

Fotodermatoses Autoimunes Parte I - Fisiopatologia e Diagnóstico

Virgínia Coelho de Sousa¹, Rita Ramos Pinheir¹, Filipa Rocha Páris¹, Margarida Apetato¹, Gabriela Marques Pinto¹

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – As fotodermatoses autoimunes constituem um grupo heterogéneo de dermatoses idiopáticas que têm na sua génese alterações imunológicas atualmente não completamente esclarecidas. Este grupo inclui cinco entidades clinicamente distintas - erupção polimorfa à luz, prurigo actínico, *hydroa vacciniforme*, dermatite actínica crónica, urticária solar -, algumas potencialmente graves e com grande impacto na qualidade de vida dos doentes.

A fisiopatologia das fotodermatoses autoimunes parece estar relacionada com a formação de fotoalergénios em resposta à exposição solar. O mecanismo de reação de hipersensibilidade é variável entre as diferentes patologias.

O diagnóstico das fotodermatoses autoimunes depende do reconhecimento das características clínicas. A realização de fototestes permite a confirmação do diagnóstico e a determinação da radiação e dose limiar indutora.

Numa altura em que a área da fotodermatologia tem vindo a perder gradualmente o seu impacto, propomos rever a fisiopatologia e abordagem diagnóstica atual das fotodermatoses autoimunes.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite Fotoalérgica/diagnóstico; Dermatite Fotoalérgica/etiologia; Perturbações de Fotossensibilidade/diagnóstico; Perturbações de Fotossensibilidade/etiologia; Raios Ultravioleta; Sistema Imunológico.

Auto-immune Photodermatoses Part I – Pathogenesis and Diagnosis

ABSTRACT – The autoimmune photodermatoses are a group of heterogeneous idiopathic dermatoses physiopathologically characterized by underexplored immune mechanisms, usually involving an immune reaction against an unknown antigen. This group includes five different clinical entities – polymorphous light eruption, actinic prurigo, *hydroa vacciniforme*, chronic actinic dermatitis, solar urticaria - some potentially severe with great impact in patients' quality of life.

The pathogenesis of the autoimmune photodermatosis seems to be related with the formation of photoallergens in response to sunlight. The hypersensitivity mechanism varies between the different diseases.

The diagnosis depends on the recognition of the clinical presentation. Phototests confirm the diagnosis and allow the determination of the responsible radiation and limiar dose of induction.

In an era where photodermatology has been losing its importance, we propose to revise the pathogenesis and diagnosis of autoimmune photodermatoses.

KEYWORDS – Dermatitis, Photoallergic/diagnosis; Dermatitis, Photoallergic/etiology; Immune System; Photosensitivity Disorders/diagnosis; Photosensitivity Disorders/etiology; Ultraviolet Rays.

INTRODUÇÃO

As fotodermatoses autoimunes são dermatoses fisiopatologicamente relacionadas entre si, mas com características clínicas distintas. Incluem-se neste grupo cinco patologias: erupção polimorfa à luz, prurigo actínico,

hydroa vacciniforme, dermatite actínica crónica e urticária solar.

No presente artigo pretendemos rever a fisiopatologia das diferentes entidades clínicas, bem como o seu diagnóstico por fototestes.

Correspondência: Virgínia Coelho de Sousa
Serviço de Dermatologia - Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
169-050 Lisboa, Portugal
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.75.4.876>

Recebido/Received
27 Setembro/September 2017
Aceite/Accepted
19 Novembro/November 2017

Artigo de Revisão

1 - FISIOPATOLOGIA

1.1. Erupção Polimorfa à Luz (EPL)

A EPL é uma fotodermatose comum com maior prevalência nos climas temperados. Ocorre preferencialmente em mulheres jovens de fototipo baixo.^{1,2}

Esta fotodermatose tem uma incidência sazonal e caracteriza-se clinicamente por lesões de morfologia variada, com uma distribuição simétrica nas áreas fotoexpostas.¹⁻³

A EPL parece representar uma reação de hipersensibilidade tardia a um fotoantígeno cutâneo, que se forma após interação com a radiação ultravioleta (UV). Este mecanismo etiológico ainda não foi definitivamente comprovado devido à não identificação do antígeno responsável. Contudo, o intervalo de tempo decorrido entre a exposição à radiação UV e o aparecimento das lesões, a tendência a ocorrerem lesões em áreas previamente afetadas, mas não expostas em determinado episódio e os achados histopatológicos favorecem este mecanismo.⁴

Histologicamente, horas após a exposição à luz solar, surge um infiltrado perivascular predominantemente composto por células T que atinge o pico após três dias. Nas primeiras horas após exposição predominam as células T CD4+, enquanto que a partir do terceiro dia se verifica um predomínio de células T CD8+. Ocorre também um aumento do número de células de Langerhans na derme e epiderme e de macrófagos na derme.⁵ Este padrão de infiltração inflamatória é semelhante ao observado nas reações de hipersensibilidade tardia a antígenos conhecidos, nomeadamente na dermatite de contacto alérgica. Assim, os achados histopatológicos favorecem a etiologia relacionada com uma reação de hipersensibilidade de tipo tardio, embora não se tenha identificado o antígeno responsável, que provavelmente corresponde a um fotoantígeno.

Um estudo demonstrou também um aumento da molécula de adesão intercelular ICAM-1 na epiderme suprajacente ao infiltrado perivascular observado na EPL.⁶ Estes achados são apontados como específicos da reação de hipersensibilidade tardia, nomeadamente da dermatite de contacto alérgica, não ocorrendo na dermatite de contacto irritativa ou na queimadura solar provocada pela radiação UVB.^{7,8} Assim, a presença dos mesmos achados na EPL favorece o envolvimento de mecanismos de hipersensibilidade tardia nesta fotodermatose.

Num estudo realizado para elucidar a fisiopatologia desta doença, a pele de indivíduos com EPL foi irradiada com doses elevadas e UVA e UVB. Posteriormente, foram isolados queratinócitos, a partir de fragmentos de biópsia cutânea de pele irradiada e pele não irradiada. Os queratinócitos irradiados provocaram uma quimiotaxia de monócitos periféricos autólogos, enquanto os queratinócitos não irradiados não provocavam quimiotaxia.⁹ Assim pode pensar-se que uma molécula autóloga presente nos queratinócitos e alterada pela radiação UV se torne um antígeno (auto-antígeno) e induza uma resposta auto-imune com reação de hipersensibilidade tardia.

Os doentes com EPL mantêm a imunocompetência da pele após exposição à radiação UV, por oposição à pele de

indivíduos não afetados, nos quais ocorre imunossupressão induzida pela radiação UV. Este facto foi comprovado pela significativamente maior probabilidade de indução de dermatite de contacto alérgica ao dinitroclorobenzeno (DNCB) em pele estimulada pela radiação UV nos doentes com EPL, face a indivíduos com pele normal.^{10,11} Contudo, a capacidade de indução de tolerância ao DNCB foi semelhante nos dois grupos.

