

# Aguas sulfuradas y dermatología

Juan BARROSO FERNANDEZ<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio Médico del Balneario de Archena, Murcia, España  
jbarroso@balneariodearchena.com

Recibido: 03-04-17

Aceptado: 03-05-17

## Resumen

El uso terapéutico de las aguas termales en dermatología es conocido desde siempre. Los buenos resultados que se obtenían al ver reducir los síntomas y el tamaño de las lesiones en casos de psoriasis y eccemas, nos hacía preguntarnos qué mecanismos activarían las aguas sulfuradas para obtener estos resultados. Hoy día sabemos de la acción de las aguas sulfuradas y más concretamente de su componente el H<sub>2</sub>S, en relación con los mediadores de la inflamación y los estímulos sobre la angiogénesis. Lo que contribuye a los resultados, espectaculares en algunos casos de los que hemos sido testigos. Se expone también la pauta de tratamiento para el caso de patología dermatológica.

**Palabras clave:** Agua sulfurada, sulfuro de hidrógeno, queratinocito, psoriasis

## Sulfur water and dermatology

### Abstract

The therapeutic use of thermal waters in dermatology has always been known. The good results obtained when reducing the symptoms and the size of the lesions in cases of psoriasis and eczema, made us wonder what mechanisms would activate the sulfur waters to obtain these results. Today we know the action of sulfur water and more specifically of its component H<sub>2</sub>S, in relation to the mediators of inflammation and stimuli on angiogenesis. What contributes to the results, spectacular in some cases of which we have witnessed, is also exposed the treatment pattern for the case of dermatological pathology.

**Key words:** Sulfur water, hydrogen sulfide, keratinocyte, psoriasis

### REFERENCIA NORMALIZADA

Barroso Fernández J. Aguas sulfuradas y dermatología. *Bol Soc Esp Hidrol Med*, 2017; 32(2): 177-186. DOI: 10.23853/bsehm.2017.0406

## INTRODUCCIÓN

La relación de las aguas sulfuradas con la patología de la piel viene desde siempre. Se han identificado las aguas con olor característico como la solución de los problemas cutáneos que presentaba la gente y los lugares donde existían manantiales con esas características eran frecuentados por todo tipo de personas afectos de “pústulas, eccemas, flictenas, úlceras y toda la gama de lesiones dermatológicas”.

Hoy día con los avances que ha experimentado la dermatología tanto en los conocimientos etiológicos, en el diagnóstico así como en los diferentes tratamientos, las aguas sulfuradas no tienen la importancia que tuvieron en otros tiempos, muchas veces consideradas como el único tratamiento posible para muchas dolencias de la piel, que por otra parte eran consideradas como enfermedades que estigmatizaban a quien la padecía, como era el caso de la psoriasis y los eccemas.

Sabemos que muchas de las patologías de la piel, tienen un origen en una alteración de los parámetros reguladores de la inflamación, produciéndose unas lesiones inflamatorias en la piel que alteran la estructura de ésta apareciendo eritemas, con zonas de hiperqueratosis y descamación, alterando gravemente la estructura celular de la piel, haciéndola más débil al romper la función de barrera defensiva y permitiendo la colonización por gérmenes que complica a su vez el cuadro.

Es sabido que la acción de las aguas termales va a depender de la composición de estas y además de la posibilidad de absorción de los componentes disueltos en el agua. Esta absorción va a depender de la concentración de los diferentes componentes, de la temperatura del agua, siendo mayor la absorción cuando más parecida a la temperatura corporal sea, y del tiempo de exposición al agua, es decir del tiempo que estemos inmersos en el agua, a más tiempo mayor absorción<sup>1</sup>.

## AGUAS SULFURADAS

La principal característica que tienen las aguas sulfuradas es la presencia del sulfuro de hidrogeno,  $H_2S$ , cuya concentración es diferentes de unas a otras, considerándose a groso modo más ricas en  $H_2S$  las que tienen un olor más intenso.

