

## Fototerapia w dermatologii

### *Phototherapy in dermatology*

Monika Bowszyc-Dmochowska

#### Streszczenie

Pozytywny efekt fototerapii w leczeniu wielu dermatoz, poczynając od łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, trądziku, skórnych chłoniaków T-komórkowych, bielactwa, twardziny oraz GVHD jest dobrze znany.

Biologiczne działanie UV zależy od dawki oraz długości fali, jak również od indywidualnej wrażliwości pacjenta na UV. Terapeutyczne działanie UV obejmuje: hamowanie proliferacji komórek, inicjowanie apoptozy, immunomodulację procesu zapalnego, stymulację enzymów proteolitycznych, modulację śródbłonnków naczyń oraz nieswoiste mechanizmy przeciwbakteryjne. Najważniejszym wczesnym powikłaniem jest oparzenie, a późnym nowotwór złośliwy zależny od bezpośredniego uszkodzenia DNA lub immunosupresji.

Obecnie dostępne są lampy emitujące fale o wybranej długości: szerokopasmowe UVB (280–320 nm), wąskopasmowe UVB (311 nm), szerokopasmowe UVA (320–400 nm) do PUVA-terapii oraz UVA1 (340–400 nm), podobnie jak kabiny do naświetlań całego ciała oraz sprzęt do terapii miejscowej. Fototerapię można stosować jako monoterapię lub w połączeniu z cygnoliną, dziegciami, retinoidami, pochodnymi witaminy D, steroidami, a nawet z lekami biologicznymi.

**Słowa kluczowe:** UVA, UVB, PUVA, wskazanie, mechanizmy działania, powikłania.

#### Abstract

The successful use of phototherapy in the treatment of various skin diseases, starting from psoriasis, atopic dermatitis, acne, cutaneous T-cell lymphoma, vitiligo, scleroderma and GVHD is well known. The biological action of UV depends on the dose and the wavelength as well as patients sensitivity for UV. Favourable effects of UV on skin diseases include: inhibition of rapid proliferation of cells, initiation of apoptosis, immunomodulation of inflammation, stimulation of proteolytic enzymes, modulation of endothelial cells and innate antimicrobial action. The most important early side effect is sunburn and late side effect is carcinogenesis due to direct DNA damage or immunosuppression.

Phototherapy with lamps producing various wavelengths of UV is available: broad band UVB (280–320 nm), narrow band UVB (311 nm), broad band UVA (320–400 nm) for PUVA treatment, UVA1 (340–400 nm), as well as equipment for total body irradiation or localized treatment. Phototherapy is successful as monotherapy or combined with: dithranol, coal tar derivatives, retinoids, vitamin D derivatives, steroids and with biologicals.

**Key words:** UVA, UVB, PUVA, indication, biological effect, side effects.

Korzystny wpływ promieniowania słonecznego jest znany większości pacjentów chorych na łuszczycę. Wielu z nich obserwuje remisję choroby w okresie letnim po ekspozycji na słońce i nawrót zmian skórnych jesienią i zimą. Naturalna helioterapia, szczególnie w naszej szerokości geograficznej jest trudna do prowadzenia, choćby z uwagi na zmienne warunki pogodowe czy brak prywatności, jednak wielu pacjentów korzysta z niej w czasie wakacji w krajach południowych. Najbardziej znany jest rejon Morza Martwego, gdzie helioterapia w połącze-

niu z kąpielami w wodzie o wysokim stężeniu soli (28%) daje doskonałe efekty [1]. Korzystny wpływ promieni słonecznych znany jest również pacjentom z trądzikiem pospolitym, atopowym zapaleniem skóry oraz innymi chorobami skóry. Z uwagi na wspomniane wyżej trudności w wykorzystaniu promieniowania ultrafioletowego pochodzenia naturalnego w terapii dermatologicznej, w 1923 r. wprowadzono do leczenia dermatologicznego lampy kwarcowe jako sztuczne źródło promieniowania ultrafioletowego [2]. Obecnie stosuje się lampy fluorescencyjne

oraz wysokociśnieniowe lampy rtęciowe z dodatkiem halogenowych połączeń metali, które – w zależności od dodatków metali – emitują wybrane części spektrum promieniowania ultrafioletowego (UV). Wybrane długości fali można też uzyskać przez zastosowanie odpowiednich filtrów [1].

### Działanie ultrafioletu na skórę

Działanie biologiczne UV zależy od rodzaju promieniowania, głębokości jego penetracji w głąb skóry oraz dawki, lecz także od osobniczej wrażliwości, zależnej od karnacji, skłonności do reakcji rumieniowej, wieku, okolicy ciała, uwarunkowań genetycznych oraz choroby leczonego fototerapią pacjenta.

