

Zriedkavejšie indikácie fototerapie

MUDr. Zuzana Velická, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika DFNSP, Bratislava

V článku sú opísané účinky fototerapie na kožu, využitie fototerapie v dermatológii a na základe literárnych údajov sú uvedené niektoré zriedkavejšie indikácie fototerapie – cirkumskriptná sklerodermia, pityriasis lichenoides a graf-versus-host disease.

Kľúčové slová: fototerapia, účinky fototerapie, zriedkavé indikácie.

Rare indications of phototherapy

In this article there are described effects of phototherapy on the skin, utilization of phototherapy in dermatology and based on review of literature dates are introduced some rare indications of phototherapy – localized scleroderma, pityriasis lichenoides and graft-versus-host disease.

Key words: phototherapy, effects of phototherapy, rare indications.

Úvod

Priaznivý účinok slnečného žiarenia na niektoré kožné ochorenia bol známy v starovekých kultúrach už pred niekoľkými tisícročiami (Egypt, Čína, India). Za zakladateľa modernej fotoliečby možno považovať dánskeho lekára Nielsa Finsena, ktorý v roku 1895 použil uhlíkovú oblúkovú lampu v liečbe kožnej tuberkulózy a o rok neskôr založil v Kodani Ústav pre terapiu svetlom. Roku 1903 dostal Nobelovu cenou „za zásluhu v liečbe chorôb, hlavne lupus vulgaris, pomocou koncentrovaného svetelného žiarenia, čím otvoril medicíne nové možnosti“ (5).

Využitie fototerapie v dermatológii

Fototerapia predstavuje významnú súčasť v liečbe kožných ochorení. Ide o liečebné využitie neionizujúceho elektromagnetického žiarenia jeho pôsobením na kožu. V dermatológii sa zväčša využíva ultrafialové (UV) žiarenie, v menšej miere viditeľné a infračervené svetlo (lasery, fotodynamická liečba, solux). K veľkému rozvoju fototerapie v dermatológii došlo v 70. rokoch minulého storočia vďaka vývoju výkonnejších prístrojov – fluorescenčných a metal-halogenidových lúč. Tieto prístroje umožnili liečbu vybraným spektrom ultrafialového žiarenia: UVA (320 – 400 nm), UVA-1 (340 – 400 nm), SUP-selektívne UV (305 – 325 nm), širokopásmové UVB (290 – 320), úzkopásmové UVB (311 nm) a excimerové svetlo (308 nm).

Žiarenie sa používa buď samotné alebo v kombinácii s inou celkovou či lokálnou liečbou. Najčastejšie sa využíva kombinácia UVA so psoralénom ako fotochemoterapia (PUVA – celková, lokálna, balneo), zriedkavejšie s retinoidmi, kortikosteroidmi, cytostatikami, s derivátmi vitamínu D3 (7). PUVA bola uvedená do liečby psoriázy v 70. rokoch a odvtedy sa uplatnila v liečbe ďalších kožných ochorení. Ide o liečbu stále aktuálnu, hoci v súčasnosti u mnohých pacientov s ťažší-

mi formami psoriázy sa čoraz častejšie indikuje biologická liečba. Prínosom bolo zavedenie balneoPUVA, úzkopásmové UVB 311 a UVA1 ako alternatíva celkovej PUVA terapie pre jej vekový limit a niektoré nežiaduce účinky ako hepatotoxicita, intolerancia zo strany tráviaceho traktu, nutná ochrana očí a pri lokálnej PUVA terapii pre možné fototoxické reakcie. V posledných rokoch sa vo fototerapii preferuje UVB 311 a UVA1; PUVA sa prehodnocuje z hľadiska dlhodobého rizika (fotoaging, kožné nádory). UVB 311 ako metóda prvej voľby zväčša nahradila PUVA liečbu pri celotelovej fototerapii u detí (28). UVB aj UVA1 viacerí hodnotia ako bezpečnú liečbu, s menším rizikom karcinogenicity v porovnaní s PUVA (15, 19).