A imunocompetência após exposição à radiação UV, pode explicar a progressiva tolerância à radiação UV ao longo do Verão nos doentes com EPL, bem como a possível resposta à fototerapia. A mais prevalente imunocompetência pós UV nas mulheres, pode explicar a incidência mais elevada de EPL no sexo feminino, e poderá estar relacionada com o efeito do 17 β -estradiol na prevenção da imunossupressão induzida pela radiação UV, facilitando a sensibilização a fotoantígenos.¹²

O isolamento dos fotoantígenos responsáveis pela EPL é dificultado pela provável existência de várias moléculas responsáveis, as quais poderão variar no mesmo doente e em doentes diferentes. Estas moléculas poderão também reverter para a sua estrutura normal em minutos a horas após a exposição à radiação UV. O comprimento de onda necessário para a formação do antígeno responsável varia também entre doentes, o que se comprova pela dificuldade em induzir lesões de EPL, com a administração artificial de radiação UV, mesmo nos doentes que toleram doses muito baixas de luz solar natural. Esta dificuldade na indução artificial de lesões de EPL pode ser devida à irradiação de pequenas áreas da pele, com doses de radiação baixas que poderão não ser suficientes para a indução da fotodermatose. Também a indução de tolerância imunológica pela exposição natural à luz solar poderá dificultar a indução artificial das lesões. Os estudos variam na percentagem de indução após administração de UVA, UVB ou ambos.^{13,14} Em geral, os estudos demonstram uma taxa de indução após administração artificial de cerca de 50% para UVB, de 75% para UVA e de 25% para ambos. A luz visível é raramente implicada.^{15,16,17}

Tendo em conta a sua importância no desenvolvimento de outras dermatoses autoimunes fotoagravadas, como o lúpus, a proteína de choque térmico 65 (*heat shock protein 65* – HSP65) foi apontada como possível fotoantígeno implicado na EPL. Um estudo demonstrou, em contraste com indivíduos saudáveis, um aumento da HSP65 nos queratinócitos e células endoteliais da derme, uma hora após indução experimental de lesões de EPL, e expressão de HSP65 nas células dendríticas cinco horas a seis dias após irradiação da pele.¹⁸

A EPL parece associar-se a uma predisposição genética. O desenvolvimento da doença será provavelmente de penetrância incompleta e dependente da exposição habitual à radiação UV.^{17,19} Um estudo de reverse link para o alelo da glutatona-S-transferase (GSTP1) implicou polimorfismos deste gene na EPL, suportando o papel da formação de espécies reativas de oxigénio na sua fisiopatologia.²⁰ Contudo, esta observação não foi confirmada em estudo subsequente.²¹

Tabela 1 - Exames Complementares de Diagnóstico e Fototestes no estabelecimento do diagnóstico definitivo em cada uma das fotodermatoses.

Exames Complementares de diagnóstico	Erupção Polimorfa à Luz	Prurigo Actínico	Hydroa Vacciniforme	Dermite Actínica Crónica	Urticária Solar
Avaliação laboratorial		<ul style="list-style-type: none"> Considerar doseamento de auto-anticorpos (exclusão de doença AI) 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar doseamento de auto-anticorpos (exclusão de doença AI) Considerar doseamento de porfirinas 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar doseamento de auto-anticorpos (exclusão de doença AI) Ratio CD4+/CD8+ e estudo de clonalidade células T Serologia VIH 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar doseamento de protoporfirina
Estudo genético		<ul style="list-style-type: none"> Considerar estudo HLA DR4 			
Histopatologia	<ul style="list-style-type: none"> Inespecífica Dependente da apresentação clínica Papulo-vesicular: microvesículas espongiformes, edema derme papilar Eritema multiforme-like: degeneração vacuolar epidérmica e degeneração hidróptica da basal Infiltrado perivascular linfocitário Imunohistoquímica: células T CD4+ e CD8+ 	<ul style="list-style-type: none"> Inespecífica Hiperqueratose, ortoqueratose, paraqueratose Acantose, espongiose focal, edema da membrana basal Infiltrado perivascular linfocítico denso Mucosa labial: queilite folicular 	<ul style="list-style-type: none"> Lesões iniciais: espongiose, degeneração focal dos queratinócitos, infiltrado linfocítico perivascular Lesões antigas: vesículas intra-epidérmicas, necrose confluenta e ulceração Imunohistoquímica: células T citotóxicas 	<ul style="list-style-type: none"> Espongiose, acantose Infiltrado linfocítico Por vezes, linfócitos atípicos e exocitose 	<ul style="list-style-type: none"> Inespecífica Semelhante à urticária crónica espontânea Presença de neutrófilos e eosinófilos nos vasos sanguíneos e na derme
Fototestes	<ul style="list-style-type: none"> Dose de eritema mínimo (DEM) normal para UVA e UVB Realização no início da Primavera em áreas da pele previamente afetadas Aplicar UVA ou UVB em dose próxima à DEM, por um período de 4-5 dias consecutivos 	<ul style="list-style-type: none"> DEM UVA e UVB normal ou diminuída Exposição repetida a UVA ou UVB com dose próxima à DEM Reprodução das lesões em 75%-100% dos casos 	<ul style="list-style-type: none"> DEM UVA normal ou diminuída Exposição repetida a UVA com dose próxima à DEM Espetro de indução varia entre 320-390nm 	<ul style="list-style-type: none"> Sempre recomendados na avaliação completa Exposição repetida a UVA, UVB e luz visível DEM UVA e UVB normal ou diminuída Pode haver sensibilidade à luz visível 	<ul style="list-style-type: none"> Exposição a UVA, UVB e luz visível Leitura dos testes imediata (<1 hora) Se fototestes negativos, testar luz solar natural
Foto-patch				<ul style="list-style-type: none"> Sempre recomendados Possível dermite de contacto alérgica a lactonas das plantas, bem como outros alérgenos comuns 	

1.2. Prurigo Actínico (PA)

O PA é uma fotodermatose rara com agravamento sazonal na primavera e verão. Caracteriza-se por lesões persistentes, intensamente pruriginosas, localizadas predominantemente em áreas foto-expostas.²² Considerado inicialmente uma variante clínica da EPL, o PA é atualmente considerado uma entidade clínica individualizada, pelas suas características clínicas únicas e pelo caráter persistente das lesões.^{23,24} Predomina em doentes de fototipos altos (III a V) e é duas vezes mais comum no sexo feminino.²⁵ Tipicamente tem início antes dos 20 anos de idade, com maior frequência na infância (6-8 anos), embora tenham sido descritos casos de início tardio.^{22,26} A história familiar de EPL é

comum em doentes com PA, reflectindo a proximidade fisiopatológica das duas entidades.²⁷

A fisiopatologia do PA não está ainda totalmente esclarecida. O agravamento na primavera e verão, bem como o prurido intenso que ocorre após exposição à luz solar favorece uma indução pela radiação UV suportada também por frequentes alterações nos fototestes à radiação UVA e/ou UVB.^{26,28}

Parece existir uma sobreposição fisiopatológica entre a EPL e o PA, pela presença de história familiar de EPL em alguns indivíduos com PA, pela existência de uma erupção semelhante à EPL após exposição inicial à luz solar nos doentes com PA e por se verificarem, por vezes, alterações histopatológicas sobreponíveis à EPL nas lesões iniciais de PA.²⁷

Artigo de Revisão

Atualmente, a hipótese mais defendida sugere a ocorrência, em indivíduos geneticamente suscetíveis, de uma reação de hipersensibilidade de tipo tardio a fotoantígenos originados pela exposição à radiação UV.^{29,30} De modo semelhante ao observado na EPL, verificou-se um aumento das células T CD4+ e células T de memória em biópsias cutâneas de lesões de PA, bem como uma maior reatividade dos linfócitos aos queratinócitos irradiados com UV.^{9,31,32} Verificaram-se ainda respostas proliferativas mais intensas a antígenos autólogos da pele, em comparação com indivíduos saudáveis.²⁹ Um estudo demonstrou a presença de níveis mais elevados de TNF- α nos queratinócitos suprabasais dos doentes com PA.³³ Estes dados sugerem que, em indivíduos geneticamente suscetíveis, a radiação UV poderá provocar uma produção excessiva de TNF- α pelos queratinócitos, precipitando o aparecimento das lesões.

Vários estudos verificaram uma associação entre o desenvolvimento de PA e polimorfismos genéticos. Uma forte associação foi encontrada entre PA e HLA DR4B1*0401 e HLA DRB1*0407, respectivamente em 80% - 90% e 60% dos doentes.³⁴⁻³⁶ Postula-se que estes polimorfismos poderão implicar uma modificação da resposta imunológica a fotoantígenos, contribuindo para o desenvolvimento da doença.³⁴ A distribuição geográfica destes alelos pode explicar a razão pela qual o PA é mais comum na América do Norte, Central e do Sul, onde a prevalência destes alelos na população é elevada, em comparação com a população caucasiana, na qual a prevalência é baixa (4,4% - 6,7% da população).³⁴ Embora exista uma forte associação com o HLA DR4, a doença pode ocorrer na ausência deste haplotipo, podendo existir outros genes na vizinhança do HLA DR que também sejam responsáveis por um aumento da susceptibilidade ao seu desenvolvimento.^{37,38}

1.3. *Hydroa Vacciniforme* (HV)

É uma fotodermatose muito rara, sendo considerada por alguns autores uma variante grave cicatricial da EPL.^{39,40} A forma clássica tem início na infância (antes dos 10 anos) e tem um curso crónico-recidivante com remissão espontânea até à idade adulta.⁴⁰ Episódios de agravamento recorrentes de HV ocorrem na primavera e verão, surgindo lesões polimorfos 12 a 24 horas após exposição à radiação indutora.⁴⁰

A fisiopatologia da HV permanece desconhecida. A luz solar, particularmente a radiação UVA, tem um papel importante no desenvolvimento da doença, uma vez que as lesões características de HV podem ser artificialmente induzidas através da exposição à radiação UVA.⁴¹⁻⁴⁴ Postula-se que a HV poderá corresponder a uma forma grave de EPL, na qual o fotoantígeno poderá estar localizado na membrana basal, provocando uma reação mais intensa e cicatricial.⁴⁵

A infeção por vírus Epstein Barr (EBV) também poderá estar implicada no desenvolvimento da doença, uma vez que o EBV foi detetado no infiltrado linfocítico presente nas lesões de HV em crianças e em adultos.⁴⁶⁻⁴⁸ A infeção crónica pelo EBV têm uma associação conhecida a desenvolvimento de doenças linfoproliferativas.⁴⁹ As variantes graves da HV

podem associar-se a um risco mais elevado de evolução para linfoma, tendo sido descritos vários casos na literatura.⁵⁰⁻⁵⁴

1.4. *Dermite Actínica Crónica* (DAC)

A DAC é uma fotodermatose adquirida rara, típica de doentes do sexo masculino de idade avançada (> 50 anos), sobretudo com fototipos altos.⁵⁵ Apresenta um carácter persistente com episódios de agravamento nos meses de verão.^{55,56} Clinicamente caracteriza-se por lesões de eczema subagudo ou crónico com distribuição difusa ou confluenta nas áreas foto-expostas.⁵⁵

A fisiopatologia da DAC não está completamente esclarecida. As características clínicas e histológicas, bem como a presença de um infiltrado inflamatório com predomínio de células T CD8+ na derme e o padrão de ativação das moléculas de adesão celular são semelhantes ao encontrado na dermite de contacto alérgica.^{57,58} Assim, admite-se que ocorra uma reação de hipersensibilidade tardia a um fotoantígeno cutâneo, à semelhança do que ocorre na EPL.¹⁰ Postula-se que, nos indivíduos com DAC, poderá ocorrer uma diminuição da suscetibilidade à imunossupressão induzida pela radiação UV, facilitando a sensibilização a fotoantígenos. Embora o fotoantígeno responsável ainda não tenha sido identificado, a evidência científica sugere que pode corresponder a partículas do DNA que foram alteradas pela radiação UV.^{10,59,60}

Foram identificados vários factores de risco para o desenvolvimento de DAC, nomeadamente dano actínico crónico marcado, episódios recorrentes de dermite de contacto alérgica, foto-alérgica ou airborne, fotossensibilidade induzida por drogas e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).⁶¹⁻⁶³ Estes fatores predispõem ao desenvolvimento de DAC pela alteração da normal imunossupressão induzida pela radiação UV, pela promoção de uma desregulação imunológica cutânea ou pela diminuição da capacidade de remoção de antígenos cutâneos, facilitando o reconhecimento de fotoantígenos pelo sistema imunológico, com desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade tardia.⁴⁵

A avaliação do espectro de radiação indutor de DAC revela um padrão semelhante ao provocado pela queimadura solar.⁶⁴ A reação que provoca a queimadura solar é dirigida contra moléculas de DNA alteradas pela radiação UV. No caso da DAC, a reação poderá ser provocada também pelas moléculas de DNA alteradas, mas neste caso atuando com um antígeno.⁴⁵ Contudo, poderá haver outros antígenos responsáveis, uma vez que alguns doentes com DAC apenas reagem à radiação UVA e mais raramente à radiação visível nos 600 nm do espectro eletromagnético.^{65,66}

1.5. *Urticária Solar* (US)

É uma fotodermatose idiopática pouco frequente, mais comum em doentes do género feminino na segunda ou terceira décadas de vida.⁶⁷ A maioria dos doentes afectados são saudáveis, embora por vezes seja reportada a existência concomitante de outras fotodermatoses (EPL, DAC, PA, PCT),

Tabela 2 - Fisiopatologia das fotodermatoses autoimunes.

Fotodermatoses	Opções terapêuticas exacerbações graves
Erupção Polimorfa à Luz	<ul style="list-style-type: none">• Reação de hipersensibilidade tardia• Fotoantigénio não identificado• Indução de tolerância com resolução das lesões
Prurigo Actínico	<ul style="list-style-type: none">• Reação de hipersensibilidade tardia• Fotoantigénio não identificado• Associação ao HLA DR4
Hydroa Vacciniforme	<ul style="list-style-type: none">• Reação de hipersensibilidade tardia• Fotoantigénio não identificado• Possível associação a infeção por EBV• Sensibilidade à radiação UVA
Dermite Actínica Crónica	<ul style="list-style-type: none">• Reação de hipersensibilidade tardia• Fotoantigénio não identificado, possivelmente moléculas de DNA• Associação a dano actínico e dermite de contacto alérgica• Possível associação a infeção por VIH
Urticária Solar	<ul style="list-style-type: none">• Reação de hipersensibilidade tipo I• Fotoantigénio não identificado• Possível existência de um espectro de aumento e/ou espectro de inibição

outras formas de urticária (5% - 34%) ou história pessoal de atopia (25% - 50%). A US tem um curso flutuante com episódios de agravamento e remissão.⁶⁷ Tipicamente, os doentes desenvolvem lesões urticariformes 5 a 10 minutos após a exposição solar, com resolução completa em menos de 24 horas.⁶⁷

