

Fototerapia vitiliga

MUDr. Zuzana Velická, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika DFNSP, Bratislava

Fototerapia predstavuje významnú súčasť liečby pri mnohých kožných ochoreniach, najmä pri vitiligu. Ide o ochorenie, kde príčina nie je objasnená, preto aj jeho liečba nie je kauzálna. V posledných rokoch vo fototerapii vitiliga dominuje liečba NB-UVB a excimerovým laserom, menej PUVA. Na našej klinike sme za posledných 10 rokov liečili 157 detí s vitiligom, najčastejšou formou fototerapie bolo NB-UVB a balneoPUVA. Repigmentácie na viac ako 50 % postihnutej plochy sa objavili u 40 % pacientov. Fototerapiu deti dobre tolerovali, bez nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: vitiligo, liečba vitiliga, fototerapia, fototerapia vitiliga u detí.

Phototherapy of vitiligo

Phototherapy is an important part of treatment of many skin conditions, particularly of vitiligo. It is a disease where the cause is not yet elucidated, and therefore its treatment is not causal. In recent years, NB-UVB and excimer laser phototherapy, less PUVA, are predominantly used in the treatment of vitiligo. At our clinic we have treated 157 children with vitiligo during the last 10 years, the most common form of phototherapy was NB-UVB and balneoPUVA. Repigmentations in more than 50% of the affected area occurred in 40% of patients. Phototherapy in children was well tolerated, without adverse effects.

Key words: vitiligo, treatment of vitiligo, phototherapy, phototherapy of vitiligo in children.

Dermatol. prax, 2015, 9(4): 134–135

Úvod

Vitiligo je získaná depigmentácia kože, ktorá vzniká následkom zániku melanocytov a má sklon k progresii. Prevalencia sa pohybuje od 1 – 2 %, v 30 – 40 % sa zisťuje pozitívna rodinná anamnéza, obe pohlavia sú približne rovnako postihnuté (1). Asi v polovici prípadov vitiligo začína v detstve alebo v období dospievania, s vrcholom medzi 10. – 30. rokom života, ale môže sa objaviť v každom veku (6). Príčina ochorenia nie je známa, súčasné hypotézy predpokladajú genetické, neurálne, autoimunitné, samodeštrukčné mechanizmy, prítomnosť toxických metabolitov, porušenie obranu proti oxidatívne stresu, deficienciu rastového faktora melanocytov (8, 18, 22). Najpresvedčivejšia z hypotéz je kombinácia genetických a imunologických faktorov, ktorých výsledkom je autoimunitná deštrukcia melanocytov (23).

Priebeh vitiliga možno ťažko predvídať, u niekoho má tendenciu neustále progredovať, u iných po počiatočnej fáze progresie má roky nemeniaci charakter. Stabilný nález na koži máva segmentálny typ vitiliga, kde sa depigmentácie šíria v oblasti dermatómu a po krátkom čase sa rast zastaví. Generalizované vitiligo zvyčajne postihuje symetricky obe strany tela, začiatok môže byť na ktorejkoľvek časti tela, ale najčastejšie na rukách a tvári (20). Spontánna regresia je zriedkavá, niektoré štúdie udávajú výskyt repigmentácie u 10 – 25 % pacientov (1, 12). Aj keď toto kožné ochorenie neohrozuje pacienta na živote, rušivý kozmetický vzhľad môže silne ovplyvňovať kvalitu života, najmä psychiku v období dospievania.