Účinok fototerapie závisí od použitého zdroja ultrafialového žiarenia, od dávky žiarenia, liečebnej schémy, liečenej diagnózy a fototypu pacienta. Hĺbka prieniku žiarenia do kože je priamo úmerná jeho vlnovej dĺžke. Kratšie UVB žiarenie sa dostáva len do oblasti bazálnej membrány, dlhšie UVA lúče prenikajú do kória. Ultrafialové žiarenie ovplyvňuje v koži zápalové a imunitné pochody, reakcie ciev a spojivového tkaniva. Fototerapia má účinok imunomodulačný, mierne imunosupresívny, pôsobí na keratinocyty, dendritické bunky, makrofágy, T lymfocyty, na tvorbu protizápalových cytokínov, znižuje počet Langerhansových buniek a mastocytov, indukuje apoptózu keratinocytov a dermálnych T lymfocytov, stimuluje nešpecifickú imunitu, s čím súvisí aj antibakteriálne pôsobenie, ďalej má účinok antiproliferačný – inhibíciou syntézy proteínov a DNA, aktivuje endotelálne bunky a podporuje angiogenezu, má vplyv na melanogenezu indukciou aktivity tyrozinázy, inhibíciou uvoľňovania histamínu oslabuje pruritus, má rôzne účinky na fibroblasty a zápalové bunky a vplýva na zvýšenie aktivity kolagenázy v dermálnych fibroblastoch pri sklerotizujúcich ochoreniach (10, 15, 17, 18).

Dermatol. prax, 2012, 6(3): 103–105

Medzi najčastejšie indikácie pre fototerapiu patrí v prvom rade psoriáza v rôznych liečebných schémach, ďalej atopická dermatitída, chronické ekzémy, vitiligo, alopecia, mycosis fungoides, fotodermatózy ako polymorfna svetelná erupcia a solárna urtikária, lichen ruber planus.

K zriedkavejším indikáciám fototerapie patrí

- cirkumskriptná sklerodermia,
- pityriasis lichenoides,
- urticaria pigmentosa,
- granuloma annulare,
- kožná forma graft-versus-host disease (7, 21).

Cirkumskriptná sklerodermia

Cirkumskriptná sklerodermia je chronické ochorenie, pri ktorom vzniká po zápalovej fáze skleróza, t. j. stuhnutie spojivového tkaniva na ohraničených oblastiach kože (3). UVA-1 je od polovice 90. rokov v popredí záujmu pri liečbe rôznych sklerotizujúcich kožných ochorení, ako je lokalizovaná sklerodermia, lichen sclerosus et atrophicus, necrobiosis lipodica, GvHD a ďalšie (15). Pri sklerodermii je nerovnováha medzi tvorbou kolagénu a jeho odbúravaním a UVA-1 zasahuje do metabolizmu kolagénu indukovaním aktivity kolagenázy, môže skrátiť aktívnu fázu lokalizovanej sklerodermie a zabraňovať ďalšej progresii ochorenia, vrátane vzniku kontraktúr v zhyboch (15). Kroft a spol. (16) liečili pacientov so sklerodermickými zmenami na koži pomocou UVA-1. Pacienti dostávali fototerapiu 5-krát týždenne počas štyroch týždňov, kumulatívna dávka bola 846 – 1 470 J/cm². U všetkých už v priebehu troch týždňov došlo k zmäknutiu ložísk a remisia u 60 % trvala viac ako dva roky. Po obdobnej fototerapii (1) u pacientov s lokalizovanou sklerodermiou došlo k redukcii hrúbky postihnutej kože sonograficky o 13 % a zvýšeniu jej elasticity. Sledovali sa aj metabolity kolagénu I a III v sére a v moči. Pomer deoxyrydinolu ku kreatinínu bol