Ultrafiolet to promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali 200–400 nm. Podzielono je na 3 zakresy: UVC: 200–280 nm, UVB: 280–320 nm i UVA: 320–400 nm. Krótki UVC pochodzenia słonecznego nie dociera do Ziemi, zatrzymywany przez warstwę ozonową. Nie ma też znaczenia terapeutycznego. W leczeniu dermatologicznym wykorzystuje się następujące zakresy promieniowania: 1) szerokopasmowy UVB (280–320 nm) (*broad band UVB*, BB-UVB), 2) selektywną fototerapię UVB z kilkoma szczytami (305 i 325 nm) (SUP), 3) wąskopasmowy UVB (311 nm) (*narrow band UVB*, NB-UVB), 4) UVA (320–400 nm) w połączeniu z psoralenem (5-metoksypsoralenem lub 8-metoksypsoralenem) podawanym doustnie lub zewnętrznie jako roztwór do kąpieli (PUVA) i 5) UVA1 (340–400 nm). Głębokość penetracji promieniowania UV w głąb skóry jest proporcjonalna do długości fali: dłuższe promienie UVA przenikają przez naskórek i docierają do górnych warstw skóry właściwej, zaś krótsze UVB wnikają do na-

skórka, lecz nie docierają do skóry właściwej. Dawka promieniowania docierająca do skóry jest zależna od rodzaju palników, ich mocy mierzonej w mW/cm<sup>2</sup>, odległości powierzchni skóry od palników w czasie ekspozycji oraz czasu ekspozycji. Dawkę promieniowania podaje się w J/cm<sup>2</sup> [1, 3].

Podstawowymi wczesnymi skutkami działania większych dawek ultrafioletu na skórę są rumień oraz pigmentacja, a także pogrubienie naskórka. Rumień jest wyrazem reakcji zapalnej na uszkodzające DNA, RNA, białka i błony komórkowe keratynocytów, tkanki łącznej i naczyń krwionośnych działanie promieni, a pigmentacja i pogrubienie naskórka są wyrazem obrony organizmu przed szkodliwym działaniem ultrafioletu [3].

Działanie rumieniotwórcze jest tym silniejsze, im krótsze są fale UV; najbardziej rumieniotwórcze są krótkie fale UVB w pobliżu 280 nm. Jednak reakcja rumieniowa jest również zależna od właściwości skóry: typu skóry wg Fitzpatricka, który wyróżnił ich 6, w zależności od reakcji rumieniowej i pigmentacji po 30-minutowej ekspozycji na słońce (tab. 1.), wieku pacjenta, ponieważ skóra dzieci jest jaśniejsza, a tym samym wrażliwsza na promieniowanie UV i bardziej skłonna do poparzeń [5], okolicy ciała, ponieważ skóra górnych partii ciała jest wrażliwsza niż skóra kończyn dolnych [6], a także od

**Tab. 1.** Fototypy skóry wg Fitzpatricka oparte na obserwacji reakcji skórnej po 30-minutowej ekspozycji na słońce w południe po raz pierwszy w okresie lata [4]

Typ skóry	Oparzenie	Ściemnienie skóry, pigmentacja
typ I	zawsze	nigdy
typ II	zawsze	czasami
typ III	czasami	zawsze
typ IV	nigdy	zawsze
typ V (osoby o ciemnej karnacji – Indianie, mieszkańcy okolic Morza Śródziemnego, Indii)	*	*
typ VI – Murzyni	*	*

**Tab. 2.** Najczęstsze substancje fototoksyczne

leki o działaniu fototoksycznym	amiodaron chlorotiazidy fluorochinolony piroksydam karpoprofen psoraleny pirydoksyna sulfonamidy tetracykliny gryzeofulwina izoniazyd
miejscowe substancje fototoksyczne	akrydyna chloropromazyna eozyna furokumaryny psoraleny smoły, dziegiecie olejki: sandałowy, bergamotowy, cedrowy, cytrusowe
rośliny o właściwościach fototoksycznych	dziurawiec pietruszka ruta cytrusy pasternak
endogenne substancje fototoksyczne	porfiryne estrogeny

endo- i egzogennych substancji fototoksycznych (tab. 2.) jak i substancji o właściwościach fotoprotekcyjnych oraz od charakteru choroby, którą będziemy leczyć fototerapią.

