

Ocena nadwrażliwości na światło w oparciu o próby świetlne u pacjentów z trądzikiem różowatym – analiza retrospektywna

Evaluation of photosensitivity based on phototesting in rosacea patients – a retrospective study

Magdalena Misiak-Gałązka, Hanna Wolska

Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Glišński

Przegl Dermatol 2012, 99, 595–599

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

trądzik różowaty, próby świetlne, promieniowanie ultrafioletowe, patogenezę.

KEY WORDS:

rosacea, phototests, ultraviolet radiation, pathogenesis.

Wprowadzenie. Trądzik różowaty jest dermatozą o nie do końca ustalonej etiopatogenezie. Do czynników, które mogą zaostrzać lub wywoływać zmiany skórne, zalicza się promieniowanie ultrafioletowe (UV), zaburzenia hormonalne, stres, alkohol, zakażenie *Demodex folliculorum* i *Helicobacter pylori*. Istnieje konsensus, że *rosacea* jest dermatozą przynajmniej zaostrzaną przez ekspozycję na słońce, chociaż w nielicznych badaniach nie wykazano w warunkach laboratoryjnych nieprawidłowych reakcji na promieniowanie UV.

Cel pracy. Retrospektywna analiza wyników prób świetlnych wykonanych u pacjentów z trądzikiem różowatym.

Materiał i metodyka. Retrospektywna analiza 102 wyników prób świetlnych u pacjentów z trądzikiem różowatym (z fototypami skóry I-III) wykonanych w Pracowni Fotobiologii Kliniki Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2005–2010. Materiał kontrolny stanowił wynik prób świetlnych wykonanych u 56 zdrowych osób.

Wyniki. Zmniejszoną minimalną dawkę rumieniową (ang. *minimal erythema dose* – MED) ($\leq 0,047$ J/cm²) stwierdzono u 34 ze 102 pacjentów (33,3%) z trądzikiem różowatym, a w grupie kontrolnej u 5%. W grupie pacjentów z trądzikiem różowatym zaobserwowano przesunięcie krzywej MED w kierunku mniejszych wartości w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,0001$). Nieprawidłowe reakcje na promieniowanie UVB (w dawce ≤ 2 MED) w postaci żywego rumienia, przedłużonego utrzymywania się rumienia lub obrzęku w obrębie naświetlanych pól stwierdzono u 20 pacjentów (19,6%) z trądzikiem różowatym (95-procentowy przedział ufności: $\pm 7,8\%$) ($p < 0,0001$).

Wnioski. Wyniki pracy potwierdzają rolę promieniowania UV w etiopatogenezie trądziku różowatego. Niezbędne są dalsze, prospektywne badania w celu wyłonienia grupy pacjentów najbardziej wrażliwych na promieniowanie UV.

ABSTRACT

Introduction. The etiology and pathogenesis of rosacea are not fully understood. Among factors suspected of inducing and/or exacerbating the skin changes are UV radiation, hormonal changes, stress, alcohol consumption and *Demodex folliculorum* or *Helicobacter pylori* infection.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. Magdalena Misiak-Gałązka
Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail: magdamisiak@o2.pl

There is a general consensus that rosacea is at least a photoaggravated dermatosis. However, several studies in rosacea patients have failed to demonstrate an abnormal reaction to UV radiation.

Objective. Retrospective analysis of phototest results in rosacea patients.

Material and methods. Retrospective analysis of 102 phototests in rosacea patients with skin types I-III was performed in the Photobiological Laboratory of the Dermatological Department of Warsaw Medical University in the years 2005-2010. As a control results of phototests performed in 56 healthy persons with skin types I-III were used.

Results. Decreased MED ($\leq 0.047 \text{ J/cm}^2$) was found in 34/102 (33.3%) rosacea patients in comparison to 5% in the control group. In the whole group of rosacea patients in comparison to controls a shift into lowered MED was observed ($p < 0.0001$). Abnormal reactions to UVB radiation (in dose $\leq 2 \text{ MED}$) were evident as vivid, persistent erythema or oedema within the irradiated skin in 20/102 (19.6%) patients (95% CI $\pm 7.8\%$) ($p < 0.0001$).

Conclusions. The results of our work confirm the role of UV radiation in the pathogenesis of rosacea. Thus, future prospective analysis should evaluate the characteristic features of rosacea patients who are most sensitive to UV radiation.

WPROWADZENIE

Trądzik różowaty jest przewlekłą i postępującą dermatozą dotyczącą głównie centralnej części twarzy. Charakteryzuje się występowaniem przejściowego lub utrwalonego rumienia, grudek, krostek oraz teleangiektazji. Zmianom skórnym często towarzyszy uczucie pieczenia lub kłucia skóry.

Etiologia i patogenezę choroby nie są do końca poznane. Wśród czynników mogących zaostrzać bądź wywoływać zmiany skórne wymienia się promieniowanie ultrafioletowe (UV), zmiany hormonalne, stres, alkohol, a także zakażenia *Demodex folliculorum* i *Helicobacter pylori* [1, 2]. Istnieje konsensus co do tego, że *rosacea* jest dermatozą przynajmniej zaostrzaną przez ekspozycję na słońce [2, 3], a nawet według Fimmela i wsp. [1] chorobą naczyń związaną z działaniem słońca (ang. *actinic vasculopathy*). Badań potwierdzających, że światło słoneczne jest przyczyną *rosacea*, jest jednak niewiele. W pojedynczym badaniu zaobserwowano zaostrzenie zmian skórnych u 73% pacjentów po ekspozycji na promieniowanie świetlne [4], jednak w nielicznych badaniach w warunkach laboratoryjnych nie stwierdzono u pacjentów z trądzikiem różowatym nieprawidłowych reakcji na promieniowanie UV [1, 5].

CEL PRACY

Celem badania była retrospektywna analiza wyników prób świetlnych u pacjentów z trądzikiem różowatym.

MATERIAŁ I METODYKA

Materiał

Badanie polegało na retrospektywnej analizie wyników prób świetlnych u pacjentów z trądzikiem różowatym (fototypy skóry I-III) wykonanych w Pracowni Fotobiologii Kliniki Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2005–2010. Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów z fototypami skóry I-III z rozpoznaniem trądzikiem różowatym. W analizowanej grupie było 80 kobiet i 22 mężczyzn, a średnia wieku wynosiła $49,9 \pm 2,5$ roku. Grupę kontrolną stanowiło 56 zdrowych osobników z fototypami skóry I-III (30 kobiet i 26 mężczyzn, średnia wieku 30 lat), od których uzyskano wyniki prób świetlnych.

Metodyka

Źródła światła

Źródłem promieniowania ultrafioletowego typu B (UVB) był zestaw 5 fluorescencyjnych lamp, FS-20, Westinghouse Light Co. (290–320 nm, maks. 310 nm), o natężeniu $0,8 \text{ mW/cm}^2$ w odległości 15 cm (AIRAM UV-meter, UVM-8BC sensor), a UVA – zestaw 5 fluorescencyjnych lamp, F20-T12-BL, Sylvania Light Co. (320–400 nm, maks. 360 nm), o natężeniu $1,5 \text{ mW/cm}^2$ w odległości 15 cm (AIRAM UV-meter, UVM-8A sensor). Próby świetlne wykonywano na zdrowej skórze dolnej części pleców. Osiem pól o powierzchni 1 cm^2 naświetlano zwiększającymi się dawkami

UVB (0,023–0,24 J/cm²). Minimalną dawkę rumieniową (ang. *minimal erythema dose* – MED) stanowiła najmniejsza dawka dająca rumień pokrywający całe naświetlane pole widzialny po 24 godzinach. Jedno pole o powierzchni 50 cm² naświetlano dawką 10 J/cm² UVA. Naświetlane pola obserwowano co drugi dzień przez 2 tygodnie.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej użyto programu Statistica 8.0. Wartości p poniżej 0,05 przyjęto za istotne statystycznie. Testy U Manna-Whitneya oraz 2-sided Fisher zostały zastosowane odpowiednio według wskazań. Wartości średnie przedstawiono z odchyleniem standardowym (SD).