A US resulta de uma reação de hipersensibilidade tipo I, na qual um cromóforo cutâneo inativo é convertido num

fotoalergénio após exposição à radiação UV. O fotoalergénio interage com as IgE específicas à superfície dos mastócitos, provocando a sua desgranulação e o aparecimento de lesões urticariformes.⁴⁵ No passado, foram realizados testes de transferência de soro de doentes afetados para a pele de doentes saudáveis, testes atualmente considerados não-éticos, mas que permitiram elucidar a fisiopatologia da US. O teste de transmissão passiva consistia na administração intradérmica do soro de doente com US em indivíduos saudáveis, seguindo-se irradiação com UV. No teste de transmissão passiva reversa realizava-se primeiro a irradiação da pele saudável com UV, seguindo-se a administração intradérmica de soro de um doente com US.⁶⁸ Este estudo permite classificar a US em dois subtipos: no tipo I, o doente apresenta hipersensibilidade mediada por IgE a fotoalergénios específicos, que ocorrem apenas nos doentes com US, sendo por isso o teste de transferência reversa negativo; no tipo II, o doente apresenta IgE específica contra cromóforos normais da pele, sendo o teste de transferência sempre positivo e o teste reverso variável.⁶⁸

O espectro de indução das lesões de US varia de acordo com a região geográfica e o grupo étnico estudado, bem como a radiação administrada, podendo surgir entre a radiação UVB e a radiação infravermelha. Na Europa o principal espectro responsável é o UVA sozinho ou em combinação com a luz visível (Fig. 1).^{69,70} Nos Asiáticos, o espectro de indução mais comum é a luz visível, em combinação com UVA ou UVB.^{71,72} O espectro infravermelho pode, em casos raros, estimular o desenvolvimento de lesões de US. Contudo, a diferenciação face à urticária ao calor é difícil, uma vez que a radiação infravermelha é responsável por gerar calor.⁶⁷ A grande variedade de espectros da radiação eletromagnética que podem induzir US poderá ser devida a vários fotoantigénios responsáveis, cuja formação ocorre com diferentes tipos de radiação. A identificação do espectro indutor em cada doente poderá facilitar a estratégia de tratamento e prevenção.

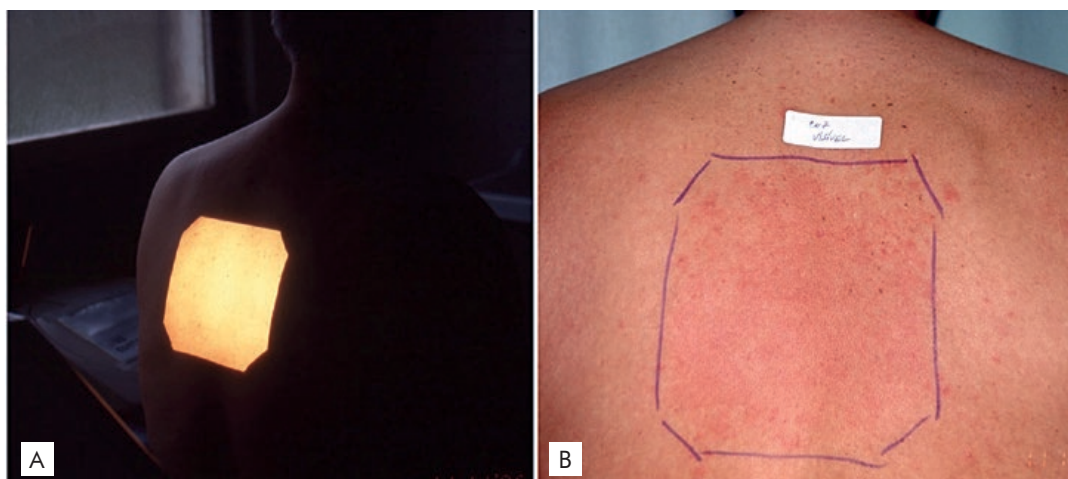


Figura 1 - Fototestes com luz visível no diagnóstico de urticária solar. A) Aplicou-se como fonte de luz uma lâmpada de projetor de slides, colocada a distância para minimizar a disseminação de calor. **B)** Indução de pápulas eritematosas urticariformes, após exposição à fonte de luz visível.

Artigo de Revisão

Em alguns doentes, ocorre uma reação urticariforme tardia, horas após exposição à luz solar. Postula-se que poderá existir um espectro de inibição que previne o desenvolvimento das lesões durante a exposição à luz solar. Esta teoria foi desenvolvida após a realização de estudos, nos quais a administração de radiação posteriormente ao desenvolvimento das lesões urticariformes provocava um desaparecimento das mesmas.^{73,74} Na maioria dos casos, o espectro de inibição é maior do que o espectro indutor das lesões. O mecanismo fisiopatológico de atuação do espectro de inibição permanece por elucidar, embora se possa dever a estabilização dos mastócitos, inativação de fotoalergénios e inibição competitiva da IgE.^{75,76}

Também foi descrito um espectro de aumento, responsável pela exacerbação do efeito do espectro de indução. Os estudos demonstraram que a exposição prévia a espectros eletromagnéticos específicos, seguida pela irradiação com o espectro de indução, provocavam uma reação urticariforme mais intensa.^{77,78} O espectro de aumento poderá provocar uma amplificação da produção dos fotoantígenos.

Embora a desgranulação dos mastócitos e a libertação de histamina ocorram na urticária solar, o tratamento com anti-histamínicos não é sempre eficaz. Outros mediadores, como os factores quimiotáticos de neutrófilos e eosinófilos, poderão também ser libertados. Estes mediadores desencadeiam o recrutamento de neutrófilos e eosinófilos. A libertação da proteína básica major dos eosinófilos poderá amplificar a resposta urticariforme.^{79,80}

2 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das fotodermatoses é fundamentalmente baseado nas suas características clínicas (*vide* "Fotodermatoses Autoimunes Parte II - manifestações clínicas e terapêutica"). Poderá estar indicada a realização de fototestes, para escalarecimento da radiação indutora e de testes fotoepicutâneos. O estabelecimento da radiação indutora pode ter também implicações na abordagem terapêutica.

2.1. Erupção Polimorfa à Luz

O diagnóstico da EPL é clínico. A análise histopatológica e a realização de fototestes não são habitualmente necessários. Contudo, poderão ser realizados em caso de dúvida diagnóstica.