Minimalna dawka rumieniowa (MED), mierzona w  $\text{J}/\text{cm}^2$ , to najmniejsza dawka promieniowania UV, która u danej osoby wywołuje rumień. MED jest różna dla promieniowania o różnej długości fali (tab. 3.).

W skórze ekspozowanej na UV dochodzi do uaktywnienia mechanizmów obronnych: pigmentacji nasyconej (IPD, zjawisko Meirowsky'ego) spowodowanej UVA ( $10\text{--}30 \text{ J}/\text{cm}^2$ ), pojawiającej się po kilku godzinach od naświetlania i pigmentacji późnej (DPD) zależnej od UVB i UVA, pojawiającej się po 48–72 godz. i utrzymującej się 6–8 tyg. oraz tzw. lichtschwiele, czyli pogrubienia naskórka wraz z warstwą rogową, za co odpowiada głównie UVB. Proliferyacja naskórka rozpoczyna się tuż po zakończeniu naświetlania i utrzymuje się do 8 tyg. Warstwa rogowa ulega pogrubieniu 2–4-krotnie. Skutkiem tego jest obniżenie wrażliwości skóry na UV po kilku ekspozycjach. Przed cyklem naświetlań każdy chory powinien mieć oznaczoną MED w miejscu nieekspozowanym na światło, zwykle na skórze pośladka lub wewnętrznej powierzchni przedramienia dla zakresu promieniowania, którym będzie leczony. W przypadku planowanej PUVA-terapii oznacza się minimalną dawkę fototoksyczną (MPD) – naświetlanie testowej powierzchni UVA po podaniu doustnym psoralenu. Jest to konieczne do właściwego doboru początkowej dawki promieniowania, która powinna wynosić 70% MED lub MPD [1,7] albo nawet 50% MED w terapii skojarzonej.

Do późnych skutków przewlekłego działania promieniowania ultrafioletowego na skórę należą:

- nierównomierna aktywność melanocytów; jej klinicznym wykładnikiem są: plamy soczewicowate (*lentigo simplex*, *lentigo maligna*) i odbarwienia: hipomelanoza kroplista, rzekome blizny gwiazdaste;
- zmiany grubości naskórka zależne od okolicy, których przykładem są: skóra rombowa karku (*cutis rhomboidalis nuchae*), ścięczenie skóry przedramion i grzbietów rąk;
- zaburzenie procesu rogowacenia z jego wykładnikami: żółtawym odcieniem skóry, wynikającym z pogrubiałej warstwy rogowej, rogowaceniem słonecznym (*keratosis actinica*) i rogiem skórny;
- elastozę, uszkodzenie włókien kolagenowych, odwodnienie skóry, czego objawami są zmarszczki, teleangiektazje i plamica starcza, zaskórniki starcze (*elastoidosis nodularis et comedones Favre-Racouchot*), zwyrodnienie koloidowe skóry, prosak koloidowy;

Tab. 3. Przeciętne wartości MED dla różnych długości fali

Typ promieniowania (długość fali)	MED
UVC (250 nm)	0,02 $\text{J}/\text{cm}^2$
BB-UVB (280–320 nm)	0,07–0,17 $\text{J}/\text{cm}^2$ (dla I–IV typu skóry)
NB-UVB (311 nm)	0,36–0,82 $\text{J}/\text{cm}^2$ (dla I–IV typu skóry)
UVA (360 nm)	20–50 $\text{J}/\text{cm}^2$
PUVA	0,2–2 $\text{J}/\text{cm}^2$ (MPD)*

\*MPD – minimalna dawka fototoksyczna

- kancerogeneza (nowotwory naskórkowe i melanocytyczne), która może wynikać z kilku procesów: aktywacji onkogenów, powstawania dimerów pirymidynowych i immunosupresji, a jej przykładami są: rogowacenie słoneczne (*keratosis actinica*), róg skórny, choroba Bowena, rak podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy (BCC, SCC), *lentigo maligna melanoma* [3].

O ile można ustalić dawkę rumieniową czy powodującą pigmentację, to trudno ustalić dawki promieniowania powodujące przewlekłe uszkodzenie skóry.

Fototerapię, niezależnie od wykorzystywanego zakresu UV czy jednostki chorobowej, prowadzi się na pograniczu lub poniżej dawki rumieniowej, dla bezpieczeństwa zaczynając od 70% MED. Niskie dawki promieniowania UVB na początku fototerapii uruchamiają poprzez P53 program reperacji uszkodzonego przez UV DNA oraz hamują apoptozę, co uodparnia keratynocyty na szkodliwe, kancerogenne działanie UV [8].