signifikantne zvýšený u dvoch tretín pacientov. Pri klinickom hodnotení (26) sa nenašiel žiadny rozdiel medzi nízko a stredne dávkovou UVA1 fototerapiou, ale sonograficky bola signifikantne výraznejšia redukcia v hrúbke kože po stredne dávkovej UVA1. Nezistil sa ani rozdiel v účinku medzi nízko dávkovým UVA1 a UVB 311 v liečbe lokalizovanej sklerodermie, ale lepší efekt bol pri stredne dávkovom UVA1 (13). UVB 311 je vhodná fototerapia pre progredujúce alebo rozsiahle povrchové formy sklerodermie, širokopásmové UVA alebo UVA1 je vhodnejšie pri hlbších dermálnych léziách a celková liečba metotrexátom a kortikosteroidmi je indikovaná pri hlbokých formách, s rýchlou progresiou a funkčnými poruchami (32).

Pityriasis lichenoides

Pityriasis lichenoides je chronicko-zápalové papuloskvamózne ochorenie s typickým klinickým obrazom. Pri pityriasis lichenoides et varioliformis acuta s hemoragickými a papulonekrotickými eflorescenciami ide pravdepodobne o prúdšie priebeh tej istej choroby (3). Ochorenie sa častejšie vyskytuje u detí. Oproti dospelým bývajú výsevy u detí rozsiahlejšie, lokalizované aj na tvári, ochorenie trvá dlhšie, s častejšími relapsami a slabšie reaguje na liečbu (29). S dobrým efektom liečili pacientov s pityriasis lichenoides chronica pomocou UVB 311 – u polovice pacientov sa dosiahla úplná remisia, u ostatných čiastočné zlepšenie, dvaja nereagovali na liečbu (6). Pacientov s pityriasis lichenoides et varioliformis acuta ako aj s pityriasis lichenoides chronica úspešne liečili stredne dávkovým UVA1, s priemernou jednotlivou dávkou 60 J/cm² (24). Pri porovnaní liečebného účinku UVB 311 oproti PUVA sa nezistil signifikantný rozdiel, oba spôsoby sa pokladajú za vhodné v liečbe pityriasis lichenoides chronica (8).

Granuloma anulare

Granuloma anulare je benígne kožné ochorenie, ktoré sa vyznačuje granulomatóznym zápalom, vyskytuje sa častejšie u detí a mladistvých a ložiská sú lokalizované zväčša na končatinách. Disseminovaná forma je zriedkavá, má chronický priebeh a horšie reaguje na terapiu (3). BalneoPUVA je vhodná najmä pri generalizovaných formách granuloma anulare u dospelých aj u detí (2, 25).

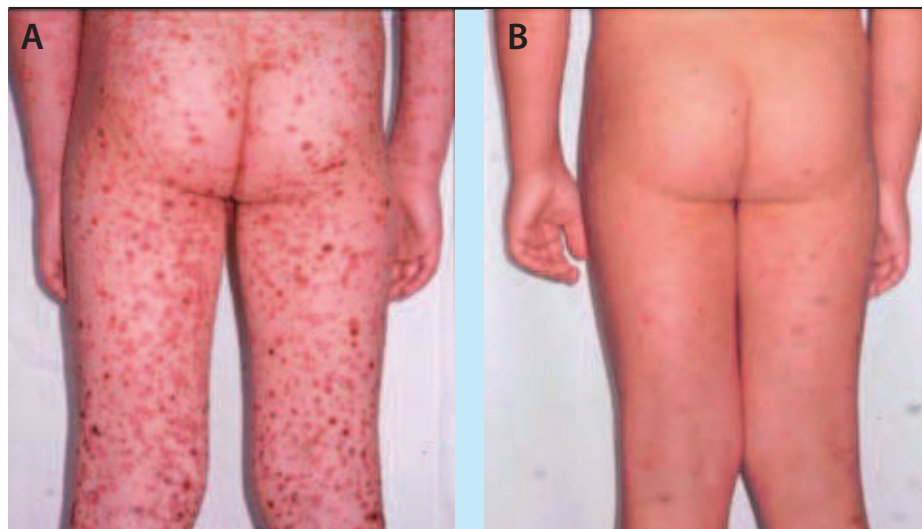
Lichen ruber planus

Lichen ruber planus je ochorenie s typickým klinickým a histologickým obrazom, vyznačuje sa typickými tuhými polygonálnymi papulami. má chronický priebeh a je sprevádzané svrbením. Prevalencia pacientov je vo veku medzi

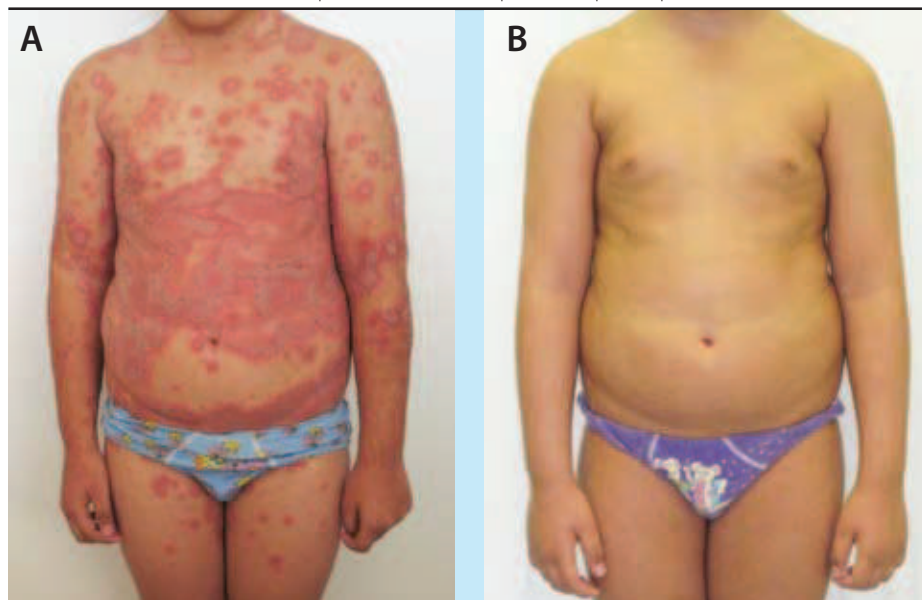
Tabuľka 1. Príklady použitej fototerapie zriedkavejších dermatóz

Diagnóza	Typ použitej fototerapie
cirkumskriptná sklerodermia	UVB 311, balneo-, obkladová a lokálna PUVA, UVA1
granuloma anulare	balneoPUVA, lokálna PUVA
pustulosis palmoplantaris	obkladová PUVA
psoriasis pustulosa	RebalneoPUVA
pityriasis lichenoides chronica	UVB 311
pityriasis lichenoides et varioliformis acuta	UVB 311, balneoPUVA
pityriasis rubra pilaris	obkladová PUVA
kožná forma GvHD	balneoPUVA, UVA1

Obrázok 1 A, B. Stav 6-ročného pacienta s Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta pred a po liečbe (UVB 311 a balneoPUVA)



Obrázok 2 A, B. Stav 8-ročného pacienta s Psoriasis pustulosa pred a po liečbe (Re-balneoPUVA)



3. a 6. dekadou (3), u detí sa vyskytuje zriedkavejšie. Dobrý efekt pozorovali pri liečbe pomocou UVB 311 aj u detí, najmä pri eruptívnych formách, s rozsiahlym postihnutím kože (22).

Graft-versus-host disease

Transplantácia krvotvorných buniek je účinná liečba pri ťažkých hematologických a onkologických ochoreniach. Závažnou a život ohrozujúcou

komplikáciou po transplantácii je **graft-versus-host disease (GvHD)** – reakcia štepu proti hostiteľovi. Vyskytuje sa u 30–50 % pacientov a postihuje rôzne orgány (koža, GIT, hepar, pohybový systém, respiračný systém, srdce, obličky, ...), ale koža je najčastejšie postihnutý orgán v akútnej aj chronickej fáze ochorenia. V posledných rokoch sa ukázalo, že úzkopásmové UVB žiarenie je účinné ako adjuvantná liečba u pacientov s kožnou for-