Histopatologia

A histopatologia é inespecífica e dependente da morfologia das lesões. No subtipo papulo-vesicular observam-se microvesículas espongióticas, bem como edema subepidérmico. O infiltrado inflamatório perivascular é predominantemente linfocitário e localizado na derme superficial e profunda.⁸¹ No caso da EPL com lesões semelhantes ao eritema-multiforme, ocorrem alterações vacuolares nas células e degeneração hidróptica da junção dermo-epidérmica.⁸² Os estudos imunohistoquímicos demonstram um predomínio de células T CD4+ numa fase inicial e posteriormente de células T CD8+.⁵

Fototestes

O espectro de indução da EPL é vasto. A maioria dos doentes é sensível à radiação UVA, embora as lesões possam também ser induzidas apenas com UVB e alguns doentes sejam sensíveis a ambas as radiações.¹

Os doentes com EPL não têm alterações na dose de eritema mínimo fisiológica, quer para a radiação UVA, quer para a radiação UVB.³

Poderão ser realizados fototestes para a indução de lesões de EPL e confirmação do diagnóstico clínico. O objetivo é induzir as lesões por exposição repetida de áreas circunscritas da pele habitualmente envolvida pela dermatose, com doses de radiação UV próximas à dose de eritema mínimo. Pode ser utilizada radiação UVA ou UVB isoladas.^{14,83,84} Vários protocolos podem ser realizados, seguindo os princípios gerais dos fototestes: utilização de duas áreas simétricas preferencialmente envolvidas previamente pela dermatose, que são irradiadas ao longo de quatro a cinco dias com radiação UVA ou UVB. O local de realização dos testes é de extrema importância, uma vez que a sua realização em áreas de pele que não foram previamente envolvidas pela dermatose pode ocasionar falsos negativos. O mesmo pode ocorrer se o teste for realizado tardiamente, durante a primavera ou verão, devido ao fenómeno de tolerância e fotoendurecimento.⁸⁵ Assim, os fototestes devem ser preferencialmente realizados no início da primavera. As lesões poderão ser induzidas em 60% - 90% dos casos, dependendo do método e da radiação utilizada.^{14,83-85} Foram desenvolvidos recentemente escalas de medição da gravidade da reação, variando de 0 a 10 de acordo com a área das lesões, o grau de infiltração e a intensidade do prurido.^{86,87}

2.2 Prurigo Actínico

O diagnóstico do PA é fundamentalmente clínico. Em caso de dúvida no diagnóstico são por vezes realizados exames complementares, nomeadamente serologias com doseamento de autoanticorpos para exclusão de doenças autoimunes, biópsia cutânea e fototestes. Em casos raros, e fundamentalmente na população Europeia, poderá ser útil a pesquisa da presença do HLA DR4, particularmente do subtipo DRB1*0407.³⁴ Contudo, deve salientar-se que nem todos os doentes com PA apresentam os haplotipos atualmente associados à doença.⁸⁸

Histopatologia

A histopatologia do PA é inespecífica. Os achados incluem hiperqueratose e ortoqueratose ou paraqueratose, acantose, espongirose focal, espessamento da membrana basal e um infiltrado perivascular linfocítico denso, localizado na derme papilar. Podem observar-se melanófagos, eosinófilos e extravasamento de eritrócitos.^{24,89}

A análise histopatológica de biópsias da mucosa labial demonstra achados semelhantes à biópsia da pele. Contudo, frequentemente são encontrados infiltrados linfoplasmocíticos semelhantes a folículos linfóides. Estes achados, denominados de queilite folicular, tem uma sensibilidade de 74,3% e uma especificidade de 36,4% para PA.⁹⁰

Fototestes

As doses de eritema mínimo para UVA e UVB podem ser normais ou diminuídas. Os testes de fotoprovação com exposição repetida a UVA e/ou UVB podem reproduzir as lesões na maioria dos casos (75% - 100%).^{91,92}

2.3 Hydroa Vacciniforme

O diagnóstico da HV é baseado nas características clínicas e histopatológicas patogónicas. Por vezes, poderão estar indicadas análises de urina, sangue e fezes para exclusão de porfirias. O doseamento de auto-anticorpos, nomeadamente os anticorpos antinucleares, poderá estar indicado para auxiliar no diagnóstico diferencial com lupus eritematoso cutâneo.

Histopatologia

As lesões iniciais apresentam espongiose, degeneração focal dos queratinócitos e um infiltrado linfohistiocítico perivascular. As lesões mais antigas demonstram vesículas intra-epidérmicas, necrose confluyente da epiderme e ulceração.⁴⁷

O estudo imunohistoquímico demonstra um infiltrado composto por células T que expressam moléculas citotóxicas, como o antigénio intracelular de células T-1 e a granzima B.⁴⁷

Fototestes

Embora a maioria dos doentes apresente um aumento da sensibilidade à radiação UVA, a dose mínima de eritema para os UVA pode ser normal. A administração repetida de UVA provoca o aparecimento das lesões características de HV, sendo que o espetro de indução oscila entre os 320-390 nm.^{42,43}

2.4. Dermite Actínica Crónica

O diagnóstico da DAC é baseado na história clínica, exame objetivo, exames complementares de diagnóstico e realização de fototestes. Clinicamente pode simular toxidermia, linfoma cutâneo de células T ou doenças do tecido conjuntivo.

As serologias para o anticorpo anti-nuclear (ANA), anti-Ro e anti-La são em geral negativas nos doentes com DAC. Pode haver um título baixo de ANA, como sucede nos indivíduos saudáveis.

Na DAC eritrodérmica poderão ser observadas células de Sézary no sangue periférico. Um ratio de CD4:CD8 baixo e ausência de clone de células T ajudam na distinção face ao linfoma cutâneo de células T.

A avaliação serológica para VIH é recomendada, particularmente em indivíduos mais jovens.⁶³

Histopatologia

A avaliação histopatológica demonstra a presença de dermite espongiótica com acantose variável e infiltrado linfohistiocítico. Em alguns casos, observam-se linfócitos atípicos e excitose, o que pode confundir com o linfoma cutâneo de células T.⁵⁵

Fototestes

Os fototestes estão recomendados para avaliação complementar dos doentes com suspeita de DAC.⁵⁵ Se não for possível utilizar um simulador de luz solar, deve utilizar-se a radiação UVA ou UVB e uma fonte fria de luz visível.⁹³ O espetro de indução mais frequente encontra-se nos UVB e UVA, resultando numa dose de eritema mínimo diminuída para ambos.^{64,94} Na DAC ocorre redução de dose de eritema mínimo pelo menos para uma destas radiações: UVB, UVA e luz visível, de forma isolada ou com uma combinação de sensibilidade a UVB, UVA e luz visível.⁵⁵

Na DAC poderão, ainda, estar indicados os testes fotoepicutâneos (*photopatch*) e testes epicutâneos, visto que os doentes podem estar sensibilizados a alergénios relevantes como as lactonas sesquiterpenos das plantas *Compositae*, após exposição através de jardinagem ou atividades lúdicas, entre outros alergénios (Fig. 2).⁹⁵⁻⁹⁷

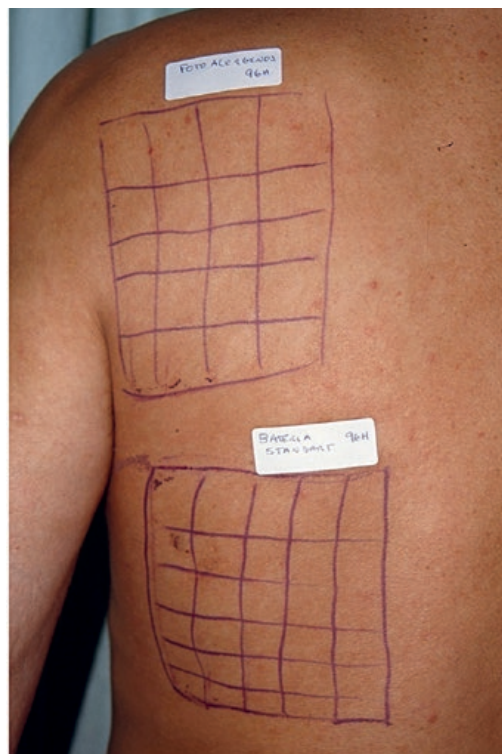


Figura 2 - Leitura de provas epicutâneas e fotoepicutâneas num doente com DAC.

2.5. Urticária Solar

Geralmente, a US distingue-se facilmente de outras fotodermatoses autoimunes idopáticas. Contudo, as suas características clínicas podem ser sobreponíveis a outras entidades. A história clínica, exame objetivo, exames complementares de diagnóstico e os fototestes são essenciais para o diagnóstico correto. O início da dermatose poucos minutos após a exposição solar e a resolução das lesões em horas são essenciais para a diferenciação face à EPL. A

Artigo de Revisão

porfíria eritropoética, na qual podem surgir lesões urticari-formes após a exposição solar, é excluída pela ausência de elevação da protoporfirina nas amostras biológicas.

Por outro lado, na urticária crónica espontânea o aparecimento das lesões não tem relação temporal com a exposição à luz solar.

Fototestes

Na US, os fototestes devem ser realizados para determinar a dose mínima de indução das lesões. A avaliação dos resultados deve ser feita imediatamente após a administração da radiação, num período inferior a uma hora (Fig. 3). Devem ser testadas a radiação UVA, UVB e a luz visível (Figs 4, 5 e 6). No caso da luz visível deve colocar-se um filtro de água para evitar a disseminação de calor, o que poderia provocar falsos positivos nos casos de urticária ao calor, ou utilizar um foco de luz fria como uma lâmpada de halogéneo. Se os fototestes forem negativos, mas permanecer a suspeita de US, deve realizar-se o teste de provocação com exposição direta à luz solar natural.⁴⁰



Figura 4 - Fototestes na US. Leitura positiva 24 horas após administração de UVB, com reação urticari-forme mais exuberante com o aumento da dose.

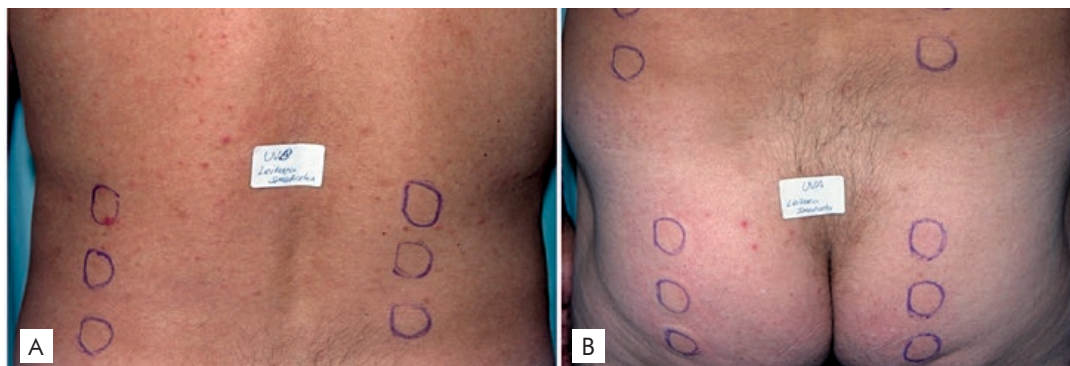


Figura 3 - Fototestes na US. A) leitura imediata negativa após irradiação com UVB. B) leitura imediata negativa após irradiação com UVA.

CONCLUSÃO

As fotodermatoses autoimunes são entidades clínicas frequentemente sub-diagnosticadas na prática clínica dermatológica.

A sua fisiopatologia permanece por escalar. No entanto, todas as fotodermatoses autoimunes demonstram evidência do papel da exposição solar no seu desenvolvimento, por intermédio dos diferentes tipos de radiação do espectro eletromagnético contidos na luz solar. A formação de fotoalergénios parece ser um mecanismo fisiopatológico comum, embora as manifestações clínicas difiram entre si. A identificação do fotoalergénio responsável ainda não foi conseguida em nenhuma destas doenças.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico, embora os fototestes tenham utilidade na confirmação e na determinação da radiação indutora. O conhecimento do tipo de radiação indutora tem implicações terapêuticas e na estratégia preventiva.



Figura 5 - Fototestes na US. Leitura negativa 24 horas após administração de UVA.

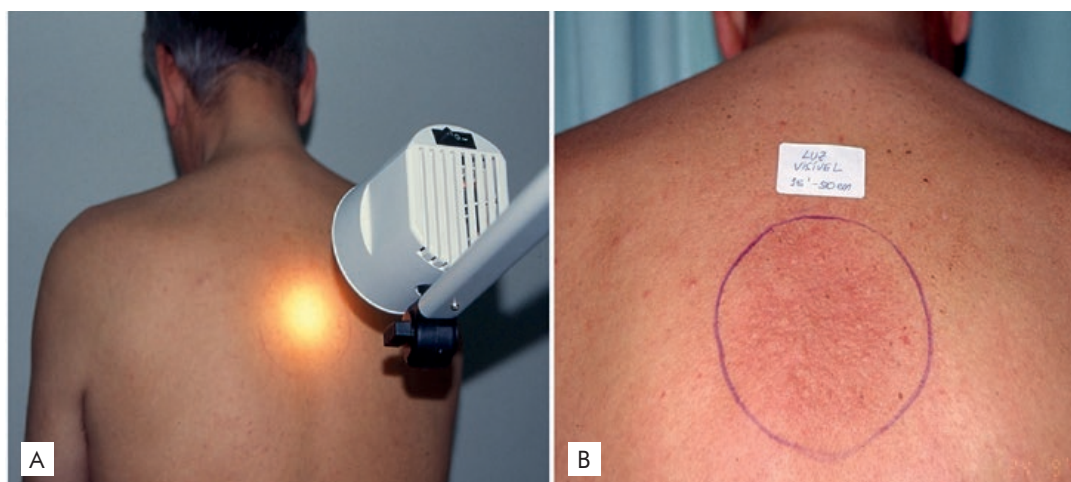


Figura 6 - Fototestes com luz visível no diagnóstico de urticária solar. A) Aplicou-se como fonte de luz uma lâmpada fria de halogéneo. B) Indução de pápulas eritematosas urticariformes, 15 minutos após exposição à luz visível.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Pathogenic mechanisms of polymorphic light eruption. *Front Biosci.* 2009; 1:341-54.
2. Hönigsmann H. Polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24:155-61.
3. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2014; 32:315-34.
4. Epstein S. Studies in abnormal sensitivity to light, IV. Photoallergic concept of prurigo aestivalis. *J Invest Dermatol.* 1942; 5:289-98.
5. Norris PG, Morris J, McGibbon DM, Chu AC, Hawk JL. Polymorphic light eruption: An immunopathological study of evolving lesions. *Br J Dermatol.* 1989; 120:173-83.
6. Norris PG, Barker JN, Allen MH, Leiferman KM, MacDonald DM, Haskard DO, et al. Adhesion molecule expression in polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol.* 1992; 99:504-8.
7. Norris PG, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk J, Haskard DO. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: A comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 1991; 96:763-70.
8. Vejlsgaard GL, Ralfkiaer E, Avnstorp C, Czajkowski M, Marlin SD, Rothlein R. Kinetics and characterization of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression on keratinocytes in various inflammatory skin lesions and malignant cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20:782-90.
9. Gonzales-Amaro R, Baranda L, Salazar-Gonzalez JF, Abud-Mendoza C, Moncada B. Immune sensitization against epidermal antigen in polymorphous light eruption. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24:70-3.
10. van de Pas CB, Kelly DA, Seed PT, Young AR, Hawk JL, Walker SL. Ultraviolet-radiation-induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:295-9.
11. Palmer RA, Friedmann PS. Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:291-4.
12. Wolf P, Byrne SN, Gruber-Wackernagel A. New insights into the mechanisms of polymorphic light eruption: resistance to ultraviolet radiation-induced immune

Artigo de Revisão

- suppression as an aetiological factor. *Exp Dermatol.* 2009; 18:350-6.
13. Hölzle E, Plewig G, Hofmann C, Roser-Maass E. Polymorphous light eruption: Experimental reproduction of skin lesions. *J Acad Dermatol.* 1982; 7:111-25.
 14. Ortel B, Tanew A, Wolff K, Hönigsmann H. Polymorphous light eruption: Action spectrum and photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14:748-53.
 15. Miyamoto C. Polymorphous light eruption: Successful reproduction of skin lesions, including papulovesicular light eruption, with ultraviolet B. *Photodermatology.* 1989; 6:69-79.
 16. Piletta PA, Salomon D, Beani JC, Saurat JH. A pilot with an itchy rash. *Lancet.* 1996;348:1142.
 17. McGregor JM, Grabczynska S, Vaughan R, Hawk JL, Lewis CM. Genetic modeling of abnormal photosensitivity in families with polymorphic light eruption and actinic prurigo. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 471-6.
 18. McFadden JP, Norris PG, Cerio R, Orchard G, Hawk JL. Heat shock protein 65 immunoreactivity in experimentally induced polymorphic light eruption. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74:283-5.
 19. Millard TP, Bataille V, Snieder H, Spector TD, McGregor JM. The heritability of polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:467-70.
 20. Millard TP, Fryer AA, McGregor JM. A protective effect of glutathione-S-transferase GSTP1*Val(105) against polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1901-5.
 21. Zirbs M, Purner C, Buters JT, Effner R, Weidinger S, Ring J, et al. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphism in polymorphous light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:157-62.
 22. Valbuena MC. Actinic prurigo. *Dermatol Clin.* 2014; 32:335-44.
 23. Grabczynska SA, McGregor JM, Kondeatis E, Vaughan RW, Hawk JL. Actinic prurigo and polymorphic light eruption: common pathogenesis and the importance of HLA-DR4/DRB1*0407. *Br J Dermatol.* 1999; 140:232-6.
 24. Hojyo-Tomoka MT, Dominguez-Soto L, Vargas Ocampo F. Actinic prurigo: clinical-pathological correlation. *Int J Dermatol.* 1978; 17:706-10.
 25. Crouch R, Foley P, Baker C. Actinic prurigo: a retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol.* 2002; 43:128-32.
 26. Lane PR, Hogan DJ, Martel MJ, Reeder B, Irvine J. Actinic prurigo: clinical features and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:683-92.
 27. Proby CM, Baker CS, Morton O, Hawk JL. New broad-spectrum sunscreen for polymorphic light eruption. *Lancet.* 1993; 341:1347-8.
 28. Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Granados J, Flores O, Cortés-Franco R, Teixeira F, et al. Actinic prurigo: an update. *Int J Dermatol.* 1995; 34:380-4.
 29. Gómez A, Umana A, Trespalacios AA. Immune responses to isolated human skin antigens in actinic prurigo. *Med Sci Monit.* 2006; 12(3):BR106-13.
 30. Santos-Martínez L, Llorente L, Baranda L, Richaud-Patin Y, Torres-Alvarez B, Moncada B, et al. Profile of cytokine mRNA expression in spontaneous and UV-induced skin lesions from actinic prurigo patients. *Exp Dermatol.* 1997; 6:91-7.
 31. Moncada B, González-Amaro R, Baranda ML, Loredó C, Urbina R. Immunopathology of polymorphous light eruption. T lymphocytes in blood and skin. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10:970-3.
 32. Umaña A, Gómez A, Durán MM, Porras L. Lymphocyte subtypes and adhesion molecules in actinic prurigo: observations with cyclosporin A. *Int J Dermatol.* 2002; 41(3):139-45.
 33. Arrese JE, Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije E, Cortés-Franco R, Guevara E, et al. Effectors of inflammation in actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:957-61.
 34. Menagé H, Vaughan RW, Baker CS, Page G, Proby CM, Breathnach SM, et al. HLA-DR4 may determine expression of actinic prurigo in British patients. *J Invest Dermatol.* 1996; 106:362-7.
 35. Grabczynska SA, McGregor JM, Kondeatis E, Vaughan RW, Hawk JL. Actinic prurigo and polymorphic light eruption: common pathogenesis and the importance of HLA-DR4/DRB1*0407. *Br J Dermatol.* 1999; 140:232-6.
 36. Hojyo-Tomoka TJ, Granados G, Vargas-Alarcon JK, Yamamoto-Furusho E, Vega-Memije R, Cortes-Franco O, et al. Further evidence of the role of HLA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:935-7.
 37. Grabczynska SA, Carey BS, McGregor JM, Hawk JL, Vaughan RW, et al. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphism at position -308 is not associated with actinic prurigo. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26:700-4.
 38. Ferguson J, Ibbotson S. The idiopathic photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg.* 1999; 18:257-73.
 39. Gupta G, Man I, Kemmett D. Hydroa vacciniforme: a clinical and follow-up study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:208-13.
 40. Nitiyaron R, Wongpraparut. Hydroa vacciniforme and solar urticaria. *Dermatol Clin.* 2014; 32:425-53.
 41. Halasz CL, Leach EE, Walther RR, Poh-Fitzpatrick MB. Hydroa vacciniforme: induction of lesions with ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8:171-6.
 42. Sonnex TS, Hawk JL. Hydroa vacciniforme: a review of ten cases. *Br J Dermatol.* 1988; 118:101-8.
 43. Sunohara A, Mizuno N, Sakai M, Kawabe Y, Sakakibara S. Action spectrum for UV erythema and reproduction of the skin lesions in hydroa vacciniforme. *Photodermatology.* 1988; 5:139-45.
 44. Wisuthsarewong W, Leenutaphong V, Viravan S. Hydroa vacciniforme with ocular involvement. *J Med Assoc Thai.* 1998; 81:807-11.
 45. Faurschou A. Evidence-Based Guidelines for the Classification and Management of the Photodermatoses.

- Section 1. The auto-immune photodermatoses. Paris: European Dermatology Forum Guidelines; 2009.
46. Iwatsuki K, Ohtsuka M, Akiba H, Kaneko F. Atypical hydroa vacciniforme in childhood: from a smoldering stage to Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:283-4.
 47. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, Oono T, Morizane S, Ohtsuka M, et al. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol.* 2006; 142:587-95.
 48. Verneuil L, Gouarin S, Comoz F, Agbalika F, Creveuil C, Varna M, et al. Epstein-Barr virus involvement in the pathogenesis of hydroa vacciniforme: an assessment of seven adult patients with long-term follow-up. *Br J Dermatol.* 2010; 163:174-82.
 49. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol.* 2006; 16:251-61.
 50. Cho KH, Lee SH, Kim CW, Jeon YK, Kwon IH, Cho YJ, et al. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative lesions presenting as a hydroa vacciniforme-like eruption: an analysis of six cases. *Br J Dermatol.* 2004; 151:372-80.
 51. Magana M, Sanguenza P, Gil-Beristain J, Sánchez-Sosa S, Salgado A, Ramón G, et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38:574-9.
 52. Oono T, Arata J, Masuda T, Ohtsuki Y. Coexistence of hydroa vacciniforme and malignant lymphoma. *Arch Dermatol.* 1986; 122:1306-9.
 53. Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, Sáez-de-Ocariz M, Durán-McKinster C, Ruiz-Maldonado R, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV1 lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood.* 2013; 122:3101-10.
 54. Sanguenza M, Plaza JA. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:112-9.
 55. Paek SY, Lim HW. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2014; 32:355-61.
 56. Forsyth EL, Millard TP. Diagnosis and pharmacological treatment of chronic actinic dermatitis in the elderly: an update. *Drugs Aging.* 2010; 27:451-6.
 57. Menagé Hdu P, Sattar NK, Haskard DO, Hawk JL, Breatnach SM. A study of the kinetics and pattern of E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 expression in chronic actinic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1996; 134:262-8.
 58. Norris PG, Morris J, Smith NP, Chu AC, Hawk JL. Chronic actinic dermatitis: An immunohistological and photobiological study. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:966-71.
 59. Freeman SE, Hacham H, Gange RW, Maytum DJ, Sutherland JC, Sutherland BM. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86:5605-9.
 60. Sepulveda-Merrill C. Functional studies of antigen presentation in induced lesions of chronic actinic dermatitis. *J Invest. Dermatol.* 1994; 102:603.
 61. Lim HW, Cohen D, Soter NA. Chronic actinic dermatitis: results of patch and photopatch tests with Compositae, fragrances, and pesticides. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38:108-11.
 62. Russell SC, Dawe RS, Collins P, Man I, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 1998; 38:496-501.
 63. Meola T, Sanchez M, Lim HW, Buchness MR, Soter NA. Chronic actinic dermatitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol.* 1997; 137:431-6.
 64. Menagé H du P, Harrison GI, Potten CS, Young AR, Hawk JL. The action spectrum for induction of chronic actinic dermatitis is similar to that for sunburn inflammation. *Photochem Photobiol.* 1995; 62:976-9.
 65. Patel DC. UVA associated eczematous photosensitivity and multiple contact allergies: a further form of chronic actinic dermatitis? *Brit J Dermatol.* 1998; 139:27.
 66. Yones SS, Palmer RA, Hextall JM, Hawk JL. Exacerbation of presumed chronic actinic dermatitis by cockpit visible light in an airline pilot with atopic eczema. *Photoderm Photoimmunol Photomed.* 2005; 21:152-3.
 67. Nitiyaram R, Wongpraparut C. Hydroa vacciniforme and Solar Urticaria. *Dermatol Clin.* 2014; 32:425-53.
 68. Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:237-40.
 69. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1149-54.
 70. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P, Guillot B, Dereure O, Peyron JL. Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 61 patients and review of literature. *Eur J Dermatol.* 2013; 23:202-7.
 71. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004; 20:101-4.
 72. Horio T. Solar urticaria — idiopathic? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003; 19:147-54.
 73. Hasei K, Ichihashi M. Solar urticaria. Determinations of action and inhibition spectra. *Arch Dermatol.* 1982; 118:346-50.
 74. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol.* 2000; 142:32-8.
 75. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:1030-2.

Artigo de Revisão

76. Wolf R, Herzinger T, Grahovac M, Prinz JC. Solar urticaria: long-term rush hardening by inhibition spectrum narrow-band UVB 311 nm. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38:446-7.
77. Horio T, Fujigaki K. Augmentation spectrum in solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18:1189-93.
78. Danno K, Mori N. Solar urticaria: report of two cases with augmentation spectrum. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000; 16:30-3.
79. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Balato F, Ayala F, Di Costanzo MP. Solar urticaria: A report on 57 cases. *Am J Contact Dermatol*. 2000; 11:89-94.
80. Leiferman KM, Norris PG, Murphy GM. Evidence for eosinophil degranulation with deposition of granule major basic protein in solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21:75-80.
81. Epstein JH. Polymorphous light eruption. *Dermatol Clin*. 1986;4:243-51.
82. Wolf P, Soyer HP, Fink-Puches R, Huff JC, Kerl H. Recurrent post-herpetic erythema multiforme mimicking polymorphic light and juvenile spring eruption: report of two cases in young boys. *Br J Dermatol*. 1994; 131:364-7.
83. Mastalier U, Kerl H, Wolf P. Clinical, laboratory, phototest and phototherapy findings in polymorphic light eruptions: a retrospective study of 133 patients. *Eur J Dermatol*. 1998; 8:554-9.
84. Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66:58-62.
85. Stratigos AJ, Antoniou C, Katsambas AD. Polymorphous light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16:193-206.
86. Gruber-Wackernagel A, Bambach I, Legat FJ. Randomized double-blinded placebo-controlled intra-individual trial on topical treatment with a 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogue in polymorphic light eruption. *Br J Dermatol*. 2011; 165:152-63.
87. Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, Quehenberger F, Wolf P. Topical liposomal DNA-repair enzymes in polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci*. 2011; 10:1118-28.
88. Dawe RS, Ferguson J. A family with actinic prurigo and polymorphic light eruption. *Br J Dermatol*. 1997; 137:827-9.
89. Lane PR, Murphy F, Hogan DJ. Histopathology of actinic prurigo. *Histopathology of actinic prurigo*. *Am J Dermatopathol*. 1993; 15:326-31.
90. Herrera-Geopfert R, Maganã M. Follicular cheilitis. A distinctive histopathologic finding in actinic prurigo. *Am J Dermatopathol*. 1995; 17:357-61.
91. Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, Cortes-Franco R, Domínguez-Soto L. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. *Dermatol Ther*. 2003; 16:40-4.
92. Akaraphanth R, Sindhavananda J, Gritiyarangsana P. Adult-onset actinic prurigo in Thailand. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007; 23:234-7.
93. Dawe RS, Crombie IK, Ferguson J. The natural history of chronic actinic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2000; 136:1215-20.
94. Yap LM, Foley P, Crouch R, Baker C. Chronic actinic dermatitis: a retrospective analysis of 44 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol*. 2003; 44:256-62.
95. Sharma VK, Bhari N, Wadhvani AR, Bhatia R. Photo-patch and patch tests in patients with dermatitis over the photo-exposed areas: A study of 101 cases from a tertiary care centre in India. *Australas J Dermatol*. 2016 (in press).
96. du P Menagé H, Hawk JL, White IR. Sesquiterpene lactone mix contact sensitivity and its relationship to chronic actinic dermatitis: a follow-up study. *Contact Dermatitis*. 1998; 39:119-22.
97. Lim HW, Cohen D, Soter NA. Chronic actinic dermatitis: results of patch and photopatch tests with *Compositae*, fragrances, and pesticides. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38:108-11.