



lek. med. Justyna Łosiak¹,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kręcisz^{1,2}

¹Klinika Dermatologii Wojewódzkiego Szpitala
Zespolonego w Kielcach

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata
Kręcisz

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu
Jana Kochanowskiego w Kielcach

Światłoterapia w chorobach skóry

Dobroczynny wpływ światła znany jest od stuleci. Założyciel pierwszego Instytutu Światłolecznictwa, Duńczyk Niels R. Finsen, za swoje osiągnięcia otrzymał w 1903 roku Nagrodę Nobla. Udowodnił lecznicze działanie światła słonecznego i promieniowania nadfioletowego (UV) w toczeniu gruźliczym i innych chorobach skóry. Zastosowanie światła może mieć charakter leczenia podstawowego lub wspomagającego terapię farmakologiczną^[1].

Spektrum promieniowania optycznego leży pomiędzy 100 nm a 1 mm. Zakres ten został podzielony na 7 pasm:

- promieniowanie nadfioletowe:
 - UVC (100-280 nm),
 - UVB (280-315 nm),
 - UVA (315-380 nm);
- promieniowanie widzialne, na przykład niebieskie światło (380-780 nm);
- promieniowanie podczerwone:
 - IRA (780-1400 nm),
 - IRB (1,4-3 μm),
 - IRC (3-1 mm).

Promieniowanie nadfioletowe, widzialne i podczerwone mają odmienne właściwości fizyczne, fotobiologiczne oraz fotochemiczne. Szerokie zastosowanie w leczeniu wielu dermatoz znalazło promieniowanie UV. W ostatnim czasie dużym zainteresowaniem cieszy się również światło niebieskie (420-490 nm) mieszczące się w zakresie spektralnym światła widzialnego.

Promieniowanie ultrafioletowe (UV)

Głównym źródłem ultrafioletu jest słońce, jednak do powierzchni ziemi dociera jedynie część emitowanego widma UV. Atmosfera ziemska, a właściwie warstwa ozonowa, przepuszcza jedynie promienie o długości fali powyżej 290 nm, głównie UVA, które stanowi około 90% docierającego do powierzchni ziemi promieniowania ultrafioletowego. Promieniowanie UVB to tylko około 10% widma ultrafioletu. Największe natężenie osiąga ono w zenicie, latem i w godzinach południowych. Promienie UVC praktycznie nie docierają do powierzchni ziemi, z wyjątkiem rejonów wysokich gór i obszarów objętych dziurą ozonową^[2]. W medycynie zastosowanie znalazły przede wszystkim sztuczne systemy do fototerapii. Głębokość penetracji ultrafioletu do skóry jest wprost proporcjonalna do długości fali. Fale dłuższe (UVA) przenikają przez naskórek i w większości docierają do skóry właściwej, natomiast krótsze (UVB) pochła-

niane są przez naskórek, a jedynie 10% dociera do skóry właściwej.

Do najczęstszych dermatoz leczonych za pomocą światła należą: łuszczyca, przyłuszczycza, atopowe zapalenie skóry, bielactwo, łysienie plackowate, liszaj płaski, twardzina, chłoniaki skóry, świąd skóry, świerzbieżka guzkowa i inne. W zależności od jednostki chorobowej oraz ogólnego stanu klinicznego pacjenta stosuje się różne formy fototerapii: UVB szerokopasmowe (280-320 nm), NB-UVB wąskopasmowe (311 nm), SUP (selektywna fototerapia UVB 305-325 nm), UVA I szerokopasmowe (340-400 nm), PUVA (fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów podawanych celem uwrażliwienia skóry na działanie promieni ultrafioletowych 1-2 godziny przed naświetlaniem oraz UVA 320-400 nm), PUBA-bath (kąpiele w roztworze psoralenów z następczym naświetlaniem UVA), local-PUVA (miejscowa aplikacja preparatu zawierającego psoralen z następczym naświetlaniem UVA), Re-PUVA (skojarzone stosowanie systemowych retinoidów i PUVA), Re-SUP (skojarzone stosowanie systemowych retinoidów i SUP).

