

Estudios fotobiológicos en el *Hydroa vacciniforme*

Mario Lecha Carralero

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Universidad de Barcelona
Facultad de Medicina

ESTUDIOS FOTOBIOLOGICOS EN EL HYDROA VACCINIFORME

Mario Lecha Carralero

**Resumen de la tesis presen
tada para aspirar al grado
de Doctor**

Octubre 1976

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cleaver, J.E.: Effective Repair Replication of DNA in Xeroderma Pigmentosum. Nature, 218: 625, 1968.
- 2.- Reed, W.B.; Landing, B.; Sugarman, G.; Cleaver, J.E. y Meknyk, J.: Xeroderma Pigmentosum. Clinical and Laboratory Investigation of its basic defect. J.A.M.A., 207: 2073, 1969.
- 3.- Goldstein, S.: The Role of DNA Repair in Aging of Cultured Fibroblast from Xeroderma Pigmentosum and Normals. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137: 730, 1971.
- 4.- Ramsay, C.A. y Gianelli, F.: The Erythematous action spectrum and deoxyribonucleic acid repair synthesis in Xeroderma Pigmentosum. Br. J. Derm., 92: 49, 1975.
- 5.- Senear, F.E. y Fink, H.W.: Hydroa Vacciniforme Seu Aestivale. Arch. Derm. Syph., 7: 145, 1923.
- 6.- Coblentz, W.W.; Stair, R.Y. y Hogue, J.M.: J. Res. Nat. Bur. Stand., 8: 541, 1932.
- 7.- Epstein, J.H. y Pathak, M.A.: Normal and Abnormal Reactions of Man to Light. Dermatology in General Medicine. Edited by Fitzpatrick, Arndt, Clark, Eisen, Van Scott y Vaughan. Mc Graw-Hill Book Co. Blackiston.
- 8.- Knots, J.M.; Owens, D.N.; Hatson, H.T. y Troll, D.: Influence of Wind on Ultraviolet Injury. Arch. Derm., 109: 200, 1974.

- 9.- Pathak, M.A.: J. Invest. Derm., 37: 397, 1961.
- 10.- Coblentz, W.W. y Stair, R.: Data on the Spectral Erythemic Reaction of the Untanned Human Skin to Ultraviolet Radiation. J. Res. Nat. Bur. Stand., 12: 13, 1934.
- 11.- Johnson, B.E.; Daniels, F. y Magnus, I.A.: Response of Human Skin to Ultraviolet Light. Photophysiology. Ed. by A.C. Giese. New York Acad. Press. p. 139, 1968.
- 12.- Magnus, I.A.: Studies with a Monochromator in the Common Idiopathic Photodermatoses. Brit. J. Derm. 76: 245, 1964.
- 13.- Everett, M.A.; Olsen, R.L. y Sayre, R.M.: Ultraviolet Erythema. Arch. Derm., 92: 713, 1965.
- 14.- Freeman, R.G.; Ovens, D.W.; Know, J.M. y Hudson, H.T.: Relative Energy Requirements for an Erythematous Response of Skin to Monochromatic Wavelengths of Ultraviolet Present in the Solar Spectrum. J. Invest. Derm. 47: 586, 1966.
- 15.- Berger, D.; Urbach, F. y Davis, R.E.: The Action Spectrum of Erythema Induced by Ultraviolet Radiation. Proceedings 13th. International Congress of Dermatology Munich 1967, Berlin Springer Verlag p. 1.112, 1968.
- 16.- Olson, R.L.; Sayre, R.M. y Everett, M.A.: Effects of Anatomic Location and Time on Ultraviolet Erythema. Arch. Derm., 93: 211, 1966.
- 17.- Cripps, D.J. y Ramsay, C.A.: Ultraviolet Action Spectrum with a Prism-grating Monochromator. Br. J. Derm., 82: 584, 1970.
- 18.- Johnson, B.E. y Daniels, F.: Lysosomes and the Reactions of Skin to Ultraviolet Radiation. J. Invest. Derm., 53: 85, 1969.