### Mechanizm terapeutycznego działania UV na skórę

Korzystny wpływ promieniowania UV obserwuje się w wielu dermatozach o różnym patomechanizmie (tab. 4.). Mechanizm działania UV jest złożony i nadal nie do końca poznany, jednak sprowadza się do: 1) hamowania nadmiernej proliferacji komórek, 2) immunosupresji/immunomodulacji oraz 3) stymulacji enzymów proteolitycznych. Promienie UVB działają bezpośrednio na DNA, powodując powstawanie dimerów pirymidynowych, które mogą zaburzać proces replikacji kwasów nukleinowych. Psoraleny w połączeniu z UVA powodują tworzenie się krzyżowych wiązań w DNA, co prowadzi do zahamowania replikacji kwasów nukleinowych [9]. Tym zjawiskiem tłumaczono zahamowanie

Tab. 4. Wskazania do fototerapii

Wskazania do fototerapii	Typ fototerapii
łuszczyca	BB-UVB, SUP, NB-UVB, PUVA, ECP
atopowe zapalenie skóry	BB-UVB, SUP, NB-UVB, UVA1
świąd	BB-UVB, SUP, NB-UVB, PUVA
świerzbiczka guzkowa	NB-UVB, PUVA
liszaj płaski	NB-UVB, ECP
wyprysk pieniążkowy i kontaktowy	UVB, PUVA, UVA1
trądzik pospolity	BB-UVB, NB-UVB, PUVA, UVA
łojotokowe zapalenie skóry	NB-UVB
przyluszczyca grudkowa	NB-UVB, PUVA
przyluszczyca plackowata	NB-UVB, PUVA, UVA1
skórny chłoniak T-komórkowy (ziarniniak grzybiasty)	PUVA, UVA1, ECP
<i>Lymphomatoid papulosis</i>	NB-UVB, PUVA, UVA1
bielactwo	NB-UVB, PUVA
łysienie plackowate	PUVA, UVA1
sklerodermia ograniczona	PUVA, UVA1
sklerodermia układowa	PUVA, UVA1
liszaj twardzinowy i zanikowy	UVA1
<i>Scleromyxoedema</i>	PUVA, UVA1
protoporfiria erytropoetyczna	NB-UVB
liszaj rumieniowaty	UVA1
ziarniniak obrączkowy	UVA1
obumieranie tłuszczowe	UVA1
GVHD	PUVA, UVA1, ECP
łupież czerwony mieszkowy	UVA1
pokrzywka barwnikowa	PUVA, UVA1
pokrzywka świetlna	UVA, PUVA
<i>Prurigo aestivalis</i>	UVA, PUVA, UVA1
<i>Polymorphous light reaction</i>	NB-UVB, PUVA, UVA1
<i>Hydroa vacciniforme</i>	UVA, PUVA, UVA1
<i>Actinic reticuloid</i>	PUVA
<i>Chronic actinic dermatitis</i>	PUVA

prolifracji keratynocytów w naskórku łuszczyco-  
wym, jednak działanie UV jest przede wszystkim  
działaniem immunomodulującym. Szczególnie czę-  
sto, zwłaszcza w odniesieniu do chorób alergicznych,  
takich jak atopowe zapalenie skóry, przytacza się  
wpływ promieniowania UV na komórki Langerhan-  
sa, których liczba w naskórku i w skórze właściwej,  
po ekspozycji na UV spada (apoptoza) i są one mniej  
zdolne do prezentacji antygenów. Po 3–4 tyg. aktyw-  
ność komórek wraca do stanu poprzedniego. Działanie  
immunomodulujące nie ogranicza się jedynie  
do komórek prezentujących antygen, ale wywiera  
wpływ na keratynocyty, fibroblasty, śródbłónki i ko-  
mórki naciekowe zapalne, takie jak limfocyty T, ma-  
stocyty, neutrofile, a efekt ten jest uwarunkowany  
głębokością wnikania promieniowania UV do skóry,  
zależnego od długości fali. W odniesieniu do tych  
komórek działanie UV sprowadza się do: 1) modu-  
lowania produkcji aktywnych mediatorów zapalenia:  
cytokin, prostaglandyn, neuropeptydów, 2) modu-  
lowania ekspresji receptorów, a przede wszystkim czą-  
stek adhezyjnych, 3) indukcji apoptozy w komór-  
kach układu immunologicznego [10]. Promienio-  
wanie UV powoduje wzrost wydzielania IL-10,  
która ma działanie przeciwzapalne poprzez zahamo-  
wanie produkcji IFN-gamma przez limfocyty Th1  
[11]. Podobne działanie ma alfa-MSH, wydzielany  
przez eksponowane na UV keratynocyty, hamujący  
wydzielanie silnie prozapalnych cytokin, m.in.  
TNF-alfa i IL-1 oraz hamujący odpowiedź komór-  
kową, który ponadto ma właściwości grzybobójcze.  
UV powoduje też wzrost produkcji prostaglandyny  
E2 przez keratynocyty i komórki Langerhansa, co  
prowadzi do hamowania prezentacji antygenów i ha-  
muje aktywację limfocytów Th1. Pozytywny efekt te-  
rapeutyczny NB-UVB i PUVA w łuszczyce odzwier-  
ciedla m.in. obniżenie poziomu surowiczego rozpusz-  
czalnego receptora TNF-alfa typu 1 (sTNF-R1) jako  
markera spadku produkcji TNF-alfa, wydzielanego  
w procesie zapalnym towarzyszącym łuszczyce ob-  
jawowej [12]. Innym mediatorem immunosupresji  
wywołanej UV jest powstający w warstwie rogowej  
kwas cis-urokainowy. Działanie immunosupresyjne  
ma również syntetyzowana w naskórku pod wpły-  
wem UVB witamina D, która hamuje proliferację  
limfocytów T, hamuje ekspresję cząstek MHC kla-  
sy II na komórkach prezentujących antygen i aktyw-  
ność komórek Langerhansa. Dłuższe fale, przenika-  
jące do skóry właściwej powodują wzrost syntezy me-  
taloproteinaz macierzy, głównie kolagenazy 1, co  
wykorzystuje się m.in. w leczeniu twardziny. Promie-  
niowanie UV hamuje ekspresję cząsteczek adhezyj-  
nych ICAM-1, uniemożliwiając interakcję komórek