mou graft-versus-host disease (4), aj v prípadoch refraktérnych na imunosupresívnu liečbu prvej línie (9). Pomocou UVB 311 liečili pacientov s akútnou formou GvHD – u viac ako polovice dosiahli kompletný ústup, u jednej pätiny čiastočnú odpoveď, ostatní pacienti na liečbu nereagovali (9). Dobrý efekt UVB 311 liečby sa dosiahol pri chronickej GvHD u detí – kompletný ústup kožných prejavov u 80 % a remisia pretrvávala po dvoch rokoch u 71 % (4). BalneoPUVA sa použila v liečbe pacientov s chronickou kožnou GvHD, ktorí slabo reagovali na imunosupresívnu liečbu – u polovice došlo ku kompletnej remisii a u všetkých bolo možné redukovať imunosupresívnu liečbu (20). Dobrá odpoveď na PUVA terapiu býva skôr pri lichenoidnej forme GvHD ako pri sklerodermatóznej (12), sklerodermatózna reaguje lepšie na etretinát alebo extrakorporálnu fotochemoterapiu (23). UVA1 sa aplikovala u pacientov s akútnou kožnou GvHD, u ktorých sa podarilo podstatne redukovať alebo úplne vysadiť liečbu kortikosteroidmi (27). Pri liečbe stredne dávkovou UVA1 u pacientov s akútnou aj chronickou kožnou GvHD sa u polovice dosiahla úplná remisia a k relapsu nedošlo do 9 mesiacov po skončení fototerapie (30). Výrazné zlepšenie kožných prejavov GvHD pomocou UVA1 možno dosiahnuť v priebehu 8 – 12 týždňov, čo následne umožňuje redukcii, resp. až vysadenie imunosupresívnej liečby. UVA1 liečba účinkuje cestou lokálneho efektu, preto býva indikovaná len pri kožnej manifestácii GvHD. U pacientov s multiorgánovým postihnutím pri chronickej GvHD je účinnou a bezpečnou voľbou extrakorporálna fototerapia ako liečba druhej línie pri steroid-refraktérnej forme ako u detí, tak aj u dospelých pacientov (11). Viacerí autori hodnotia fototerapiu ako účinnú a bezpečnú alternatívu v liečbe kožnej GvHD u pacientov rezistentných na konvenčnú imunosupresívnu terapiu (9, 11, 20).

Na našej ambulancii fototerapie máme dobré skúsenosti s liečbou niektorých zriedkavejších dermatóz, u ktorých sme využili rôzne spôsoby fototerapie (prehľad v tabuľke 1). Ilustračnú dokumentáciu dvoch prípadov predkladáme na obrázkoch 1 a 2.

Vďaka najnovšiemu prístrojovému zariadeniu pre lokálne a teraz aj celotelové ožiarenie vysokodávkovým UVA1 (Sellamed 3000, Daavlin 24000) máme lepšie možnosti aplikovať UVA1 fototerapiu pri ochoreniach dobre reagujúcich na takúto terapiu, ako je sklerodermia, atopická dermatitída a graft-versus-host disease. Získané skúsenosti a výsledky liečby budú v budúcnosti predmetom samostatných prác.

Záver

Fototerapia aj v súčasnosti zostáva dôležitou súčasťou dermatologickej liečby. V príspevku sme chceli poukázať na liečebné možnosti fototerapie a novšie trendy pri zriedkavejších kožných ochoreniach na základe údajov z literatúry. Správne indikovaná fototerapia je účinná, pacientov málo zaťažuje a často umožňuje redukcii až úplnú elimináciu medikamentózne liečby. Fototerapiu dobre tolerujú aj deti, u ktorých spektrum liečených diagnóz je podobné ako u dospelých.