- 19.- Mishima, Y.: Cellular and Subcellular Differentiation of Melanin Phagocytosis and Synthesis by Lysosomal and Melanosomal Activity. J. Invest. Derm. 46: 70. 1966.
- 20.- Pathak, M.A.; Riley, F.C. y Fitzpatrick, T.B.: Melanogenesis in Human Skin Following Exposure to Long-wave Ultraviolet and Visible Light. J. Invest. Derm. 39: 435, 1962.
- 21.- Fitzpatrick, T.B. y Breathnach, A.S.: Das Epidermale Melanin Einheit-System. Derm. Wochschr., 147: 418, 1963.
- 22.- Quevedo, W.C.J.R.: J. Soc. Cosmet. Chem., 14: 609, 1963.
- 23.- Carter, M.; Jegasothy, B.V. y Condit, E.S.: Defense of cutaneous cell against UV irradiation. II. Restricted photomediated binding of trimethyl psoralen to pigmented skin. J. Invest. Derm., 60: 274, 1973.
- 24.- Klaus, R. y Klaus, W.: Hyperpigmentation, Melanosome Size and Distribution Patterns of Melanosomes. Arch. Derm., 107: 853, 1973.
- 25.- Stanka, P.: Are Skin Melanocytes light receptors? Comment on Skin Pigmentation. Hautarzt, 24: 260, 1971.
- 26.- Inglis, A.S. y col.: C.R. III Congr. Internat. Recherche Textile Lainière. Paris, p. 111, 1965.
- 27.- Huidberg, E. y col.: Acta pharmacol. (KBH), 15: 356, 1959.
- 28.- Bottoms, E.; Shuster, S.: Effect of Ultraviolet Light on Skin Collagen. Inst. of Dermatology, St. John's Hospital for Dis. of the Skin London-Nature, 199/4889, 129-193, 1963.

- 29.- Cooper, D.R. y Davidson, R.J.: The Effect of Ultraviolet Irradiation on Soluble Collagen. *Biochem. J.*, 97: 139, 1965.
- 30.- Cooper, D.R.; Davidson, R.J.: The Effect of Ultraviolet Irradiation on Collagen Fold Formation. *Biochem. J.*, 98: 655, 1966.
- 31.- Fujimori, E.: Ultraviolet Light Irradiated Collagen Macro Molecules Photobiol Sect. Energ. Branch, Space, Phys. Lab. A.F. Cambridg Res. Bedford Mass. *Biochemistry*, 5: 1034, 1966.
- 32.- Fujimori, E.: Ultra-violet Light-induced change in Collagen Macromolecules. *Biopolymers*, 3: 115, 1965.
- 33.- Bottoms, E.; Carter, C.W. y Shuster, S.: Effect of Ultraviolet Irradiation on Skin Collagen. *Nature, London*, 211; 97, 1966.
- 34.- Davidson, R.J. y Cooper, D.R.: The Effect of Ultraviolet Irradiation on Acid Soluble Collagen. *Biochem. J.*, 105: 965, 1967.
- 35.- Raab, W.: Effects of Ultraviolet Light on Human Dermal Collagen in Vitro. *Arch. Klin. Exp. Derm.*, 234: 36, 1969.
- 36.- Lowell, W.W.: Ultraviolet Irradiation of Dermal Collagen in Vivo-I, Single Dosis of Radiation. *Trans. St. John's Hospital Derm. Soc.*, 59: 166, 1973.
- 37.- Epstein, S.: Simplified Photopatch Testing. *Arch. Derm.*, 93: 216, 1966.