Príčina vitiliga ostáva stále neznáma a v jeho liečbe sa vyskúšalo množstvo postupov. V 2013 boli publikované smernice na liečbu vitiliga, ktoré sú

výsledkom práce popredných európskych odborníkov a pracovníkov zaoberajúcich sa touto problematikou (24). V lokálnej liečbe dominujú kortikosteroidy a inhibitory kalcineurínu, fototerapia zahŕňa lokálnu foto-chemoterapiu PUVA, úzkopásmovú UVB 311 nm (NB-UVB) a fokusovanú fototerapiu. NB-UVB hodnotia ako liečbu voľby pre aktívne aj rozsiahle vitiligo s efektom zhodným s PUVA, ale menej častými vedľajšími účinkami. Fokusovaná fototerapia (excimerový laser alebo lampa) s vrcholom UV žiarenia v oblasti 308 nm je zvlášť vhodná pre lokalizované formy vitiliga. Kombinovaná liečba sa používa s cieľom potencovať repigmentáciu a znížiť vedľajšie účinky liečby u pacientov, ktorí nereagujú na monoterapiu. Najčastejšie sa používajú lokálne kortikosteroidy a inhibitory kalcineurínu v kombinácii s fototerapiou. Chirurgické techniky (transplantácia tkaniva získaného pomocou priebojníkovej excízie, z epidermálneho krytu sukčného pluzgiera alebo transplantácie čistých kultivovaných melanocytov) sú určené na malé neprogredujúce ložiská po zlyhaní iných metód.

V posledných rokoch dominujú vo fototerapii vitiliga NB-UVB žiarenie (311 nm) a excimerový laser (308 nm) (16). V roku 2001 sa objavila prvá správa o repigmentácii lokalizovaného vitiliga po liečbe 308 nm xenon-chloridovým excimerovým laserom (2). V poslednom čase pribúdajú správy o použití metódy fokusovanej fototerapie s aplikáciou vysokej dávky UVB len do postihnutej kože (7, 13, 14, 19, 20). O použití úzkopásmového UVB 311 nm pri vitiligu sa publikovalo už koncom 90. rokov (25), avšak toto žiarenie sa už predtým s úspechom využívalo v liečbe psoriázy ako bezpečnejšia forma fototerapie oproti celkovej PUVA liečbe (5, 11).

V nasledujúcich rokoch pribúdali práce o dobrom účinku NB UV-B s efektom porovnateľným, resp. lepším oproti PUVA terapii pri vitiligu u dospelých (3, 25, 27) aj u detí (17, 23). Úzkopásmová UVB fototerapia sa stále pokladá za optimálnu liečbu a „zlatý štandard“ v liečbe vitiliga (12, 19, 15).

Mechanizmus účinku fototerapie nie je doteraz uspokojivo vysvetlený. Predpokladajú sa účinky imunomodulačné, imunosupresívne, zasahovanie na úrovni T lymfocytov, keratinocytov, makrofágov, dendritických buniek, do tvorby cytokínov, indukcie apoptózy keratinocytov, stimulácie aktivity tyrozinázy a indukcie melanogenézy. NB-UVB žiarenie *in vitro* môže stimulovať uvoľňovanie fibroblastového rastového faktora a endotelínu-1 z keratinocytov, oba majú vplyv na proliferáciu melanocytov. Zásahom do aktivity metaloproteinázy-2 môže zvyšovať aj migráciu melanocytov (26).

Liečba vitiliga u detí

Pri výbere terapie u detí treba brať do úvahy nielen charakter kožných zmien, jeho rozsah a lokalizáciu, ale predovšetkým vek dieťaťa a jeho schopnosť spolupráce pri liečbe.

V ambulancii fototerapie na našej klinike máme skúsenosti s liečbou vitiliga u detí od roku 1992. Prvé roky sme používali výlučne formu klasickej lokálnej PUVA terapie s 0,15 % roztokom oxoralenu, ktorý bol aplikovaný jednu hodinu pred expozíciou UVA žiarenia. Neskôr sme častejšie používali modifikáciu lokálnej PUVA formou obkladovej PUVA fototerapie roztokom oxoralenu. Elimináciou nežiaducich hyperpigmentácií na okrajoch ložísk sme dosiahli lepší výsledný efekt. Pri mnoholožiskovom a generalizovanom vitiligu sme u detí s dobrým efektom aplikovali

