

# **Fotodermatologie**

## **Akutní a chronické efekty UV záření na kůži - pokračování**

**Lukáš Kubala**

# Fototypy

- Šest fototypů kůže na základě MED
  - Rozdělení kožních fototypů je založeno na reakci vůči slunečnímu záření v květnu-červnu v poledne po 45-60 minutách slunění (zeměpisná šířka 20 – 30 st.).
    - I. Vždy zrudne, nepigmentuje
    - II. Zrudne, pigmentuje mírně
    - III. Zrudne zřídka, pigmentuje
    - IV. Nerudne, pigmentuje dobře
    - V. Trvale hnědá kůže (arabové)
    - VI. Trvale černohnědá kůže (černoši)

# Fototypy kůže



Skin phototype	Sunburn susceptibility	Tanning ability	Classes of individuals	UV exposure (in SED) that results in a minimal erythema (i.e., 1 MED)
I	Always burn	No tan	Melano-compromised	1–3
II	High	Light tan		
III	Moderate	Medium tan	Melano-competent	3–7
IV	Low	Dark tan		
V	Very low	Natural brown skin	Melano-protected	7–>12
VI	Extremely low	Natural black skin		

Abbreviations: SED, standard erythema dose; MED, minimal erythema dose.

# Minimální erytémová dávka

## Minimální erytémová dávka (MED)

- minimální jednotlivá dávka UV záření, která vyvolá jasně ohraničený erytém
- udává se v  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  nebo  $\text{J}/\text{m}^2$
- reciprocita – záleží pouze na dávce absorbované v kůži, ať už byla absorbována po dlouhou ozařovací dobu ze zdroje o nízké intenzitě, nebo krátce ze zdroje o vysoké intenzitě (avšak neplatí v mezních situacích - např. lasery)
- MED závisí na:
  - Typu kůže a tloušťce
  - Množství melaninu a schopnosti tvořit melanin po ozáření
  - Intenzita ozáření

# Subakutní změny kůže po UV ozáření

## Fotodermatózy

- Kožní nemoci způsobené působením UV na kůži
- Mohou být spouštěny vnitřně nebo zvenku podanými léky, kosmetickými přípravky v kombinaci s UV zářením
- Zpouštěcí faktory (oxidační stres, deregulace antioxidantních reakcí)
- Změny se projevují v časově blízkém horizontu dnů
  
- Fotosensitivita – patologické zvýšení citlivosti kůže na UV expozici
- Kožní reakce přetrvávají dlouhodoběji

# Fotodermatózy

- Velmi široké spektrum chorob
- Individuální citlivost kůže každého jedince
- Omezení na exponované kožní plochy (tzv. heliotropní lokalizace), ušetřena zůstávají místa přirozeného stínu (horní víčka, horní ret, krajina pod bradou, oblast za ušima, kožní záhyby)
- *fototoxické reakce*
- *fotoalergické reakce*

TABLE 1 Classification of Photodermatoses

Immunologically mediated
Polymorphous light eruption
Juvenile spring eruption
Actinic prurigo
Hydroa vacciniforme
Chronic actinic dermatitis
Solar urticaria
Drug- and chemical-induced
Exogenous: phototoxicity and photoallergy
Endogenous: cutaneous porphyrias
Defective DNA repair
Xeroderma pigmentosum
Cockayne syndrome
UV-sensitive syndrome
Trichothiodystrophy
Bloom syndrome
Rothmund–Thomson syndrome
Kindler syndrome
Photoaggravated
Lupus erythematosus
Dermatomyositis
Others

# Fototoxická reakce

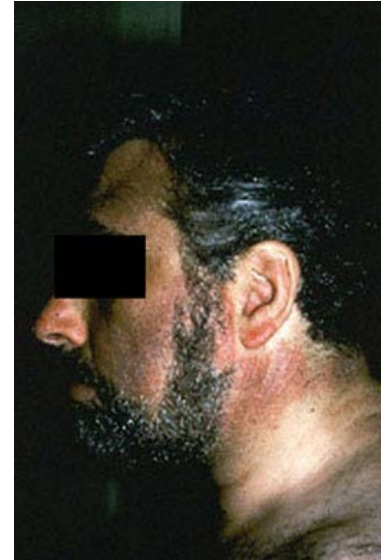
- Přímé poškození buněk prostřednictvím chromoforů aktivovaných fotony UV záření (kamenouhelné deriváty - akridin, antracen aj., barviva, léčiva, kosmetické přípravky)
- Neimunologický mechanismus indukce, závislý na intenzitě poškození buněk
- erytém, otok, puchýře



**Fytodermatitis** = zánět kůže vznikající po dotyku s určitými rostlinami a následující sluneční expozice - kopretina, slunečnice, petržel, **bolševník**

# Fotoalergické reakce

- Immunologická akutní nebo chronická reakce z přecitlivělosti opožděného typu (IV. typ)
- Aktivace chromoforu fotony
- Vazba fotoproduktu na bílkovinu
- Vznik antigenu
- Reakce není závislá na dávce
- Po úvodní fázi (1-2 týdny) dojde při nejbližší opakované expozici s chemickou substancí k vytvoření typické **kontaktní dermatitidy**
- Mnohem vzácnější než fototoxické reakce





## Fotoalergeny

- **Antibakteriální látky** (přísady mýdel, šamponů, deodorantů)
- **Voňavky** (např. syntetické pižmo používané v mužské kosmetice, samoopalovací prostředky)
- Látky s **ochranným účinkem proti UV** záření
- **Jiné** – různá léčiva, thiokarbamid obsažený v kopírovacím papíru aj.