- 38.- Gordon, W.: South. Afr. J. Lab. Clin. Med., 9: 245, 1963.
- 39.- Berger, D.S.: Specification and Design of Solar Ultraviolet Solar Simulators. J. Invest. Derm., 53: 192, 1969.
- 40.- Osmunsen, P.E.: Contact Photoallergy to Tribromosalicylanilide. Br. J. Derm., 81: 129, 1969.
- 41.- Magnus, I.A. y Porter, A.D.: A monochromator. An Apparatus for the Investigation of the Responses of the Skin to Ultra-violet and Near Infra-red Radiation. Br. J. Derm., 71: 261, 1959.
- 42.- Epstein, E.: Mashed Photopatch Tests. J. Invest. Derm., 41: 369, 1963.
- 43.- Mohajerin, A.H. y Epstein, S.: Influence of Ultraviolet Light on Patch Tests. J. Invest. Derm., 44: 213, 1965.
- 44.- Curwen, W.L. y Jillson, O.F.: Light Hypersensitivity: A simplified Office Procedure for Diagnosis of Contact Photodermatitis. J. Invest. Derm., 34: 207, 1960.
- 45.- Willis, I. y Kligman, A.M.: Diagnosis of Photosensitization Reactions by the Scotch Tape Provocative Patch Test. J. Invest. Derm. 51: 116, 1968.
- 46.- Ben-Hur, E. y Rosenthal, I.: Photochem.-biol., 11, 11: 163, 1970.
- 47.- Helene, C.; Charlier, W.: Biochem., Biophys. Res. Commun, 43: 252, 1971.

- 48.- Pathak, M.A.; Krämer, D. y Güngerich, B.S.: Formation of Thymine Dimers in Epidermis by Ultraviolet (290-320 nm.) Radiation "In vivo". J. Invest. Derm. 54: 351, 1970.
- 49.- Kellner, A.: In: The Biologic Effects of Ultraviolet Radiation with Emphasis on the Skin. Hrgs. von F. Urbach; Pergamon Press. Oxford, 1969.
- 50.- Setlow, J.K.: Curr. Top. Radiat. Res., 2: 195, 1966.
- 51.- Van der Leunen, J.C.; Stoop, T.H.: Photorecovery of Ultraviolet Erythema. The Biologic Effects of Ultraviolet Radiation. Edited by F. Urbach. Oxford Pergamon Press, p. 215, 1969.
- 52.- Freeman, K.B.; Hariharan, P.V., Johns, M.E.: J. Mol. Biol., 13: 833 1965.
- 53.- Brown, J.H.; Johns, M.E.: Photochem. Photobiol., 8: 273, 1968.
- 54.- Dall'Acqua, F. et al.: Formation of Inter Strand Cross Linking in the Photoreaction Between Furocumarines and DNA. 2. Naturforsch, 26: 561, 1971.
- 55.- Chandra, P.; Kraft, S.; Wacker, A.; Rodighiero, G.; Dall'Acqua, F. y Marcioni, S.: Biophysik, 7: 251, 1971.
- 56.- Rodighiero, G. et Al.: Mechanism of Skin Photosensitization by Furocumarines. Photoreactivity of Various Furocumarines With Nature DNA and with Ribosomal RNA. Biochem. Biophys. Acta, 217: 40, 1970.

- 57.- Setlow, R.B.: Cyclobutane-type Pyrimidine Dimers in Polynucleotides. *Science*, 153: 379, 1966.
- 58.- Kaplan, J.C.; Kushner, S.R. y Grossmann, L.: *Biochemistry*, 10: 3315, 1971.
- 59.- Regan, J.D.; Setlow, R.B.; Kaback, M.M.; Howell, R.R.; Klein, E. y Burgess, G.: Xeroderma Pigmentosum: A Rapid Sensitive Method for Prenatal Diagnosis. *Science*, 174: 147, 1971.
- 60.- Bootsma, D.; Mulder, M.P.; Pot, F. y Cohen, J.A.: Different Inherited Levels of DNA Repair Replication in Xeroderma Pigmentosum Cell Strains After Exposure to Ultraviolet Irradiation. *Mutation Res.*, 9: 507, 1970.
- 61.- Cleaver, J.E.: Xeroderma Pigmentosum: Variants with Normal DNA Repair and Normal Sensitivity to Ultraviolet Light. *J. Invest. Derm.* 58: 124, 1972.
- 62.- Burk, P.G.; Lutzner, M.A.; Clark, D.D. y Robbins, J.H.: Ultraviolet-stimulated Thymidine Incorporation in Xeroderma Pigmentosum Lymphocytes. *J. Lab. Clin. Med.*, 77: 759, 1971.
- 63.- Burk, P.G.; Yuspa, S.H.; Lutzner, M.A. y Robbins, J.H.: Xeroderma Pigmentosum and DNA Repair. *Lancet*, I: 601, 1971.
- 64.- Cleaver, J.E.: Xeroderma Pigmentosum: A Human Disease in which an Initial Stage of DNA Repair is Defective. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.*, 63: 428, 1969.