Literatúra

- Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol* 2010; 162(2): 445–7.
- Batchelor R, Clark S. Clearance of generalized umbilicated granuloma annulare with bath PUVA therapy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23(1): 72–4.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin: 1475 s.
- Brazzelli V, Grasso V, Muzio F, Moggio E, Zecca M, Locatelli F, Borrioni G. Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host diseases in oncohaematological paediatric patients. *Br J Dermatol* 2010; 162(2): 404–9.
- cs.wikipedia.org/wiki/Niels_Ryberg_Finsen.
- Ersoy-Evans S, Greco MF, Mancini AJ, Subasi N, Paller AS. Pityriasis lichenoides in childhood: a retrospective review of 124 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): 205–10.
- Ettler K. Foto(chemo)terapie v dermatologickej liečbe. *Čs Dermatol* 2005 80(1): 5–10.
- Farnaghi F, Seirafi H, Ehsani AH, Agdari ME, Noormohammadpour P. Comparison of the therapeutic effects of narrow band UVB vs. PUVA in patients with pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(8): 913–6.
- Feldstein JV, Bolanos-Meade J, Anders VL, Abuav R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of steroid-refractory and steroid-dependent acute graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4): 733–8.
- Fialová P, Vaškú V. Moderní fototerapie v dermatológii – minimalizácia rizík. *Postgraduálna medicína* 2010; 12(4): 449–54.
- Greinix HT, Tanew A. UV treatment of chronic skin graft-versus-host disease – focus on UVA1 and extracorporeal photopheresis. *Curr Probl Dermatol* 2012; 43: 116–31.
- Jampel RM, Farmer ER, Vogelsang GB, Wingard J, Santos GW, Morison WL. PUVA therapy for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1991; 127(11): 1673–8.
- Kreuter A, Hyun J, Stucker M, Sommer A, Altmeyer P, Gamblicher T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 440–7.
- Kreuter A, Gamblicher T, Avermaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K, Altmeyer T, von Kobyletzki G, Bacharach-Buhles M. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(3): 241–5.
- Kroft EB, Berkhof NJ, Kerkhof PC, Gerritsen RM, Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(6): 1017–30.
- Kroft EB, Kerkhof PC, Gerritsen RM, Jong EM. Period of remission after treatment with UVA-1 in sclerotic skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(7): 839–44.

- Kronauer C, Eberlein-König B, Ring J, Behrendt H. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamin release from human basophils and mast cells in vitro in presence and absence of oxidants. *Photochem Photobiol* 2003; 77(5): 531–4.
- Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4(4): 70–2.
- 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.
- Leiter U, Kaskel P, Krähn G, Gottlob P, Bunjes D, Peter RU, Kerscher M. Psoralen plus ultraviolet-A-bath photochemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft versus host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18(4): 183–90.
- Morison WL. Phototherapy and photochemotherapy of skin diseases. New York, Raven 1991: 285 s.
- Nanda A, Al-Ajmi HS, Al-Sabah H, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. Childhood lichen planus: a report of 23 cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(1): 1–4.
- Penas PF, Fernández-Herrera J, Garcia-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(6): 403–16.
- Pinton PC, Capezzer R, Zane C, De Panfilis G. Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(3): 410–4.
- Salomon N, Walchner M, Messer G, Plewig G, Rocken M. Bath-PUVA therapy of granuloma annulare. *Hautarzt* 1999; 50(4): 275–9.
- Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Honigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(5): 786–91.
- Schlaak M, Schwind S, Wetzig T, Maschke J, Treudler R, Basara N, Lange T, Simon JC, Niederwieser D, Al-Ali HK. UVA (UVA1) therapy for the treatment of acute GVHD of the skin. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(12): 1741–8.
- Veith W, Deleo V, Silverberg N. Medical phototherapy in childhood skin diseases. *Minerva Pediatr* 2001; 63(4): 327–33.
- Wahie S, Hiscutt E, Natarajan S, Taylor A. Pityriasis lichenoides: the differences between children and adults. *Br J Dermatol* 2007; 157(5): 941–5.
- Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Hegenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(5): 515–9.
- York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol* 2010; 49(6): 623–30.
- Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5): 925–41.

MUDr. Zuzana Velická, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika, DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
velicka@dfnsp.sk

