

PUVA w nowoczesnej medycynie

Naświetlanie promieniami UV przynosi pozytywny efekt terapeutyczny w wielu chorobach, począwszy od chorób alergicznych, autoimmunologicznych, nowotworowych, łojotokowych, przez choroby włosów, zaburzenia barwnikowe, zaburzenia rogowacenia, choroby metaboliczne, aż po choroby z nadwrażliwością na światło. Zakres jego stosowania stale się poszerza nawet o choroby, które jeszcze do niedawna były traktowane jako bezwzględne przeciwwskazanie do fototerapii, takie jak liszaj rumieniowaty czy protoporfiria erythropoetyczna.

Działanie biologiczne UV zależy od rodzaju promieniowania, głębokości jego penetracji w głąb skóry oraz dawki, lecz także od osobniczej wrażliwości, zależnej od karnacji, skłonności do reakcji rumieniowej, wieku, okolicy ciała, uwarunkowań genetycznych oraz choroby leczonego fototerapią pacjenta. Ultrafiolet to promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali 200 nm-400 nm. Podzielono je na 3 zakresy: UVC: 200 nm-280 nm, UVB: 280 nm-320 nm i UVA: 320 nm-400 nm. Krótki UVC pochodzenia słonecznego nie dociera do Ziemi, jest zatrzymywany przez warstwę ozonową. Nie ma też znaczenia terapeutycznego.

Głębokość penetracji promieniowania UV w głąb skóry jest proporcjonalna do długości fali – dłuższe promienie UVA przenikają przez naskórek i docierają do górnych warstw skóry właściwej, zaś krótsze UVB wnikają do naskórka, lecz nie docierają do skóry właściwej.

Dawka promieniowania docierająca do skóry jest zależna od rodzaju palników, ich mocy mierzonej w mW/cm^2 , odległości powierzchni skóry od palników w czasie ekspozycji oraz czasu ekspozycji. Dawkę promieniowania podaje się w J/cm^2 .

Podstawowymi wczesnymi skutkami działania większych dawek ultrafioletu na skórę są rumień oraz pigmentacja, a także pogrubienie naskórka. Rumień jest wyrazem reakcji zapalnej na działanie promieni uszkodzające DNA, RNA, białka i błony komórkowe keratynocytów, tkanki łącznej i naczyń krwionośnych, a pigmentacja i pogrubienie naskórka to efekt obrony organizmu przed szkodliwym działaniem ultrafioletu. Działanie rumieniotwórcze jest tym silniejsze, im krótsze są fale UV.

Najbardziej rumieniotwórcze są krótkie fale UVB o długości 280 nm. Jednak reakcja rumieniowa jest również zależna od:

- typu skóry,
- wieku pacjenta – skóra dzieci jest jaśniejsza, a tym samym wrażliwsza na promieniowanie UV i bardziej skłonna do poparzeń,
- okolicy ciała – skóra górnych partii ciała jest wrażliwsza niż skóra kończyn dolnych,
- endo- i egzogennych substancji fitotoksycznych,
- substancji o właściwościach fotoprotekcyjnych,
- charakteru choroby, którą będziemy leczyć fototerapią.

Minimalna dawka rumieniowa (MED), mierzona w J/cm^2 , to najmniejsza dawka promieniowania UV, która wywołuje rumień u danej osoby. MED jest różna dla promieniowania o różnej długości fali. W skórze ekspozowanej na UV dochodzi do uaktywnienia mechanizmów obronnych: pigmentacji natychmiastowej (IPD, zjawisko Meirowsky'ego) spowodowanej UVA ($10-30 J/cm^2$), pojawiającej się po kilku godzinach od naświetlania i pigmentacji późnej (DPD), zależnej od UVB i UVA, pojawiającej się po 48-72 godzinach i utrzymującej się 6-8 tygodni oraz pogrubienia naskórka wraz z warstwą rogową, za co odpowiada głównie UVB. Proliferacja naskórka rozpoczyna się tuż po zakończeniu naświetlania i utrzymuje się do 8 tyg. Warstwa rogowa ulega pogrubieniu 2-4-krotnie. Skutkiem tego jest obniżenie wrażliwości skóry na UV po kilku ekspozycjach.

W dermatologii wykorzystuje się następujące zakresy promieniowania:

1. szerokopasmowy UVB (280-320 nm) – *broad band* UVB, BB-UVB,
2. selektywną fototerapię UVB z kilkoma szczytami (305 i 325 nm) – SUP,
3. wąskopasmowy UVB (311 nm) – *narrow band* UVB, NB-UVB,
4. UVA (320-400 nm) w połączeniu z psoralenem (5-metoksypsoralenem lub 8-metoksypsoralenem) podawanym doustnie lub zewnętrznym jako roztwór do kąpieli, zwanym PUVA,
5. UVA1 (340-400 nm).