celotelovú fototerapiu metódou balneoPUVA, pri ktorej pacient bezprostredne po kúpeli v roztoku oxsoalenu dostane dávku UVA žiarenia v kabíne. Táto metóda úspešne nahrádza systémovú PUVA fototerapiu, ktorá je u detí do 12 rokov kontraindikovaná. BalneoPUVA menej zatažuje dieťa a eliminuje všetky nežiaduce vedľajšie účinky celkovej PUVA terapie, nezatažuje GIT a nevyžaduje ani žiadne opatrenia, ako je ochrana očí či sledovanie hepatálnych testov. Týmto spôsobom sme liečili deti vo veku, odkedy už dokázali spolupracovať pri kúpeli a ožiarení v kabíne, t. j. od 5 – 6 rokov. Od roku 2003 v liečbe vitiliga čoraz častejšie využívame fototerapiu NB UVB 311 nm. Aj podľa našich skúseností je efekt porovnateľný, resp. v niektorých prípadoch len málo slabší oproti PUVA fototerapii (25, 26). Pri generalizovanom a dlhšie trvajúcom vitiligu na liečbu prvej voľby preferujeme balneoPUVA. V nasledujúcej kúre dávame prednosť UVB, pre zriedkavejšie fototoxické reakcie a lepšiu compliance pre pacienta, keďže nie je potrebný kúpeľ a ošetrovanie trvá kratšie. Tento spôsob kladie menšie časové nároky aj na ošetrojúci personál.

V priebehu posledných 10 rokov sme liečili 157 pacientov s diagnózou vitiligo, 75 chlapcov a 82 dievčat vo veku 4 – 18 rokov. išlo spolu o 219 liečebných kúr, 36 pacientov absolvovalo opakované kúry (dva až osemkrát). Fototerapiu sme aplikovali nasledovným spôsobom:

Spôsob fototerapie	Počet kúr spolu	219
NB-UVB 311	94	
balneoPUVA	80	
lokálna obkladová PUVA	29	
lokálna PUVA	14	
celková PUVA	2	

Efekt fototerapie

bez efektu	8	3,7 %
do 50 %	119	54,3 %
50 – 75 %	53	24,2 %
nad 75 %	39	17,8 %

Liečebné kúry predstavovali vo väčšine prípadov 15 – 25 expozícií, viac len ojedinele, napríklad pri solitárnom alebo máloložiskovom vitiligu. Pri balneoPUVA počet expozícií nepresahoval 25 expozícií. Na fototerapiu rovnako dobre reagovali generalizované aj segmentálne formy vitiliga. Lézie lokalizované na akách HK a perimaleolárne buď vôbec nereagovali na liečbu, alebo len veľmi slabo a po opakovaných kúrach.

Diskusia

Fototerapiu u detí sa venuje len málo pracovníkov, publikované súbory predstavujú podstatne nižšie počty liečených detských pacientov.

Deti majú zvyčajne kratšie kúry, s nižším počtom jednotlivých ožiarení v kúre, dávkovanie žiarenia býva nižšie, o 1/3 – 1/2, týka sa to tak úvodnej dávky, ako aj ďalších jednotlivých dávok a kumulatívnej dávky za celú kúru. Jednotlivé dávky sa zvyšujú individuálne, podľa fototypu a individuálnej reakcie po predchádzajúcej expozícii. Udržiavacia liečba býva kratšia alebo žiadna.