Promieniowanie UVB

Promienie UVB oddziałują przede wszystkim na naskórek. Są pochłaniane przez warstwę rogową, głównie przez kwas urokainowy, który pod wpływem UVB ulega izomeryzacji z formy trans do cis. Posiada ona właściwości immunosupresyjne, m.in. w odniesieniu do komórek Langerhansa, co znalazło zastosowanie w leczeniu wyprysku kontaktowego. UVB nasila syntezę i wydzielanie rozpuszczalnych mediatorów (cytokin, chemokin, czynników wzrostu, eikozanoidów, lipoprotein), które zmieniają ekspresję receptorów na powierzchni komórek i indukują apoptozę w uszkodzonych komórkach^[3,4]. Keratynocyty oraz inne komórki skóry (sebocyty, komórki gruczołów ekrynowych, komórki tuczne) produkują białka

o właściwościach przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych (ang. *antimicrobial peptides*, AMP). Najważniejsze z nich to katelicydyny i betadefenzyny oraz kilkanaście innych substancji o podobnym działaniu. UVB wzmacnia barierę antymikrobową skóry, wpływając na izomeryzację witaminy D3, która z kolei indukuje produkcję wyżej wspomnianych katelicydyn^[2]. UVB jest uznany za czynnik rakotwórczy wpływający na rozwój nowotworów skóry. Promienie te są pochłaniane przez kwasy nukleinowe, głównie DNA keratynocytów, co powoduje powstawanie dimerów cyklobutanu pirymidyny oraz innych mutacji, które mogą zapoczątkować proces naskórkowej kancerogenezy. Komórki posiadają również mechanizmy chroniące przed skutkami przewlekłej ekspozycji na UV. Uszkodzenie DNA w naskórku powoduje cykl przemian prowadzących do syntezy melaniny. Za pośrednictwem melanosomów jest ona przekazywana do keratynocytów dolnych warstw naskórka, gdzie gromadzi się w postaci ochronnego parasola nad jądrem komórkowym, stanowiąc naturalny filtr UV^[2]. Kolejnym mechanizmem obronnym, który prowadzi na drodze niezapalnej do eliminacji uszkodzonych komórek, jest apoptoza (zaprogramowana śmierć komórki).

W dermatologii naświetlania UVB mają zwykle zastosowanie w połączeniu z lekami miejscowymi (m.in. GKS, cignolina) i/lub ogólnymi (retinoidy, leki biologiczne). Przygotowanie pacjenta do naświetlania wymaga oznaczenia minimalnej dawki rumieniowej MED (najmniejsza ilość energii danego promieniowania, która powoduje wystąpienie na skórze widocznego w całym naświetlanym polu po 24 godzinach rumienia). Badanie wykonuje się na skórze pleców, określając 8 pól o wymiarach 1,5 cm × 1,5 cm. Wykorzystuje się dawki promieniowania w zakresach:

- UVB – 10-250 mJ/cm²,
- UVB 311 nm – 135-600 (1000) mJ/cm²,
- UVA – (10) 20-100 J/cm².

Naświetlanie rozpoczyna się od dawki odpowiadającej ok. 70-80% MED. Początkowa dawka zależy od fototypu skóry: I – 0,2 J/cm²; II – 0,3 J/cm²; III – 0,5 J/cm²; IV – 0,6 J/cm². Szczyt działania UVB obserwuje się po 12-24 godzinach od naświetlania. Częstotliwość naświetlań wynosi 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać o 10-30% przy każdym naświetlaniu, w zależności od stanu klinicznego. Naświetlania kontynuuje się do momentu ustąpienia objawów lub do momentu wystąpienia słabego rumienia^[5].

Promieniowanie UVA

Długie promienie ultrafioletowe w 50% docierają do warstwy siateczkowej skóry właściwej, oddziałując na fibroblasty, komórki nacieków zapalnych, śródbłonki naczyń i macierz międzykomórkową. Nie są bezpośrednio absorbowane przez DNA komórek naskórka, jednak mogą go uszkadzać poprzez aktywne cząstki tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) (Wolska H., 2006). Promienie te odpowiadają za pigmentację skóry w mechanizmie tzw. natychmiastowej oksydacji melaniny, stymulacji transferu melaniny do keratynocytów i pobudzenia melanogenezy. Dopiero w dawkach stukrotnie większych od dawek UVB wywołują rumień skóry. Sztuczne źródła ultrafioletu A oraz skuteczne filtry UVB pokazały, że promienie te również nie są bezpieczne. Przewlekła ekspozycja na promienie UVA prowadzi bowiem do poważnych zmian zachodzących w homeostazie tkanki łącznej skóry właściwej. W wyniku sekwencji procesów dochodzi do stałego zmniejszania się ilości włókien kolagenu typu I, głównego budulca białek strukturalnych skóry właściwej, prowadząc do utraty jędrności skóry. Dochodzi również do wzrostu syntezy elastyny i tropoelastyny oraz zakłóceń organizacji włókien elastynowych. Ich nagromadzenie jest cechą tzw. elastozy słonecznej. Wspomniane zmiany w strukturze skóry prowadzą do fotostarzenia (ang. *photoaging*). UVA odpo-

wiedzialne są ponadto za większość reakcji fototoksycznych i fotoalergiczn^[2].

W praktyce w terapii wybranych dermatoz UVA stosuje się najczęściej w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) oraz w terapii łączonej z lekami miejscowymi (GKS, analogi witaminy D3) oraz ogólnymi (retinoidy).

Najczęściej stosowanym lekiem fotouczulającym jest 8-metoksypsoralen. Doustna dawka wynosi 0,6 mg/kg masy ciała. W postaci płynnych kapsułek wykorzystuje się go godzinę przed naświetlaniem. W zmianach ograniczonych do rąk i/lub stóp preparat zawierający psoralen aplikuje się miejscowo na pół godziny przed naświetlaniem. Kolejną formą terapii jest PUVA-bath. Pacjent poddany jest 15-20 minutowej kąpeli w roztworze psoralenu i bezpośrednio potem (w ciągu 30 minut) jest naświetlany UVA. Przy stosowaniu psoralenu należy uprzedzić pacjenta, że działanie fotouczulające utrzymuje się do 1-2 godzin po kąpeli, do 2-3 godzin po zastosowaniu kremu i do 8-10 godzin po przyjęciu kapsułek. W związku z powyższym konieczna jest skuteczna fotoprotekcja po przeprowadzonych zabiegach (filtry ochronne, okulary przeciwsłoneczne). Przygotowanie do naświetlania wymaga oznaczenia minimalnej dawki fototoksycznej MPD, czyli najmniejszej dawki promieniowania UVA wywołującej reakcję rumieniową po podaniu psoralenu. Odczyt wykonuje się po 48-96 godzinach (psoraleny opóźniają wystąpienie rumienia). Naświetlanie rozpoczyna się od dawki odpowiadającej ok. 50-70% MPD. Częstotliwość zabiegów to 2-3 razy w tygodniu.

Początkowe dawki naświetlania zależą od fototypu skóry: I – 0,3 J/cm²; II – 0,5 J/cm²; III – 0,8 J/cm²; IV – 1 J/cm². Dawki nie należy zwiększać częściej niż 2 razy w tygodniu i nigdy przed upływem 72 godzin od ostatniego zwiększenia dawki, gdyż rumień po naświetlaniach PUVA występuje z opóźnieniem. W czasie naświetlań konieczna jest bezwzględna ochrona oczu. Leczenie kontynuuje się do stanu remisji klinicznej^[5].

Przeciwwskazania do fototerapii UV

Przeciwwskazania to: choroby przebiegające z nadwrażliwością na UV, *xeroderma pigmentosum*, osobnicza nadwrażliwość na UV, wcześniejsza terapia promieniowaniem jonizującym, stosowanie leków fotouczulających (m.in. amiodaron, chlorotiazyny, fluorochinolony, piroksykam, ketoprofen, pirydoksyna, sulfonamidy, tetracykliny, gryzeofulwina, izoniazyd), stosowanie miejscowych substancji fototoksycznych (akrydyna, ketoprofen, chloropromazyna, eozyna), stosowanie olejków (sandałowy, bergamotowy, cedrowy, cytrusowe), stosowanie roślin o właściwościach fototoksycznych (dziurawiec, pietruszka, ruta, cytrusy, pasternak), stosowanie endogennych substancji fotouczulających (porfiryne, estrogeny), niewyrównana niewydolność układu krążenia i/lub układu oddechowego, ciężkie uszkodzenia wątroby lub nerek (wówczas faza uczulenia staje się nieregularna), wysoka dawka kumulacyjna UVA w wywiadzie (> 150-200 naświetlań), ciąża (poza UVB), padaczka, choroba nowotworowa, klaustrofobia (dotyczy zamkniętych kabin)^[2,5].

Powikłania

Dzieli się je na ostre i przewlekłe. Objawami ostrego uszkodzenia skóry są rumień oraz pigmentacja. Do objawów przewlekłego fotouszkodzenia skóry należą: nierówna pigmentacja, plamy soczewicowate, hypomelanoza kroplista, rzekome blizny gwiaździste, teleangiektazje, erytromelanoza międzymieszkowa, plamica starcza, zmarszczki posłoneczne, elastoza, skóra rombowata karku, rogowacenie słoneczne, raki kolczystokomórkowy i podstawnokomórkowy oraz czerniak. Alkohol i papierosy wzmagają efekt rakotwórczy promieniowania ultrafioletowego^[2].

Światło niebieskie

Długość fali mieści się w zakresie spektralnym światła widzialnego, a zatem jest ono wolne od promieniowania UV. Przeprowadzone badania wykazały, że naświetlanie niebieskim światłem o długości fali wynoszącej 453 nm nie wykazuje właściwości toksycznych względem keratynocytów nawet przy dawkach do 500 J/cm²^[6].

Naświetlania niebieskim światłem emitowanym przez LED (diody elektroluminescencyjne) budzą nadzieję w terapii łuszczycy i dermatoz wypryskowych.

W badaniu *in vitro* udowodniono, że światło to zależnie od dawki hamuje proces aktywacji komórek dendrytycznych, ograniczając namnażanie się limfocytów i uwalnianie cytokin prozapalnych (IFN γ , IL-2, IL-10, IL-12p70, IL-1 β i TNF α)^[7].

Udowodniono również działanie antyproliferacyjne – zmniejszenie namnażania się keratynocytów przy jednoczesnej stymulacji procesu ich różnicowania^[8]. Ponadto w badaniu klinicznym, obejmującym 47 pacjentów ze średnio nasiloną łuszczycą stosujących światło niebieskie na określone blaszki łuszczycowe przez 12 tygodni, uzyskano zmniejszenie nasilenia rumienia, złuszczenia i nacieku w obrębie naświetlanych ognisk w stosunku do nienaświetlanych (kontrola). Jednocześnie wykazano, że naświetlania w warunkach domowych są bezpieczną formą terapii, która charakteryzuje się dodatkowo wysokim stopniem zadowolenia leczonych pacjentów. W omawianym badaniu dowiedziono również, że naświetlania światłem niebieskim o wysokim stopniu intensywności (453 nm LED 200 mw/cm²) wykazują lepszy efekt terapeutyczny niż terapia światłem niebieskim o niskim stopniu intensywności (453 nm LED 100 mw/cm²)^[9].

Uwzględniając mechanizm działania (zmniejszenie aktywacji limfocytów T i modulowanie uwalniania cytokin prozapalnych), badano również skuteczność tych naświetlań

w zmianach wypryskowych. Już po 4 tygodniach stosowania wykazano znaczącą redukcję zmian skórnych^[10]. Światło to może być także stosowane w terapii trądziku zwykłego o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu klinicznym oceniającym skuteczność samodzielnego stosowania terapii niebieskim światłem przeprowadzonym w grupie 21 pacjentów z trądzikiem dowiedziono, że jest to prosta i bezpieczna metoda. Jej skuteczność w zakresie ustępowania zmian zapalnych i niezapalnych była istotna statystycznie^[11].

Podsumowanie

Uwzględniając korzystny efekt terapeutyczny różnych rodzajów promieniowania UV w wielu dermatozach, nie można pominąć również jego niekorzystnych działań biologicznych na skórę. Uszkodzające działanie promieniowania objawia się: zapaleniem skóry i oparzeniami słonecznymi, uszkodzeniami oksydacyjnymi, immunosupresją, pęknięciem lub rozerwaniem nici DNA, zmianą procesu proliferacji komórek i apoptozy, rozpadem kolagenu i elastyny czy fotokancerogenezą. Biorąc pod uwagę niekorzystne działania promieniowania UV, terapia niebieskim światłem emitowanym przez LED wydaje się być obiecującym i bezpiecznym sposobem światłoterapii, szczególnie ze względu na brak właściwości toksycznych poprzez całkowitą eliminację pasma UV. Należy pamiętać również o możliwości indukowania reakcji fototoksycznych i fotoalergicznym między innymi u osób stosujących leki z grupy niesterydowych przeciwzapalnych. Konieczne są więc działania mające na celu zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat rozsądnego korzystania z kąpiele słonecznych i stosowania fotoprotekcji, uwzględniając unikanie ekspozycji w godzinach największego nasłonecznienia, noszenie odzieży ochronnej (kapeluszy, okularów przeciwsłonecznych, jasnych i gęsto utkanych ubrań) i stosowanie preparatów przeciwsłonecznych zawierających

filtry^[12]. W działaniach profilaktycznych należy uwzględnić również ograniczenie korzystania z solariumów. Emitują one dawkę promieniowania podobną do wytwarzanej przez Słońce (głównie UV-A i UV-B oraz światło widzialne), ale o większym natężeniu i w krótszym czasie, co nasila niekorzystne i nieodwracalne w skutkach efekty uszkodzenia skóry oraz zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów skóry. Szczególnie wrażliwe na niekorzystne skutki oddziaływania solariumów są dzieci. W ostatnim czasie pojawił się trend poddawania regularnym naświetlaniom dzieci przed I Komunią Świętą w celu uzyskania ładnego kolorytu skóry. Jest to zjawisko szczególnie niepokojące, gdyż dzieci wykazują wzmożoną wrażliwość na promieniowanie UV i łatwiej ulegają oparzeniom, co w konsekwencji w przyszłości może doprowadzić do rozwoju nowotworów skóry (w tym czerniaka). W wielu krajach Unii Europejskiej istnieje zakaz korzystania z solariumów przez osoby niepełnoletnie. W maju b.r. również w Polsce trafił do Sejmu projekt ustawy o zakazie korzystania z solariumów przez osoby niepełnoletnie.

Piśmiennictwo:

1. Gross F, Gysin F. Phototherapy in psychiatry: clinical update and review of indications. *Encephale* 1996; 22:143-148.
2. Monika Bowszyc-Dmochowska. Działanie promieniowania ultrafioletowego na skórę. Ostre i przewlekłe uszkodzenie posłoneczne. ISSN 1890-3883 vol. 6 2010, 29-42.
3. Avalos-Diaz E., Alvarado-Flores E., Herrera-Esparza R.: UV-A irradiation induces transcription of IL-6 and TNF alpha genes in human keratinocytes and dermal fibroblasts. *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1999; 66, 13-19.
4. Yarosh D., Both D., Kibitel J. et al.: Regulation of TNF alpha production and release in human and mouse keratinocytes and mouse skin after UV-B irradiation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000; 16, 263-270.
5. Światłolecznictwo. Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii UM w Łodzi. Awakowicz P et al. Biological Stimulation of the Human Skin Applying-Promoting Light and Plasma Sources. *Contributions to Plasma Physics.* 2009; 49(9): 641-647.
7. Fischer M et al. Blue light irradiation suppresses dendritic cells activation in vitro. *Experimental Dermatology.* 2013; 22: 554-563.
8. Liebman J, Born M, Kolb-Bachofen MV. Blue-Light Irradiation Regulates Proliferation and Differentiation in Human Skin Cells. *Journal of Investigative Dermatology.* 2010; 130: 259-269.
9. Pfaff, S., Liebmann, J., Born, M., Merk, H. F., and von Felbert, V. (2015). Prospective randomized long-term study on the efficacy and safety of uv-free blue light for treating mild Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2015; 231, 24-34.
10. Keemss K. et al. Prospective, Randomized Study on the Efficacy and Safety of Local UV-Free Blue Light Treatment of Eczema. *Dermatology.* 2016;232:496-502.
11. Michael H gold et al. Clinical Efficacy of Self-applied Blue Light Therapy for Mild-to-Moderate Facial Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 Mar; 2(3): 44-50.
12. Linda D. Rhein, Joachim W. Fluhr Starzenie skóry – Aktualne strategie terapeutyczne. 2013; 6:116-135.