

Fotodermatologia

Pietro Santoianni, Giuseppe Monfrecola



CIC Edizioni Internazionali

Autori

Alessandra Andreoni

Dipartimento di Fisica
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Fabio Ayala

Dipartimento di Patologia Sistemica
Sezione di Dermatologia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Francesco Balato

Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Bari

Nicola Balato

Dipartimento di Patologia Sistemica
Sezione di Dermatologia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Antonello Baldo

Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Gianfranco Barba

Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Firenze

Sonia Battisti

Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Stefania Briganti

Polo Dermatologico San Gallicano - IRCCS,
Roma

Sergio Caffieri

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Padova

Angela Calastretti

Dipartimento di Farmacologia
Università degli Studi di Milano

Piergiacomo Calzavara-Pinton

Divisione di Dermatologia
Azienda Spedali Civili di Brescia

Gianfranco Canti

Dipartimento di Farmacologia
Università degli Studi di Milano

Alberto Colasanti

Dipartimento di Fisica
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Piero Campolmi

Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Firenze

Rossana Capezzer

Divisione di Dermatologia
Azienda Spedali Civili di Brescia

Pietro Cappugi

Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Firenze

Giuseppe de Panfilis

Divisione di Dermatologia
Azienda Spedali Civili di Brescia

Giuseppina D'Ascenzo

Istituto di Scienze Dermatologiche
Università degli Studi di Siena

Giovambattista De Aloe

Istituto di Scienze Dermatologiche
Università degli Studi di Siena

Daniele De Brasi

Dipartimento di Pediatria
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Alessandra De Simone

Dipartimento di Farmacologia
Università degli Studi di Milano

CAP. 6 - FOTOFERESI E TERAPIA FOTODINAMICA	133
Fotochemioterapia extracorporea	133
<i>M. Fimiani, P. Rubegni, G. De Aloe, P. Sbrano, G. D'Ascenzo</i>	
Terapia fotodinamica in dermatologia	138
<i>P. Calzavara-Pinton, E.M. Procaccini, P. Cappugi, L. Mavilia, R. Rossi, G. Monfrecola</i>	
CAP. 7 - FOTOPROTEZIONE	149
Chimica dei filtri solari	149
<i>M. d'Ischia</i>	
Metodi per la valutazione dei filtri solari	164
<i>G. Leone, P. Iacovelli</i>	
Fotoprotezione topica: scelta ed indicazioni all'uso dei filtri solari	170
<i>E. Sammarco, P. Donofrio, G. Monfrecola</i>	
Fotoprotezione sistemica	172
<i>G. Leone, M. Picardo</i>	
La fotoprotezione in ambiente di lavoro	178
<i>G.F. Mariutti</i>	
CAP. 8 - LASER	191
Le sorgenti laser	191
<i>R. Pratesi</i>	
Interazione radiazione laser-tessuti	195
Principali laser utilizzabili in dermatologia	204
Laserterapia di lesioni vascolari	208
<i>P. Campolmi, G. Barba</i>	
Laserterapia di lesioni pigmentate benigne	212
<i>E.M. Procaccini</i>	
Laser skin resurfacing	214
<i>L. Marini</i>	
Indice analitico	241

diodo, che del fascio laser, in direzione parallela e perpendicolare al piano della giunzione.

Caratteristiche

Il guadagno di un CLED è incredibilmente alto, si da permettere rendimenti di conversione di potenza elettrica in potenza ottica superiori al 50%.

I CLED di maggior potenza sono a GaAs, ed emettono tra 780 e 850 nm; altri materiali semiconduttori sono stati sviluppati e allo studio per estendere lo spettro di emissione ulteriormente verso l'infrarosso e a tutto il visibile. Potenze laser di alcuni watt sono oggi disponibili alla lunghezza d'onda tra 630 e 700 nm, e di varie decine di watt tra 800 e 1.000 nm.

Sistema laser

La miniaturizzazione di questi laser e l'alto rendimento consentono di realizzare sistemi estremamente compatti, con efficiente accoppiamento alle fibre ottiche, mentre il pompaggio per iniezione elettrica rende il sistema molto affidabile.

Applicazioni mediche

I CLED hanno notevoli prospettive in medicina, per la sostituzione degli attuali laser ad argon e a Nd:YAG. La potenza continua multiwatt dei CLED con emissione nel rosso ne sta permettendo l'impiego nella terapia fotodinamica dei tumori (sarcoma di Kaposi). Un settore in fase di studio in campo dermatologico riguarda la *saldatura* dei tessuti, ove sono necessarie potenze di uscita molto basse (milliwatt).

La tecnica di fotosaldatura laser sta trovando importanti applicazioni nel campo dei trapianti di cornea (già a livello clinico), in cui la sutura è effettuata utilizzando un CLED a 800 nm in congiunzione con il verde indocianina, per aumentarne l'assorbimento e limitarne l'effetto alla sola zona contenente il colorante.

LASERTERAPIA DI LESIONI VASCOLARI

Piero Campolmi, Gianfranco Barba

Emangiomi e malformazioni vascolari (E. e MV)

Le anomalie vascolari sono così numerose e frequenti, presenti in un neonato su tre, che nel passato si sono proposte molteplici classificazioni (descrittiva, anatomopatologica, embriologica, biologica) con terminologie che sono state spesso motivo di confusione.

Si consiglia di adottare il sistema di *classificazione di Mulliken*, chirurgo bostoniano che, nel 1975, intraprese uno studio mettendo in correlazione dati clinici ed evolutivi, aspetti istologici, carat-

Tabella 8.2. Classificazione delle malformazioni vascolari superficiali (Mulliken, 1998).

- EMANGIOMI	
	- CAPILLARI
	- VENOSE
- MALFORMAZIONI VASCOLARI	- ARTERIOSE
	- LINFATICHE
	- COMPLESSE

teristiche cellulari (con l'uso della microscopia elettronica), differenze angiografiche ed ematologiche, dividendo le malformazioni vascolari superficiali in due gruppi principali (Tab. 8.2):

- emangiomi
- malformazioni vascolari.

Gli *Emangiomi* sono veri tumori benigni che si ingrandiscono velocemente nei primi mesi di vita e poi lentamente regrediscono, spesso con regressione completa, nei primi anni di vita (2-9 anni) senza reliquati. In taluni casi si possono avere esiti cosmetici (teleangectasie, cute ipoelastica o cicatrici, residui fibroadiposi) o funzionali (danno visivo per gli emangiomi della palpebra, deformazione della cartilagine sottostante per gli emangiomi della punta del naso). Si è parlato di errori localizzati di proliferazione di tessuto angioblastico embrionale, ma recentemente sono stati identificati fattori angiogenetici:

- l'eparina, rilasciata dai mastociti, induce la proliferazione dell'endotelio (il numero dei mastociti ammassati negli emangiomi diminuisce durante il periodo di regressione).

- fattori di crescita dei fibroblasti, che stimolando la proliferazione e la migrazione delle cellule connettivali, rappresentano i principali mediatori dell'emoangiogenesi (Tab. 8.3).

Tabella 8.3. Emangiomi.

Caratteristiche cliniche

- Non visibili alla nascita
- Si ingrandiscono rapidamente nei primi 3-9 mesi di vita
- Regressione lenta in 2-9 anni
- Rapporto maschi/femmine 1/3-5

Caratteristiche istologiche

- Iperplasia endoteliale
- Aumento del ricambio cellulare
- Aumento dei mastociti
- Membrana basale pluristratificata
- *In vitro*: neoformazione di capillari

Caratteristiche radiologiche

- Angiografia: massa tumorale ben delimitata con arterie nutritive equatoriali ingrossate ma omogenee e rallentato drenaggio venoso

Tabella 8.4. Malformazioni vascolari.

Caratteristiche cliniche

- Presenti in genere già alla nascita
- Non regrediscono
- Rapporto maschi/femmine 1/1
- A volte in associazioni complesse (sindrome di Klippel-Trenaunay, sindrome di Parks Weber)

Caratteristiche istologiche

- Non c'è proliferazione delle cellule endoteliali e mesenchimali indifferenziate
- Vasi displastici ed ectasici
- Endotelio appiattito a lento rinnovamento
- Mastociti in numero normale
- Membrana basale assottigliata

Caratteristiche radiologiche ed in base all'eco-Doppler

- Capillari
- Venose
- Linfatiche (a flusso lento)
- Arteriose o arterovenose (a flusso rapido)

Le *Malformazioni vascolari*, non regrediscono e non mostrano proliferazione delle cellule endoteliali e mesenchimali indifferenziate, sono caratterizzate da vasi displastici ed ectasici, probabilmente dovuti più ad una anomalia della parete vascolare che delle cellule endoteliali (Tab. 8.4).

Numerose sono state le terapie utilizzate per il trattamento delle *malformazioni vascolari superficiali benigne*, dall'asportazione chirurgica con innesto cutaneo, alla dermoabrasione, alla criochirurgia, alla terapia radiante ed ai tatuaggi, con risultati poco soddisfacenti. Nei casi più gravi sono stati usati corticosteroidi sistemici o intralesionali ed in taluni emangiomi l'embolizzazione arteriosa. Le lesioni vascolari sono state trattate con sorgenti laser sin dai primi anni '60. Nel tempo si sono succeduti laser visibili continui (argon, coloranti, argon e/o krypton), laser continui invisibili (diodi, ND:YAG, CO₂) e laser pulsati (coloranti, rubino, alessandrite, vapori di rame, ND:YAG, CO₂). È chiaro però che, alla luce delle varietà delle anomalie vascolari e alla vasta gamma dei laser (differenti per lunghezza d'onda, tempo di esposizione, potenza e spot size), non esiste ancora un unico sistema laser in grado di trattare tutte le lesioni vascolari.

L'energia laser di una precisa lunghezza d'onda viene selettivamente assorbita da specifici cromofori presenti nel tessuto. Se è presente più di un cromoforo l'assorbimento dell'energia verrà suddiviso in relazione ai coefficienti di assorbimento a quella determinata lunghezza d'onda (un cromoforo come la melanina può ostacolare parzialmente l'assorbimento da parte dell'emoglobina situata nei vasi condizionando la scelta della opportuna lunghezza d'onda). L'ossiemoglobina, il più importante cromoforo presente nel sangue ossigenato, assorbe principalmente in tre

Tabella 8.5. Principali indicazioni cliniche.

1. Angiocheratomi
2. Iperplasia angiolofoide
3. Emangiomi
4. Teleangectasie semplici
5. Spider nevi
6. Lago venoso
7. Port wine stain
8. Sarcoma di Kaposi
9. Granuloma piogenico
10. Teleangectasie associate a peclodermia di Civatte, rosacea, CREST, Radiodermi, Fotodermatiti

bande di lunghezza d'onda con picchi di assorbimento a 418, 542 e 577 nm. L'emissione di una radiazione a 418 nm non consente, però, il trattamento delle anomalie vascolari del derma profondo in quanto incapace di penetrare per l'elevato assorbimento competitivo da parte della melanina. Nella Tabella 8.4 riportiamo una lista dei principali tipi di laser e relativi parametri operativi mentre nella Tabella 8.5 si riportano le principali lesioni vascolari trattabili con sistemi laser.

Il Dye laser pulsato (laser a colorante), determina la *fortotermolisi selettiva* (l'irradiazione di energia prodotta dalla luce coerente del laser su una struttura specifica detta cromoforo-bersaglio) dei vasi dermici anomali con la formazione di trombi intravascolari, senza provocare un danneggiamento epidermico e dermico, in virtù :

- della sua lunghezza d'onda, che si inserisce in uno dei tre picchi di assorbimento dell'ossiemoglobina ;
- della sua durata d'impulso, che è inferiore ad 1 msec e quindi inferiore al tempo di rilassamento termico dei vasi dermici.

La fototermolisi selettiva provoca un danneggiamento selettivo dei vasi dermici anomali con una penetrazione di 1,2 mm dalla giunzione dermo-epidermica già ad una energia di 4 J/cm².

Il Dye laser agisce solo sulle ectasie vascolari anomale e non sulle piccole venule o arteriole del derma superficiale, che, dopo accertamenti istologici, sono in numero e di diametro identici a quelli della cute normale. Nel caso degli emangiomi, nonostante vi sia nella maggior parte dei casi una regressione spontanea, molti autori concordano nell'intervenire precocemente in quelle lesioni che superano i 3 cm entro il terzo mese di vita o che siano in sedi disturbanti oggettivamente (in sede palmo-plantare o periorificali) o soggettivamente (in regioni esposte, viso). Limitandone così l'espansione e quindi gli eventuali sintomi (ulcerazioni, emorragie ed infezioni), il trattamento con laser a colorante porterebbe ad una precoce involuzione (Fig. 8.12 A-C) con un residuo fibroadiposo trascurabile (le lesioni nei neonati sono più superficiali e con vasi di dimensioni



Figurra 8.12. Emangioma prima (A) e dopo (B-C) il trattamento con dye laser.



Fig. 8.13 Malformazione vascolare prima (A) e dopo (B, C) il trattamento con dye laser.

Tabella 8.6. Protocollo indicativo di trattamento con laser a colorante per gli angiomi piani.

Lunghezza d'onda	Durata d'impulso	J/cm ²	Età	Distanza fra i trattamenti	Incrementi J/cm ²
585 nm	450 µsec	5,5-5,75	Sotto i 6 mesi	2-3 mesi	0,25-0,50
585 nm	450 µsec	5,5-6,5	2-6 anni	2-3 mesi	0,25-0,50
585 nm	450 µsec	6,25-6,75	2-6 anni	2-3 mesi	0,25-0,50
585 nm	450 µsec	6,5-7,5	7-14 anni	2-3 mesi	0,50
585 nm	450 µsec	7-8	Sopra i 14anni	2-3 mesi	0,50

ridotte e quindi rispondono più favorevolmente al trattamento e in un numero minore di sedute) evitando i danni psicologici ed i disturbi psicoemotivi di varia entità che dal momento della socializzazione in poi potrebbero affliggere il piccolo paziente. L'uso del Dye Laser è sicuramente consigliato nelle ulcerazioni, che si possono verificare negli emangiomi spontaneamente od in seguito a traumatismi, per accelerare la guarigione della ferita ed evitare emorragie e per ridurre il dolore locale in ulcerazioni delle labbra e dei genitali e per l'eliminazione delle teleangectasie residue. L'uso del laser a colorante è attualmente il trattamento di elezione per le malformazioni vascolari capillari ed è preferibile anche in queste lesioni agire precocemente, tenendo presente che i 2/3 dei pazienti sviluppano nodularità ed ipertrofia verso i 50 anni con rischio di sanguinamenti, emorragie e di granulomi piogenici. L'applicazione del Dye laser è accompagnata da una moderata sensazione di puntura d'ago e non è quindi necessaria l'anestesia. Nei bambini può essere consigliata l'applicazione di una pomata anestetica in occlusiva 2 -3 ore prima del trattamento oppure una leggera sedazione. Subito dopo l'esposizione può comparire edema ed eritema perilesionale che si risolvono in 24-72 ore; l'area trattata assume una colorazione blu-grigia che scompare in 7-14 giorni (Fig. 8.13 A-C); non si verificano esiti cicatriziali ipo o ipertrofici; rare sono le iperpigmentazioni soprattutto di alcune zone cutanee (arti inferiori), e le depressioni o le ipopigmentazioni, dovute a traumatismi subiti dall'area trattata nei primi giorni dopo l'esposizione al laser, che provocano la separazione dell'epidermide dalle papille dermiche, risolte comunque tutte in 4-6 mesi. Per il protocollo indicativo da seguire nel trattamento degli angiomi piani si rimanda alla Tabella 8.6, tenendo presente

Tabella 8.7. Parametri di trattamento per angiomi con ipertrofie e nodularità (con un sistema di raffreddamento ad aria)

	Lunghezza d'onda	Durata d'impulso	J/cm ²	Dimension spot
1° passaggio	595-600	1500 µs	7,5-9	5mm
2° passaggio	585	450 µs	6,5-8	5 mm

di variazioni per sede (sono necessari 2-6 trattamenti per lesioni di fronte, tempie e naso; 3-10 per trattamenti di guance e labbro superiore), fototipo (maggiori difficoltà per fototipo IV e V, l'efficacia diminuisce con l'aumento della pigmentazione epidermica), età (maggiore è l'età, più numeroso è il numero dei trattamenti). L'uso di un sistema di raffreddamento ad aria coassiale con il raggio laser, da usare prima e durante il trattamento permette di migliorare la compliance del paziente, di minimizzare l'incidenza e la durata degli effetti collaterali sopramenzionati, dando la possibilità di usare fluenze, a parità di fototipo e zona cutanea, più elevate con risultati migliori. È possibile, inoltre, in questo modo procedere ad un doppio passaggio nella stessa sessione in angiomi piani che presentano già ipertrofie e nodularità per ottenere una più completa coagulazione e quindi un maggior danneggiamento dei vasi dermici anomali (Tab. 8.7). Il laser a colorante o Dye laser può, quindi, essere considerato il trattamento di elezione per le lesioni vascolari cutanee benigne ed in particolare per le malformazioni capillari.

Altri tipi di laser per E. e M.V.: Il laser KTP ha una lunghezza d'onda (532 nm) anch'essa notevolmente assorbita dall'emoglobina, ma lo è anche dalla melanina in misura maggiore che il laser a colorante. Questo si traduce nel fatto che l'utilizzatore deve essere più cauto e deve prevedere un numero maggiore di sedute per non aumentare il rischio di effetti secondari. Anche i laser continui a vapori di rame e ad argon usati negli anni precedenti sono da considerarsi meno efficaci e sicuri del laser a coloranti. Il rischio di cicatrici è molto alto soprattutto nei PWS maturi e ipertrofici. Il calore apportato da questi tipi di laser però presenta un vantaggio, rispetto ai laser pulsati a coloranti, in quanto determina spesso uno stiramento della lesione con conseguente appiattimento dei noduli vascolari. Anche l'uso di sistemi robotizzati a scansione (tipo Hexascan) non diminuisce il rischio associato all'uso dei laser continui. Il laser a kripton (che emette una riga gialla a 568 nm e una verde a 520 nm) è un laser continuo simile al laser ad argon. Il laser continuo a ND-YAG ha gli stessi svantaggi dei laser continui con l'aggravante che la sua profondità di penetrazione è maggiore (sembra avere una chance in più il suo corrispondente pulsato, ma è stato poco usato su lesioni estese e quindi ancora da studiare).

Teleangectasie

Le teleangectasie del volto e la rosacea, in genere, creano pochi problemi e possono essere affrontate con una certa sicurezza un pò con tutti i laser compreso il laser chirurgico per eccellenza e cioè il laser a CO₂. Al contrario le teleangectasie degli arti inferiori creano non pochi problemi soprattutto nella scelta della modalità di approccio (chirurgia, sclerosanti, laser). Sono del resto una patologia estremamente diffusa che affligge circa 1/3 della popolazione femminile. Questi piccoli vasi possono essere collegati direttamente o indirettamente a vene aderenti "di alimentazione" che dovrebbero di conseguenza essere anch'esse trattate. Le vene varicose molto probabilmente portano alla produzione di teleangectasie sia per l'aumento della pressione sia attraverso un aumento della distensione delle pareti. È dunque utile prima di scegliere la metodica di approccio eseguire indagini doppler o eco-Doppler, magari in collaborazione con un angiologo, che rivelino l'eventuale presenza di vene reticolari sottostanti. Il laser pulsato a coloranti (585 nm) è molto efficace nel trattamento delle angectasie del viso. Il solo inconveniente è la porpora che persiste per un periodo che va da 5 a 15 gg. Il laser pulsato a coloranti a maggior lunghezza d'impulso sembra dia risultati migliori soprattutto sulle teleangectasie più profonde e di maggior diametro.