Koh a spol. (10) liečili vitiligo u detí vo veku 5 – 15 rokov rôznymi metódami fototerapie. Najlepší efekt dosiahli po NB-UVB, potom po fokusovanej fototerapii UVA1 a UVB a o niečo slabší efekt pozorovali po 308 nm excimerovej lampe. Lepšie výsledky pozorovali pri generalizovanom vitiligu ako pri segmentálnom. Brazelli a spol. (4) hodnotili výsledky NB-UVB fototerapie u pacientov vo veku 6 – 70 rokov so zreteľom na faktory, ktoré by výsledný efekt mohli ovplyvňovať. Určité partie tela reagovali na fototerapiu lepšie, napríklad krk a trup, kým na rukách a dolných končatinách pozorovali len slabú repigmentáciu. Lepší efekt bol u mladých ľudí do 20 rokov, s kratšie trvajúcim vitiligom, u ktorých sa na krku dosiahla 2-krát vyššia miera repigmentácie (83 % verzus 46 %). Pri porovnávaní rozličných spôsobov liečby vitiliga u detí lokálne kortikosteroidy a inhibítory kalcineurínu mali porovnateľne dobrý repigmentáčny efekt, ale lepší bezpečnostný profil je v prospech inhibítorov kalcineurínu. Pre lokalizované vitiligo sú obe metódy voľbou prvej línie. Pre generalizované vitiligo je vhodnejšia fototerapia. Po fototerapii NB-UVB sa pozorovala výraznejšia repigmentácia v porovnaní s lokálnou alebo celkovou PUVA a je aj bezpečnejšia (23).

Záver

V našom súbore detských pacientov s vitiligom liečených pomocou fototerapie za posledných 10 rokov bola najčastejšou formou liečby NB-UVB a balneoPUVA (43 %, resp. 37 %). Vznik repigmentácií na viac ako 50 % plochy ložísk sme pozorovali u 40 % pacientov. Spôsob aplikovanej fototerapie a výsledky liečby u detí s vitiligom na našom pracovisku sú porovnateľné s publikovanými prácami iných autorov (9, 10, 15, 17, 21).

Literatúra

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H. *Dermatológia a venerológia*. 1. slov. a české vydanie. Martin: Osveta, 2001. 1745 s.
- Baltas E, Nagy P, Bonis B, et al. Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chlorid laser. *Br J Dermatol*. 2001;144:1266–7.
- Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D. Comparison of systemic PUVA and NB UV-B in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:638–42.
- Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, et al. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(10):1369–74.

- Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, et al. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):660–70.
- Halder RM. Childhood vitiligo. *Clinics Dermatol*. 1997;15:899–906.
- Hartmann A, Schmidt-Habel A, Lohberg L, et al. Treatment of vitiligo using targeted UVB-Intense Light (IPL) – phototherapy: evaluation of variables affecting therapeutic success. *Eur J Dermatol*. 2014;24(5):551–9.
- Hossani-Madani AR, Halder RM. Topical treatment and combination approaches for vitiligo: new insights, new developments. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(1):57–78. (abstract)
- Jury CS, McHenry P, Burden AD. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):196–9.
- Koh MJ, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(2):192–7.
- Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005;44(5):355–60.
- Lotti TM, Gori A, Zanieri F, et al. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther*. 2008;21(2):110–7.
- Lotti TM, Menchini G, Andreassi L. UV-B radiation micro-phototherapy. An elective treatment of segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;13(2):102–8.
- Lotti TM, Hercogová J, Schwartz RA, et al. Treatment of vitiligo: what's new at the horizon. *Dermatol Ther*. 2012;25:532–540.
- Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, et al. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):274–8.
- Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):471–7.
- Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 1):245–53.
- Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo - pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):167–181.
- Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:261–77.
- Pacifico A. Vitiligo in the adult. Abstract 12th EADV Spring Symposium, Valencia, 5.-8.5.2015.
- Pasić A, Ceović R, Lipozencić J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(1):71–7.
- Saatov B. Oxidative stress and its correction in vitiligo. Abstract 12th EADV Spring Symposium, Valencia, 5.-8.5.2015.
- Tamesis ME, Morelli JG. Vitiligo treatment in childhood: a state of the art review. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):437–45.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Vitiligo European Task Force (VETF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5–19.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*. 1997;133:1525–8.
- Wu CS, Yu CL, Wu CS, et al. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol*. 2004;13:755–63.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldino TM, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143:578–84.

MUDr. Zuzana Velická, CSC.

Detská dermatovenerologická klinika
DFNsP

Limbová 1, 833 40 Bratislava
velicka@dfnsp.sk