Najstarszą formą fototerapii do dziś stosowaną w wielu ośrodkach terapeutycznych jest helioterapia. Najskuteczniejszą z naturalnych metod leczenia łuszczycy są kąpiele słoneczne w okolicy Morza Martwego. Dodatkowo 300 m poniżej poziomu morza, przez które musi przejść światło słoneczne, w połączeniu z kąpielami w wodzie o dużym stężeniu soli pozwala na uzyskanie efektów leczniczych porównywalnych z UVB fototerapią.

W latach 20. XIX wieku William Goeckerman stosował w terapii łuszczycy miejscowe naświetlania promieniami UVB skóry zmienionej chorobowo pokrytej dziegciem. Ta metoda jest jedną z najbezpieczniejszych w terapii łuszczycy, ale wymaga minimum 3 zabiegów tygodniowo przez kilka miesięcy. Fotochemioterapia PUVA od roku 1974 jest szeroko stosowaną metodą leczenia łuszczycy, a aktualnie również wielu innych chorób skóry. Skrót PUVA, będący akronimem słów *Psoralen, UltraViolet A*, oznacza terapię lekiem z grupy psoralenów (8-metoksypsoralen lub 5-metoksypsoralen) łączoną z naświetlaniami promieniami ultrafioletowymi z zakresu A (fale o długości 320-400 nm).

Metody fototerapii PUVA można podzielić na:

1. PUVA in – naświetlania UVA z lekiem 8-metoksypsoralenem wewnątrznie (doustnie),
2. PUVA ex – naświetlania UVA z kąpielą w roztworze z 8-metoksypsoralenem,
3. RePUVA – PUVA z retinoidami.

Zażywanie psoralenów pozwala na głębszą penetrację skóry przez promienie UVA. Mechanizm działania tej formy leczenia łuszczycy nie jest do końca poznany. Stwierdzono, że PUVA-terapia, mająca charakter leczenia objawowego, powoduje hamowanie nadmiernej proliferacji keratynocytów poprzez tworzenie krzyżowych wiązań w DNA, co zapobiega replikacji kwasów nukleinowych. Innym efektem tej terapii jest działanie immunomodulacyjne, które polega na blokowaniu receptorów komórek Langerhansa i stymulacji apoptozy tych komórek. Działanie immunomodulacyjne

wywiera wpływ również na fibroblasty, śródbłonki i komórki nacieku zapalnego, takie jak limfocyty T i neutrofile. Należy zwrócić uwagę na przeciwbakteryjne działanie promieniowania UV, co może tłumaczyć korzystny efekt UV w leczeniu trądziku. W ciągu ostatnich kilku lat zwrócono również uwagę na wpływ fotochemioterapii na angiogenezę. Odkryto, że PUVA spowalnia ekspresję czynników naczyniotwórczych w keratynocytach poprzez indukcję apoptozy komórek śródbłonna mikronaczyń.

Pprzed przystąpieniem do naświetlań leczniczych powinno się określić wrażliwość skóry na promieniowanie UVA po uprzednim podaniu 8-MOP (8-metoksypsoralenu), stosując klasyczny test na określenie najmniejszej dawki MED. Dawka ta jest odczytywana po 48 godzinach, ponieważ zachodzące pod wpływem UVA reakcje fotochemiczne w skórze trwają 48 i więcej godzin. 8-MOP podajemy w przeciętnej dawce wynoszącej 0,6 mg/kg masy ciała na 1,5-2 godziny przed naświetlaniem, gdyż po takim czasie osiąga on najwyższe stężenie we krwi. Naświetlania rozpoczynamy od dawki UVA wywołującej odczyn progowy (podział wg Konarskiej), stopniowo zwiększając dawkę o około 0,5-

-1,5 J/cm² (co w praktyce oznacza około 50%-75% czasu MED).

Brytyjski Związek Dermatologów proponuje podczas pierwszego zabiegu stosowanie 70% MED, później zwiększenie dawki o 40%, o ile nie stwierdza się odczynu rumieniowego. Dawkę UVA zwiększa się lub zmniejsza w zależności od reakcji skórnej pacjenta. Bez względu na metodę kolejne zabiegi powinny być wykonywane nie częściej niż co drugi dzień.

W przypadku wystąpienia podczas stosowania psoralenów niektórych objawów ubocznych (mdłości, wymioty) można stosować metodę PUVA ex, czyli z użyciem 1-procentowego roztworu 8-MOP do stosowania zewnętrznego. Takim roztworem smaruje się zajęte chorobowo miejsca lub zanurza się w nim okolice ciała wymagające terapii. Ponadto można stosować kąpiel całego ciała w roztworze psoralenu. Metoda ta polega na tym, że pacjent bierze 30-minutową kąpiel w 80 l wody, do której dodaje się 15 ml 1-procentowego roztworu 8-MOP i bezpośrednio po niej poddawany jest naświetlaniu promieniami UVA. W metodzie tej występuje względnie większe uczulenie skóry na światło. Z tego powodu naświetlanie należy rozpoznać od dawki mniejszej niż w metodzie podstawowej.

W leczeniu łuszczycy za pomocą PUVA-terapii często uzyskuje się całkowite ustąpienie zmian oraz remisję trwającą latami. Badania wskazują, że PUVA-terapia likwiduje objawy choroby nawet u 80%-85% pacjentów poddanych takiemu leczeniu. Taki efekt uzyskuje się średnio po 18-20 naświetlaniach. Wspomagające działanie mają metody kinezyterapeutyczne i zabiegi fizjoterapeutyczne oraz psychoterapeutyczne, prowadzące do relaksacji mięśniowo-psychicznej. Ma to szczególne znaczenie w przypadkach współistnienia łuszczycy z łuszczycowym zapaleniem stawów lub z fibromialgią. Wpływa to na poprawę wyników leczenia chorych na łuszczycę, zwiększa okresy remisji choroby, zmniejsza częstotliwość i nasilenie nawrotów. Kompleksowe leczenie w tych warunkach w sposób naturalny pobudza mechanizmy adaptacyjne chorych, ułatwia powrót do równowagi i zwiększa fizjologiczną odporność na czynniki stresogenne, co pozwala na uzyskanie dłuższych okresów remisji objawów po leczeniu.

Obecnie PUVA-terapia jest metodą znajdującą zastosowanie w około 30 chorobach dermatologicznych. Jako leczenie z wyboru PUVA jest skuteczna w terapii bielactwa nabytego, ▶

▶ stanów poprzedzających rozwój ziarniniaka grzybiastego i pokrzywki barwnikowej. PUVA to metoda alternatywna lub wspomagająca dotychczasowe metody leczenia. Ma zastosowanie w atopowym zapaleniu skóry, świerzbicze guzkowatej, przewlekłym wyprysku dłoni i stóp, łysieniu plackowatym, liszaju płaskim i pewnych fotodermatozach. Najnowsze doniesienia zwracają uwagę na dobre efekty fotochemioterapii w takich chorobach, jak: rozsiany ziarniniak obrączkowy, twardzina ograniczona i układowa oraz innych.

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

- UV + dziegieć – metoda wprowadzona w 1925 r. przez Goeckermana, najczęściej stosowana jest prodermina w stężeniu 5%-20%, ma działanie fototoksyczne, uwrażliwia skórę na UV, może przyspieszyć kancerogenezę, stosowana w łuszczycy;
- UV + cygnolina 0,1%-2,0% – metoda Ingama (1953 r.) stosowana w leczeniu łuszczycy;
- UV + pochodne witaminy D₃ (kalcipotriol lub takalcitol) – metoda stosowana m.in. w leczeniu łuszczycy, bielactwa i sklerodermii;
- UV + glikokortykosteroidy – stosowana m.in. w leczeniu łuszczycy, wyprysku i chłoniaków skóry;
- tazaroten + BB UVB lub NB UVB, lub PUVA – w leczeniu łuszczycy;
- RePUVA i Re UVB – połączenie podawanego ogólnie retinoidu (acitretinu) z naświetlaniem BB-UVB, NB-UVB lub PUVA, stosowane w leczeniu łuszczycy krostkowej, erytrodemicznej lub rozsianej, zajmującej duże powierzchnie skóry;
- cyklosporyna A (3 mg/kg/dobę) z następową NB-UVB terapią w łuszczycy – taką terapię zaproponowano, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu zmian łuszczycowych po odstawieniu cyklosporyny;
- inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus i pimekrolimus) + UV – leki z grupy inhibitorów kalcyneuryny, dzięki działaniu immunosupresyjnemu mogą być stosowane w łuszczycy, jednak ich działanie może przyspieszać rozwój nowotworów skóry przez immunosupresyjne działanie na limfocyty T oraz hamowanie procesów naprawczych uszkodzonego przez UVB DNA i hamowanie indukowanej przez UVB apoptozy w keratynocytach; należy więc li-

czyć się z jeszcze większym narażeniem na zależne od UV nowotwory skóry;

- UVA1 + interferony lub nawet z szybko wiązką elektronów – w ziarniniaku grzybiastym;
- UV + leki biologiczne – donoszono o skojarzonym działaniu UVB z alefaceptem w łuszczycy;
- leczenie fototerapią dzieci – dzieci również mogą chorować na dermatozy, reagujące dobrze na fototerapię. Najczęściej spotyka się atopowe zapalenie skóry, bielactwo, łysienie plackowate, przyłuszczycę liszajową, twardzinę ograniczoną, pokrzywkę barwnikową i łuszczycę. Różni autorzy podają różne dolne granice wieku (6 lat, 10 lat), choć fototerapię stosowano w wybranych przypadkach również u młodszych dzieci. Leczenie dzieci w wieku przedszkolnym wydaje się niebezpieczne nie tylko z powodu delikatniejszej, jaśniejszej skóry, ale również z powodu ich ruchliwości.

W przypadku powtarzania cykli fototerapii należy liczyć się z wystąpieniem objawów ubocznych. W związku z tym obowiązuje pomiar i ewidencja dawek promieniowania UV aplikowanego na skórę, aby uniknąć przedawkowania i późnych powikłań zagrażających zdrowiu i życiu. Nowoczesne lampy są wyposażone w mierniki natężenia promieniowania, dlatego określenie dawki aplikowanej na skórę jednorazowo, jak również w trakcie całego kursu nie stanowi trudności. Objawów przewlekłego uszkodzenia posłonecznego wywołanego PUVA-terapią można się spodziewać po przekroczeniu 150 naświetlań. Należy jednak pamiętać, że pacjenci korzystający także z kąpeli słonecznych czy solarium, mogą również korzystać z fototerapii w kilku ośrodkach i w tych przypadkach trudno jest kontrolować całkowitą dawkę UV, jaką przyjął pacjent. Monitorowanie nie tylko dawek promieniowania, lecz również klinicznych objawów fotostarzenia należy do obowiązków lekarza.

W odniesieniu do wszystkich metod terapii łuszczycy i innych chorób skóry z zastosowaniem promieni UV skutki uboczne możemy podzielić na natychmiastowe i odległe.

Do natychmiastowych zaliczamy:

- oparzenie promieniami UV,
- świąd,
- nudności,
- zawroty i ból głowy,

- fenomen izomorficzny Koebnera (charakterystyczny dla aktywnej łuszczycy, polegający na rozprzestrzenianiu się po upływie 6-12 dni zmian łuszczycowych wzdłuż linii zadrapania naskórka lub miejsc objętych porażeniem promieniami UV).

Przyczynami skutków natychmiastowych są najczęściej nieprawidłowe dawkowanie naświetlań lub uboczne działania, szczególnie podawanego doustnie psoralenu.

Odległe skutki uboczne to:

- przedwczesne starzenie się skóry,
- plamy barwnikowe,
- rogowacenie słoneczne,
- rak podstawno- i kolczystokomórkowy,
- zaćma (konieczność ochrony oczu przez co najmniej 8 godzin od momentu zażycia psoralenów).

Najwięcej kontrowersji wywołują odległe skutki uboczne, a szczególnie karcynogenne działanie promieni UV. W literaturze dotyczącej leczenia za pomocą promieni UV podkreśla się ryzyko wystąpienia nowotworów skóry.

Przeprowadzone w Szwecji badania wykazały wzrost ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry zależny od dawki UVA, stosowanej podczas PUVA-terapii. Badania te objęły 4 799 pacjentów (2 343 mężczyzn, 2 056 kobiet) leczonych PUVA-terapią w latach 1974-1985. Średni okres obserwacji wyniósł 6,9 lat dla mężczyzn i 7,2 lat dla kobiet. W diagnozowanej grupie stwierdzono 30-krotnie częstsze występowanie raka kolczystokomórkowego skóry niż w ogólnej populacji. Zanotowano również istotny statystycznie wzrost częstości występowania raka

dróg oddechowych u mężczyzn i kobiet, raka trzustki u mężczyzn oraz raka nerki i okrężnicy u kobiet.

Badania te sygnalizują duże zagrożenie wystąpieniem nowotworu skóry podczas leczenia łuszczycy fototerapią. Należy jednak pamiętać o tym, że pacjenci, którzy poddali się obserwacji, byli leczeni PUVA-terapią na przełomie lat 70. i 80., kiedy nie podkreślano, tak jak dzisiaj, szkodliwego działania promieniowania UV na skórę. Efektem tego mogła być nadmierna ekspozycja skóry na promieniowanie UV, co spowodowało tak radykalny wzrost ryzyka wystąpienia raka skóry u pacjentów poddanych PUVA-terapii. □

najwięcej kontrowersji wywołują odległe skutki uboczne

DR MED. TOMASZ HALSKI

Instytut Fizjoterapii

Państwowej Medycznej

Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu