

Światłolecznictwo UVA1: analiza mechanizmu działania i możliwości terapeutycznych

Nathan R. York, BS, Heidi T. Jacobe, MD, MSCS

Department of Dermatology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

Adres do korespondencji
Heidi T. Jacobe, MD, MSCS
Department of Dermatology, The University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390-9069, Stany Zjednoczone

E-mail: heidi.jacobe@utsouthwestern.edu

Informacje o finansowaniu: brak

Int J Dermatol 2010; 49:623-630

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(1):66-75

STRESZCZENIE

Światłolecznictwo wykorzystujące promieniowanie ultrafioletowe (ultraviolet radiation, UVR) może być przyczyną reakcji niepożądanych lub wywierać korzystny wpływ terapeutyczny u pacjentów z ograniczonymi lub uogólnionymi zmianami skórnymi. Fototerapia najczęściej jest stosowana w chorobach naskórka i skóry właściwej, ponieważ stanowi bezpośrednią metodę postępowania przy minimalnych ogólnych działaniach niepożądanych. W ostatnich latach fototerapia promieniowaniem ultrafioletowym A1 (UVA1) wzbudziła zainteresowanie ze względu na swoisty mechanizm terapeutyczny. Jest ona skuteczna w wielu chorobach skóry przebiegających ze stwardnieniem lub w stanach zapalnych skóry, w wielu przypadkach jest lepsza niż inne opcje fototerapeutyczne. Korzyści lecznicze płynące z fototerapii UVA1 obejmują zdolność penetracji głębokich warstw skóry w celu spowodowania zmian w limfocytach T będących przyczyną choroby, jak również pobudzenie komórek śródbłonna do wywoływania neowaskularyzacji. Terapia UVA1, w przeciwieństwie do innych metod terapeutycznych, powoduje relatywnie mało działań niepożądanych. Te właściwości sprawiają, że promieniowanie UVA1 znajduje zastosowanie w wielu obniżających jakość życia chorobach skóry.

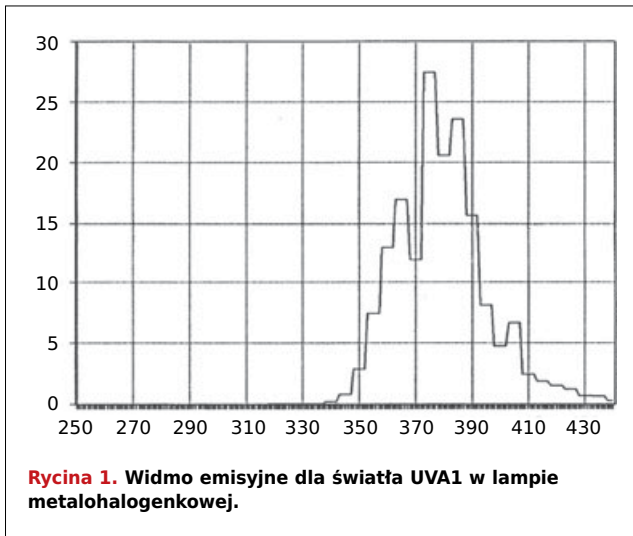
Historia fototerapii z wykorzystaniem UVA1

Pierwsze obserwacje działania klinicznego nowej lampy metalohalogenkowej emitującej promieniowanie ultrafioletowe (UVR) o długości fali 340-400 nm (UVA1) poczynili Plewig i wsp.¹ Wyjątkowość lampy polega na tym, że emituje światło ograniczone do zakresu UVA1 (ryc. 1) a jej wydajność jest znacząco większa niż innych tradycyjnych lamp fluorescencyjnych. Lampa okazała się nieprzydatna jako narzędzie diagnostyczne oraz w testach fotokontaktowych, a ponadto powodowała wielopostaciowe osutki świetlne. Wyniki początkowych badań dotyczących leczenia trądziku i bielactwa były rozczarowujące.

Później w badaniu niekontrolowanym dotyczącym leczenia atopowego zapalenia skóry Krutmann i Schopf wykorzystali małe dawki promieniowania UVA1.² Ich obserwacje wykazały potencjał leczniczy fototerapii UVA1 i stanowiły bodziec do dalszych badań klinicznych w atopowym zapaleniu skóry, chorobach skóry przebiegających ze stwardnieniem, mastocytozie i ziarniniaku grzybiastym.

Osprzęt potrzebny do fototerapii z wykorzystaniem UVA1

W leczeniu stosowane są małe (20-40 J/cm²), średnie (40-80 J/cm²) i duże (80-120 J/cm²) dawki UVA1. Dostępne źródła światła UVA1 wykorzystują lampę fluorescencyjną lub metalohalogenkową. Różnią się one pod względem kosztów i wydajności (kabiny lamp fluorescencyjnych są tańsze, ale mniej wydajne). Kabiny lamp fluorescencyjnych umożliwiają leczenie małymi (10-30 J/cm²) i średnimi (40-70 J/cm²) dawkami. Leczenie dawkami dużymi (do 130 J/cm²) jest możliwe tylko przy użyciu lamp metalohalogenkowych. Te urządzenia mogą być wykorzystywane w leczeniu zarówno zmian ograniczonych, jak i uogólnionych.



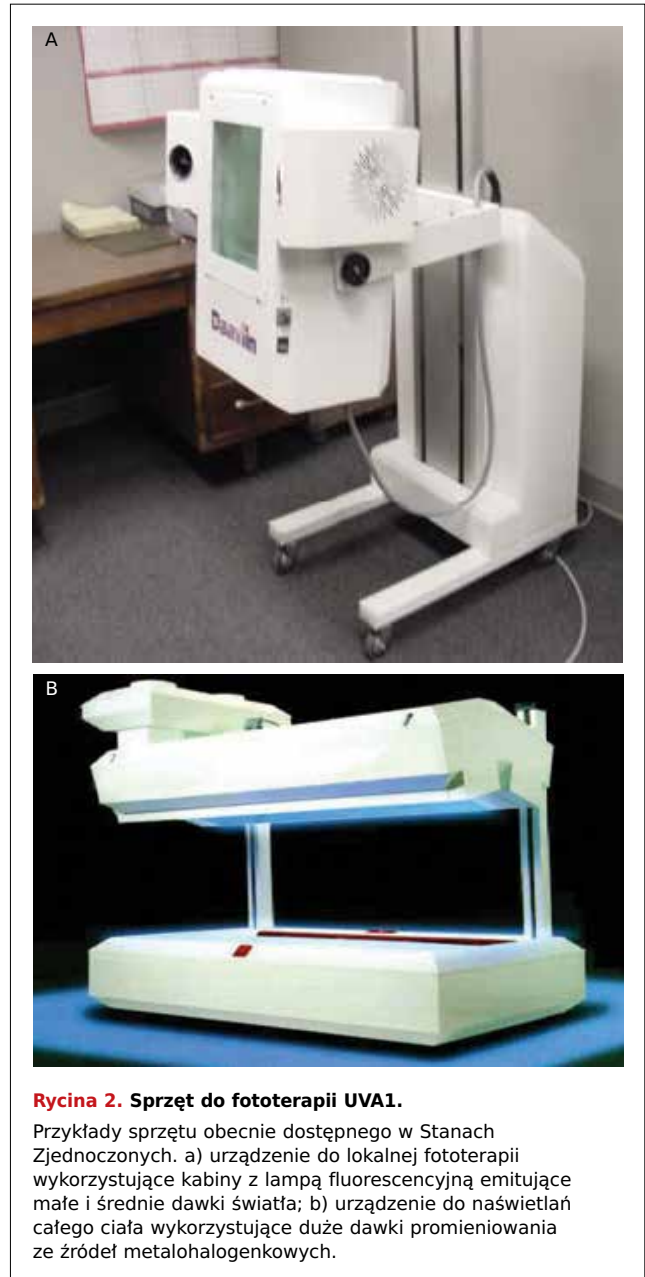
Fotobiologia

W obrębie widma elektromagnetycznego promieniowania UV obejmuje długości fali 10-400 nm. UVR dzieli się na kilka zakresów, z UV próżniowym zajmującym prawie całą połowę krótszych długości (długość fali 10-200 nm). W kolejności od najkrótszej do najdłuższej długości fali znajdują się UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm) i UVA (320-400 nm). UVA jest dzielona na UVA2 (320-340 nm) i UVA1 (340-400 nm). Ta klasyfikacja powstała na podstawie biologicznego działania każdego z zakresów (ryc. 3).

UVA, nazywane również „czarnym światłem”, jest jedynym pasmem promieniowania UV, które nie jest pochłaniane przez szklane szyby. Może być przyczyną reakcji fototoksycznych i fotoalergicznym, rozwoju czerniaka i postłonecznego starzenia się skóry.³ Ze wszystkich podtypów promieniowania UV cechuje się największą penetracją skóry, ze zdolnością do przenikania do głębokich warstw skóry właściwej, a także tkanki podskórnej. W nowszych badaniach wykazano, że nawet w obrębie zakresu UVA, UVA2 i UVA1 różnią się działaniem biologicznym – działanie UVA2 jest podobne do UVB.⁴ Mając na względzie głębokość penetracji, mniejszą zdolność do tworzenia rumienia i wyjątkowe działanie biologiczne, UVA1 wykazuje więcej podobieństw do światła widzialnego.

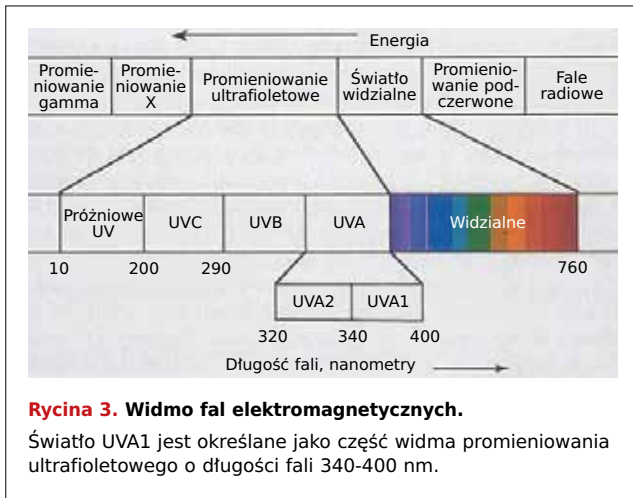
Mechanizm działania

Liczne badania wyjaśniają mechanizm terapeutycznego działania UVA1 w chorobach skóry. Wskazują one na pobudzenie różnych szlaków komórkowych w kilku różnych typach komórek, jak również na działanie cytokin i cząsteczek powierzchniowych.



INDUKCJA APOPTOZY WYWOŁANA UVA1

Promieniowanie UVA1 pobudza swoiste szlaki apoptotyczne w limfocytach T i B⁵ oraz niedojrzałych dzielących się komórkach tucznych⁶ na drodze dwóch różnych mechanizmów. Pierwszy mechanizm związany jest z wytworzeniem anionów nadadtlenkowych, które powodują uszkodzenie megaporów w obrębie mitochondriów komórkowych. To uszkodzenie powoduje uwolnienie cytochromu c, prowadząc do aktywacji zależnych od kaspazy, niewrażliwych na cyklosporynę A ścieżek apoptotycznych w obrębie komórki. W drugim mechanizmie dochodzi



do wytwarzania cząsteczek tlenu singletowego, które powodują depolaryzację błon mitochondriów w komórce przez otwarcie wrażliwych na cyklosporynę A megaporów mitochondrialnych. Prowadzi to do uwolnienia czynnika indukującego apoptozę (AIF), który z kolei pobudza inną zależną od kaspazy kaskadę apoptotyczną.⁵ Jednym z wyjątkowych aspektów działania mediowanego przez UVA1 jest to, że w odróżnieniu od innych rodzajów promieniowania ultrafioletowego, powoduje ono natychmiastowy (<20 min) a nie opóźniony stan apoptozy przez wykorzystanie konstytutywnych białek wewnątrzkomórkowych, nie wymagając nagromadzenia nowo zsyntetyzowanych białek takich jak p53. Ten mechanizm jest nazywany preprogramowaną śmiercią komórkową i nie jest obserwowany przy działaniu UVB i PUVA.⁵ W kolejnych badaniach wykazano, że to działanie jest wzmożone w obrębie złośliwych limfocytów T ziarniniaka grzybiastego (MF) w porównaniu do prawidłowych limfocytów T.⁷ Uważa się, że działanie to jest mediowane przez zwiększoną aktywność kaspazy w złośliwych limfocytach T. Wpływ promieniowania UVA1 na limfocyty T naciekające skórę leży u podstaw jego zastosowania terapeutycznego w atopowym zapaleniu skóry, mastocytozie, MF oraz twardzinie ograniczonej i układowej.

WPŁYW UVA1 NA WYTWARZANIE CYTOKIN

W kilku badaniach odnotowano wpływ promieniowania UVA1 na wytwarzanie cytokin. Mierząc stężenie białek metodą ELISA w płynie pęcherza powstałego po naświetlaniu wykazano, że w przeciwieństwie do UVB UVA1 nie zwiększa stężenia IL-10, ale powoduje supresję cytokin prozapalnych, takich jak TNF α i IL-12, które stymulują cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC) oraz leukocyty zapalne, takie jak eozynofile.⁸ Ekspozycja na UVA1, podobnie jak na UVB, może również powodować fotoizomeryzację kwasu trans-urokainowego i zwiększone stężenie kwasu cis-urokainowego, który jest znany z właściwości immunomodulujących i związany z indukcją TNF α .⁸ Ekspozycja na UVA1 może również prowadzić do zmniejszenia stężenia IFN γ i ICAM-1, które są odpowiednio zaangażowane w aktywację limfocytów i ich przechodzenie do tkanek (tab. 1).^{9,10}

WPŁYW PROMIENIOWANIA UVA1 NA FIBROBLASTY

Kolejne badania wykazały, że UVA1 wpływa na wytwarzanie cytokin przez fibroblasty. Ekspozycja hodowli fibroblastów pochodzących od pacjentów z *morphea* naświetlanych w warunkach *in vitro* promieniowaniem UVA1 (20 J/cm² 4 razy w tygodniu przez 6 tygodni) prowadziło do zwiększonej aktywności kolagenazy i zwiększonego stężenia jej mRNA. To działanie było również obserwowane w górnych warstwach keratynocytów, melanocytów i komórek śródbłonka.¹¹ W innym badaniu stwierdzono szybkie wytwarzanie IL-1 pod wpływem UVA1, co stymuluje wytwarzanie i uwalnianie IL-6. IL-6 następnie mediuje pobudzenie wytwarzania kolagenazy przez fibroblasty.¹²

INNE DZIAŁANIA

UVA1 zwiększa mechanizm naprawy DNA na drodze zależnej od światła fotoreaktywacji, przez aktywność fotolizy, która naprawia dimery pirymidyny.¹³ Leczenie UVA1 może prowadzić do inaktywacji komórek Langerhansa niosących IgE w naskórku, które, jak się uważa, mają znaczenie w pobudzaniu limfocytów T indukowanych alergenem.¹⁴ Może to również powodować zmianę w protoonkogenach i genach supresorowych guza w kierunku

Tabela 1. Działanie UVA1 i UVB na wytwarzanie cytokin

	TNF α	IFN γ	IL-6	IL-10	IL-12	Kwas cis-urokainowy (cis-UCA)	Trans-UCA
UVA1	↓ ⁸	↓ ⁸	↑ ¹² (w fibroblastach)	↔ ¹	↓ ⁸	↑ ⁸	↑ ⁸
UVB	↑ ⁸	↓ ⁵¹	↑ ⁵²	↑ ⁸	↓ ⁵³	↑ ⁸	↑ ⁸

↔ = bez zmian

Tabela 2. Badania nad UVA1 w morphea

Rok	Autorzy	Liczba pacjentów	Leczenie UV	Kurs/dawka	Odpowiedź kliniczna	Działania uboczne
1995	Kerscher i wsp. ¹⁸	10	LD UVA1	20 J/cm ² x 24 dawki	>80% ustąpienia zmian	Nie odnotowano
1997	Stege i wsp. ²²	17	LD UVA1 vs HD UVA1	20 J/cm ² 130 J/cm ² x 30 dawek	Istotne ustąpienie zmian w obu grupach, HD skuteczniejsze niż LD, utrzymywanie się odpowiedzi po 3 miesiącach	Bez poważnych działań niepożądanych
1998	Kerscher i wsp. ¹⁹	20	LD UVA1	20 J/cm ² x 30 dawek, bez ślepej próby	>80% ustąpienia zmian u 18/20 badanych	Nie odnotowano
2001	Camacho i wsp. ¹⁷	7	MD UVA1	30 J/cm ² x 30 dawek	Kliniczna poprawa, utrzymywanie się odpowiedzi po 9 miesiącach	Sporadyczne bóle głowy
2006	Kreuter i wsp. ²⁰	64	LD UVA1 vs MD UVA1 vs NB UVB	20 J/cm ² 50 J/cm ² 0,1-1,5 J/cm ²	Istotne zmniejszenie we wszystkich trzech grupach MD skuteczniejsze niż NB UVB i LD UVA1	Przejściowy rumień w leczeniu NB UVB

LD – leczenie małymi dawkami, UVA1 – promieniowanie ultrafioletowe A1, HD – leczenie dużymi dawkami, MD – leczenie średnimi dawkami, NB – wąski zakres, UVB – promieniowanie ultrafioletowe B.

apoptozy, która może wywołać uszkodzenie reaktywnych komórek wywołujących chorobę.¹⁵ W przeprowadzonych ostatnio badaniach wykazano, że UVA1 może zmieniać czynności komórek śródbłonka, prowadząc do neowaskularyzacji, która może się przyczynić do poprawy występującej w przebiegu twardziny dysfunkcji naczyń.¹⁶

UVA1 i leczenie swoiste dla choroby

MORPHEA, SKLERODERMIA I INNE CHOROBY SKÓRY PRZEBIEGAJĄCE Z JEJ STWARDNIENIEM

Jak omówiono powyżej, fototerapia UVA1 działa terapeutycznie przez wpływ na trzy czynniki będące przyczyną rozwoju stwardnień. Należą do nich: dysregulacja immunologiczna, nadprodukcja kolagenu i dysfunkcja komórek śródbłonka. Korzystne działanie jest głównie odnotowywane w *morphea* (twardzina ograniczona) i twardzinie układowej (sklerodermia), liszaju twardzinowym i przewlekłej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD).

Morphea była przedmiotem kilku badań z terapią UVA1 (tab. 2).^{11,17-22} W tych badaniach wykazano, że chorzy z *morphea* odpowiadają na leczenie małymi, średnimi i dużymi dawkami UVA1. Badanie porównawcze dotyczące leczenia małymi dawkami vs dużymi wykazało, że duże dawki UVA1 są skuteczniejsze.²² W drugim badaniu porównawczym, małe i średnie dawki były porównywane ze sobą i z leczeniem wąskozakresowym

UVB. Wykazano, że średnie dawki UVA1 były skuteczniejsze zarówno od małych dawek UVA1, jak i wąskozakresowego UVB, bez istotnych różnic w poprawie między małymi dawkami UVA1 a wąskozakresowym UVB (NB-UVB).²⁰ Dostępne dowody wskazują na to, że średnie dawki UVA1 stosowane przez 24-30 naświetlań przynoszą istotne korzyści chorym z postaciami linijnymi lub plackowatymi *morphea*. We wszystkich badaniach opisano niewiele lub wcale nie odnotowano działań niepożądanych, w najgorszym przypadku były to przemijające bóle głowy. UVA1 jest prawdopodobnie nieskuteczne w leczeniu długotrwałych zmian zanikowych, głębokiej postaci *morphea*, zaniku połowiczym twarzy Parry'ego-Romberga i eozynofilowym zapaleniu powięzi ze względu na głębokość zmian. Dlatego tych przypadkach jako leczenie pierwszego rzutu powinno się rozważyć leczenie systemowe.

W badaniach mechanizmu działania leczenia w tej chorobie stwierdzono wpływ na przebieg procesu chorobowego na różnych poziomach. Wykazano, że UVA1 wywoływało zaburzenie metabolizmu kolagenu i zmianę w samych naczyniach krwionośnych. Wykazano również, że UVA1 zwiększa wytwarzanie i wydzielanie kolagenazy, a także moduluje czynność limfocytów T.

Inne badania dotyczyły skuteczności UVA1 w twardzinie układowej i akrosklerodermii. W małym badaniu, zmiany skórne na rękach u ośmiu pacjentów leczono tylko średnimi dawkami UVA1 (30 J/cm²) cztery razy w tygodniu, łącznie 50 naświetlań. U prawie wszystkich bada-

nych (7/8) stwierdzono gwałtowny wzrost zakresu ruchów palców i elastyczności skóry mierzonej za pomocą wskaźnika dla skóry ręki (hand score), jak również zmniejszenie liczby owrzodzeń.²³ W większym badaniu 18 pacjentów było leczonych według nieco innego schematu dawkowania (cztery razy na tydzień przez 8 tygodni, następnie trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni), ale otrzymało taką samą łączną liczbę dawek przy takiej samej intensywności. Podobnie, u prawie wszystkich pacjentów (16/18) odnotowano poprawę, co wykazano przez zmniejszenie wskaźnika dla skóry ręki.²⁴ Ponadto, w 6-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono utrzymywanie się dobrego wyniku leczenia. Jak dotąd nie stwierdzono działania fototerapii UVA1 na stwardnienie skóry zlokalizowane poza rękami/przedramionami. Nie wiadomo również, czy fototerapia UVA1 zmienia naturalny przebieg sklerodermii. Podobnie jak w przypadku *morphea*, nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych.

Inną chorobą, w której wykazano odpowiedź na terapię UVA1, jest liszaj twardzinowy. W badaniu z 2002 roku 10 chorych z liszajem twardzinowym o pozagenitalnej lokalizacji leczono małymi dawkami UVA1 (20 J/cm² cztery razy tygodniowo) przez 10 tygodni. U wszystkich badanych stwierdzono istotną poprawę wyrażoną jako zmniejszenie objawów klinicznych w ocenie ultrasonograficznej i zwiększeniu gęstości skóry, chociaż żaden z badanych nie był całkowicie wolny od zmian skórnych.²⁵ Podczas rocznej obserwacji dwóch pacjentów zgłaszało nawrót choroby. Jedynym odnotowanym działaniem niepożądanym był świąd u jednego badanego. Opisy przypadków wskazują na pewne korzyści w liszaju twardzinowym okolicy narządów płciowych, ale powinno się je traktować z ostrożnością ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko raka kolczystokomórkowego.²⁶

PRZEWLEKŁA POSTAĆ GVHD

Leczenie UVA1 jest również obiecujące w leczeniu przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Ziemer i Thiele naświetlali dwoje dzieci cierpiących na przewlekłą postać GVHD ze zmianami klinicznym podobnymi do liszaja i twardziny, dużymi dawkami (1590 J/cm² przez ponad 32 naświetlania, a następnie 390 J/cm² podawane w czasie 20 naświetlań), a potem małymi dawkami pięć razy w tygodniu. U chorych stwierdzono poprawę w zakresie zmian skórnych, która utrzymywała się podczas 8-miesięcznej obserwacji.²⁷

W innym badaniu potwierdzono skuteczność leczenia UVA1 przewlekłej postaci GVHD ze zmianami liszajopodobnymi i stwardnieniami u 42-letniego chorego. W leczeniu stosowano małe dawki promieniowania (20 J/cm²), łącznie 30 naświetlań. Uzyskano poprawę, prawie nor-

malizację, grubości skóry w badaniu ultrasonograficznym, jak również zwiększenie zakresu ruchów.²⁸ Podczas 9-miesięcznej obserwacji stwierdzono stabilną poprawę.

Dodatkowe badanie dotyczyło sześciu chorych z przewlekłą sklerodermiczną GVHD. Żaden badany nie zareagował na leczenie psoralenem z UVA (PUVA), lekami immunosupresyjnymi i fotoforezą. Chorzy byli leczeni pięć razy w tygodniu za pomocą UVA1 w dawce 50 J/cm² przez w sumie 30-40 naświetlań. Wykazano zmiękczenie skóry, zwiększenie zakresu ruchu i gojenie się owrzodzeń.²⁹ W obserwacji stwierdzono utrzymywanie się poprawy przez wiele miesięcy.

W przypadku badania działania fototerapii UVA1 na nerkopochodne włóknienie układowe (nephrogenic systemic fibrosis, NSF), które wykazuje cechy podobne do włóknienia układowego, pacjent był leczony dawką 130 J/cm² trzy razy w tygodniu przez 12 tygodni. Odnotowano istotną poprawę stanu skóry chorego ocenianą zmodyfikowanym wskaźnikiem Rodnana i zwiększonym zakresem ruchu w obrębie zajętych stawów.³⁰

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry jest kolejną chorobą będącą przedmiotem wielu badań (tab. 3).³¹⁻³⁵ W kilku z nich porównywano działanie terapeutyczne UVA1 z UVAB. Uzyskano różne wyniki, w jednym przypadku stwierdzono wyższość UVAB, podczas gdy w innych lepsze wyniki osiągnięto przy użyciu UVA1. W innym badaniu oceniano różne schematy dawkowania UVA1, ale nie poczyniono żadnego bezpośredniego porównania sposobów dawkowania. Wyniki tych badań wskazują, że fototerapia wykorzystująca średnie dawki UVA1 powinna być stosowana do łagodzenia zaostrzeń atopowego zapalenia skóry. Zarówno średnie dawki UVA1, jak i wąskozakresowe UVB są skuteczne w leczeniu przewlekłego atopowego zapalenia skóry.

DYSHYDROZA

Dyshydroza również była skutecznie leczona UVA1. Ring i wsp. naświetlali łącznie 12 chorych z ostrym zaostrzeniem dyshydrozy. Leczenie ograniczało się do powierzchni dłoniowej i grzbietowej ręki, dawką 40 J/cm² przez 15 naświetlań, co spowodowało niemal całkowite ustąpienie objawów u 10 z 12 badanych.³⁶ W czasie trzymiesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawrotów. W drugim badaniu porównano leczenie przy użyciu dużych dawek UVA1 z miejscowym PUVA. Jedną dłoń i podeszwę jednej stopy leczono dużymi dawkami UVA1 pięć razy w tygodniu przez 3 tygodnie, a drugą powierzchnię dłoniową i podeszwę smarowano kremem zawierającym 8-MOP i naświetlano UVA. Autorzy oceniali wskaźniki DASI w warunkach ślepej próby; wyjściowo, po leczeniu oraz po 3- i 6-tygodniach od jego za-

Tabela 3. Badania nad UVA1 w atopowym zapaleniu skóry

Wskazanie	Dawkowanie UVA1	Porównanie	Liczba badanych	Ślepa próba	Komentarz
AZS (Jekler 1991 ³¹)	130 J/cm ² dziennie, 15 naświetlań	UVAB	25 (spośród przypisanych uczestników)	Badacze	Badanie randomizowane, lepsze UVAB
AZS (Majoie 2009 ³²)	30-45 J/cm ² trzy razy na tydzień, 24 naświetlania	NB UVB	13	Badacze	Taka sama skuteczność NB UVB i UVA1
Zaostrzenie AZS (Krutmann 1992 ³⁴)	130 J/cm ² , 15 naświetlań	UVAB dziennie, 15 naświetlań	15:10	Nie podano	Lepsze UVA1
Zaostrzenie AZS (Krutmann 1998 ³³)	130 J/cm ² , 10 naświetlań	UVAB, miejscowe kortykosteroidy o średniej sile działania	20:17:16	Nie podano	Badanie randomizowane UVA1 lepsze niż dwie inne metody
Zaostrzenie AZS Dittmar 2001 ³⁵)	130, 65, 20 J/cm ² dziennie, 15 naświetlań	UVA1 z użyciem dużych, średnich i małych dawek	11:12:11	Nie podano	Badanie randomizowane Brak bezpośredniego porównania sposobów dawkowania

UVA1 – promieniowanie ultrafioletowe A1, AZS – atopowe zapalenie skóry, UVAB – promieniowanie ultrafioletowe A i B, NB – wąskie spektrum

kończenia. Stwierdzono skuteczność obu form terapii i brak istotnych różnic w zakresie uzyskanych wyników.²¹

MASTOCYTOZA SKÓRNA

Wykazano, że mastocytoza skórna również odpowiada na leczenie UVA1. Stege i wsp. odnotowali zmniejszenie objawów u wszystkich czterech badanych po dwóch tygodniach leczenia dużymi dawkami (130 J/cm²).³⁷ Dwoch spośród tych chorych zgłaszało ustąpienie biegunki i bólów głowy. U jednego z badanych z zajęciem szpiku kostnego stwierdzono zmniejszoną liczbę komórek tucznych w szpiku kostnym. Poprawa utrzymywała się przez 10 miesięcy obserwacji i trwała przez co najmniej 23 miesiące. Uzyskane wyniki zostały później potwierdzone w większym badaniu.^{37,38}

PLC I PLEVA

Inne badanie wykazało skuteczność UVA1 w leczeniu *pityriasis lichenoides chronica* (PLC) i *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA). W tym badaniu, w sumie 8 pacjentów (trzech z PLEVA i pięciu z PLC) było leczonych średnimi dawkami promieniowania do uzyskania remisji, która była osiągana po 10-30 naświetlaniach. U sześciu pacjentów wykazano całkowite ustąpienie zmian, a u kolejnych dwóch (obaj z PLC) stwierdzono częściową poprawę.³⁸ W czasie kontroli, która odbywała się po 7-18 miesiącach, u wszystkich chorych z PLEVA nie stwierdzono zmian skórnych, podczas gdy u czterech badanych z PLC nastąpił nawrót

choroby. U żadnego pacjenta nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

ZIARNINIAK GRZYBIASTY

Przeprowadzono kilka badań dotyczących leczenia UVA1 u pacjentów z MF. W jednym z badań trzech pacjentów w stadium IA lub IB otrzymywało średnie dawki promieniowania pięć razy w tygodniu do czasu remisji. Wyniki wykazały całkowitą remisję u wszystkich pacjentów po średnio 16-20 ekspozycjach. W większym badaniu, 13 pacjentów ze stadium choroby od Ib do III otrzymywało 100 J/cm² promieniowania UVA1 pięć razy w tygodniu aż do momentu uzyskania remisji. Czterech badanych z niedostępnymi zmianami wykorzystano jako grupę kontrolną. Wyniki badania wykazały całkowitą remisję u 11 z 13 pacjentów i częściową poprawę w badaniu histologicznym u dwóch.³⁹ Podczas 7-9-miesięcznej obserwacji u siedmiu badanych stwierdzono stabilną remisję, a u czterech pacjentów nawrót choroby po 4 miesiącach od odstawienia leczenia.

UKŁADOWY TOCZEŃ RUMIENIOWATY

Zaskakujące, że zaobserwowano, iż leczenie UVA1 może być również korzystne w terapii układowego tocznia rumieniowatego (SLE). W doświadczeniach przeprowadzonych na modelach mysich SLE wykazano, że codzienna ekspozycja na małe dawki UVA1 przez 32 tygodnie eliminowała śmiertelność i zmniejszała zaostrzenia autoimmunologiczne. W kilku późniejszych badaniach z udziałem

Tabela 4. Inne choroby odpowiadające na leczenie UVA1
Choroby odpowiadające na leczenie UVA1

Sarkoidoza skórna
 Idiopatyczna mucynoza mieszkowa (*Idiopathic follicular mucinosis*)
 Liszaj śluzowaty twardzinowy (*Scleromyxedema*)
 Ziarniniak obrączkowy (*Granuloma annulare*)
 Zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalne białko, skórne zmiany)
 Zespół hipereozynofilowy (*Hypereosinophilic syndrome*)
 Nefrogenna dermatopatia włókniejąca (*Nephrogenic fibrosing dermopathy*)
 Obumieranie tłuszczowate w przebiegu cukrzycy (*Necrobiosis lipoidica diabetorum*)
 Toczeń rumieniowaty układowy/podostra skórna postać tocznia rumieniowatego (SLE/SCLE)

Choroby nieodpowiadające na leczenie UVA1

Łysienie plackowate
 Trądzik
 Bielactwo
 Łuszczyca

łem ludzi, codzienna terapia małymi dawkami istotnie zmniejszała objawy choroby, co było mierzone skalą aktywności tocznia układowego (SLAM) i zmniejszeniem nasilenia takich objawów jak męczliwość, bóle stawowe, złe samopoczucie, sztywność i owrzodzenia w obrębie jamy ustnej.⁴⁰ Taka odpowiedź utrzymywała się u chorych przez ponad trzy lata. W innych postaciach tocznia rumieniowatego (LE) leczenie przy użyciu promieniowania UVA1 spowodowało poprawę w podostrej skórnej postaci tocznia rumieniowatego (SCLE), natomiast nie w przebiegu postaci dyskoidalnej (DLE).

North American Rheumatologic Dermatology Society (NARDS) w ostatnim czasie stworzyło konsensus potwierdzający potencjalnie korzystne działanie fototerapii UVA1 u chorych z SLE, z podkreśleniem, że to działanie jest obecnie stwierdzone doświadczalnie i potrzebne są dalsze badania w celu określenia pełnych korzyści takiego leczenia.⁴¹

W wielu innych chorobach opisano wystąpienie poprawy po UVA1, nie będą one jednak szerzej omawiane w tym artykule przeglądowym, zostały wymienione w tabeli 4. Znajdują się tam również inne zaburzenia, w których wykazano brak odpowiedzi na leczenie UVA1

Możliwe działania niepożądane i przeciwwskazania

Działania niepożądane leczenia UVA1 wahają się od łagodnych do ciężkich. W większości opracowań nie są opisywane żadne działania niepożądane. Wśród najczęst-

szych wymienia się przebarwienia, rumień i świąd. Przebarwienia występują prawie powszechnie wraz ze zwiększoną ciężkością zajęcia skóry. Inne możliwe działania niepożądane to aktywacja wirusa opryszczki zwykłej (HSV) i indukcja wielopostaciowych osutek świetlnych (polymorphic light eruption, PLE).^{42,43} Opisano również jeden przypadek pemfigoidu pęcherzowego, który wystąpił u pacjenta z *morphea* leczonego UVA1.⁴⁴

Istnieją również teoretyczne rozważania dotyczące fotokancerogenezy u pacjentów naświetlanych UVA1. Opisano pojedynczy przypadek czerniaka u chorego z mastocytozą, intensywnie naświetlanego UVA1.⁴⁵ Należy podkreślić, że pacjent był wcześniej leczony metodą PUVA bath i z tego względu nie można potwierdzić definitywnego związku między czerniakiem a UVA1. W innych badaniach wykazano zwiększone stężenia p53 w badaniu immunohistochemicznym i zwiększone stężenia cykliny A i Ki67, wskazując na proliferację komórek nabłonka i zwiększoną liczbę komórek będących w fazie G1 mitozy.^{46,48-50} Pewne fakty wskazują również na to, że leczenie UVA1 może prowadzić do uszkodzenia DNA, które może indukować proces nowotworowy.⁴⁷ Dlatego, dopóki to ryzyko nie zostanie lepiej określone, chorym należy zalecić unikanie solariów, ekspozycji na światło słoneczne i nadmiernej fototerapii. Ponadto, po fototerapii UVA1 powinno się u nich do końca życia przeprowadzać badania skóry.

Jest kilka przeciwwskazań do leczenia UVA1. Należą do nich choroby przebiegające z nadwrażliwością na światło, takie jak *xeroderma pigmentosum*, porfiria, czerniak i nieczerniakowe nowotwory skóry. Immunosupresja u pacjentów po przeszczepieniach narządów również stanowi przeciwwskazanie, ponieważ w tej grupie chorych występuje skłonność do rozwoju nowotworów. Do innych przeciwwskazań, również ze względu na ryzyko nowotworu skóry, należy radioterapia w wywiadzie.

Podsumowanie

Chociaż wiele chorób skóry może być leczonych ogólnie, fototerapia umożliwia osiągnięcie korzyści bez układowych działań niepożądanych, związanych z zastosowaniem chemioterapii. Choroby naskórka lub skóry właściwej, podobnie jak choroby ogólnoustrojowe ze zmianami skórnymi dzięki fototerapii mogą być bardziej bezpośrednio kontrolowane. W wielu badaniach wykazano skuteczność leczenia UVA1 w kilku chorobach skóry upośledzających jakość życia. Wykazano, że terapia z wykorzystaniem UVA1 jest w wielu przypadkach skuteczniejsza niż tradycyjne leczenie UVB lub skojarzone leczenie UVA i UVB. Zaletą leczenia UVA1 jest swoiste działanie na komórki nabłonka, fibroblasty, komórki tuczne i pobudzone limfocyty T w obrębie naskórka

i skóry właściwej. Ponieważ rozwijane są nowe technologie i prowadzone są dalsze badania dotyczące mechanizmu działania UVA1, będzie ono stanowić ważne leczenie pomocnicze, jak również monoterapię wielu chorób skóry.

©2010 The International Society of Dermatology. This translation of the article UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application by Nathan R. York, BS, and Heidi T. Jacobe, MD, MSCS from International Journal of Dermatology 2010, 49, 623–630 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

- Plewig G, Hofmann C, Braun-Falco O, et al. A new apparatus for the delivery of high intensity UVA and UVA+UVB irradiation, and some dermatological applications. *Br J Dermatol* 1978;98:15–24.
- Grabbe J, Welker P, Humke S, et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;107:419–422.
- Setlow RB, Grist E, Thompson K, et al. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6666–6670.
- Young A. The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin. In: Hawk JLM ed., *Photodermatology*. Hodder, Arnold London, 1999:25–42.
- Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol* 1999;112:3–12.
- Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinchrichs S, et al. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol* 2003;121:837–844.
- Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303–310.
- Skov L, Hansen H, Allen M, et al. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin. *Br J Dermatol* 1998;138:216–220.
- Krutmann J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Invest Dermatol* 1995;105:675–705.
- 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 (Oxford)* 2005;44:925–931.
- Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997;350:1295–1296.
- Wlaschek M, Heinen G, Poswig A, et al. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/ MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol* 1994;59:550–556.
- Stege H, Roza L, Vink AA, et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1790–1795.
- Morita A. Newly developed phototherapy for atopic dermatitis. *Allergo-Int* 2005;54:175–180.
- von Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, et al. UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:271–277.
- Breuckmann F, Stuecker M, Altmeyer P, et al. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2004;296:235–239.
- Camacho NR, Sanchez JE, Martin RF, et al. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:697–699.
- Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995;346:1166.
- Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21–26.
- Kreuter A, Hyun J, Stucker M, et al. 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;54:440–447.
- Petering H, Breuer C, Herbst R, et al. Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:68–72.
- Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:938–944.
- von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, et al. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000;136:275–276.
- Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:740–747.
- Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:251–255.
- Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, et al. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:343–347.
- Ziemer M, Thiele JJ, Gruhn B, et al. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in two children responds to UVA1 therapy: improvement of skin lesions, joint mobility, and quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:318–319.
- Grundmann-Kollmann M, Behrens S, et al. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:134–136.
- Stander H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:799–800.
- Kafi R, Fisher GJ, Quan T, et al. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol* 2004;140:1322–1324.
- Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8:151–156.
- Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77–84.
- Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:589–593.
- Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225–230.
- Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, et al. UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt* 2001;52:423–427.
- Schmidt T, Abeck D, Boeck K, et al. UVA1 irradiation is effective in treatment of chronic vesicular dyshidrotic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1998;78:318–319.
- Stege H, Schopf E, Ruzicka T, et al. High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet* 1996;347:64.
- Stege H, Budde M, Kürten V, et al. Induction of apoptosis in skin-infiltrating mast cells by high-dose ultraviolet-A-1 (UVA-1) radiation phototherapy in patients with urticaria pigmentosa. *J Invest Dermatol* 1999;112:561.
- Plettenberg H, Stege H, Megahed M, et al. Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:47–50.
- Pinton PC, Capezzer R, Zane C, et al. Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:410–414.
- Zane C, Leali C, Airo P, et al. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:629–633.
- McGrath H Jr. Ultraviolet A1 (340–400 nm) irradiation and systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:79–84.
- Lupus Foundation of America. *Your Skin and Lupus*. Internet article – Chat Transcript for Dr. Andrew Franks 2009.
- van der Molen RG, Out-Luiting C, Claas FH, et al. Ultraviolet-B radiation induces modulation of antigen presentation of herpes simplex virus by human epidermal cells. *Hum Immunol* 2001;62:589–597.
- Kroft EB, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ, et al. Period of remission after treatment with UVA-1 in sclerodermic skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:839–844.

46. Sacher C, Konig C, Scharffetter-Kochanek K, et al. Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology* 2001;202:54-57.
47. Wallenfang K, Stadler R. Association between UVA1 and PUVA bath therapy and development of malignant melanoma. *Hautarzt* 2001; 52:705-707.
48. Edstrom S, Cvetkovska E, Westin T, et al. Overexpression of p53-related proteins predicts rapid growth rate of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2001;111:124-130.
49. Besaratinia A, Synold TW, Chen HH, et al. DNA lesions induced by UV A1 and B radiation in human cells: comparative analyses in the overall genome and in the p53 tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:10058-10063.
50. Schnopp C, Rad R, Weidinger A, et al. Fox-P3-positive regulatory T cells are present in the skin of generalized atopic eczema patients and are not particularly affected by medium-dose UVA1 therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:81-85.
51. Rana S, Byrne SN, MacDonald LJ, et al. Ultraviolet B suppresses immunity by inhibiting effector and memory T cells. *Am J Pathol* 2008;172:993-1004.
52. Yoshizumi M, Nakamura T, Kato M, et al. Release of cytokines/chemokines and cell death in UVB-irradiated human keratinocytes. *Cell Biol Int* 2008; 32:1405-1411.
53. Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, et al. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers - IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol* 2004;13:764-772.

K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.
Anna Woźniacka**

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM, Łódź

➤ Korzystny wpływ promieniowania słonecznego na organizm ludzki jest znany od stuleci. Termin fototerapia lub światłolecznictwo służy do określenia działań wykorzystujących światło jako czynnik leczniczy. Najczęściej stosowane są trzy zakresy promieniowania: podczerwone (800-3000 nm), widzialne (400-800 nm) i ultrafioletowe (100-400 nm). Promieniowanie podczerwone wykorzystywane jest głównie w fizykoterapii jako niosące energię cieplną i służy do rozgrzewania poszczególnych części ciała. Promieniowanie widzialne znalazło zastosowanie w leczeniu zaburzeń psychicznych spowodowanych niedoborem światła – np. depresji zimowej. Zazwyczaj wykorzystuje się światło o natężeniu powyżej 2500 luksów, czyli ponad 10 razy mocniejsze w porównaniu do zwykłej żarówki.

W dermatologii najczęściej stosowane jest promieniowanie ultrafioletowe w zakresie UVB (280-320 nm) i UVA (320-400 nm). Najnowszą formą światłolecznictwa jest terapia w zakresie wąskiego pasma UVA (340-400 nm), czyli UVA1.

Swoisty mechanizm działania promieniowania UVA1 został szeroko omówiony w pracy Yorka i Jacobe z ośrodka w Dallas. Właściwości biologiczne UVA1 znacząco różnią się od właściwości fal w pozostałym zakresie. Związane jest to z ich głęboką penetracją w głąb skóry właściwej, działaniem immunomodulującym, wpływem na proces apoptozy a także na fibroblasty, mastocyty, komórki śródbłonna naczyń, komórki

Langerhansa i limfocyty T. Niewątpliwym osiągnięciem badań klinicznych prowadzonych w ostatnich latach było wyodrębnienie grupy chorób, które najlepiej odpowiadają na leczenie. Należą do nich choroby związane z nadmierną proliferacją limfocytów T, mastocytozy, choroby tkanki łącznej i dermatozy współistniejące z zakażeniem HIV. Dziś wiemy także, że nie powinniśmy stosować tego zakresu w leczeniu łuszczycy, łysienia plackowatego, pokrzywki słonecznej lub liszaja płaskiego – chorób, które ustępują pod wpływem działania innych długości fal.

Powszechnie stosuje się trzy rodzaje dawek UVA1: małe (10-20 J/cm²), średnie (50-60 J/cm²) lub duże (130-150 J/cm²). Naświetlania dokonywane są codziennie przez pięć dni w tygodniu, zwykle przez 3-4 tygodnie. Nie ma jednak ścisłych zaleceń, stąd też dawkę i liczbę naświetlań można dostosowywać indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fototyp skóry i rodzaj leczonej dermatozy.

Obecnie uważa się, że przed rozpoczęciem terapii konieczne jest wykluczenie przeciwwskazań do naświetlań, takich jak dodatni wywiad w kierunku nowotworu skóry oraz stosowanie substancji fotouczulających i fototoksycznych, a także ustalenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na światło przez określenie minimalnej dawki opalającej MTD (minimal tanning dose), która powoduje równomierną pigmentację skóry.

Z klinicznego punktu widzenia istotne jest to, że ten zakres promieniowania niesie najmniejsze ryzyko występowania objawów niepożądanych. UVA1 działa przeciwapalnie, również przez zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych (TNF α). Dlatego może być wykorzystywane w leczeniu ostrej fazy atopowego zapalenia skóry. Poza monoterapią stosowano naświetlania w skojarzeniu z miejscowo aplikowanymi preparatami kortykosteroidowymi, inhibitorami kalcyneuryny, a także systemowymi retinoidami i IFN γ . Do najczęściej

pojawiających się objawów niepożądanych należy suchość skóry. Przebarwienie skóry, które jest przyczyną powstawania ładnej opalenizny, przez wielu pacjentów traktowane jest jako dodatkowa korzyść fototerapii. Potencjalne działanie kancerogenne do tej pory nie zostało potwierdzone, ale z ostrożności i szerokiej wiedzy medycznej dotyczącej tego zagadnienia nie może być całkowicie wykluczone. Naświetlania nie są zalecane osobom, które nie ukończyły 18 roku życia, z wyjątkiem chorych na twardzinę o ciężkim przebiegu.

Od niedawna w Polsce dwa ośrodki kliniczne, w Poznaniu i Łodzi, dysponują aparaturą do naświetlania promieniowaniem UVA1. Publikacje ukazujące się w rodzimej prasie potwierdzają skuteczność naświetlań w tym zakresie. Niestety wysoki koszt sprzętu i jego amortyzacji oraz brak możliwości odrębnego kontraktowania usług przez NFZ powodują, że nie będzie on w najbliższym czasie szeroko dostępny dla pacjentów. Nadal jednak można kierować chorych do klinik w Łodzi lub Poznaniu.