En un reciente trabajo de Carbajo y Maraver, publicado en la revista Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, de abril de 2017, titulado “Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health” se exponen los avances en los conocimientos de los mecanismos de acción de los diferentes componentes de las aguas sulfuradas haciendo especial incapié en el papel del  $H_2S$ <sup>2</sup>.

El  $H_2S$  es un gas incoloro, siendo un ácido débil, es muy soluble en agua. Es más pesado que el aire, muy tóxico, inflamable y corrosivo. Por encima de una cierta concentración sus efectos tóxicos son comparables al del  $CO_2$  y Cianuro. Su estabilidad depende del pH, temperatura y concentración de oxígeno del medio ambiente. Las formas de azufre cambian en dos pH críticos,  $pH = 7.04$  y  $pH =$

11.96. A pH fisiológico la proporción de sulfuro de hidrogeno a bisulfuro (SH-) es 1:3. Así dos soluciones idénticas de H<sub>2</sub>S muestran diferentes concentraciones a diferentes temperaturas y la presencia de oxígeno promoverá la reducción de sulfuro de hidrogeno a sulfato de hidrogeno. A pH ácido el H<sub>2</sub>S es la única forma viable de azufre y hay que considerar que el pH de la piel es < 6. A pH de 7,04 las sales de azufre se producen en una concentración del 50% y cuando el pH es alrededor de 9,5 los sulfuros (S<sub>2</sub>-) comienzan a formarse de tal modo que a medida que aumenta el pH puede llegar a que este anión sea la única forma viable de azufre. A pH fisiológico (7,2-7,4) solo un tercio de azufre es H<sub>2</sub>S, a pH de la piel (4,5-6,5) todo el azufre se produce como H<sub>2</sub>S<sup>2</sup>.

Para que un agua mineral sea considerada como sulfurada independientemente de la mineralización que tenga debe tener una cantidad razonable de H<sub>2</sub>S o HS<sup>-</sup>, más de 1mg de S titulable por litro de agua<sup>1</sup>, por tanto tendrá un pH razonablemente ácido, si tiene un pH más alcalino tendrá más concentración en S<sub>2</sub><sup>-3</sup>. Hay que considerar que H<sub>2</sub>S es un gas y que HS<sup>-</sup> y S<sub>2</sub><sup>-</sup> son sales. Esto significa que el H<sub>2</sub>S será más fácilmente absorbido por piel y mucosas que sus sales solubles. Se ha visto que la reactividad del HS<sup>-</sup>, disociado, es mayor que la del H<sub>2</sub>S<sup>4</sup>, pudiéndose suponer que tanto el gas y los aniones coexisten in vivo<sup>2</sup>, el bisulfuro disociado es más activo que H<sub>2</sub>S a pH11<sup>5</sup>. La presencia de Oxígeno podría disminuir la fuerza de reducción, esto determina que las moléculas de H<sub>2</sub>S penetran más en la piel en lugar de permanecer en la superficie.

El sulfuro de hidrogeno (H<sub>2</sub>S) es un gas endógeno con importantes funciones fisiológicas<sup>6</sup>, ha sido descrito como un neuromodulador cerebral<sup>7</sup>. Las principales funciones del H<sub>2</sub>S son la vasodilatación y promover el crecimiento de nuevos vasos. Estos efectos proangiogénicos del H<sub>2</sub>S han sido asociados con un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la activación de su receptor según Carbajo y Maraver<sup>2</sup>. En mamíferos el gas H<sub>2</sub>S se produce a partir de la L-Cisteina debido a la acción de las siguientes enzimas: Cistationina-Y-liasas (CSE o CGL). Cistationina b sintetasa(CBS) y la 3-mercaptopiruvato azufre transferasa (MST)<sup>8-9</sup>.

El H<sub>2</sub>S actúa sobre la migración y la supervivencia de las células endoteliales para formar una red de vasos. Esto se realiza por la acción de dos genes, Mitogen activador de proteinquinasa (MAP) y un gen ERK (quinasa regulada por señal extracelular<sup>10</sup>.

El H<sub>2</sub>S se elimina del organismo por varias vías: Convirtiéndose en tiocianato via rhodanese; por su transformación en proteínas sulfurosas; Atraves de moléculas de thiol; mediante la conversión de la hemoglobina en sulfhemoglobina; transformación en metanotiol<sup>2</sup>.

Algunas bacterias humanas son capaces de transformar el H<sub>2</sub>S en sus derivados de azufre<sup>11</sup>, por ejemplo la *Pseudomonas* spp. Transforma el H<sub>2</sub>S en S, S<sub>2</sub>O<sub>6</sub> y S<sub>4</sub>O<sub>6</sub>.

La flora bacteriana autóctona de las aguas sulfuradas, las sulfobacterias absorben el H<sub>2</sub>S y lo transforman en azufre reducido HS<sup>-</sup> favoreciéndose la absorción por la

piel. Estas bacterias se denominan “sulfurarias”. Han sido descritas más de 80 especies, que se pueden dividir en tres grupos: a) Oxidantes del hidrogeno sulfurado con liberación de azufre, b) Oxidantes del tiosulfato con liberación de azufre y c) Directamente oxidantes del azufre. Tales son las Beggiatoas, Thiothrix, Thiobacillus, etc., capacitadas para obtener energía de la oxidación del azufre o de sus compuestos, que les permita formar formaldehído a partir del carbónico y sintetizar materia orgánica. Proceso equiparable al de las partes verdes de los vegetales, pero con la diferencia de liberar azufre en lugar de oxígeno<sup>1</sup>.

## CRENOTERAPIA SULFURADA Y PIEL

El agua mineral sulfurada es absorbida a través de la piel causando vasodilatación, analgesia e inhibición de la respuesta inmune. Produce efectos queratolíticos que reducen la descamación de la piel<sup>12</sup>, realiza también efectos antiinflamatorios, queratoplásticos y antipruriginosos<sup>13</sup>. Su carácter bactericida y sus propiedades antifúngicas han determinado su uso para el tratamiento de úlceras infectadas de miembros inferiores con evolución tórpida, y en algunas micosis (ptiriasis versicolor, tinea corporis, y tinea capitis)<sup>14</sup>. Además dentro de la epidermis el H<sub>2</sub>S se transforma en azufre, que puede interactuar con radicales de oxígeno en las capas profundas de la epidermis, ahí el azufre se convertiría en ácido pentatiónico (H<sub>2</sub>S<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) lo que podría explicar las propiedades antifúngicas y antibacterianas de las aguas sulfuradas<sup>15</sup>.

Como se ha mencionado antes el pH del agua sulfurada es esencial y responsable de sus efectos terapéuticos, si los efectos son superficiales o profundos depende de la formación de H<sub>2</sub>S en la superficie o en la profundidad de la piel, por lo que el azufre coloidal (S) actúa en la superficie de la piel el HS-, es capaz de penetrar más profundamente y el H<sub>2</sub>S penetra hasta la dermis<sup>2</sup>.

El H<sub>2</sub>S atraviesa rápidamente la capa cornea y tras aproximadamente 20 segundos, y a una concentración entre 4-10 mg/l en el agua del baño, produce un eritema visible por dilatación de capilares cutáneos y liberación de sustancias vasoactivas<sup>16</sup>.

Tratamientos de la piel a base de aguas sulfuradas o lodos madurados en aguas sulfuradas se han utilizado tradicionalmente en Europa<sup>17</sup> parte de la actividad cutánea del agua sulfurada se basa en la formación de azufre coloidal en el interior de la piel a través de reacciones químicas o metabolismo microbiano, actuando como un agente queratolítico, eliminando enlaces de cisteína disulfuro entre corneocitos, esto da lugar a dos moléculas de cisteína, promoviendo la descamación del estrato corneo.

Las propiedades queratolíticas y queratoplásticas de las aguas sulfuradas se sostiene con las siguientes observaciones: En la piel el H<sub>2</sub>S se convierte en Azufre<sup>18</sup>.

El azufre también puede interactuar con radicales de oxígeno en las capas más profundas de la epidermis y puede a su vez transformarse en ácido pentatónico, de gran poder antiséptico<sup>19</sup>. En ciertas condiciones dos moléculas de cisteína pueden ser oxidadas para formar un nuevo enlace de cisteína<sup>20</sup> y retornar de vuelta a su estado original<sup>21</sup>, estos hechos contribuyen a la formación de puentes S-S intermoleculares, entre corneocitos lo que va a facilitar la cicatrización y reestructuración de la piel<sup>22</sup>.

En paralelo otro estudio ha demostrado que H<sub>2</sub>S acelera la cicatrización de las heridas en ratas con diabetes. Los autores describen este efecto sobre la formación de tejido de granulación, antiinflamación y efectos antioxidantes, junto al aumento de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>23</sup>.

Los baños de aguas sulfuradas han sido utilizados con éxito en patologías inmunomediadas, como dermatitis de contacto, psoriasis y dermatitis atópica. Se sugiere que los principios activos de las aguas sulfuradas pudieran tener un papel importante en la regulación inmunitaria de la piel<sup>24</sup>.

El H<sub>2</sub>S mejora la cicatrización de heridas en pacientes diabéticos<sup>25</sup>. Bajo determinadas condiciones el H<sub>2</sub>S reduce el crecimiento, proliferación celular y la adhesión en queratinocitos humanos, limitando la subpoblación de células madres de queratinocitos en los cultivos<sup>26</sup>. El H<sub>2</sub>S inhibe la expresión de IL-8 en los queratinocitos mediante el estímulo de MAP quinasa. Esto explica una actividad antiinflamatoria<sup>27</sup>. Efectos característicos de aguas sulfuradas son la disminución de IL-2 y disminución de la respuesta inflamatoria local y la toxicidad celular<sup>28</sup>.

Tradicionalmente compuestos azufrados se han empleado en una variedad de productos para el cuidado de la piel, incluyendo jabones y productos de limpieza dérmica<sup>29</sup> y se utiliza también para reducir la caspa y la sequedad del cuero cabelludo<sup>30</sup>. También se han reconocido las propiedades fungicidas, bactericidas y antipruriginosas, utilizándose para terapias contra ácaros en animales. Se han utilizado compuestos azufrados como antídotos para la exposición aguda a material radiactivo<sup>31</sup>, en pacientes sometidos a radioterapia. También se ha demostrado que los sulfuros favorecen la curación de heridas actuando como agentes queratolíticos e induciendo modificaciones histológicas de la piel (incluyendo hiperqueratosis, acantosis y dilatación de vasos dérmicos)<sup>32</sup>.

La psoriasis se considera ahora una enfermedad programada genéticamente e inmunomediada, es una enfermedad inflamatoria de la piel en la que los linfocitos T desencadenan una proliferación intralesional de queratinocitos y perpetúan el proceso de la enfermedad<sup>33</sup>. Células T epidérmicas son principalmente CD8+, mientras que los linfocitos T dérmicos son una mezcla de células CD4+ y CD8+ con una predominancia de CD4+<sup>34-35</sup>. Estudios recientes sobre la patogénesis de la psoriasis de la presencia de un grupo especial de linfocitos CD4+, concretamente los tipos Th1 y Th17<sup>32</sup>. En la placa psoriásica se ha demostrado la presencia de Th1, citoquinas incluyendo el interferón (INF)- $\gamma$ , interleukinas (IL2) y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )<sup>33</sup>. Citoquinas relevantes producidas por los queratinocitos de

lesiones psoriásicas, tales como IL-6 e IL-8, han demostrado inducir la proliferación de queratinocitos<sup>36</sup>.

Otro factor patógeno relevante a considerar en patologías de la piel es la hipoxia, lo que perjudica la curación y agrava la lesión dérmica en diversas enfermedades como las úlceras diabéticas y venosas<sup>37</sup>. La hipoxia media la lesión dérmica promoviendo la aparición de importantes mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas, que se sintetizan a través de la activación de las ciclooxigenasas de los queratinocitos<sup>38</sup>. Pues bien parece que el H<sub>2</sub>S puede proteger a los queratinocitos contra la respuesta inflamatoria inducida por hipoxia química. El cloruro de cobalto (CoCl<sub>2</sub>), un agente mimético bien conocido de hipoxia y /isquemia, induce el estrés oxidativo y la inflamación. El NaHS inhibe la respuesta inflamatoria de los queratinocitos a la exposición al cloruro de cobalto, en particular atenúa significativamente el efecto de las interleukinas IL-6, IL-8 y IL-1 Beta<sup>39</sup>.

Otra acción antiinflamatoria del H<sub>2</sub>S sobre la piel es la inhibición de las citoquinas segregadas por otros tipos de células como macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, que juegan un papel en los cambios estructurales de la piel en la psoriasis y otras enfermedades inmunológicas<sup>32</sup>. En particular se ha demostrado que atenúa el lipopolisacárido inducido por la formación de mediadores inflamatorios en macrófagos y células endoteliales vasculares<sup>40</sup>.

Según estudios previos los queratinocitos de la epidermis hiperplásica presentan altos niveles de PERK (fosforilación de la quinasa extracelular), con una localización nuclear clásica, mientras que los queratinocitos de piel normal muestran unos niveles bajos de PERK con una localización citoplasmática principal. Mediante experimentos in vivo se ha demostrado que el tratamiento tópico con aguas sulfuradas en lesiones psoriásicas fue suficiente para reducir los niveles de ERK en queratinocitos intralesionales y para reducir la producción de IL8<sup>35-41</sup>.

Para el tratamiento de patologías dermatológicas con aguas sulfuradas precisamos de varios condicionantes, el principal es el tiempo. Son tratamientos largos en cuanto a número de sesiones para obtener resultados válidos y también son largos en cuanto al tiempo de tratamiento diario. Normalmente hablamos de tratamientos de 21 sesiones, que se pueden repetir varias veces al año. Las sesiones de tratamiento consisten fundamentalmente en baños de agua sulfurada a una temperatura de 37°C, y con una duración inicial de 20 minutos que se irá aumentando hasta llegar a conseguir sesiones de baño de 60 minutos de duración. Se pueden complementar con aplicaciones de lodo madurado en agua sulfurada, en las zonas más queratósicas. Durante el día se podrán realizar también baños en las piscinas de agua sulfurada y tomar el sol como complemento, hidratando siempre convenientemente las lesiones con cremas hidratantes no irritantes.

Los primeros días se puede apreciar una reactivación de las lesiones, con aspecto más eritematoso que posteriormente se va mitigando hasta verse reducir la extensión, el eritema, la sequedad y descamación, apareciendo piel nueva en las últimas

sesiones. Si tenemos como sistema de medición de la evolución el PASI, comprobaremos que este se va reduciendo ostensiblemente.

En cuanto a que tipo de pacientes se beneficiarían de estos tratamientos hoy día, en que la dermatología ha llegado a un nivel de efectividad avanzado, con muy diferentes tratamientos, desde corticoides a inmunosupresores y a los tratamientos llamados biológicos, tan exitosos para patologías como la psoriasis. Los tratamientos a base de aguas termales, estarían hoy día indicados en personas que presenten intolerancia a los medicamentos dermatológicos actuales, también como tratamientos coadyuvantes, de apoyo o de mantenimiento, a la vez que se realizan tratamientos medicamentosos, o entre las diferentes tandas de medicamentos, también como apoyo en casos de psoriasis muy extensos y con mucha afectación psíquica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Armijo Valenzuela M. Compendio de Hidrología Médica. Barcelona: Científico Médica, 1968.
2. Carbajo JM, Maraver F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:8034084.
3. Carbajo JM, Maraver F. Hydrogen sulfide and health. New insights. *Proceedings of the IV CIBAP BOI 2015*. 2015: 93-105.
4. Kolluru GK, Shen X, Bir SC, Kevil CG. Hydrogen sulfide chemical biology: pathophysiological roles and detection. *Nitric Oxide*. 2013;35:5-20.
5. Chen KY, Morris JC. Kinetics of oxidation of aqueous sulfide by oxygen. *Environmental Science and Technology* 1972;6(6):529-537.
6. Koike S, Ogasawara Y. Sulfur Atom in its Bound State Is a Unique Element Involved in Physiological Functions in Mammals. *Molecules*. 2016;21(12). pii: E1753.
7. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*. 1996;16(3):1066-71.
8. Zhao Y, Biggs TD, Xian M. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) releasing agents: chemistry and biological applications. *Chem Commun (Camb)*. 2014;50(80):11788-805.
9. Rose P, Moore PK, Zhu YZ. H<sub>2</sub>S biosynthesis and catabolism: new insights from molecular studies. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(8):1391-1412.
10. Sanmartín C, Plano D, Font M, Palop JA. Kinase regulation by sulfur and selenium containing compounds. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(4):496-523.
11. Pacheco-Aguilar JR, Maldonado-Vega M, Peña-Cabriales J. Metabolismo del azufre de aislados bacterianos provenientes de un humedal artificial empleado para el tratamiento de efluentes de la industria curtidora. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 2012;28(3):195-201.

12. Nasermoaddeli A, Kagamimori S. Balneotherapy in medicine: A review. *Environ Health Prev Med.* 2005;10(4):171-9.
13. Rodrigues L, Ekundi-Valentim E, Florenzano J, Cerqueira AR, Soares AG, Schmidt TP, Santos KT, Teixeira SA, Ribela MT, Rodrigues SF, de Carvalho MH, De Nucci G, Wood M, Whiteman M, Muscará MN, Costa SK. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. *Pharmacol Res.* 2017;115:255-266.
14. Parish LC, Witkowski JA. Dermatologic balneology: the American view of waters, spas, and hot springs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994;3(4):465-67.
15. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther.* 2003;16(2):132-40.
16. Pratzel HG. Acción de las aguas mineromedicinales. Efectos generales de las aplicaciones tópicas. *Bol Soc Esp Hidrol Med.* 1993;8(1):33-38.
17. Lotti T, Freedman D. Balneology and spa treatments in dermatology: the European point of view, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994;3(4):449-450.
18. Lin AN, Reimer RJ, Carter DM. Sulfur revisited. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(3):553-8.
19. Young HC. Pentathionic acid, the fungicidal factor of sulphur. *Science.* 1928;67(1723):19-20.
20. Wani R, Nagata A, Murray BW. Protein redox chemistry: post-translational cysteine modifications that regulate signal transduction and drug pharmacology. *Front Pharmacol.* 2014;5:224.
21. Jones DP, Go YM, Anderson CL, Ziegler TR, Kinkade JM Jr, Kirilin WG. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control. *FASEB J.* 2004;18(11):1246-8.
22. Vermeij WP, Alia A, Backendorf C. ROS quenching potential of the epidermal cornified cell envelope. *J Invest Dermatol.* 2011;131(7):1435-41.
23. Wang G, Li W, Chen Q, Jiang Y, Lu X, Zhao X. Hydrogen sulfide accelerates wound healing in diabetic rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5097-104.
24. Gálvez-Galve JJ, Saz Peiró P, Ortiz Lucas M, Hernández Torres A, Simal Gil E, Bernal Pérez M. Quality of life and assessment after local application of sulphurous water in the home environment in patients with psoriasis vulgaris: A randomised placebo-controlled pilot study. *Eur J Integr Med.* 2012;4:213-218.
25. Suzuki K, Sagara M, Aoki C, Tanaka S, Aso Y. Clinical Implication of Plasma Hydrogen Sulfide Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Intern Med.* 2017;56(1):17-21.
26. Gobbi G, Ricci F, Malinverno C, Carubbi C, Pambianco M, Panfilis Gd, Vitale M, Mirandola P. Hydrogen sulfide impairs keratinocyte cell growth and adhe-

- sión inhibiting mitogen-activated protein kinase signaling. *Lab Invest.* 2009;89(9):994-1006.
27. Mirandola P, Gobbi G, Micheloni C, Vaccarezza M, Di Marcantonio D, Rusctti F, de Panfilis G, Vitale M. Hydrogen sulfide inhibits IL-8 expression in human keratinocytes via MAP kinase signaling. *Lab Invest.* 2011;91(8):1188-94.
  28. Mirandola P, Gobbi G, Sponzilli I, Pambianco M, Malinverno C, Cacchioli A, De Panfilis G, Vitale M. Exogenous hydrogen sulfide induces functional inhibition and cell death of cytotoxic lymphocytes subsets. *J Cell Physiol.* 2007;213(3):826-33.
  29. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev.* 2002;7(1):22-44.
  30. Tarimci N, Sener S, Kiliñç T. Topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *J Clin Pharm Ther.* 1997;22(4):301.
  31. Lin AN, Reimer RJ, Carter DM. Sulfur revisited. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(3):553-8
  32. Carubbi C, Gobbi G, Bucci G, Gesi M, Vitale M, Mirandola P. Skin, inflammation and sulfurous waters: what is known, what is believed. *Eur J Inflamm* 2013;11(3):591-599.
  33. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Oermatol* 2006;54(S):S67-80.
  34. Ferenczi K, Burack L, Pope M, Krueger JG, Austin LM. C069, HLA-OR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun* 2000;14(1):63-78.
  35. Mirandola P, Gobbi G, Micheloni C, Vaccarezza M, Di Marcantonio D, Rusctti F, de Panfilis G, Vitale M. Hydrogen sulfide inhibits IL-8 expression in human keratinocytes via MAP kinase signaling. *Lab Invest.* 2011;91(8):1188-94.
  36. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Oermatol* 2012;51(4):389-95.
  37. Barcelos LS, Duplaa C, Kränkel N, Graiani G, Invernici G, Katare R, Siragusa M, Meloni M, Campesi I, Monica M, Simm A, Campagnolo P, Mangialardi G, Stevanato L, Alessandri G, Emanuelli C, Madeddu P. Human CD133+ progenitor cells promote the healing of diabetic ischemic ulcers by paracrine stimulation of angiogenesis and activation of Wnt signaling. *Circ Res.* 2009;104(9):1095-102.
  38. Abd-El-Aleem SA, Ferguson MW, Appleton I, Bhowmick A, McCollum CN, Ireland Gw. Expression of cyclooxygenase isoforms in normal human skin and chronic venous ulcers. *J Pathol* 2001;195(5):616-23.
  39. Yang C, Yang Z, Zhang M, Dong Q, Wang X, Lan A, Zeng F, Chen P, Wang C, Feng J. Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced cyto-

- toxicity and inflammation in HaCaT cells through inhibition of ROS/NF- $\kappa$ B/COX-2 pathway. *PLoS One*. 2011;6(7):e21971.
40. Whiteman M, Li L, Rose P, Tan CH, Parkinson DB, Moore PK. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxid Redox Signal* 2010;12(10):1147-54.
  41. Gobbi G, Ricci F, Malinverno C, Carubbi C, Pambianco M, Panfilis G, Vitale M, Mirandola P. Hydrogen sulfide impairs keratinocyte cell growth and adhesion inhibiting mitogen-activated protein kinase signaling. *Lab Invest* 2009;89(9):994-1006.