento.

La fototerapia combinada con medicamentos inmunosupresores ha mostrado adecuadas tasas de respuesta, no obstante, se requieren estudios con

seguimiento a largo plazo para evidenciar si la mejoría se mantiene en el tiempo.

## Potential conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgments

A la doctora Claudia Patricia González Díaz, médica radióloga. Por su contribución en las imágenes ecográficas aquí presentadas.

## References

- Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1401-1424. [PMID: 28792092].
- Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1581-1594. [PMID: 28786499].
- Sticherling M. Sclerosing skin diseases. *Internist*. 2019;60:783-791. [PMID: 31292667].
- Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, de Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:1017-30. [PMID: 18835066].
- Kreuter A, Hyun J, Stücker M, et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:440-7. [PMID: 16488295].
- Teske NM, Jacobe HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol*. 2016;34:614-22. [PMID: 27638441].
- Hassani J, Feldman S. Phototherapy in Scleroderma. *Dermatol Ther*. 2016;6:519-553. [PMID: 27519050].
- Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509-37. [PMID: 21090968].
- Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. [PMID: 16084222].
- Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:453-60. [PMID: 20585340].
- Kurzinski K, Torok KS. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. *Cytokine*. 2011;55:157-64. [PMID: 21536453].
- Varga J, Pasche B. Transforming growth factor- $\beta$  as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:200-206. [PMID: 19337284].
- Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48:213-21. [PMID: 19022832].
- Saracino AM, Denton CP, Orteu CH. The molecular pathogenesis of morphea: from genetics to future treatment targets. *Br J Dermatol*. 2017;177:34-46. [PMID: 27553363].
- Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:217-28. [PMID: 21238823].
- Piera-Velazquez S, Louneva N, Fertala J, et al. Persistent activation of dermal fibroblasts from patients with gadolinium-associated nephrogenic systemic fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2017-23. [PMID: 20570839].
- Mertens J, Seyger M, Thurlings R, Radstake T, J. de Jong E. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:491-512. [PMID: 28303481].
- D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14:12222-12248. [PMID: 23749111].
- Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S. Phototherapy: a promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma?. *Rheumatology*. 2006;45:52-54. [PMID: 16987838].
- Breckmann F, Stecker M, Altmeyer P, Kreuter A. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*. 2004;296:235-9. [PMID: 15452726].
- Sakura S, Fujimoto D, Sakamoto K, Mizuno A, Motegi K. Photolysis of pyridinoline, a cross-linking amino acid of collagen, by ultraviolet light. *Can J Biochem*. 1982;60:525-9. [PMID: 7104830].
- Quan T, He T, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002;119:499-506. [PMID: 12190876].
- Wlaschek M, Heinen G, Poswig A, et al. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol*. 1994;59:550-6. [PMID: 7688402].
- Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kersch M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. 1997;350:1295-6. [PMID: 9357412].
- York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol*. 2010;49:623-30. [PMID: 20618465].

26. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol*. 1999;112:3–12. [PMID: 9886256].
27. Kerr AC, Ferguson J, Attili SK, et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:219–26. [PMID: 22277060].
28. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:231–42. [PMID: 21238824].
29. Totonchy MB, Chiu MW. UV-based therapy. *Dermatol Clin*. 2014;32:399–413. [PMID: 24891061].
30. Albuquerque JV, Andriolo BN, Vasconcellos MR, et al. Interventions for morphea. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2019;7:CD005027. [DOI: 10.1002/14651858.CD005027.pub5].
31. Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31:289–95. [PMID: 26052743].
32. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: Effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:740–7. [PMID: 15097958].
33. Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, et al. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol*. 1996;23:455–9. [PMID: 8772023].
34. Rose RF, Turner D, Goodfield MJ, Goulden V. Low-dose UVA1 phototherapy for proximal and acral scleroderma in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25:153–5. [PMID: 19438995].
35. Su O, Onsun N, Onay HK, et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *Int J Dermatol*. 2011;50:1006–13. [PMID: 21781079].
36. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:786–91. [PMID: 19211170].
37. Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, et al. Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy. *Lancet*. 1994 14;343:1233. [PMID: 7909904].
38. Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:938–44. [PMID: 9204059].
39. Kerscher M, Meurer M, Sander C, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol*. 1996;132:1280–2. [PMID: 8915303].
40. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, et al. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:675–8. [PMID: 11004625].
41. Morison WL. Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:657–9. [PMID: 9344214].
42. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol*. 2004;4:11. [PMID: 15380024].
43. Colbert RL, Chiang MP, Carlin CS, Fleming M. Progressive extragenital lichen sclerosus successfully treated with narrowband UV-B phototherapy. *Arch Dermatol*. 2007;143:19–20. [PMID: 17224537].
44. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology*. 2002;205:245–8. [PMID: 12399671].
45. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, et al. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:515–9. [PMID: 15665847].
46. Karamfilov T, Buslau M, Dürr C, Weyers W. Pansclerotic porphyria cutanea tarda after chronic exposure to organic solvents. *Hautarzt*. 2003;54:448–52. [PMID: 12719865].
47. Schaller M, Romiti R, Wollenberg A, Prinz B, Woerle B. Improvement of cutaneous manifestations in POEMS syndrome after UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:969–70. [PMID: 11712055].
48. Wortsman X. Why, how, and when to use color Doppler ultrasound for improving precision in the diagnosis, assessment of severity and activity in morphea. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;4:28–34. [DOI: 10.1177/2397198318799244].
49. Li H, Furst DE, Jin H, et al. High-frequency ultrasound of the skin in systemic sclerosis: an exploratory study to examine correlation with disease activity and to define the minimally detectable difference. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:181. [PMID: 30115105].
50. Pracoń G, Płaza M, Walentowska-Janowicz M, Sudoł-Szopińska I. The value of ultrasound in the diagnosis of limited scleroderma – a case report. *J Ultrason*. 2015;15:326–331. [PMID: 26675049].