

Olle Larkö, professor, hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Normala doser synligt ljus kan ge mutationer i huden

II Vår hud exponeras för ultraviolett strålning (290–400 nm) och synligt ljus (400–700 nm) från solen. I många fall leder detta till en fotokemisk reaktion i vilken fotoaktiverade molekyler konverteras till fotoprodukter som ibland inducerar enzymaktivitet och cytokinsekretion. Både ultraviolett och synligt ljus är delar i det elektromagnetiska spektret (Figur 1). Fotoner absorberas av kromoforer i huden, och då kan bland annat bildning av fotoprodukter, ljusemission eller värmeproduktion ske.

UVB (290–320 nm) absorberas huvudsakligen i epidermis och penetrerar ner till papillära dermis. UVA (320–400 nm) penetrerar ner till övre retikulära dermis. Epidermis innehåller flera kromoforer som absorberar UV-ljus: nukleinsyror, urokansyra, melanin etc. När det gäller synligt ljus är kromoforerna huvudsakligen hemoglobin, oxyhemoglobin, betakaroten och bilirubin.

UVB

UVB åstadkommer erytem i huden. Data tyder på att UVA kan orsaka melanom, medan UVB är den mest effektiva strålningskvaliteten när det gäller skivepitelcancer (Figur 2) [1]. DNA är den viktigaste kromoforen, och UVB kan inducera DNA-förändringar mellan två närliggande pyrimidiner på samma DNA-sträng. Man kan se särskilda mutationer som bär en »UV-signatur«.

UVB har också effekt på immunsystemet. Man har tidigare sett att UVB orsakar immunsuppression hos möss med sänkt förmåga att avstötta UV-inducerade hudcancer typer [2]. Mekanismen bakom immunmodulationen är dock oklar, och det finns flera möjligheter beskrivna.

UVA

Solljus innehåller betydligt mer UVA än UVB, men UVA är ungefär en tusendel så effektivt när det gäller att producera erytem i huden. UVAs effekter på DNA medieras mestadels genom okända kromoforer. På senare tid har man indelat UVA-området (320–400 nm) i två delar, UVA₂ (320–340 nm) och UVA₁ (340–400 nm), som framför allt inducerar pigmentbildning.

UVA₁-strålning. Djurstudier har visat att UVA₁-strålning kan ha fotokarcinogena effekter [3]. UVA₁ har också immunmodulatoriska effekter [4]. UVA₁ penetrerar djupare än UVB och kan därför påverka celler i dermis. Man har också kunnat visa att UVA₁ kan användas i behandlingen av kutant T-cells-

SAMMANFATTAT

Artikeln sammanfattar Desiree Wiegleb Edströms avhandling om terapeutiska och oönskade effekter av långvågigt ultraviolett strålning och synligt ljus.

Effekterna av repetitiva doser av UVA₁ (340–400 nm) studerades och mutageniteten kartlades. Laserbehandling av naevus flammeus studerades liksom effekten av fotodynamisk behandling av kutant lymfom.

Synligt, men även långvågigt, ljus kan vara mutagent i de doser man normalt utsätts för. I utvalda fall kan behandling med en ny sorts laser ge god effekt vid naevus flammeus. Lokaliserade härdar med kutant lymfom lämpar sig bra för fotodynamisk behandling.

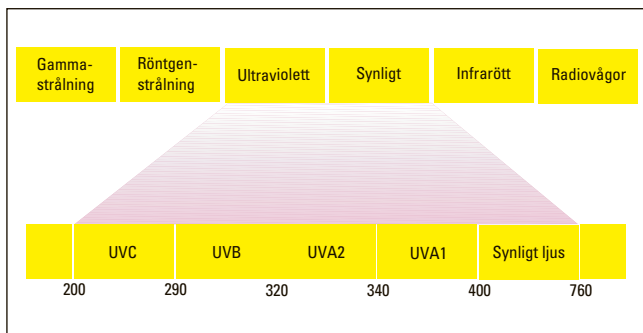
Fynden stöder oss i uppfattningen att kläder och inte solskyddsmedel bör vara basen i solskyddet.

lymfom [5]. Vidare ser man ökad kollagenassyntes efter UVA₁-bestrålning [6].

Behandling

Laser. Laser är en förkortning för *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. På senare tid har laser fått en utbredd användning inom dermatologin, särskilt i behandlingen av kärllmissbildningar, till exempel naevus flammeus. Man har framför allt använt sig av pulssad färglaser med 585 nm våglängd. När det gäller kärllmissbildningar är hemoglobin den huvudsakliga kromoforen, med absorptionsstoppar vid 418, 542 och 577 nm. Vid laserbehandling byggs lätt värme upp i vävnaden, och man har funnit att den optimala pulsdurationen vid laserbehandling bör vara något kortare än den termala relaxationstiden (TRT). TRT definieras som den tid det tar för temperaturen efter ett »laserskott« att gå ner till hälften.

UVA₁. Högdos-UVA₁ med upp till 130 J/cm² användes ursprungligen med framgång för att behandla atopisk dermatit [7]. Högdos-UVA₁ har dessutom använts för att behandla lokaliserad sklerodermi [6]. Man använder sig här av den kol-



Figur 1. Delar av det elektromagnetiska spektret med särskild tonvikt på ultraviolet och synligt ljus.

lagenasbildande egenskapen och får en uppmjukning av sklerodermivävnad.

Fotodynamisk terapi. På senare tid har så kallad fotodynamisk behandling (PDT) utvecklats. PDT innebär att man ger ett ljussensibiliserande porfyrin, till exempel intravenöst, och därefter bestrålar tumören med ljus, antingen i form av en laser eller en inkoherent ljuskälla.

PDT kan också användas för lokalt bruk. Man applicerar då δ -aminolevulinsyra (ALA) lokalt över till exempel en basalcancers eller en precanceros. ALA är lågmolekylärt och penetrerar relativt lätt genom huden. ALA omvandlas senare selektivt i tumörceller till protoporfyrin IX (PpIX). PpIX är kraftigt ljussensibiliserande.

Fördelarna med PDT är att man får en selektiv tumördestruktion och sparar frisk vävnad. Detta ger upphov till mindre ärrbildning och för vissa tumörer en bättre utläkning. Behandlingen kan upprepas flera gånger, och anestesi är som regel inte nödvändigt. Erfarenheten är störst när det gäller behandling av precanceroser, till exempel aktiniska keratoser och ytliga basalcancers [8]. Tekniken kan även användas för att avgränsa tumörer, men i stället för rött ljus, som vid PDT, belyser man tumören med en blandning av UV-ljus och blått synligt ljus, varvid en tumördemarkation erhålls [9].

Aktuell avhandling

Desiree Wiegleb Edström har i sin avhandling »Långvägigt ultraviolet strålning (UVA₁) och synligt ljus. Terapeutiska och oönskade effekter« undersökt effekterna på mänsklig hud av repetitiva UVA₁-belysningar och belysning med synligt ljus [10]. Man studerade tolv friska försökspersoner. En del av glutealregionen exponerades för 20 J/cm² UVA₁, och en annan del för 126 J/cm² synligt ljus tre gånger i veckan under fyra veckor. Dessa doser utsätts man lätt för under normala sommarförhållanden. Resultaten tyder på att suberytemdoser av UVA₁ och synligt ljus kan ge DNA-skador via påverkan på tumör-suppressorgen p53. p53 är en del av det naturliga reparationssystemet, men vid mutationer i p53-systemet kan tumörer uppkomma. De doser man använde när det gällde synligt ljus motsvarar ungefär en halvt timme utomhus på sommaren i Sverige.

I samarbete med KTH har man också undersökt mutagena effekter av UVA₁ [11]. Man använde sig av endast tre försökspersoner som exponerades en yta på 40 cm² inom glutealregionen med 40 J/cm² UVA₁ tre gånger i veckan under två veckor. Man använde en mycket elegant teknik med mikrodissektion av enstaka celler och polymeraskdjereaktion-amplifiering. Mutationer av GT-typ erhöles.

I studien behandlades patienter med naevus flammeus (PWS) med laser. PWS är en kärlmissbildning som oftast finns vid födseln och drabbar båda könen lika. PWS karakte-



Figur 2. Skivepitelcancer.



Figur 3. Mycosis fungoides.

riseras kliniskt av ett skarpt avgränsat makulärt erytem. Naturalförloppet är sådant att PWS mörknar med tiden och nodulära blåviolettera förändringar kan uppstå. 22 patienter med PWS behandlades med en ny typ av laser med maximal emission vid 600 nm i stället för den gängse 585 nm [11]. Våglängden 600 nm visade sig ge signifikant sämre resultat vid lika energinivåer, men om energin höjdes till det dubbla såg man ungefär samma resultat av laserstrålning vid 600 nm som vid 585 nm. I enstaka fall gav dock våglängden 600 nm bättre resultat. Konklusionen blev att det kan vara värt att pröva den nya lasern med våglängden 600 nm i enstaka fall av naevus flammeus, men då med betydligt högre energinivåer.

PDT har använts i några år när det gäller precancerösa förändringar i huden och ytliga basalcancers. Desiree Wiegleb Edström har använt PDT-tekniken på mycosis fungoides, som är ett primärt kutant T-cellslymfom (Figur 3). Naturalförloppet är en långsam progress under åren till mer infiltrerade plack som ibland utvecklas till ett tumörstadium. I den aktuella studien inkluderades tio patienter, och man studerade effekten av PDT på mycosis fungoides-lesioner [12]. Hudbiopsier togs före behandling och efter klinisk förbättring. Studien inkluderade tio placklesioner och två tumörlesioner. Komplet remission sågs i sju av nio plack, men ingen av tumörlesionerna svarade på PDT. En patient avbröt behandlingen. Biopsierna bekräftade en regression av infiltratet efter behandling. Man konkluderar att PDT förefaller att ha en god effekt på plackformen av mycosis fungoides.

Sammanfattning

Desiree Wiegleb Edström har på ett elegant sätt visat att inte bara ultraviolet strålning av UVB-typ kan ge mutationer i huden, utan även långvägigt UVA₁-ljus och relativt små mängder synligt ljus. Resultaten kan komma att påverka våra rekommendationer för solskydd i framtiden, eftersom de flesta solskyddsmedel skyddar dåligt inom detta spektralområde. Däremot släcks rodnaden ut efter solning, vilket gör att man kan tillbringa betydligt längre tid i solen med solskyddsmedel än utan. Fynden stärker oss i vår uppfattning att kläder bör vara grunden i solskyddet.

Wiegleb Edström har även studerat effekten av laserbehandling av naevus flammeus och ratat ut en del frågetecken. Intressant är också fynden att plackformen av mycosis fungoides kan behandlas med fotodynamisk terapi. Vidare studier måste göras för att ytterligare studera mutagena effekter av långvägigt UV-ljus och synligt ljus.

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Referenser

1. Woodhead AD, Setlow RB, Tanaka M. Environmental factors in nonmelanoma and melanoma skin cancer. *J Epidemiol* 1999;9(6 Suppl):102-14.
2. Kripke ML. Immunology and photocarcinogenesis. New light on an old problem. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:149-55.
3. de Laat A, van der Leun JC, de Grujil FR. Carcinogenesis induced by UVA (365-nm) radiation: the dose-time dependence of tumour formation in hairless mice. *Carcinogenesis* 1997;18:1013-20.
4. Skov L, Hansen H, Allen M, Villadsen L, Norval M, Barker JN, 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;138:216-20.
5. Zane C, Leali C, Airo P, De Panfilis G, Pinton PC. »High-dose« UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:629-33.
6. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutman J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) and phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:670-4.
7. Krutman J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sonnichsen N, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:589-93.
8. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larkö O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res* 1996;288:561-4.
9. Wennberg AM, Gudmundson F, Stenquist B, Ternesten A, Mölne L, Rosén A, et al. In vivo detection of basal cell carcinoma using imaging spectroscopy. *Acta Derm Venereol* 1999;79:54-61.
10. Wiegleb Edström D, Porwit A, Ros AM. Effects on human skin of repetitive ultraviolet-A1 (UVA1) irradiation and visible light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:66-70.
11. Wiegleb Edström D, Ros AM. The treatment of port-wine stains with the pulsed dye laser at 600 nm. *Br J Dermatol* 1997;136:360-3.
12. Wiegleb Edström D, Porwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol* 2001;81:184-8.

SUMMARY

Normal doses of visible light can cause mutations in skin

Olle Larkö

Läkartidningen 2002;99:2036-40

Therapeutic and undesired effects of long-wave (UVA1) (340-400 nm) and visible light were studied. Mutagenicity were investigated after repeated doses encountered in normal situations in the sun. Laser treatment of naevus flammeus was studied with a new 600 nm laser. Also, the effect of photodynamic therapy on cutaneous lymphomas was reported. Both UVA1 and visible light can induce mutations in normal skin after repeated doses. The findings indicate that clothing, not sunscreens, should form the basis of sun protection. In selected cases, the new 600 nm laser may be advantageous in the treatment of naevus flammeus. Localized cutaneous lymphoma may be effectively treated with photodynamic therapy.

Correspondence: Olle Larkö, Dept of Dermatology, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden (olle.larko@derm.gu.se)

Särtryck

Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 45 kronor

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex av "Enligt min erfarenhet"

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker