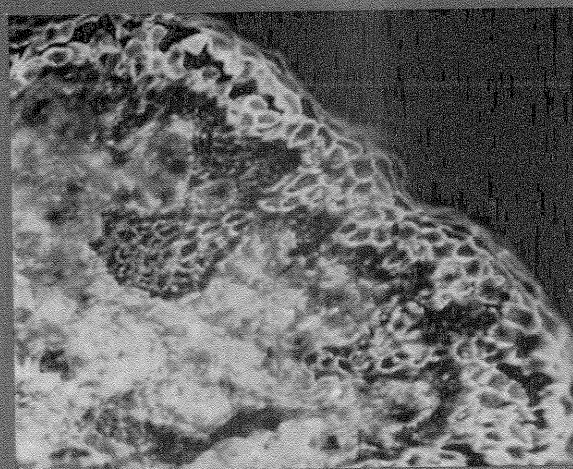
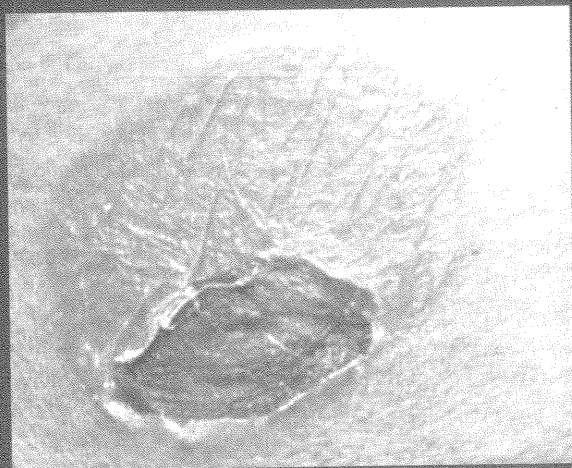


БМД

БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY



LII, БРОЙ 2 / 2014

ISSN 0417-0792

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩИ ДЕРМАТОЗИ ПРИ НОВОРОДЕНИ И КЪРМАЧЕТА

С. МАРИНА, Д. ГУЛЕВА, Д. СЕРАФИМОВА, А. НИКОЛОВА,
Ж. КАЗАНДЖИЕВА 3

ОНИХОМИКОЗИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

А. ЧОКОЕВА, Л. ЗИСОВА 9

ФОТОДИНАМИЧНА ТЕРАПИЯ – ПРИЛОЖЕНИЕ В ДЕРМАТОЛОГИЯТА

Г. ПЕХЛИВАНОВ, П. ЛОЗАНОВА, И. БАКЪРДЖИЕВ, Л. МИТЕВА 17

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ГРАНУЛОМАТОЗНИ РЕАКЦИИ СЛЕД ПОСТАВЯНЕ НА ХИАЛУРОНОВ ФИЛЪР

Б. КАМУНА, Ж. КАЗАНДЖИЕВА, М. ХАДЖИИВАНЧЕВА, Е. БЪРДАРОВ,
А. НИКОЛОВА, К. СЕМКОВА, С. МАРИНА 23

КОМОРБИДНОСТ ПРИ ПСОРИАЗИС – КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Д. ГОСПОДИНОВ, К. ГОСПОДИНОВА 28

ЛЕКАРСТВЕНО-ИНДУЦИРАН СУПЕРФИЦИАЛЕН ПЕМФИГУС - ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ С ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

К. ДРЕНОВСКА, С. ВАСИЛЕВА, Л. МИТЕВА 38

LEISHMANIASIS CUTANEA ПРИ СИРИЙСКИ БЕЖАНЕЦ - НОВА ПАТОЛОГИЯ В КОНТИНЕНТАЛНА ЕВРОПА - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Г. МАТЕЕВ, В. МАТЕЕВА, В. ВЕЛКОВ 44

РЕДКИ КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

CARCINOMA ECCRINICUM SYRINGOIDES С КЛИНИЧНА ИЗЯВА С CORNU CUTANEUM GIGANTEUM - ХИРУРГИЧНО ОТСТРАНЯВАНЕ ПО МЕТОДА НА МОHS МИКРОГРАФСКА ХИРУРГИЯ

М. КАСИНИ, В. МАТЕЕВА, В. ВАСИЛЕВ, И. ЛИТОВ,
М. КАДУРИНА 49

ACNE INVERSA С ОГРАНИЧЕНА ИНТЕРМАМАРНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ - ОПИСАНИЕ НА ДВА СЛУЧАЯ

Р. ЯНКОВА 55

ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS В АСОЦИАЦИЯ С ПРОЛАКТИНОМ

М. КАДУРИНА, В. МАТЕЕВА, М. КАСИНИ, С. ТРЕНДАФИЛОВА 60

МИКРОХИРУРГИЧНА РЕКОНСТРУКЦИЯ ПРИ НАПРЕДНАЛ КОЖЕН РАК НА ГЛАВАТА СЪС ЗАСЯГАНЕ НА ЛАТЕРАЛНАТА БАЗА НА ЧЕРЕПА - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА МЛАДА ПАЦИЕНТКА

И. ЙОРДАНОВ, А. ШЕФ, Х. М. ЛАСО 64

REVIEWS

LIFE-THREATENING DERMATOSES IN NEONATES AND IN INFANTS

S. MARINA, D. GULEVA, D. SERAFIMOVA, A. NIKOLOVA,
J. KAZANDJIEVA 3

ONYCHOMYCOSIS AND CHILDREN

A. CHOKOEVA, L. ZISOVA 9

PHOTODYNAMIC THERAPY – APPLICATION IN DERMATOLOGY

G. PEHLIVANOV, P. LOZANOVA, I. BAKARDJIEV, L. MITEVA 17

ORIGINAL ARTICLES

GRANULOMATOUS SKIN REACTIONS AFTER HYALURONIC ACID FILLER

B. KAMOONA, J. KAZANDJIEVA, M. HADJIIIVANCHEVA, E. BARDAROV,
A. NIKOLOVA, K. SEMKOVA, S. MARINA 23

PSORIASIS CO-MORBIDITY – CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF HOSPITALIZED PATIENTS

D. GOSPODINOV, K. GOSPODINOVA 28

DRUG-INDUCED SUPERFICIAL PEMPHIGUS - REPORT OF A CASE WITH REVIEW OF THE LITERATURE

K. DRENOVSKA, S. VASSILEVA, L. MITEVA 38

CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN SYRIAN REFUGEE - A NOVEL PATHOLOGY IN CONTINENTAL EUROPE - CASE REPORT WITH REVIEW OF THE LITERATURE

G. MATEEV, V. MATEEVA, V. VELKOV 44

RARE CLINICAL REPORTS

SYRINGOID ECCRINE CARCINOMA WITH CLINICAL MANIFESTATION WITH GIANT CORNU CUTANEUM - SURGICAL EXCISION WITH MOHS MICROGRAPHIC SURGERY

M. KASSINI, V. MATEEVA, V. VASSILEV, I. LITOV,
M. KADURINA 49

ACNE INVERSA AS THE ONLY LOCATION IN THE INTERMAMMARY AREA - DESCRIPTION OF TWO CASES

R. YANKOVA 55

ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS IN ASSOCIATION WITH PROLACTINOMA

M. KADURINA, V. MATEEVA, M. KASSINI, S. TREDAFILOVA 60

MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF ADVANCED SKIN CANCER OF THE HEAD WITH LATERAL SKULL BASE INVOLVEMENT - CLINICAL CASE REPORT OF A YOUNG FEMALE PATIENT

Y. YORDANOV, A. SHEF, J. M. LASSO 64

Фотодинамична терапия – приложение в дерматологията

Г. Пехливанов¹, П. Лозанова¹, И. Бакърджиев², Л. Митева²

¹Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – София

²Медицински колеж, Медицински университет – Варна

Photodynamic therapy – Application in Dermatology

G. Pehlivanov¹, P. Lozanova¹, I. Bakardjiev², L. Miteva¹

¹Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

²Medical College, Medical University – Varna

Резюме

Фотодинамичната терапия (фотохимиотерапия) представлява терапевтичен метод за лечение на бенигни и малигни заболявания на кожата като преканцерози, злокачествени туморни новообразувания, акне, розацея, веруки, псориазис. Тя намира приложение в лечението на актинично увредена или себорейна кожа. Терапията се използва и за фотоподмладяване. Характеризира се с минимална инвазивност и токсичност. Използва се фотосенсибилизиращо вещество и светлина за активиране на кислород-съдържащите молекули и осъществяване на специфични фотохимични реакции. Фотодинамичната терапия може да бъде алтернатива на оперативното лечение и лазер терапията.

Ключови думи: Фотодинамична терапия, фотохимиотерапия, фотосенсибилизиращо вещество, 5-аминолевулинова киселина

Abstract

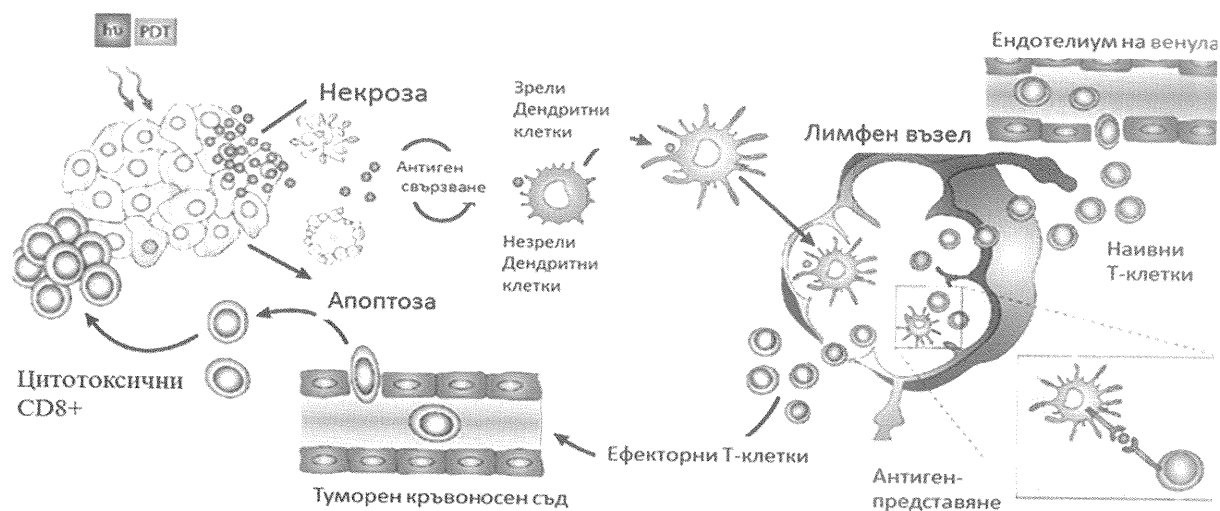
The Photodynamic therapy (photo chemotherapy) is a therapeutic method for the treatment of malignant or benign diseases: premalignant and malignant lesions, acne, rosacea, verrucae and psoriasis. It's applied to actinically damaged or seborrheic skin. It's used also for photo rejuvenation. The photodynamic therapy is minimally invasive and has a low toxicity. It involves the use of photosensitizing agents, light, and oxygen mediating specific photochemical reactions. The photodynamic therapy may be an alternative to surgical and laser therapy.

Keywords: Photodynamic therapy, photo chemotherapy, photosensitizing agent, 5-amino-levulinic acid

Въведение

Фотодинамичната терапия (ФДТ) представлява двустепенен процес. Първоначално се започва с нанасяне на фотосенсибилизатора локално, перорално или интравенозно. Впоследствие той се активира. Реакцията се осъществява с помощта на кислород и специфична дължина на светлинната вълна, насочена към прицелните тъкани. Фотосенсибилизаторът се абсорбира избирателно от хиперпролиферативната тъкан, като по този начин се избягва увредата на здравите кожни структури.

В дерматологията са проучени различни фотосенсибилизатори. През 1900 г. немският студент по медицина Oscar Raab открива първият фотосенсибилизатор [1]. Чрез ин-витро реакция той установява, че едноклетъчното чехълче *Paramecium caudatum*, след експозиция с Акридин оранж и с последващо облъчване със светлина, загива. По-късно през 1973 г. McDonald, Nielsen и Wolson въвеждат в употреба хематопорфири-нът [2]. Днес най-често използваните локални фотосенсибилизатори са 5-Aminolevulinic acid (5-ALA) и Methylaminolevulinate (MAL), представляващ метилов естер на 5-ALA [2]. За да бъде един фотосенсибилизатор „идеален“, трябва да притежава ниска токсичност, таргетна тъканна специфичност и способност за бърза екскреция от здравата в сравнение с неопластичната тъкан. Едновременно с това е необходимо той да има добра пенетрантност в патологична тъкан, да се активира от определена дължина на светлинната вълна и да бъде с висок капацитет за генериране на цитотоксични молекули, които да атакуват таргетните тъкани [3].



Фигура 1. Механизъм на действие на ФДТ

Механизъм на действие

Повечето клетки в човешкото тяло имат способността да трансформират 5-ALA и MAL. Между различните типове клетки и тъкани съществуват значителни различия в порфириновата акумулация. След апликацията на 5-ALA и MAL върху кожата порфирините се натрупват предимно в мастните жлези и епидермиса [4]. Неопластичните клетки поемат по-голямо количество порфирини от нормалните клетки. Едновременно с това ФДТ има нисък потенциал да причини ДНК-увреда, мутации или карциногенеза. Това дава основание ФДТ да се прилага за лечението на: Keratosis actinica, Cheilitis actinica, morbus Bowen, Erythroplasia Queyrat, Morbus Paget, Carcinoma basocellulare, Sarcoma Kaposi, Mycosis fungoides, B-cell lymphoma, Condylomata acuminata, Psoriasis vulgaris, Morphea, Lichen sclerosus, Alopecia areata, Hirsutismus, Lichen planus, Verruca vulgaris, Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Epidermodysplasia Verruciformis, Leishmaniasis cutanea, Candidosis, Keratoacanthoma, Melanoma malignum, Metastasis cutis [5, 6] (фиг. 1).

При взаимодействието на УВ-светлина с локален фотосенсибилизатор се осъществява директен фототоксичен ефект върху таргетните тъкани – индуцира се апоптоза и некротична клетъчна смърт. Настъпва остър възпалителен отговор с последваща фагоцитоза на активираните дендритни клетки. Променя се предаването на цитокини и се индуцират специфични имунни отговори. Имунологичните ефекти включват продукцията на Interleukin 1-beta, Interleukin 2, TNF- α [7]. Фотосенсибилизаторите за локално приложение 5-ALA (пог

формата на разтвор) и MAL (пог формата на крем) се прилагат с определени светлинни източници. Това са лазери с дължина на вълната 400-800 nm във видимия спектър. В дерматологичната практика най-широко се използват източниците на синя светлина (Blu-U, Nouvo Blue) с дължина на вълната 405 nm и на червена светлина (Aktilite, Nouvo red) с дължина на вълната 630-635 nm.

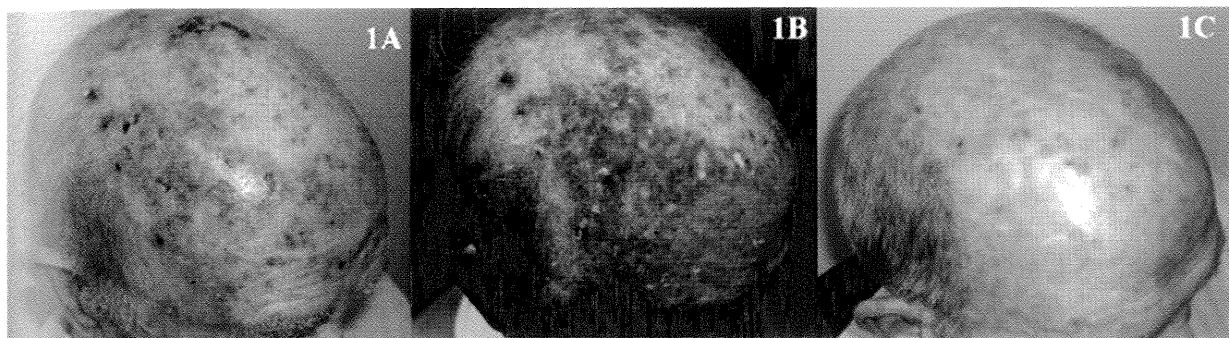
Приложение на ФДТ

Keratosis actinica

В САЩ протоколът за приложение на ФДТ при актинични кератози според Food and Drug Administration (FDA) включва локално нанасяне на 5-ALA с последващо облъчване след около 14-18 часа с източник на синя светлина с енергия 10 J/cm². Използват се Blu-U апарати. В практиката повечето клиницисти използват по-кратък инкубационен период (30-90 мин.) [8].

Проучване на Morton и съавтори, обхващащо 243 пациенти, преминали еднократна ФДТ терапия с 5-ALA и третирани повторно на 8-мата седмица (при липса на пълно терапевтично повлияване), показва пълно клинично повлияване на 12-мата седмица в 91% от случаите [9].

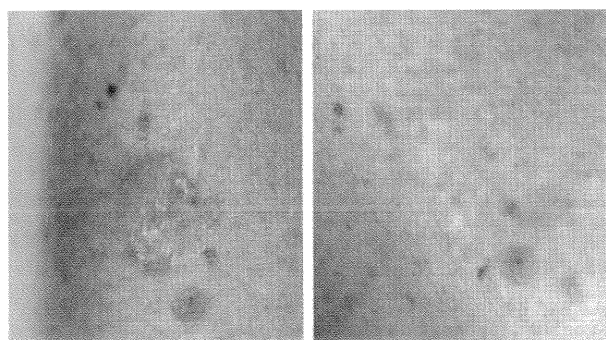
За лечение на актиничните кератози с MAL кремът се нанася след премахване на корустите с кюрета, като по този начин се повишава перенетрацията. Фотосенсибилизаторът се прилага под оклузия за период от 3 часа, последвана от експозиция на 37 J/cm² или 75 J/cm² червена светлина, използвайки Aktilite или Curelite апарати. Европейските протоколи препоръчват прилагането на еднократна фотодинамична



Фигура 2. ФДТ за лечение на актинични кератози



Фигура 3. ФДТ за лечение на актиничен хейлит



Фигура 4. ФДТ за лечение на повърхностно разпространяващ се БЦК

сесия с MAL, която може да се повтори след 3 месеца (при непълно повлияване). В САЩ FDA препоръчва провеждането на 2 MAL фотодинамични сесии в интервал от 7 дни. Проучванията показват, че двата режима на лечение са еднакво ефикасни [9] (фиг. 2).

Cheilitis actinica

За добро терапевтично повлияване на актиничния хейлит са необходими 2-3 курса локална ФДТ с MAL или 5-ALA. Установява се персистенция на лезиите в 20% от случаите [10] (фиг. 3).

Базоцелуларен карцином (БЦК)

Многобройни и разнопосочни са проучванията върху приложението на 5-ALA и MAL за лечението на повърхностно разпространяващ

се и нодуларен вариант на БЦК. Съществуват различия както по отношение на концентрацията на фотосенсибилизатора и вида на използваните светлинните източници, така и за времето между апликацията на реактивите и светлинната експозиция. При локална ФДТ с 5-ALA за лечение на суперфициален и нодуларен БЦК пълен терапевтичен отговор настъпва в 59-92% от случаите. Рецидиви се установяват в 5-44% предимно за нодуларните форми. При терапия с MAL за повърхностните форми в 85% от случаите резултатът е добър. Рецидиви се установяват в 18%. По-слабо се повлияват нодуларните БЦК [11] (фиг. 4).

Morbus Bowen

Фотохимиотерапията представлява един от най-ефективните, неинвазивни терапевтични методи, приложим при Morbus Bowen. С него се постига клинично и хистологично излекуване в 75,3-87,5% от случаите при употребата на MAL и до 100% - при ALA. Протоколът изисква 2 курса на терапия. Рецидивите варират от 0-10% [12] (фиг. 5).

Фотостареене

За актинично увредената и старееща кожа се прилага локална 5-ALA ФДТ. Използва се IPL-Blue light и 10 J/cm² енергия. Постига се редукция на актиничните кератози, изглаждане на бръчките и равномерна пигментация на ко-



Фигура 5. ФДТ при Morbus Bowen



Фигура 6. ФДТ при фотостареене на кожата

жата. Приложението на ФДТ с MAL като фотоподмладяваща процедура все още се проучва [13] (фиг. 6).

Acne vulgaris

Тук терапията включва локално приложение на 5-ALA в комбинация със синя светлина и по-рядко с pulse dye laser. След лечението настъпва значително подобрение. Постига се дълготрайна морбистаза чрез намаляване на себумната екскреция [14] (фиг. 7).

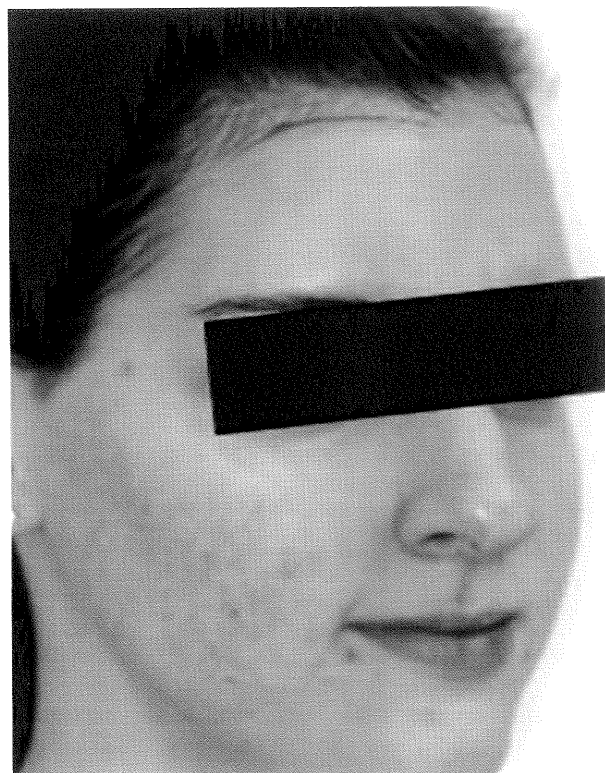
Фототоксични реакции

При терапията на актиничните кератози и БЦК се индуцират фототоксични реакции, които са нормални. Те се характеризират с появата на еритем, едем, везикуляция или ерозии

и образуване на корусти. Когато 5-ALA е приложена върху големи кожни повърхности за кратко апликационно време, тогава фототоксичната реакция е по-малко интензивна. Обикновено тази реакция трае средно 7-10 дни. В някои случаи еритемът трае до 1 седмица, а едемът – до 2 седмици. Еритемът и едемът често са последвани от десквамация.

Пигментни нарушения и реакции на свръхчувствителност

След ФДТ понякога се наблюдават хиперили хипопигментации, които са преходни и изчезват след няколко месеца. Има съобщения за алергичен контактен дерматит и уртикария към MAL [15].



Фигура 7. ФДТ при Acne Vulgaris

Предпазни мерки

След нанасянето на 5-ALA и MAL върху лезиите, както и в следващите 48 часа след терапевтичната процедура, не се допуска слънчева, топлинна или студова експозиция. Директният контакт на очите с 5-ALA и MAL трябва да се избягва.

Контраиндикации

Приложението на 5-ALA и MAL не е проучено върху цикатрициални и пигментни БЦК и се счита за противопоказно.

Заключение

Фотодинамичната терапия дава друг потенциал и ефективни възможности за лечението на суперфициални кожни образувания като актинични кератози, Morbus Bowen, суперфициален БЦК и хронични, възпалителни, кожни заболявания. Най-обещаващите средства за ФДТ за локално приложение са 5-ALA и MAL. При ФДТ липсват перманентни нежелани реакции, патологичните лезии се облъчват насочено и точно, като при нужда терапията може да бъде повторена многократно. Методът е неинвазивен и обикновено не се наблюдава посттерапевтична цикатризация на тъканите.

Книгопис

1. C.S. Foote (1968). Mechanisms of Photosensitized Oxidation. Science (AAAS) 162 (3857): 963–970.
2. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. Clin Dermatol. 2006;24:16-25.
3. Gold M, Goldman M. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. Dermatol Surg. 2004;30:1077-84.
4. Uebelhoer N, Dover J. Photodynamic therapy for cosmetic applications. Dermatol Ther. 2005;18:242-52.
5. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R et al. Methylaminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2008;159: 137-144.
6. Morton CA. Methyl aminolevulinate: actinic keratoses and Bowen's disease. Dermatol Clin 2007; 25; 81-87.
7. Cox NH, EedyDJ, Morton CA. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. Br J Dermatol 2007;156: 11-21.
8. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol. Dec 2008;159(6):1245-66.
9. Morton CA. Methyl aminolevulinate: actinic keratoses and Bowen's disease. Dermatol Clin 2007; 25; 81-87.

10. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Panagiotidou D, Ioannides D. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in actinic cheilitis: an 18-month clinical and histological follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:916-20.
11. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et-al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125-43
12. Cox NH, EedyDJ, Morton CA. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007;156: 11-21.
13. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg.* 2006;32:795-801.
14. Riddle CC1, Terrell SN, Menser MB, Aires DJ, Schweiger ES. A review of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2009 Nov;8(11):1010-9.
15. Kaae J, Philipsen P, Haedersdal M, Christian HW. Immediate Whealing Urticaria in Red Light Exposed Areas During Photodynamic Therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 480-483.