# Fotoimunosuprese

## Imunitní systém v kůži

- **Buněčné typy**
  - keratinocyty a fibroblasty (syntéza cytokinů)
  - Langerhansovy buňky (prezentace antigenů)
  - T-lymfocyty
  - Buňky spádových lymfatických uzlin
- Uvolňování cytokinů, prostaglandinů, histaminu, neuropeptidů, hormonů
- Vymizení Langerhansových buněk z epidermis
- Abnormální stimulace T-lymfocytů – potlačení buněčné imunity
- Produkce IL-10 makrofágy – potlačení imunitní odpovědi v kůži

# Indukce imunosuprese

- **Mechanismy indukce imunosuprese UV zářením**

- 1. Působení na signální dráhy imunitních buněk:**

- UV aktivuje fosfatázy, které snižují hladinu fosforylovaného STAT-1 a STAT-5 v buňce, které mají klíčovou roli na transdukci signálu IL-6, IL-2 a IFN- $\gamma$ . Narušením jejich signalizace působí imunosupresivně.

## 2. Snížení počtu Langerhansových buněk v kůži:

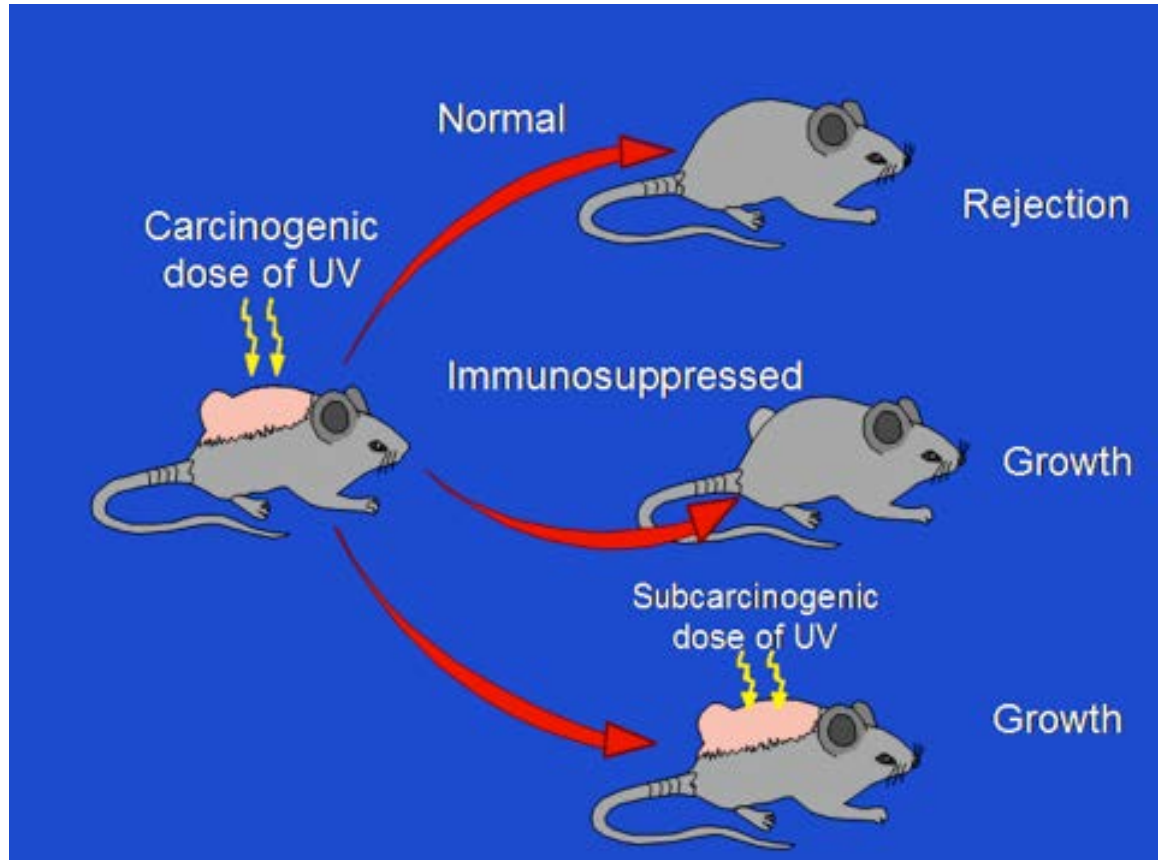
- **Fenotypové změny Langerhansových buněk**

UV A i B způsobuje změny charakterizované snížením počtu dendritů, buňky se zakulacují a jejich mitochondrie vykazují membránové změny

- **Redukce počtu Langerhansových buněk**

Menší počet buněk není zapříčiněn jejich odumíráním/apoptózou, ale spíše aktivací těchto buněk a migrací do blízkých lymfatických uzlin

# Důsledek snížení počtu Langerhansových buněk v kůži na možnost rozvoje nádoru



The immune response plays a role in skin tumor growth (Kripke, 1974)<sup>13</sup>

# Fotoimunosuprese

## Výnam kyseliny trans-urokánové

### *Kyselina trans-urokánová*

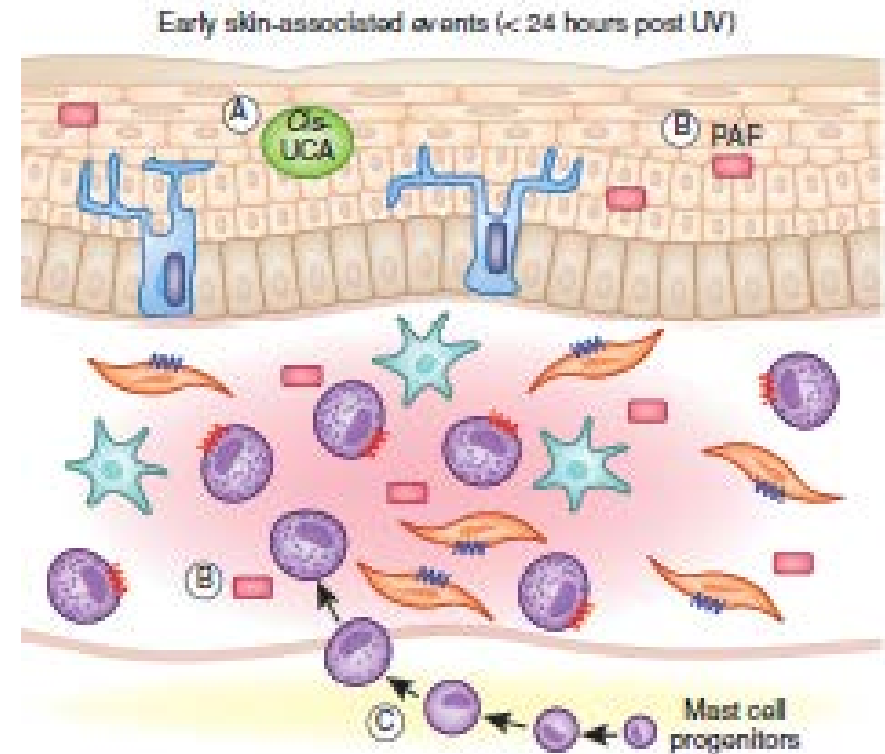
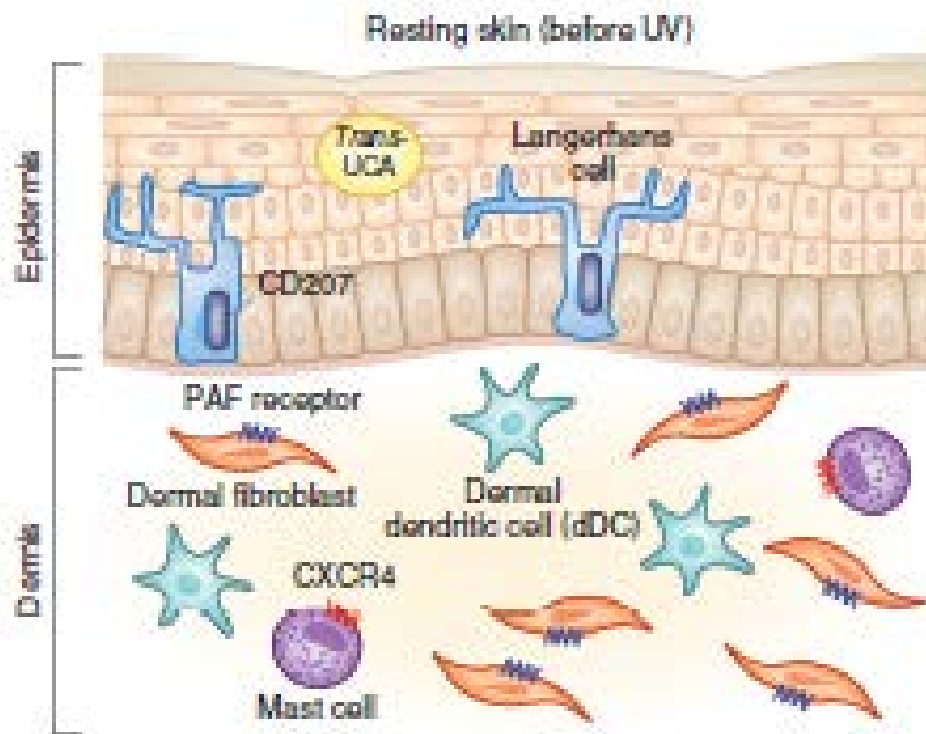
produkována v keratinocytech z metabolismu histidinu  
účinný absorbér UV záření

Izomerace trans-urokanové na cis isoformy UVB zářením

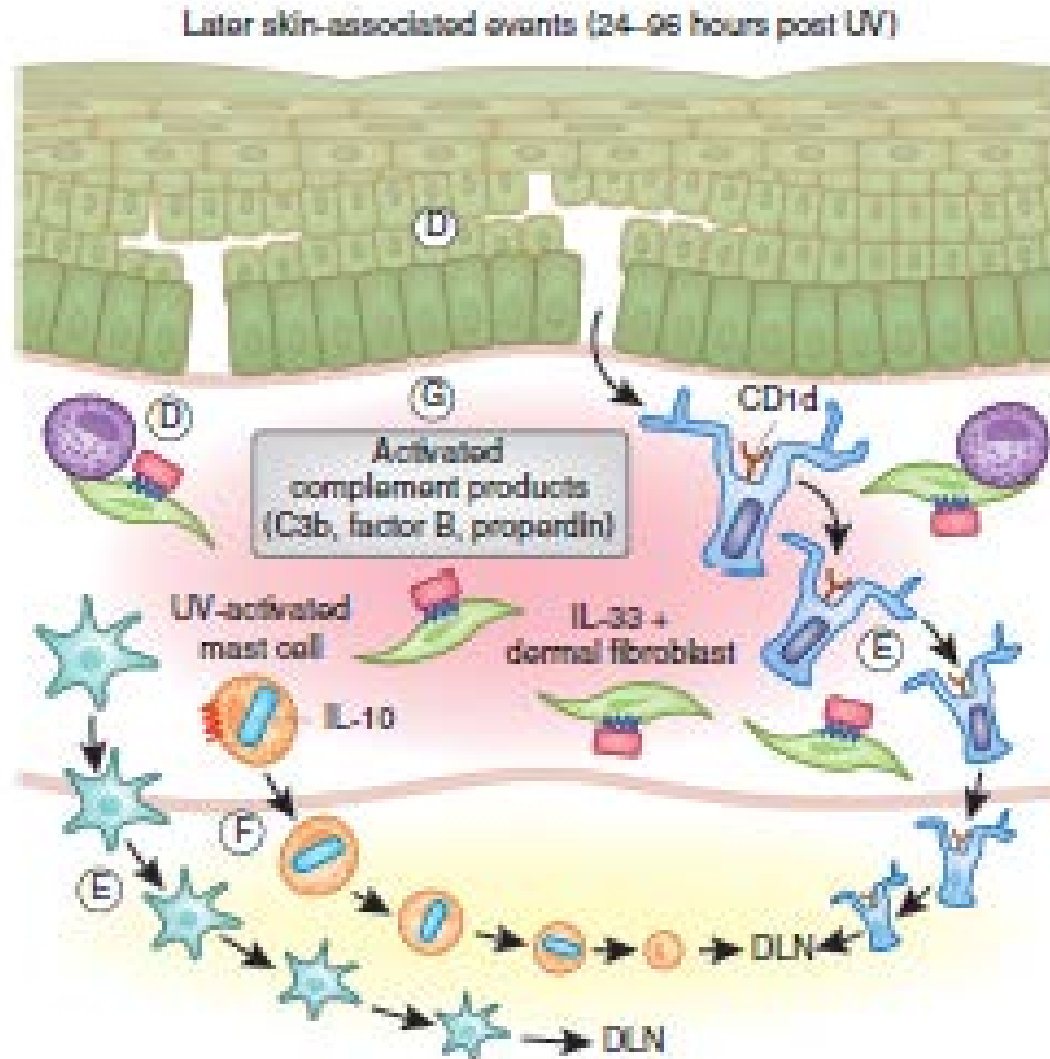
### *Cis-urakánová*

- silný imunosupresor
- váže se na receptor serotoninu 5-HT<sub>2A</sub>

# Foto imunitní odpověď v kůži



# Foto imunitní odpověď v kůži





# Chronické změny kůže po UV ozáření

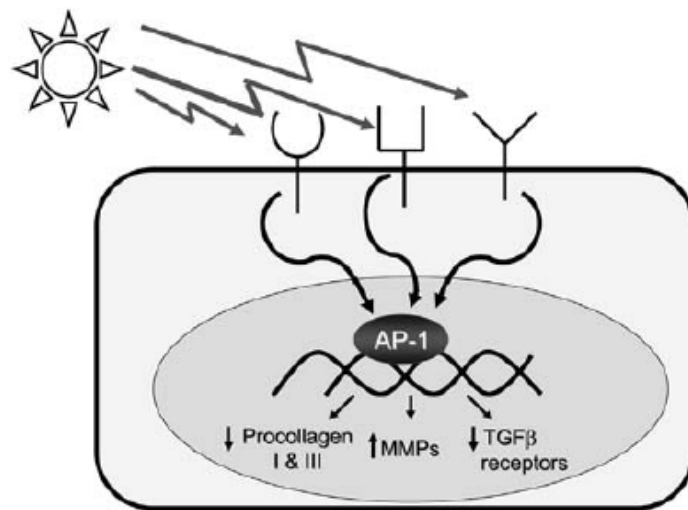
- Stárnutí kůže (fotoaging)
- Fotokarcinogeneze

# Chronické efekty UV záření na kůži – fotostárnutí (aktinické stárnutí)

- Elastóza (hrubá změť degradovaných elastických vláken, které nakonec zdegenerují v amorfní masu)
- Úbytek kolagenu (enzymy uvolněné ze zánětlivých buněk)
- Četné a hyperplastické fibroblasty
- Četné a částečně degranulované žírné buňky
- Mazné žlázy se zmenšují a degenerují
- Zmnožené různé typy mononukleárních buněk
- Ztluštělá epidermis v důsledku chronické stimulace
- Poškozená mikrocirkulace, ztlustují se stěny cév a tím se snižuje zásobování živinami což snižuje množství podkožního tuku

# Fotostárnutí - molekulární mechanismy

- Produkce ROS
- Snížená syntéza kolagenu, zvýšený rozklad složek ECM (MMP)
- Poškození genomové DNA, ale také mitochondriální DNA
- Amplifikace prozánětlivé reakce
- Akumulace UV poškození
- Nesprávná oprava poškozené DNA (mutace), ECM



# Aktinické stárnutí kůže

UV záření



aktivace receptorů pro epidermální růstový faktor, IL-1 a TNF na povrchu keratinocytů



aktivace transkripčního faktoru AP-1



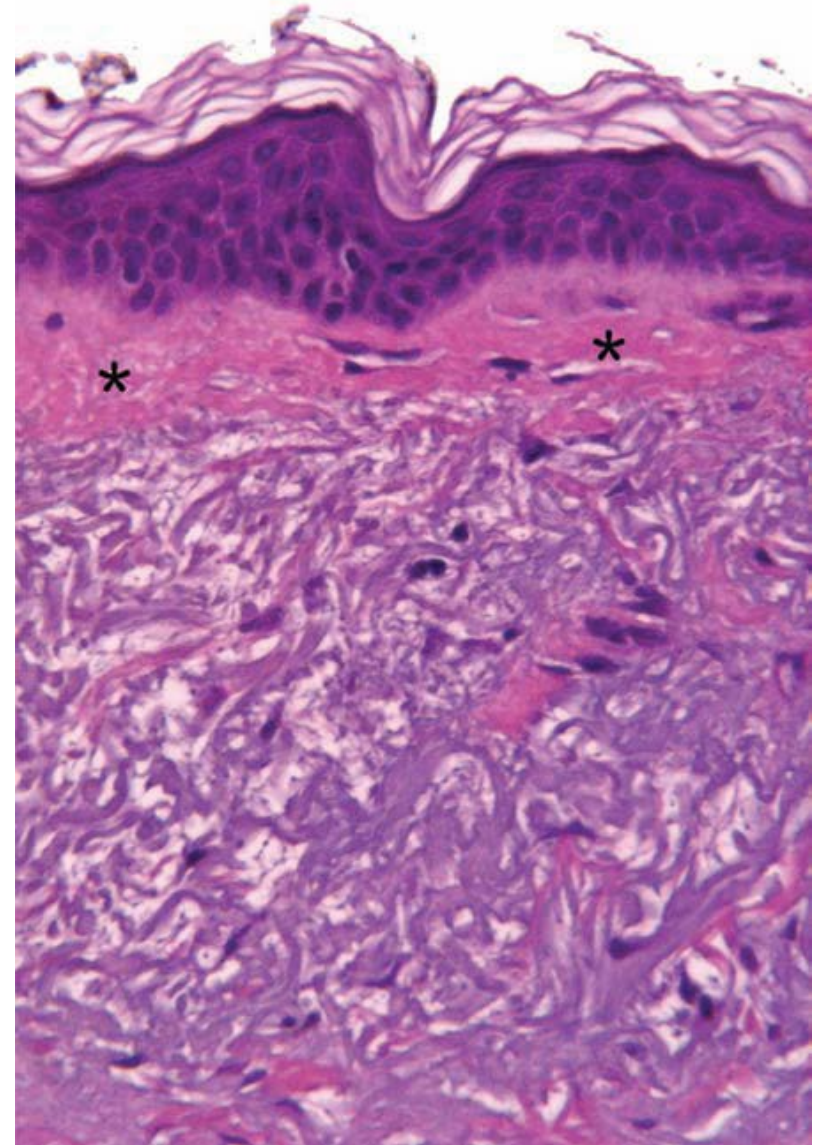
aktivace genů pro matrixové metaloproteázy, inhibice genu pro prokolagen



rozklad kolagenu a dalších proteinů

# Histologické změny

- Epidermis
  - Ztráta polarity
  - Buněčné atrofie
- Dermis
  - Změny v kolagenových vláknech
  - Snížené ukotvení dermis k epidermis (snížené množství ukotvujících fibrilinů)
  - Elastosa-amorfní změť tropoelastinu a fibrilinu
  - Změna počtu jednotlivých buněk kůže



# Klinické změny

Clinical Abnormality	Histologic Abnormality
Dryness (roughness)	Increased compaction of stratum corneum, increased thickness of granular cell layer, reduced epidermal thickness, reduced epidermal mucin content
Actinic keratoses	Nuclear atypia, loss of orderly, progressive keratinocyte maturation; irregular epidermal hyperplasia and/or hypoplasia; occasional dermal inflammation
Irregular pigmentation	
Freckling	Reduced or increased number of hypertrophic, strongly dopa-positive melanocytes
Lentigines	Elongation of epidermal rete ridges; increases in number and melanization of melanocytes
Guttate hypomelanosis	Reduced number of atypical melanocytes
Persistent hyperpigmentation	Increased number of dopa-positive melanocytes and increased melanin content per unit area and increased number of dermal melanophages
Wrinkling	
Fine surface lines	None detected
Deep furrows	Contraction of septae in the subcutaneous fat
Stellate pseudoscars	Absence of epidermal pigmentation, altered fragmented dermal collagen
Elastosis (fine nodularity and/or coarseness)	Nodular aggregations of fibrous to amorphous material in the papillary dermis
Inelasticity	Elastotic dermis
Telangiectasia	Ectatic vessels often with atrophic walls
Venous lakes	Ectatic vessels often with atrophic walls
Purpura (easy bruising)	Extravasated erythrocytes and increased perivascular inflammation
Comedones (maladie de Favre et Racouchot)	Ectatic superficial portion of the pilosebaceous follicle
Sebaceous hyperplasia	Concentric hyperplasia of sebaceous glands

<sup>a</sup>Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma also occur in actinically damaged skin but, unlike the table entries, affect only a small minority of individuals with photoaging.

# Klinické změny



# Chronický účinek UV-Fotokarcinogeneze

- 3 hlavní typy
  - basal cell carcinoma (vzácně metastázuje)
  - squamous cell carcinoma (může metastázovat)
  - malignant melanomas: pigmentové buňky, mateřské znaménko, které se stalo zhoubné (časté metastázy)



**a. Basal cell**



**b. Squamous cell**



**c. Melanoma**



# Nemelanogenní rakovina kůže

- Basal cell carcinoma (BCC) a squamous cell carcinoma (SCC)
- Nejčastější zhoubné bujení u dospělých jedinců: > 1,000,000/rok
- BCC a SCC je více než 10 x častější než melanom, ale SCC je zodpovědný za 20% úmrtí způsobené rakovinou kůže
- Nacházejí se na místech, které jsou nejvíce vystaveny UV záření
- Vznikají kumulativním působením slunečních paprsků
- Často nejsou smrtelná
- Při brzkém odhalení je 95% vyléčena
- Bez léčby dochází ke značnému poškození a znetvoření

# Rizikové faktory

- Typ fototypu: světlá barva kůže, barva vlasů a očí
- Rodinné predispozice: dědičnost
- Osobní minulost dané rakoviny
- Chronické vystavení slunci
- Jisté typy a velké množství mateřských znamének
- Pihy, které nám ukazují na rozdílnou citlivost a poškození od slunce

Risk factor	Melanoma	Nonmelanoma skin cancer
Age	Peak frequency in early adulthood, but age-related incidence rises with increasing age	More common with increasing age
Chemicals and exposures	PUVA therapy probably increases risk	Ionizing radiation increases risk. The use of coal-tar products and PUVA therapy increase risk. Tobacco increases risk for squamous cell carcinoma
Family history	Occurrence of melanoma in a first- or second-degree relative confers increased risk. Familial atypical mole melanoma syndrome confers even higher risk	Family history is associated with increased risk for basal cell carcinoma but not squamous cell carcinoma
Gender	Slight male predominance	Substantially more common in males
Geographic location	Higher incidence in whites living near the equator	Higher incidence in whites living near the equator
Medical conditions	Xeroderma pigmentosum, immuno-suppression, other malignancies, and previous nonmelanoma skin cancer all increase risk	Chronic osteomyelitis sinus tracts, burn scars, chronic skin ulcers, xeroderma pigmentosum, immuno-suppression, and possibly human papillomavirus infection all increase risk
Nevi	A large number of melanocytic nevi, and giant pigmented congenital nevi confer increased risk. Melanocytic nevi are markers for risk, not precursor lesions	Limited influence on risk
Occupation	Higher incidence in indoor workers, as well as those with higher education and income	Higher incidence in outdoor workers for squamous cell carcinoma
Previous history of skin cancer	Previous melanoma is associated with increased risk	36–52% chance of a new skin cancer of any kind within five years of index case
Race Skin type/ethnicity	More common in whites Increased incidence in those with fair complexions; those who burn easily, tan poorly and freckle; those who have red, blonde or light brown hair; and those of Celtic ancestry	More common in whites Increased incidence in those with fair complexions; those who burn easily, tan poorly and freckle; those who have red, blonde or light brown hair; and those of Celtic ancestry
Sun exposure Cumulative	Probably does not influence risk	Single greatest risk factor for squamous cell carcinoma; 80% of lifetime sun exposure is obtained before 18 years of age
Episodic	Intense, intermittent exposure and blistering sunburns in childhood and adolescence are associated with increased risk	Intense, intermittent exposure and blistering sunburns in childhood and adolescence are associated with increased risk of basal cell carcinoma but not squamous cell carcinoma

# Ochrana kůže před účinky UV

# Přirozená ochrana kůže před účinky UV

## Keratinizace

- vrstva rohových buněk – proteiny absorbující UV záření

## Melanosomy

- geneticky určená konstituční melaninová pigmentace
- přenos melaninových melanosomů z melanocytů do bazálních keratinocytů

# Ochrana kůže před účinky UV záření

## Antioxidanty

- akumulace lipofilních karotenoidních pigmentů
- SOD
- glutathion peroxidasa/glutathion reduktasa
- excisní opravná kapacita poškozené DNA

## Kyselina urokánová

- deaminovaný produkt histidinu
- endogenní sunscreen epidermis a stratum corneum
- imunosupresivní účinky k. urokanové mohou hrát roli ve fotokarcinogenezi

# Prostředky k ochraně kůže proti nadměrnému působení UV- opalovací krémy

- Používají se od cca roku 1950
- Jsou to topické přípravky, které blokují účinek UV na kůži
- Princip buď absorpční, reflexní nebo rozptyl UV.
- Na základě mechanismů interakce s UV dělíme na fyzikální a chemické komponenty

# Prostředky k ochraně kůže proti nadměrnému působení UV- Prostředky ke slunění

- Ochranný faktor-různé kombinace UV filtrů
  - Nižší stupeň ochrany - filtry jen pro UVB
  - Vyšší stupeň ochrany -filtry pro UVA i UVB oblast, eventuálně UVC
- Účinky přípravku
  - odlehčit přirozeným fotoprotektivním mechanismům (pigmentace, zesílení rohové vrstvy)
  - prodloužit dobu slunění
  - zamezit vzniku akutních a chronických změn v důsledku expozice
- Požaduje se daný UV ochranný rozsah, fotostabilita, afinita ke kožnímu povrchu a dobrá snášenlivost

# Ochranný faktor-Sun Protection Factor (SPF)

- Účinnost ochranného prostředku je charakterizována SPF
- SPF je poměrem minimální erytémové dávky (MED) na kůži ošetřené 2 mg/cm<sup>2</sup> prostředku k MED kůže bez prostředku u téhož jedince.

**MED ošetřené kůže**

**SPF = -----**

**MED neošetřené kůže**

- Čím vyšší je SPF tím poskytuje prostředek vyšší ochranu
- SPF nám udává jak dlouho můžeme bezpečně zůstat na slunci



## **Efektivnost SPF ovlivňují**

- Rozdílné typy kůží
- Tloušťka a aplikace prostředku na opalování
- Čas během dne
- Nadmořská výška: každých 1000 m zvyšuje o 4% intenzitu erytému vznikající UV zářením
- Vnější prostředí: 70-90% odraz od sněhu či bílých ploch a až 100% odraz od vody
- Nosič: ovlivňuje penetraci látky do kůže

## **Omezení SPF systému**

- Aplikovatelné pouze na ochranu proti UVB
- Měření za ideálních podmínek
- Problémy: používání adekvátního množství, aplikace před sluněním, potřeba častá nová aplikace

# Prostředky ke slunění

- **Působení přípravku**
  - Reflexi, blokaci případně rozptyl záření (fyzikální, mechanická ochrana)
  - absorpci energie záření (chemická ochrana)
- **V některých ochranných prostředcích jsou přítomny i jiné substance, které omezují vznik erytému.**
  - deriváty pyrimidinu a purinu, extrakty některých rostlin
  - ochranný mechanismus je vysvětlován farmakologickým efektem na vznik erytému v časně fázi nebo i likvidací volných radikálů
- **Mezi účinné fyzikální blokátory patří**
  - anorganické substance jako kysličník zinečnatý, kysličníky železa, uhličitan vápenatý, silikáty (mastek, kaolin)
  - pigmenty (kysličník titaničitý)
  - jejich zpracováním na roztíratelné přípravky lze získat vysoce účinnou ochranu, kdy podle koncentrace práškového podílu může být zajištěna ochrana nejen proti UV záření, ale i viditelnému světlu a záření infrarčervenému
  - Účinné při delším trávení času venku
  - Nevýhoda: kosmeticky nepříjemné v případě barevnosti látek

# Nejčastěji používané UV filtry

## Chemické UVA filtry

oxybenzone  
sulisobenzone  
dioxybenzone  
menthyl anthranilate

## Fyzikální UV filtry

red petrolatum  
titanium dioxide

## Chemické UVB filtry

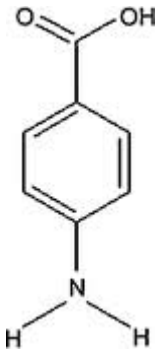
aminobenzoic acid  
amyl dimethyl PABA  
2-ethoxyethyl-p-methoxy cinnamate  
diethanolamine p-methoxy cinnamate  
digalloyltriolate  
ethyl 4-bis(hydroxypropyl)aminobenzoate  
2-ethylhexyl-2-cyano-3,  
3-diphenylacrylate  
ethylhexyl p-methoxy cinnamate  
2-ethylhexyl salicylate  
glyceryl aminobenzoate  
homomenthyl salicylate  
octyl dimethyl PABA  
2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid  
triethanolamine salicylate

# Chemická ochrana

- Aromatické sloučeniny konjugované karbonylovou skupinou
- Absorbují UV za současné excitace na vyšší energetickou úroveň. Tato energie je rozptýlena a přeměněna na základní stav ve formě fluorescence, fosforescence a nebo chemické reakce
- Nevýhody: některé jsou fotosensitizátory např. amino benzoic acid a benzophenons

## PABA (Para-aminobenzoic acid)

- Velice účinný v UVB oblasti (200-320 nm)
- Nejvíce účinný v koncentraci 5% v 70% etanolu
- Maximální účinnost dosažena po aplikaci 60 minut před sluněním (penetrace a vazba v stratum corneum)
- Nezabraňuje chemicky indukované fotosensitivitě
- Může se vytvořit kontaktní dermatitida
- Může barvit oblečení



## PABA Esters (Padimate A, Padimate O, Glyceril PABA)

- Velice účinný v UVB oblasti (280-320 nm)
- Nejvíce účinný v koncentraci 2.5-8% v 65% alcohol
- Penetruje méně účinně než PABA
- Podobné aplikace a problémy
- Méně barví oblečení než PABA

## **Benzofenony** (oxybenzone, dioxybenzone, sulisobensone)

- O trochu méně účinné než PABA
- Absorbují v oblasti spektra od 250 do 400 nm (**UVA a UVB**)
- V kombinaci s PABA nebo PABA ester zlepšují penetraci a je lepší než kdyby byl použit osamoceně (pokrývá oblast 200-400 nm)
- Je prospěšný v prevenci proti fotosensitivitě
- Vzácně se vyskytuje kontaktní dermatitida

## **Antraniláty**

- Minimálně účinné, absorbují v UVA spektru 250-322 nm
- Často v kombinaci s UVB filtry k rozšíření spektra

## **Cinamáty and Salicyláty**

- Pouze minimálně účinné, absorbují v UVA spektru
- Všeobecně se využívá v kombinaci s dalšími prostředky na opalování

# Prostředky ke slunění a melanom

## Ochrana kůže

- Redukuje spálení
- Může předcházet actinic keratosu
- Může předcházet SCC
- Nepřesvědčivá data v případě předcházení melanomu nebo BCC

## Rizikové faktory pro vznik melanomu

- Při použití přípravků se zjistilo jak zvýšené riziko tvorby melanomu tak snížené, popřípadě žádné změny
- Žádná studie zatím nezjistila, že by prostředky ke slunění byli karcinogenní
- Výhody x nevýhody
  - Proloužení času pobytu na slunci
  - Větší ochrana před UV



# Shrnutí: penetrace UV kůží a vybrané efekty

## UVA

- 320-400 nm
- 20-30% zasáhne dermis
- Tvorba ROS
- Nepřímé DNA poškození: 8-hydroxy-2'deoxyguanosine
- Tvorba erytému je slabá
- Indukce pomalé pigmentace

## UVB

- 290-320 nm
- 10% zasáhne vrchní vrstvu dermis
- Přímé DNA poškození
- Tvorba eratómu je vysoká
- Indukuje akutní tvorbu nového pigmentu, spálení, syntéza vitamínu D

## UVC

- 100-290 nm
- Nedosahuje povrchu zemského-absorpce ozónovou vrstvou
- Intenzivně absorbováno stratum corneum
- Přímé DNA poškození