zapalnych z keratynocytami, co jest wykorzystywane np. w leczeniu łuszczycy, atopowego zapalenia skóry i chłoniaków skórnych [10]. Ultrafiolet ponadto pobudza nieswoistą niezapalną odpowiedź przeciwbakteryjną, pobudzając ekspresję hCAP18 prekursora przeciwbakteryjnego peptydu LL-37, należącego do katelicyn w skórze oraz hamuje wydzielanie łoju, przez co zmniejsza populację *Propionibacterium acnes* i *granulosum*, co może tłumaczyć korzystny efekt UV w leczeniu trądziku [13].

### Zastosowanie fototerapii

Naświetlanie promieniami UV przynosi pozytywny efekt terapeutyczny w wielu chorobach, począwszy od chorób alergicznych, autoimmunologicznych, nowotworowych, łojotokowych, przez choroby włosów, zaburzenia barwnikowe, zaburzenia rogowacenia, choroby metaboliczne, aż po choroby z nadwrażliwością na światło (tab. 4.), zakres jego stosowania stale się poszerza, nawet o choroby, które jeszcze do niedawna były traktowane jak bezwzględne przeciwwskazanie do fototerapii, takie jak liszaj rumieniowaty czy protoporfiria erytropoetyczna. W przypadku liszaja rumieniowatego okazuje się, że UVA1, w przeciwieństwie do UVB, poprawia stan skóry, a jednym z efektów jego działania jest spadek populacji komórek wydzielających IFN-gamma [14, 15], podobnie jest z chorobami należącymi do fotodermatoz idiopatycznych, jak pokrzywka świetlna, wielopostaciowe osutki świetlne i inne. Leczenie pokrzywki świetlnej polega na wywołaniu tolerancji na UV. Początkowo hartuje się skórę małymi, wrastającymi dawkami UVA (1/4 minimalnej dawki wywołującej bąble), a następnie stosuje się PUVA-terapię [16]. Wprowadzenie do lecznictwa długich promieni UVA1 (wysokodawkowego UVA1 – 90–120 J/cm<sup>2</sup>, średniodawkowego UVA1 – 40–60 J/cm<sup>2</sup> i niskodawkowego UVA1 – 20–30 J/cm<sup>2</sup>) i wcześniej PUVA-terapii czy NB-UVB umożliwiło leczenie z jednej strony procesów chorobowych toczących się w głębszych warstwach skóry, np. ziarniniaka obrączkowego, obumierania tłuszczowego, naciekowych a nawet guzowatych stadiów ziarniniaka grzybiastego, a z drugiej strony działania poprzez uaktywnienie metaloproteinaz macierzy, chorób przebiegających ze stwardnieniem skóry właściwej, jak sklerodermia ograniczona, układowa, liszaj twardzinowy i zanikowy, *scleromyxoedema*, GVHD, a nawet keloidów [17]. Specyficzną formą fototerapii jest pozaustrojowa fotoforeza (*extracorporeal photophoresis* – ECP), opisana w 1987 r. W metodzie tej limfocyty krwi obwodowej chorych naświetla się *in vitro* w środowisku zawierającym psoraleny, a następnie podaje się ponownie drogą dożylną. Tą metodą można leczyć

T-komórkowe chłoniaki skórne, GVHD oraz ciężkie postacię łuszczycy, liszaja płaskiego, pęcherzycę, sklerodermię układową. W leczeniu opornych na leczenie zmian śluzówkowych liszaja płaskiego zaproponowano miejscową PUVA-terapię błon śluzowych [18].

Leczenie przy użyciu promieniowania ultrafioletowego pozwala uzyskać całkowitą lub częściową remisję objawów chorobowych, lecz jest jedynie leczeniem objawowym, wykorzystującym głównie działanie immunosupresyjno-immunomodulujące promieniowania UV.

Z uwagi na to, że większość wymienionych w tabeli chorób jest chorobami przewlekłymi, po utrzymującej się przez ograniczony czas remisy należy spodziewać się nawrotu choroby i konieczności powtórzenia kuracji. W przypadku powtarzania cykli fototerapii należy liczyć się z wystąpieniem objawów przewlekłego uszkodzenia posłonecznego skóry od nierównomiernej pigmentacji aż po nowotwory skóry, jako że można mówić o kumulowaniu dawek UV, podobnie jak ma to miejsce w przypadku promieniowania rentgenowskiego. Obowiązuje w związku z tym pomiar i ewidencja dawek promieniowania UV aplikowanego na skórę, aby uniknąć „przedawkowania” i zagrażających zdrowiu i życiu późnych powikłań. Nowoczesne lampy są wyposażone w mierniki natężenia promieniowania, dlatego określenie dawki aplikowanej na skórę jednorazowo, jak również w trakcie całego kursu nie stanowi trudności. Objawów przewlekłego uszkodzenia posłonecznego wywołanego PUVA-terapią można się spodziewać po przekroczeniu dawki sumarycznej 1000 J/cm<sup>2</sup> [7]. Jednak należy pamiętać, że pacjenci korzystają także z kąpiei słonecznych czy solariumów, mogą również korzystać z fototerapii w kilku ośrodkach i w tych przypadkach trudno jest kontrolować całkowitą dawkę UV, jaką przyjął pacjent. Pierwsze objawy przewlekłego przedawkowania UV: plamy soczewicowate, zmarszczki stwarzają problemy kosmetyczne, ale mogą być ostrzeżeniem i sygnałem do ograniczenia fototerapii. Monitorowanie nie tylko dawek promieniowania, lecz również klinicznych objawów fotostarzenia należy do obowiązków lekarza leczącego.

### Terapia skojarzona

Fototerapia może być stosowana jako monoterapia lub jako terapia skojarzona, aby zwiększyć skuteczność leczenia, skrócić czas leczenia i zmniejszyć ryzyko objawów ubocznych każdego z leków stosowanych w terapii. Poniżej przedstawiono niektóre z metod terapii skojarzonej z użyciem UV:

- UV + dziegieć – metoda wprowadzona w 1925 r. przez Goeckermana; najczęściej stosowana jest prodermina w stężeniu 5–20%, ma działanie fototoksyczne, uwrażliwia skórę na UV, może przyspieszyć kancerogenezę; stosowana w łuszczycy;
- UV + cygnolina 0,1–2,0% – metoda Ingrama (1953); stosowana w leczeniu łuszczycy;
- UV + pochodne witaminy D<sub>3</sub> (kalcipotriol lub takalcitol); metoda stosowana m.in. w leczeniu łuszczycy, bielactwa i sklerodermii;
- UV + glikokortykosteroidy; stosowane m.in. w leczeniu łuszczycy, wyprysku, chłoniaków skóry;
- tazaroten + BB UVB lub NB UVB, lub PUVA w leczeniu łuszczycy;
- Re PUVA i Re UVB – połączenie podawanego ogólnie retinoidu (acitretinu) z naświetlaniem BB-UVB, NB-UVB lub PUVA; stosowana w leczeniu łuszczycy krostkowej, erytrodermicznej lub rozsianej, zajmującej duże powierzchnie skóry;
- cyklosporyna A (3 mg/kg/dobę) z następową NB-UVB terapią w łuszczycy; taką terapię proponowano, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu zmian łuszczycowych po odstawieniu cyklosporyny;
- inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus i pimekrolimus) + UV; leki z grupy inhibitorów kalcyneuryny dzięki działaniu immunosupresyjnemu mogą być stosowane w łuszczycy, jednak ich działanie może przyspieszać rozwój nowotworów skóry przez immunosupresyjne działanie na limfocyty T oraz hamowanie procesów naprawczych uszkodzonego przez UVB DNA i hamowanie indukowanej przez UVB apoptozy w keratynocytach [19]. Należy więc się liczyć z jeszcze większym narażeniem na zależne od UV nowotwory skóry;
- UVA1 + interferony lub nawet z szybką wiązką elektronów w ziarniniaku grzybiastym;
- UV + leki biologiczne; donoszono o skojarzonym działaniu UVB z alefaceptem w łuszczycy [1, 7, 20–23].

### Leczenie fototerapią dzieci

Również dzieci mogą chorować na dermatozy, reagujące dobrze na fototerapię. Najczęściej spotyka się atopowe zapalenie skóry, bielactwo, łysienie plackowate, przyłuszczycę liszajową, twardzinę ograniczoną, pokrzywkę barwnikową i łuszczycę. Różni autorzy podają różne dolne granice wieku: 6 lat [24], 10 lat [1], choć fototerapię stosowano w wybranych przypadkach u młodszych dzieci [25]. Leczenie dzieci w wieku przedszkolnym wydaje się niebezpieczne nie tylko z powodu delikatniejszej, jaśniejszej skóry, ale również z powodu ich ruchliwości.

### Powikłania

Powikłania fototerapii dzielimy na wczesne, późne i związane z psoralenami.

Powikłania wczesne to reakcja rumieniowa i przebarwienie skóry, które zwykle jest dobrze przyjmowane przez pacjentów. Natomiast problemem może być nierównomierna pigmentacja w przypadku fototerapii miejscowej, a zwłaszcza PUVA połączonej z kąpielami w roztworze psoralenu lub ujawnienie się ostudy (fototerapii nie należy prowadzić w ciąży oraz w czasie antykoncepcji hormonalnej), *berloque dermatitis* lub innych reakcji fototoksycznych. Opisywano też przypadki melanonyhii po leczeniu PUVA [26]. Może wystąpić też hipertrichoza (pożądana u chorych na łysienie plackowate). Fototerapia może spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów trądziku różowatego, nawrót opryszczki pospolitej lub zaostrzenie takich chorób, jak toczeń rumieniowaty, autoimmunologiczne choroby pęcherzowe, łojotokowe zapalenie skóry i inne [1].

Późne powikłania odpowiadają opisanym powyżej odległym skutkom przewlekłej ekspozycji na UV.

Związane z psoralenami objawy uboczne, to nudności, wymioty (u 10% pacjentów można im zapobiec zalecając popijanie preparatu mlekiem lub w czasie posiłku), bóle i zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia snu, depresja, świąd skóry, obrzęki kończyn, zaćma, uszkodzenie siatkówki (przez 8 godz. od zażycia leku oczy, podobnie jak skóra, są wrażliwsze na światło, obowiązuje wtedy ochrona wzroku okularami z filtrem; wskazana jest kontrola okulistyczna przed i po 6–8 mies.) [7, 24, 26].

Minimalizacja skutków ubocznych sprowadza się do kontroli dawki jednorazowej i sumarycznej, stopniowego zwiększania dawki (o nie więcej niż 30% poprzedniej dawki), ochrony miejsc wrażliwych na działanie UV (męskie narządy płciowe) [27], unikania dodatkowej ekspozycji na UV w trakcie trwania kuracji, unikania substancji fototoksycznych (kosmetyków i leków), obserwacji w kierunku odległych objawów posłonecznego uszkodzenia skóry, stanów przednowotworowych i nowotworów oraz znamion barwnikowych, przestrzegania kryteriów wykluczających (zespół znamion dysplastycznych, czerniak złośliwy, zespół nabłoniaków znamionowych, *xeroderma pigmentosum*, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół Blooma, zespół Cockayne'a, trichiodystrofia). Jak wynika z porównania danych amerykańskich i europejskich, stosowanie krótkich kursów intensywnej fototerapii, do ustąpienia zmian chorobowych, bez leczenia podtrzymującego jest

mniej kanцерогенne niż dłuższa terapia z leczeniem podtrzymującym [1].

Stosowanie terapii skojarzonej pozwala z jednej strony skrócić czas leczenia, a tym samym sumaryczną dawkę UV, lecz z drugiej strony środki stosowane w leczeniu skojarzonym mają działanie fototoksyczne (dziegiecie, cygnolina) lub z uwagi na swoje działanie immunosupresyjne lub kanцерогенne (cyklosporyna A, takrolimus, pimekrolimus, metotreksat) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów.

Znane są substancje i związki o działaniu fotoprotekcyjnym, wśród nich można wymienić ekstrakt *Ginkgo biloba*, witaminy E i C, karoteny, selen, proantocyjanidyny, zieloną herbatę. Zmniejszają one wrażliwość skóry na UV, zapobiegają gwałtownym reakcjom rumieniowym i zmniejszają ryzyko objawów fotostarzenia [28, 29, 30]. Czy jednak zastosowanie ich razem z fototerapią nie obniży skuteczności tej ostatniej?

#### Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plevig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 2000.
- Maleszka R, Fiedorowicz J. Zastosowanie wąskopasmowej fototerapii i fotochemoterapii w leczeniu łuszczycy popospolitej. *Przegl Dermatol* 2004; 91: 343-350.
- Marks R. Sun-damaged Skin. Martin Dunitz. Londyn, 1992.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicability of sunreactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-71.
- Serafin M, Rosińska-Borkowska D. Wpływ promieniowania słonecznego na skórę dzieci i sposoby ochrony przed jego szkodliwym działaniem. *Nowa Pediatria* 2002; 28: 26-30.
- Waterston K, Naysmith L, Rees JL. Physiological variation in the erythral response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 958-64.
- Lowe NJ. Practical Psoriasis Therapy. YearBook Medical Publisher, Chicago 1986.
- Decraene D, Smaers K, Maes D, et al. A low UVB dose, with the potential to trigger a protective p53-dependant gene program, increases the resilience of keratinocytes against future UVB insults. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1026-31.
- Gasparro FP, Chan G, Edelson RL. Phototherapy and photopharmacology. *Yale J Biol Med* 1985; 58: 519-34.
- Krutmann J, Morita A. Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol* 1999; 4: 70-2.
- Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 3-6.
- Łuczowska M. Steżenie TNF- $\alpha$  w surowicy chorych leczonych fototerapią i retinoidami z powodu łuszczycy. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Poznaniu, 2006.
- Osswald F, Gloor M, Steinbacher M, et al. Inhibition of propionibacteria in the sebaceous gland duct using photochemotherapy and 8-methoxypsoralen. *Z Hautkr* 1980; 55: 30-4.
- Szegedi A, Simics E, Aleksza M, et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 925-31.
- McGrath H Jr. Ultraviolet A1 (340-400 nm) irradiation in systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 79-84.
- Pont M, Delaporte E, Bonneville A, et al. Solar urticaria: pre-PUVA UVA desensitization. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 296-9.
- Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148: 626-37.
- Simon JC, Pfioger D, Schopf E. Recent advances in phototherapy. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 642-5.
- Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, et al. Calcineurin inhibitors decrease dna repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B radiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020-5.
- Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 197-202.
- Calzavara-Pinton P, Leone G, Venturini M, et al. A comparative non randomized study of narrow-band NB (312 +/- 2 nm) UVB phototherapy versus sequential therapy with oral administration of low-dose Cyclosporin A and NB-UVB phototherapy in patients with severe psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 470-3.
- Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16: 303-10.
- Ortone JP, Khemis A, Koo JY, et al. An open-label study of alefacept plus ultraviolet B light as combination therapy for chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 556-63.
- Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii 1999. Split Trading Wydawnictwa Fundacji Buchnera. Warszawa, 1999.
- Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 241-5.
- Narbutt J, Sysa-Jędrzejowska A, Pełka M, et al. Melanonychia jako rzadkie powikłanie fotochemoterapii. *Przegl Dermatol* 2004; 91: 421-3.
- Stern RS, Bagheri S, Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 33-39.
- Maalouf S, El-Sabban M, Darwiche N, et al. Protective effect of vitamin E on ultraviolet B light-induced damage in keratinocytes. *Mol Carcinogen* 2002; 34: 121-30.
- Placzek M, Gaube S, Kerkman U, et al. Ultraviolet B-induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbic acid and D- $\alpha$ -Tocopherol. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 304-7.
- Eli R, Fasciano JA. An adjunctive preventive treatment for cancer: Ultraviolet Light and Ginkgo biloba, together with other antioxidants, are a safe and powerful, but largely ignored, treatment option for the prevention of cancer. *Med Hypothesis* 2006; 66: 1152-6.

dr hab. med. Monika Bowszyc-Dmochowska  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Akademii Medycznej w Poznaniu  
kierownik Katedry i Kliniki  
prof. dr hab. med. Wojciech Siłny