- 65.- Setlow, R.B.; Regan, J.E.; German, J. y Carrier, W.L.: Evidence that Xeroderma Pigmentosum Cells do not Perform the First Step in the Repair of Ultraviolet Damage to theis DNA. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 64: 1035, 1969.
- 66.- Jung, E.G.: New Form of Molecular Defect in Xeroderma Pigmentosum. Nature, 228: 361, 1970.
- 67.- Cleaver, J.E.: DNA Damage and Repair in Light-Sensitive Human Skin Disease. J. Invest. Derm., 54: 181, 1970.
- 68.- Cleaver, J.E.: DNA Repair and Radiation Sensitivity in Human (Xeroderma Pigmentosum) Cells. Int. J. Radiat. Biol., 18: 557, 1971.
- 69.- Cleaver, J.E. y Trosko, J.E.: Absence of Excision of Ultraviolet-induced Cyclobutane Dimers in Xeroderma Pigmentosum. Photochem. Photobiol., 11: 547, 1970.
- 70.- Epstein, J.H.; Fukuyama, K.; Reed, W.B. y Epstein, W.L.: Defect in DNA Synthesis in Skin of Patients with Xeroderma Pigmentosum Demonstrated "In Vivo". Science, 168: 1477, 1970.
- 71.- Goldstein, S.: The Role of DNA Repair in Aging of Cultured Fibroblasts from Xeroderma Pigmentosum and Normals. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 137: 730, 1971.
- 72.- Parrington, J.M.; Delhanty, J.D. y Baden, H.P.: Unscheduled DNA Synthesis U.V.- Induced Chromosome Aberrations and SV₄₀ Transformation in Cultured Cells from Xeroderma Pigmentosum. Ann. Human Genet. 35: 149, 1971.

- 73.- Jung, E.C.: Repair Mechanisms in Xeroderma Pigmentosum and Related Traits In: DNA - Repair Mechanisms. Symposium, Schloss Reinhartshausen/Rhein (Chairman: A. Altmann). Schattner Verlag, Stuttgart, 1971.
- 74.- Cleaver, J.E.: Xeroderma Pigmentosum - Progress and Regress. J. Invest. Derm., 60: 374, 1973.
- 75.- Robbins, J.H.; Levis, W.R. y Miller, A.E.: Xeroderma Pigmentosum Epidermal Cells with Normal UV Induced Thymidine Incorporation. J. Invest. Derm., 59: 402, 1972.
- 76.- Beck, J.; Muller, W.E.G.; Maidhof, A.; Zahn, B.K. y Brehnn, G.; Karhng, G.W.: Arch. Derm. Forsch., 242: 245, 1972.
- 77.- Slor, H, y Lev. T.: Biochem. Biophys. Acta, 312: 637, 1973.
- 78.- Horkay, I. y Meszáros, Cs.: A Study on Lymphocyte Transformation in Light Dermatoses. Acta Derm.-ven., 51: 268, 1971.
- 79.- Raffle, E.J.; Macleod, T.M. y Hutchinson, F.: "In Vitro" Lymphocyte Studies in Chronic Polymorphic light eruption. Brit. J. Derm., 89: 143, 1973.
- 80.- Bootsma, D. y Humphrey, R.M.: Mutat. Res., 5: 289, 1968.
- 81.- Bootsma, D.: Mutat. Res., 8: 481, 1969.
- 82.- Smith, K.C.: Photophysiology. A.C. Giese, 8: 209, Academic Press New York, 1971.

- 83.- Bazin, E.: Affections Generales de la Peau. Adrian Delahaye, p. 128, 1862.
- 84.- Hutchinson, J.: Rare Diseases of the Skin. p. 126, 1878.
- 85.- Jamieson, H.: Two cases of Xeroderma Pigmentosum Presenting Peculiar Features. Lancet, II: 323, 1888.
- 86.- Hutchinson, J.: Clin. Soc. Trans., London, 22:80, 1889
- 87.- Handford, H.: Medical News, 5:24, 1889
- 88.- Crocker, R.H.: Diseases of the Skin. Blackiston Co. Philadelphia, p. 1466, 1903.
- 89.- Brocq, L.: Traité Elementaire de Dermatologie Practique. Paris, D. Doin, Editeur, p. 389, 1907.
- 90.-Besnier, E.; Brocq, L.; Jacquet, L. y Laffite, J.B.: Hydroa Vacciniforme. La Practique Dermatalogique. Paris, Masson et Cie. p. 825. 1907.
- 91.- Unna, : Monatschrift, F. Prac. Dermat., 9:97, 1889.
- 92.- Haare y Hirschler: J. Cutan. Dis., 26:199, 1908.
- 93.- Senear, F.E. y Fink, H.W.: Hydroa Vacciniforme Seu Aestivale. Arch. Derm. Syph., 7:145, 1923.
- 94.- Bowen : J. Cutan. Dis., 12:89, 1894.
- 95.- Mibelli : Trans. Third International Congress Dermat. London, p. 924, 1846.

- 96.- Eddoves : Brit. J. Dermat., 14:225, 1902.
- 97.- Walters, H.: Dermat. ZFschr. 14:263, 1907.
- 98.- Graham : Jour. Cutan. Dis., 14:41, 1896.
- 99.- Ehrmann: Arch. F. Dermat. u. Syph., 76:163, 1905.
- 100.-McGrae, J.D. y Perry, H.O.: Hydroa Vacciniforme. Arch. Derm. Syph, 87:124, 1963.
- 101.- Langhof, H.; Heilmeyer, R.C. y Reitschel, L.: Deutsch. Med. Wschr., 212:506, 1964.
- 102.- Graciansky, P. de; Timsit, Ed.; Larrègue, M. y Revuz, J.: Hydroa Vacciniforme. Bull. Derm. Syph. Soc. Franç., 74:290, 1967.
- 103.- Scerrato, R. y Milano, C.: Rass. Clin. Sci. Ist. Biochim. Ital., 43:315, 1967.
- 104.- Miura, T.; Unuma, H.; Makino, J. y Akiba, H.: Jap. I. Clin. Derm., 22:553, 1968.
- 105.- Jaschke, E.; Reinken, L. y Frisch, H.: Hydroa Vacciniforme Bazin. Der Haut., 26:11, 1975.
- 106.- Clayton, E.W.; Cawley, E.P.; Whitmore, C.W.: Arch. Derm., 82:590, 1960.
- 107.- Annamalai, R.: Hydroa Vacciniforme in Three Alternate Siblings. Letters to the Editor. Arch. Derm., 103:224, 1971.

- 108.- White: Jour. Cutan. Dis., 16:514, 1898.
- 109.- Constantin: Ann. Derm. Syph., 6:927, 1905.
- 110.- Malinowki: Monatschr. F. Prakt. Dermat., 41:293, 1905.
- 111.- Moller: Bibliotheca Medica Stuttgart, v. 8, 1900.
- 112.- Kosenor, W. y Treibs, A.: Z. Kinderheilk, 73:82, 1953.
- 113.- Langhof, H.; Heilmeyer, R.C. y Reitschel, L.: Deutsch. Med. Wschr., 212:506, 1964.
- 114.- Redecker, A.: South. Afr. J. Lab. Clin. Med., v. 9, p. 302.
- 115.- Mc Call Anderson: Brit. J. Derm., v. 10: 1, 1898.
- 116.- Fisher, H.: Zitiert nach Hübner. K. Wien. Klin. Wschr., 53:195, 1940.
- 117.- Hausmann: Biochem. Ztschr., 30:276, 1910.
- 118.- Perutz: Wien. Klin. Wchnschr., 23:122, 1910.
- 119.- Tedeschi, N. y Parisi, P.: Hydroa Vacciniforme (Bazin). Zbl. Haut. Geschlechtskr., 64:8, 1940.
- 120.- Zarofanetis, G.J.D.; Curtis, A.C. y Shaw, J.M.: Hydroa Vacciniforme Treated with Potassium Para-aminobenzoate. J. Invest. Derm., 21:5, 1953.

- 121.- Schiff, M. y Jillson, O.F.: Photoskin Test in Hydroa Vaccini-
forme. Arch. Derm. Syph., 82:812, 1960.
- 122.- Epstein, S.: Experimentelle Eruption bei Hydroa Vacciniformis
Durch Thorium X. Arch. Derm. Syph., 168: 67, 1933.
- 123.- Goldstein, S.; Littlefield, J.W. y Soeldner, J.S.: Proc. Nat.
Academ. Scienc. U.S.A. - Washington, 64: 155, 1969.
- 124.- De Vries, J.E.; Rümke P.; Bernheim, J.L. - Int. J. Cancer 9:
567, 1972.
- 125.- Castells Rodellas, A.: Aplicación del Test de Transformación
Linfoblástica y algunos otros Tests Inmunológicos Acutales al
Estudio de las Dermatosis. Tesis doctoral, Facultad de Medicina
de la Universidad de Barcelona, 1971.
- 126.- Dulanto, F. de y Armijo Moreno, M.: Hidroa Vacciniforme y Meta-
bolismo Porfirínico. Actas Dermosif., 59: 119, 1968.
- 127.- Rimington, C.: Investigation of Porphyria. Qualitative Test.
Broadsheet nº 20. New Series November 1958 (Reprinted 1962) Edit.
R.B.H. Tiesney Pathology Lab. 75. Boutpost street, Barnstaple De-
von (Inglaterra).
- 128.- Ashurst, P.J.: Hydroa Vacciniforme Occurring in Association with
Hartnup Disease. Brit. J. Derm., 81: 486, 1969.
- 129.- Horkay, J.; Piroška, T. y Csongor, J.: UV-light Induced DNA Dama-
ge and Repair in Lymphocytes in Photodermatoses. Acta Dermatove-
ner., (Stockholm), 53: 105, 1973.

- 130.- Londoño, F.; Muvdi, F.; Waldo, F.; Rueda, L.A. y Caputo, A.: Familial Actinic Prurigo. Derm. I.L.A. (edición inglesa), 3: 61, 1968.
- 131.- De Weerd - Kastelein, E.A.; Kleijer, W. y Bootsma, D.: Nature, 238: 80, 1972.
- 132.- Spier, H.W., Pascher: Arch. klin. exp. Derm. 209, 181 (1959).
- 133.- Everett, M.A., Anglin, J.H.; Bever, A.T.: Arch. Derm. 84: 717, 1961.
- 134.- Epstein, J.H.; Fukuyama, K., Epstein, W.L. and Reed, R.B.: An in vivo study of a defect in DNA synthesis in xeroderma pigmentosum (XP). Presented at the 61st Annual Meeting of the American Society for Clinical Investigation. Inc., May 4, 1969, Atlantic City. Abstract in program.
- 135.- Sams Jr. W.M.; Winkelman, R.K.: J. Invest. Derm. 53: 79, 1969.

RESUMEN

Dado que en el periodo comprendido entre los años 1968 al 1974 se observaron en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de Barcelona dirigida por el Prof. J. Piñol Aguadé, diez casos calificables de *Hydroa vacciniforme seu aestivalis*, ello nos permitió realizar un estudio muy completo de esta entidad cuya casuística en la literatura no es muy numerosa y cuya fotodependencia por otra parte, aunque evidente, no ha podido ser demostrada con resultados concluyentes.

Gracias al equipo que se dispone en el Departamento de Fotobiología de la Cátedra se pudo realizar un estudio fotobiológico completo complementado con las técnicas de investigación de los mecanismos de reparación del DNA lesionado por las radiaciones lumínicas.

El trabajo que presentamos incluye:

- 1.- Estudio clínico del *Hydroa vacciniforme*.
- 2.- Estudio histológico.
- 3.- Estudio fotobiológico.
- 4.- Estudio del estado de los mecanismos de reparación del DNA en los fibroblastos y linfocitos de nuestros enfermos. Su posible implicación patogénica.
- 5.- Posibilidades terapéuticas.
- 6.- Ensayo de interpretación patogénica.

Estudio del *Hydroa vacciniforme*

Esta entidad clínica conocida desde su primera publicación por Bazin en 1862, no ha sido objeto de aparición frecuente en la literatura dermatológica por su reducida incidencia y porque realmente nunca constituyó un cuadro clínico perfectamente individualizado ni patogénicamente claro.

Durante mucho tiempo por ejemplo, a parte de otras posibilidades de confusión, las limitaciones en el progreso del conocimiento sobre el hydroa vinieron determinadas por el hecho de que muchos autores lo consideraban como una porfiria.

Durante muchos años, diversos autores, en sendas publicaciones fueron obteniendo datos fragmentarios sobre las características clínicas e histológicas de esta entidad que se fueron archivando en la literatura. Junto a estos datos fueron recogiendo progresivamente nuevas aportaciones histológicas así como etiopatogénicas. Dado que la incidencia de la enfermedad no es realmente muy elevada, solo en 1963, es decir diez años después de la primera descripción de Bazin, los autores Mac Grae y Perry pueden hacer un balance de conjunto de toda la información sobre Hydroa existente, con lo que podemos decir que esta entidad queda finalmente perfectamente individualizada desde el punto de vista clínico e histológico.

Clínicamente el Hydroa se caracteriza por su presentación después de la exposición al sol o al aire libre, con lesiones que se localizan pues en partes descubiertas acompañándose de sintomatología general muy discreta. Las lesiones son inicialmente maculoeritematosas y sobre ellas se desarrollan precozmente vesículas traslúcidas que posteriormente se umbilican, dando lugar a la formación de una costra que finalmente se desprende dejándo al descubierto una lesión residual cicatricial deprimida. Su incidencia es fundamentalmente durante la primavera y el verano, aunque puede presentarse en cualquier época del año, ~~pero~~ con menor gravedad. Se señalan diversas formas clínicas de presentación con un predominio en el sexo masculino y un 10% de aparición familiar.

En resumen podemos decir que el hydroa constituye una erupción recurrente vesiculosa de prtes descubiertas que deja cicatrices residuales.

No existen relaciones con las porfirias, se presenta fundamentalmente en la infancia y cursa de forma crónica aunque autolimitativa.

Histologicamente se consideró inicialmente que la lesión específica estaba constituida por una necrosis focal de la epidermis que daba origen a un proceso inflamatorio dermo-epidérmico con formación de una vesícula a nivel del estrato espinoso y necrosis subsiguiente de la epidermis y de la dermis. Esta fue la concepción inicial de la histología del hydroa establecida por Bowen y que no se ha modificado sensiblemente ni después del estudio de Mac Grae y Perry, que siguieron considerando como lesión fundamental la necrosis focal de la epidermis.

En cuanto al capítulo de la etiopatogenia una vez salvada la confusión con las porfirinas quedan reducidas las posibilidades al factor lumínico aunque algunos autores no dejen de sugerir una posible alteración del metabolismo de los aminoácidos.

Resultados obtenidos en el estudio realizado

1) Desde el punto de vista clínico.

El estudio de nuestros enfermos nos permitió confirmar algunas de las características consideradas como clásicas y establecer un cierto número de discrepancias, como son la observación de casos con lesiones en partes cubiertas, lesiones con características morfológicas diversas (forma maior, forma mínima, forma impetigoide, forma periorificial, etc.).

2) Desde el punto de vista histológico.

En el estudio histológico realizado en ocho de los diez casos hemos podido constatar el hecho de que las alteraciones histológicas son uniformes a pesar del polimorfismo clínico, con una secuencia lesional per-

fectamente definida y distinta a la que se ha admitido clásicamente.

Según nuestras observaciones la lesión se iniciaría a nivel de la dermis papilar con edema, deshilachamiento progresivo de la misma y finalmente necrosis focal con alteraciones vasculares concomitantes más o menos acusadas. La necrosis total de la dermis da lugar por licuefacción a la formación de una ampolla subepidérmica. Secundariamente se desarrollan como epifenómenos las alteraciones epidérmicas consideradas clásicamente como características, con necrosis epidérmica y formación de una ampolla intraepidérmica, lo que en algunos casos da lugar a la formación de dobles ampollas.

3) Desde el punto de vista fotobiológico.

El estudio fotobiológico exhaustivo mediante la determinación del MED, estudio del DED y de la acción espectro (lámpara de Xenon - Monocromador) no permitieron establecer ninguna alteración característica definida específica, coincidiendo a este respecto con idénticos resultados decepcionantes obtenidos por otros autores (Mac Grae y Perry, Jaschke, Reinken y Frisch). Se confirma pues el hecho de que estos enfermos presentan junto a una alteración clínica evidente de la sensibilidad a la luz ausencia de alteraciones significativas de las pruebas fotobiológicas.

4) Otras exploraciones

Teniendo en cuenta la confusión existente durante mucho tiempo con las porfirias, nos ha obligado a descartar en todos los casos una posible alteración del metabolismo porfirínico. Las determinaciones prácticas fueron negativas en todos ellos.

Por otra parte sigue considerándose por algunos autores la posible implicación patogénica de una alteración del metabolismo de los aminoácidos. Por ello se practicó también en todos los enfermos un estudio de la aminoaciduria que no permitió sin embargo constatar alteraciones valora-

bles como específicas.

5) Estudio de los mecanismos de reparación del DNA.

Para realizar este estudio hemos seguido la técnica de Cleaver empleada por este autor en su estudio del xeroderma pigmentosum.

La técnica consiste en establecer un cultivo de fibroblastos a partir de la piel del enfermo; este cultivo se transforma en una extensión monocapa con la que se puede proceder al estudio de los mecanismos de reparación del DNA, irradiando los fibroblastos con la longitud de onda adecuada (254 nm.) incubándolos posteriormente en la oscuridad durante 3 horas en medio de cultivo adicionado de un elemento trazador marcado (Timidina tritiada) y finalmente fijándolos para efectuar una valoración de la cantidad de trazador incorporado ya sea mediante autorradiografía o mediante la técnica de gradiente de densidad.

En nuestro trabajo hemos utilizado la valoración autorradiográfica con conteo de las granulaciones de los núcleos celulares de la misma forma que fue efectuada por Cleaver y utilizando como parámetro los datos obtenidos por él.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo demostraron una sensible disminución del número de gránulos incorporados a los núcleos de los fibroblastos pertenecientes en enfermos afectados de hydroa, con respecto a los fibroblastos normales utilizados como controles, así como también a diferencia de un caso de Síndrome de Rothmund-Thomson. También se observan diferencias con un caso de Xeroderma pigmentosum.

Por otra parte se efectuó un test similar con linfocitos según la técnica de Horkay, Tamas y Csongor (modificada por el Prof. Dr. Castells Rodellas). Con este test de técnica mas simple se comprobó igualmente

una alteración de los mecanismos de reparación del DNA y sí mismo se efectuó en cuatro casos un control de los resultados terapéuticos obtenidos con talidomida administrada según las indicaciones de Londoño.

El estudio de los mecanismos de reparación del DNA demostró la existencia de una disminución de la reparación del DNA ("DARK REPAIR") en relación a los individuos normales. Esta alteración sería comparable a la que se produce en el Xeroderma pigmentosum, aunque su grado sería mucho menor, ya que en el xeroderma existe una reducción del número de células competentes (solo un 10%) junto a una reducción en el número de gránulos incorporados en su núcleo; en el hydroa en cambio no existe prácticamente disminución en el número de células competentes (aproximadamente el 90%), pero persiste la disminución del número de gránulos incorporados por núcleo.

En el test efectuado con linfocitos se demostró también la existencia de una disminución de la incorporación de timidina después de la irradiación. Asimismo en los tests repetidos después del tratamiento ensayado y en dos de los casos en que éste fue eficaz, el test linfocitario mostró una recuperación evidente de la tasa de incorporación de timidina después de la irradiación.