Il laser KTP è forse il sistema laser più diffuso per il trattamento delle teleangectasie del viso. Diversamente dalle grandi superfici e volumi dei PWS i piccoli vasi superficiali del viso possono essere trattati con minore energia d'impulso. Infatti i migliori risultati si ottengono con vasi superficiali e rossi, mentre quelli profondi e blu recidivano con maggiore probabilità. I trattamenti devono essere molteplici ma hanno il grande vantaggio di non produrre porpora. Il laser pulsato ND:YAG (1.064 nm) è stato recentemente introdotto nel trattamento delle teleangectasie del volto e delle gambe. I parametri vanno dai 100 ai 200 J/CM² mentre le lunghezze

d'impulso possono arrivare fino a 100 ms. Bisogna notare che sia la lunghezza d'impulso sia l'energia fanno aumentare la percezione del dolore pertanto è obbligatorio l'uso di un raffreddatore.

Angioma spider

In genere lo spider angioma o angioma stellato appare come delle teleangectasie con una arteriola centrale di alimentazione. Si presenta in bambini in età prescolare e scolare (l'incidenza maggiore si verifica tra i 7 e 10 aa) ma può colpire anche il 15% degli adulti. L'angioma spider a basso flusso sanguigno risponde molto bene a quasi tutti i laser compreso il CO₂. Gli angiomi ad elevato flusso sono invece molto più difficili da trattare e i soli laser che hanno una buona efficacia sono i laser pulsati a coloranti e il KTP. In passato sono stati trattati anche con laser ad argon, laser continui a coloranti e laser a vapore di rame. In tutti i casi il rischio di discromie permanenti o di modifiche tissutali è elevato.

LASERTERAPIA DI LESIONI PIGMENTATE BENIGNE

Enrico Maria Procaccini

Trattamento delle lesioni pigmentate

I laser che potrebbero presentare criteri di selettività nei confronti della melanina devono rispondere a due criteri: lunghezza d'onda superiore a 600 nm; microimpulsi di durata inferiore a 1 msec. Nella Tabella 8.8 sono riportati i laser più utilizzati nel trattamento di lesioni pigmentate benigne. C'è ormai generale accordo nel ritenere efficaci e sicuri i *laser ad impulso corto* (Quality-switched o Q-switched lasers) nel trattamento di lesioni pigmentate epidermiche, quali le **lentiggini** (macchie senili) e le **efelidi**, ma anche di alcune mela-

Tabella 8.8 Laser utilizzati nel trattamento di lesioni pigmentate benigne.

Laser	Lunghezza d'onda	Microimpulsi	Diametro spot
Nd-YAG Q-switched	532-1064 nm	10 nsec	2-4 mm
Rubino Q-switched	694 nm	20-40-nsec	5-6.5 mm
Alessandrite Q-switched	755 nm	50-100 nsec	3 mm
A coloranti pulsato	510 nm	300 nsec	3-5 mm
A vapori di rame	511-578 nm	Pseudocontinuo	Oltre 100 micron
Krypton	521-531-568 nm	Continuo	1.6 -2 mm
Argon	488-514 nm	Continuo	100 micron
A eccimeri	351 nm	8-10 nsec	1-3 cm
CO ₂	10.600 nm	Continuo	Da 100 micron a 2 mm