WYNIKI

Grupa kontrolna

U zdrowych osób MED mieściły się między wartościami 0,047 J/cm² a 0,24 J/cm². Jedynie w 3 przypadkach z 56 (5,35%) stwierdzono MED poniżej 0,047 J/cm². Wartość ta była określana jako zmniejszona MED. Nie stwierdzono nieprawidłowych reakcji na promieniowanie UVB (w dawkach ≤ 2 MED) w postaci żywego rumienia bądź obrzęku.

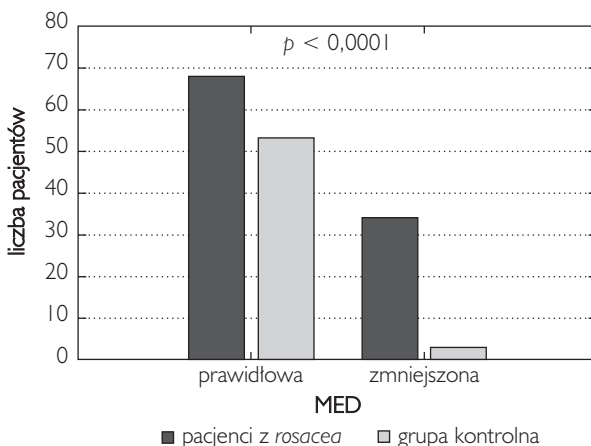
Pacjenci z trądzikiem różowatym

W badanej grupie MED mieściły się między 0,023 J/cm² a 0,119 J/cm². Zmniejszoną MED ($\leq 0,047$ J/cm²) stwierdzono u 34 pacjentów (33,3%) z trądzikiem różowatym w porównaniu z 3 (5,35%) z grupy kontrolnej (ryc. 1). U pacjentów z *rosacea* zaobserwowano przesunięcie krzywej MED w kierunku mniejszych wartości w porównaniu z grupą

kontrolną ($p < 0,0001$) (ryc. 2). Nieprawidłową reakcję na UVB (w dawce ≤ 2 MED) w postaci żywego rumienia bądź obrzęku w obrębie naświetlanych pól stwierdzono u 20 pacjentów (19,6%) (95% CI $\pm 7,8\%$). Nieprawidłowe reakcje na UVB zaobserwowano u 16 z 34 pacjentów (47,05%) ze zmniejszoną MED w porównaniu z 4 pacjentami z 68 (5,88%) z prawidłową MED ($p < 0,0001$) (ryc. 3). Nieprawidłową reakcję na UVA (rumień po 24 godzinach) stwierdzono u jednego pacjenta.

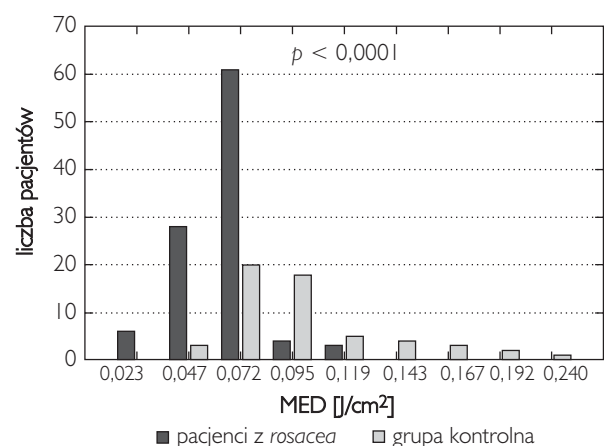
OMÓWIENIE

Wydaje się, że rola promieniowania UV w patogenezie trądziku różowatego jest poznana. Istnieje wiele koncepcji na temat tego, jak czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie UV, mogą indukować zmiany skórne u osób predysponowanych genetycznie. W 2004 roku Murphy [3] przedstawiła rolę promieniowania UV w trądziku różowatym, skupiając się głównie na obserwowanych w tej chorobie zmianach w obrębie włókien kolagenowych, indukowanych przede wszystkim przez promieniowanie UVA. Promieniowanie to zwiększa ekspresję metaloproteinazy 1 (MMP-1), która powoduje degenerację macierzy skórnej [6]. Poza tym promieniowanie UV zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS) [7]. Ich zwiększoną aktywność stwierdzono w skórze pacjentów z trądzikiem różowatym [6–8]. Wolne rodniki tlenowe pobudzają syntezę cytokin w keratynocytach i chemokin w monocytach [9–11], zwiększają ekspresję metaloproteinaz oraz zmniejszają ekspresję ich tkankowych inhibitorów [6]. W rezultacie u pacjentów z trądzikiem różowatym nadmierna aktywność ROS wzmacnia proces zapalny, a także degenerację kolagenu i macierzy w skórze [6].



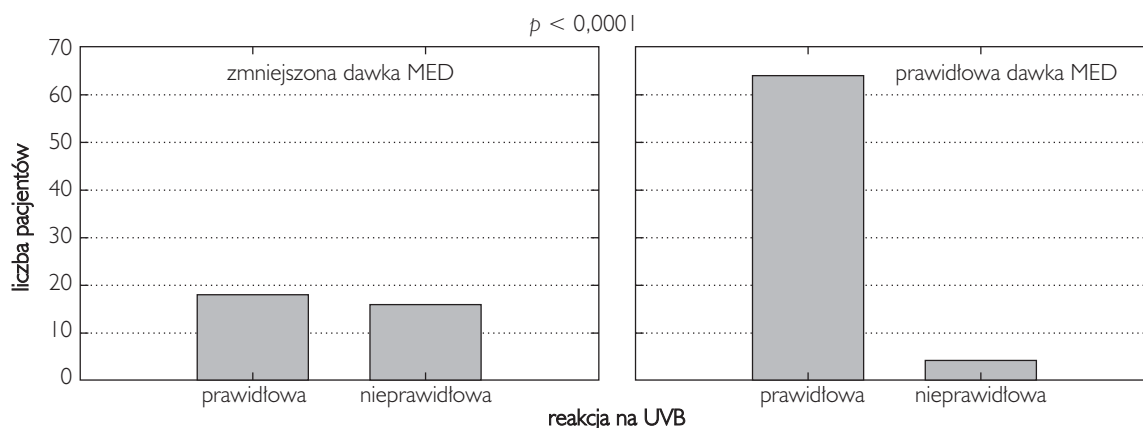
Rycina 1. Minimalna dawka rumieniowa (MED) u pacjentów z *rosacea* i u osób z grupy kontrolnej

Figure 1. Minimal erythema dose in rosacea patients and control group



Rycina 2. Rozkład MED u pacjentów z trądzikiem różowatym i w grupie kontrolnej

Figure 2. MED distribution in rosacea patients and healthy controls



Rycina 3. Nieprawidłowe reakcje na UVB (rumień lub obrzęk) u pacjentów z trądzikiem różowatym z podziałem na grupy z prawidłową i zmniejszoną MED

Figure 3. Abnormal reactions to UVB radiation (erythema or oedema) in rosacea patients with lowered and normal MED

Ostatnio pojawiły się nowe dane dotyczące patogeny trądziku różowatego, które mogą pomóc w zrozumieniu roli promieniowania słonecznego w tej chorobie. Jedną z hipotez zakłada, że u podłoża choroby leży zaburzenie wrodzonego systemu immunologicznego [12]. Rodziny receptorów Toll-podobnych (ang. *Toll-like receptors* – TLR) oraz NLR (ang. *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing*), należące do systemu rozpoznawania wzorców, odpowiadają na takie bodźce, jak infekcje przez mikroorganizmy, uszkodzenie skóry przez promieniowanie UV, czynniki fizyczne i chemiczne [12]. W rezultacie uwalniane są cytokiny i czynniki antybakteryjne, takie jak katelicydyny [13]. U pacjentów z trądzikiem różowatym stężenie katelicydyn jest duże i różni się od stężenia u zdrowych osobników [14]. Nadmierna odpowiedź wrodzonego systemu immunologicznego zwiększa ekspresję nieprawidłowych katelicydyn. W niedawno przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że u pacjentów z trądzikiem różowatym w obrębie zmian skórnych występuje zwiększona ekspresja TLR2. Wykazano ponadto, że zwiększenie ekspresji TLR powoduje zwiększoną produkcję i aktywność kalikreiny 5 – enzymu, który powoduje przejście katelicydyn w aktywne formy, stymulujące procesy zapalne [15]. W efekcie zakłada się, że nadmierna odpowiedź wrodzonego systemu immunologicznego powoduje, że skóra jest bardziej wrażliwa na czynniki zewnętrzne, a pacjenci z trądzikiem różowatym są bardziej wrażliwi na bodźce, które u zdrowych osobników nie wywołują reakcji zapalnych [15]. Potwierdzeniem roli kalikreiny 5 i katelicydyn w trądziku różowatym może być poprawa zmian skórnych po zastosowaniu kwasu azelainowego, który zmniejsza ich ekspresję [16].

Także witamina 1,25-D₃, której synteza jest pobudzana przez promieniowanie UV, stymuluje ekspresję białek przeciwbakteryjnych, takich jak katelicydyny czy β-defensyny [17].

Trądzik różowaty zwykle rozpoczyna się jako *actinic lymphatic vasculopathy* [1]. Identyczne zmiany w naczyniach limfatycznych obserwuje się w pobliżu raków podstawno- i kolczystokomórkowych u pacjentów bez wywiadu w kierunku trądziku różowatego. Być może elastozą posłoneczną i zmiany w naczyniach limfatycznych są konsekwencją działania promieniowania UV i nie są charakterystyczne dla *rosacea* [1].

Promieniowanie UVB zwiększa produkcję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) i czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. *fibroblast growth factor 2* – FGF2) w keratynocytach, stymuluje angiogenezę i obniża ekspresję trombospondyny I (inhibitor angiotensyny) [18, 19]. Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego zwiększa przepuszczalność naczyń i migrację mediatorów zapalnych. Zmieniona chorobowo skóra u pacjentów z trądzikiem różowatym wykazuje nasilone barwienie immunohistochemiczne dla VEGF w porównaniu ze skórą zdrową, co wskazuje na jego zwiększoną ekspresję [20]. Promieniowanie UV wpływa na funkcjonowanie naczyń limfatycznych, przygotowując je na dalsze uszkodzenia. Nowo utworzone naczynia krwionośne i limfatyczne ułatwiają napływ do skóry komórek zapalnych [12].

Przedstawione retrospektywne badanie własne ma kilka ograniczeń. Nie można określić podtypu trądziku różowatego w grupie badanej i korelacji pomiędzy wynikami prób świetlnych a reakcją skóry na słońce w warunkach naturalnych. Niższy fototyp skóry może prowadzić do mniejszej MED i w konsekwencji zwiększonej wrażliwości na słońce. Co więcej, być może pacjenci z podtypami rumieniowym i grudkowo-krostkowym reagują w różny sposób na ekspozycję na promieniowanie UV, co zostało ostatnio zasugerowane [21, 22]. Zaostrzenie zmian skórnych u pacjentów z podtypem rumieniowym było związane z czasem ekspozycji słonecznej, natomiast

u pacjentów z podtypem grudkowo-krostkowym nie zaobserwowano takiej korelacji [21].

Niemniej jednak wyniki naszego badania potwierdzają znaczącą rolę promieniowania UV w patogenezie trądziku różowatego. Kolejne, prospektywne badania powinny wyłonić grupę pacjentów najbardziej wrażliwych na promieniowanie UV.

Piśmiennictwo

1. Fimmel S., Abdel-Naser M.B., Kutzner H., Kligman A., Zouboulis C.C.: New aspects of the pathogenesis of rosacea. *Drug Discov Today: Disease Mechanism* 2008, 1, e103-e111.
2. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D.: Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, 327-341.
3. Murphy G.: Ultraviolet light and rosacea. *Cutis* 2004, 74 (Suppl 3), 13-16, 32-34.
4. Lazaridou E., Apalla Z., Sotiraki S., Ziakas N.G., Fotiadou C., Ioannides D.: Clinical and laboratory study of rosacea in northern Greece. *JEADV* 2010, 24, 410-414.
5. Murphy A., Powell F.C., Murphy G.M.: Assessment of ultraviolet thresholds in rosacea. *J Invest Dermatol* 1997, 108, 389.
6. Kawaguchi Y., Tanaka H., Okada T., Konishi H., Takahashi M., Ito M. i inni: The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 1996, 288, 39-44.
7. Peus D., Vasa R.A., Beyerle A., Meves A., Krautmacher C., Pittelkow M.R.: UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999, 112, 751-756.
8. Bakar O., Yuksel Z.D.M., Haklar G., Sanisoglu Y.: The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32, 197-200.
9. Young C.N., Koepke J.I., Terlecky L.J., Borkin M.S., Boyd S.L., Terlecky S.R.: Reactive oxygen species in tumor necrosis factor-alpha-activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2606-2614.
10. Lee H.M., Shin D.M., Kim K.K., Lee J.S., Paik T.H., Jo E.K.: Roles of reactive oxygen species in CXCL8 and CCL2 expression in response to the 30-kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Immunol* 2009, 29, 46-56.
11. Yang C.S., Shin D.M., Lee H.M., Son J.W., Lee S.J., Akira S. i inni: ASK1-p38 APKp47phox activation is essential for inflammatory responses during tuberculosis via TLR2-ROS signalling. *Cell Microbiol* 2008, 10, 741-754.
12. Yamasaki K., Gallo R.L.: The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009, 55, 77-81.
13. Dorschner R.A., Pestonjasp V.K., Tamakuwala S., Ohtake T., Rudisill J., Nizet V. i inni: Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol* 2001, 117, 91-97.
14. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., Murakami M., Ohtake T., Coda A. i inni: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007, 13, 975-980.
15. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., Borkowski A.W., Morizane S., Nakatsuji T. i inni: TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 688-697.
16. Gallo R., Yamasaki K.: Azelaic acid gel alters kallikrein 5 and cathelicidin expression in epidermal keratinocytes, critical elements in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62 (Suppl 1), AB1.
17. Bartley J.: Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010, 8, 1359-1369.
18. Brauchle M., Funk J.O., Kind P., Werner S.: Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996, 271, 21793-21797.
19. Bielenberg D.R., Bucana C.D., Sanchez R., Donawho C.K., Kripke M.L., Fidler I.J.: Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 864-872.
20. Goma A.H.A., Yaar M., Eyada M.M.K., Bhawan J.: Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol* 2007, 34, 748-753.
21. Bae Y.I., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Won Y.H., Lee S.C.: Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol* 2009, 21, 243-249.
22. McAleer M.A., Fitzpatrick P., Powell F.C.: Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, 33-39.

Otrzymano: 21 V 2012 r.

Zaakceptowano: 20 VI 2012 r.