

# L'uso della sola luce polarizzata policromatica non coerente quale terapia delle ulcere venose degli arti inferiori

- **Obiettivo:** questo studio ha accertato l'efficacia della terapia con luce polarizzata, policromatica non coerente nel trattamento delle ulcere venose degli arti inferiori. In studi precedenti i ricercatori hanno sostenuto l'uso della fototerapia in associazione ad altre terapie comprovate o come monoterapia.
- **Metodo:** il presente lavoro è uno studio pilota prospettico case-series effettuato con 25 pazienti affetti da ulcere venose degli arti inferiori. Abbiamo trattato tutti i pazienti con la sola fototerapia, con trattamenti eseguiti una volta al giorno per quattro settimane.
- **Risultati:** Tutte le ulcere tranne una (99%) hanno avuto esito positivo in ordine al cambiamento dell'area in guarigione al termine delle quattro settimane. Il numero totale di 73 ulcere degli arti inferiori registrati all'inizio dello studio si è ridotto a 51 al termine delle quattro settimane ( $p < 0.01$ ). La riduzione dell'area superficiale della lesione a seguito del trattamento è stato statisticamente significativo (media: 57.15%; SD: 31.87%;  $p < 0.01$ ).
- **Conclusione:** La terapia con luce polarizzata, policromatica come singola terapia è stata associata a percentuali positive di guarigione delle ulcere venose degli arti inferiori. Si tratta di un trattamento semplice e non invasivo. Tuttavia occorre un attento studio controllato randomizzato per confermare l'efficacia di questo tipo di fototerapia e per valutare oggettivamente l'opportunità di un uso routinario nella pratica clinica.
- **Dichiarazione di interesse:** La ricerca è stata sostenuta da Bioptron AG, Svizzera, che ha fornito il sistema per fototerapia Bioptron 2 utilizzato.

*Ulcere venose degli arti inferiori; fototerapia, luce visibile; luce infrarossa*

La maggior parte delle ulcere degli arti inferiori interessano le vene, e costituiscono il 54-81% di tutte le ulcere delle estremità.

L'incidenza complessiva delle ulcere venose degli arti inferiori varia dallo 0.06% al 2.2% con tendenza ad aumentare con l'avanzare dell'età della popolazione.<sup>6</sup> Circa l'1-4% dei pazienti di 70 anni è affetto da un'ulcera venosa degli arti inferiori. La guarigione può richiedere anni, con serie probabilità di recidiva.<sup>8-9</sup> Molti pazienti presentano dolore e alcuni anche problemi di sonno e mobilità.<sup>10,11</sup> Le ulcere venose compromettono la qualità della vita,<sup>12,13</sup> e comportano costi sul piano economico ma anche sociale ed economico.<sup>14,15</sup> Negli scorsi 20 anni si è studiato l'effetto della fototerapia sulla guarigione delle ferite.

I risultati sono stati equivoci, particolarmente in relazione alla luce laser a bassa potenza.<sup>16,17</sup>

Il ruolo della fototerapia, come unico trattamento o in associazione ad altre terapie comprovate, non è chiaro. Questo studio pilota mirava ad accertare gli effetti della luce polarizzata policromatica non coerente a bassa energia (Bioptron 2, Bioptron AG, Svizzera) sulla guarigione delle ferite in pazienti affetti da ulcere venose degli arti inferiori.

Si rimanda alla Tavola 1 per la spiegazione del funzionamento di Bioptron fornita dal produttore.

## Metodo

Il comitato etico di ricerca presso il Centro Clinico di Belgrado, Jugoslavia, ha approvato questo studio,

condotto su venticinque pazienti che hanno sottoscritto il proprio consenso informato. I pazienti sono stati ricoverati all'Istituto di Dermovenerologia, Centro Clinico dell'Università di Belgrado.

Tutti hanno ricevuto cure e trattamento in egual modo e misura al fine di ridurre risultati potenzialmente svianti. I criteri di inclusione ed esclusione applicati in fase di recruitment sono esposti alla Tabella 2.

## Sorgente luminosa

Si è utilizzato uno strumento ottico non invasivo a tecnologia brevettata basata sugli effetti biostimolanti della luce polarizzata non coerente dello spettro visibile e infrarosso. I parametri fisici del risultato sono stati:

- Lunghezza d'onda: 480-3400nm
- Dimensione del fascio di luce: 254 cm<sup>2</sup>
- Densità di potenza media: 40 milliwatts/cm<sup>2</sup>, applicata a una distanza di 10cm dalla superficie cutanea. A ogni sessione di trattamento il paziente ha ricevuto una densità di energia (dose) di 19.2 jules/cm<sup>2</sup>.

## Intervento

Tutti i 25 pazienti sono stati trattati con la sola fototerapia, una volta al giorno per otto minuti per quattro settimane, per un totale di 28 sessioni. Non è stata effettuata alcuna altra terapia atta a favorire la guarigione delle ferite. Non è stato utilizzato alcun gruppo di controllo perché sarebbe stato difficile distinguere il beneficio della fototerapia da quello del quotidiano lavaggio delle bende compressive con soluzione salina seguito da un semplice bendaggio

**Dott. L. Medenica,**  
dermatologo, Istituto di  
Dermatovenerologia,  
Divisione di Dermatovenerologia,  
Università di Belgrado, Belgrado,  
Jugoslavia;

**Dott. M. Lens,**  
chirurgo plastico,  
Università di Oxford,  
The John Radcliffe NHS Trust,  
Oxford, Regno Unito.

## Referenze:

vedi allegato in Inglese

**Referenze:**

vedi allegato in Inglese

**Tavola 1 Spiegazione del funzionamento della luce Biopton fornita dal produttore**

**Polarizzata**

Le onde si muovono su piani paralleli. Il grado di polarizzazione raggiunto in questo strumento è del 95% circa

**Policromatica**

La luce policromatica contiene non una sola lunghezza d'onda (come la luce laser) ma un'ampia gamma che comprende la luce visibile e una parte dello spettro infrarosso. La lunghezza d'onda della luce in questa apparecchiatura va da 480nm a 3400nm. Questo spettro elettromagnetico non contiene radiazioni ultraviolette

**Non coerente**

A differenza della luce laser, la luce di questo strumento è non coerente o fuori fase, ovvero le lunghezze d'onda non sono sincrone

**A bassa energia**

La luce di questo apparecchio ha una densità a bassa energia (fluenza) dagli effetti biostimolanti. Ciò significa che la luce è in grado di stimolare vari processi biologici nell'organismo in modo positivo

Fonte: [www.biopton.com/characteristics/index.php](http://www.biopton.com/characteristics/index.php)

sterile asciutto. La terapia compressiva è considerata il trattamento migliore per le ulcere degli arti inferiori in quasi tutta la Jugoslavia, ma in molti centri non è utilizzata per via dei costi elevati.

**Valutazione delle lesioni**

Le ferite sono state valutate da due osservatori indipendenti prima del trattamento fototerapico e poi ogni settimana per quattro settimane. L'area superficiale della lesione (dimensione dell'ulcera) è stata misurata con una planimetria computerizzata (Planix 7 Digital Planimeter, Tamaya Technoques, USA) eseguita su tracciati delle ulcere degli arti inferiori dei pazienti. Tutte le misurazioni sono state effettuate tre volte prima di calcolare il valore medio della dimensione dell'ulcera. Ogni valutazione è stata documentata fotograficamen-

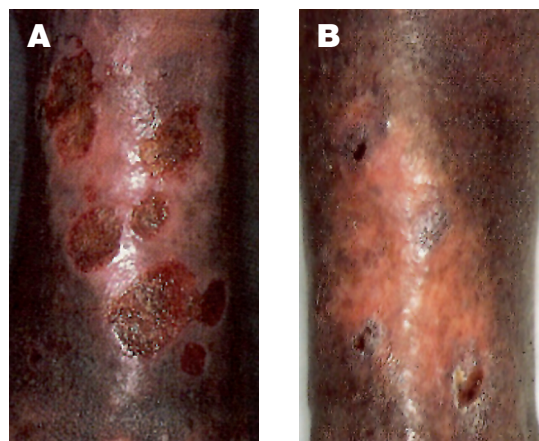


Fig. 1. Paziente 6: (a) Ulcera venosa dell'arto inferiore (superficie della lesione 20.95 cm<sup>2</sup>) prima del trattamento; b) Significativa diminuzione dell'area superficiale della lesione (14.52 cm<sup>2</sup>) dopo quattro settimane di fototerapia

te. Una descrizione qualitativa della lesione è stata registrata su un foglio di valutazione standardizzato. La guarigione è stata rapportata alla dimensione iniziale dell'ulcera. L'ulcera è stata definita guarita quando l'epidermide è risultata integra e la pelle non ha più prodotto essudato.

**Esame istologico**

Trattandosi di uno studio pilota abbiamo inteso valutare i cambiamenti a livello cellulare e l'analisi più appropriata per questa finalità è risultata essere l'immunohistochimica. I campioni bioptici sono stati prelevati dal letto della lesione prima di cominciare le sessioni di trattamento e dopo tre settimane di fototerapia in tutti gli 11 pazienti nei quali era richiesto. In ordine a considerazioni di tipo etico i pazienti con ferite completamente epitelizzate o con ridotta superficie della lesione non sono stati sottoposti a questa procedura. Sono state asportate sezioni da blocchi di tessuto fissato in paraffina e incluso in formalina (FFPE), quindi colorate con ematossilina eosina (EE). Il tessuto delle lesioni è stato esaminato per colorazione tricromica di Masson, antigene correlato al fattore VIII e alfa actina muscolo liscio ( $\alpha$ -SMA) mediante immunohistochimica. La comparazione del processo di guarigione a

**Tavola 2. Criteri di inclusione ed esclusione**

**Inclusione**

- Età superiore ai 40 anni
- Entrambi i sessi
- Una o più ulcere venose più ampie di 1 cm<sup>2</sup>
- Nessun segno di patologia delle arterie degli arti inferiori (indice di pressione brachiale alla caviglia > 0.8)<sup>42</sup>
- Paziente non soggetto ad altra forma di trattamento in corso o di bendaggio dell'ulcera
- Capacità di sottoscrivere il consenso

**Esclusione**

- Ulcere di origine infettiva, pressoria o postoperatoria
- Pazienti con diabete non controllati e neuropatie sensoriali diabetiche, cellulite, vasculopatie o malattie collagene-vascolari e malattie concomitanti
- Pazienti in corso di assunzione di medicinali che possono incidere sulla guarigione delle ferite o lesioni es. corticosteroidi e chemioterapia
- Carcinoma in corso o sospetto

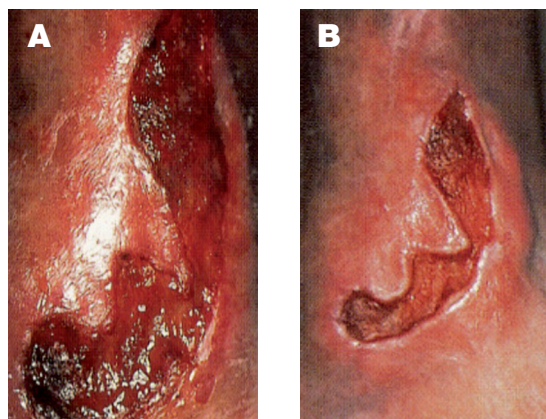


Fig. 2. Paziente 10: (a) Ulcere venose multiple dell'arto inferiore (superficie totale della lesione 35.59 cm<sup>2</sup>) prima del trattamento; (b) Evidente epitelizzazione della lesione (superficie totale della lesione 5.1 cm<sup>2</sup>) dopo tre settimane di fototerapia

livello cellulare è stata effettuata secondo i seguenti parametri principali:

- Epitelizzazione
- Contesto cellulare
- Tessuto di granulazione
- Deposizione del collagene
- Neovascolarizzazione

Un patologo indipendente non informato della finalità dello studio ha esaminato i campioni.

Non sono stati osservati effetti avversi nel processo di guarigione degli 11 pazienti sottoposti a biopsia.

## Statistiche

I dati sono stati analizzati usando Excel e STATA (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

La significanza statistica fra le medie è stata calcolata utilizzando il t-test di Student per dati appaiati.

## Risultati

### Risultati clinici

Lo studio è stato condotto su un totale di 25 pazienti: 21 uomini (84%) e quattro donne (16%) con età media di 61.9 anni (range 46-84). Il numero totale di ulcere degli arti inferiori registrato all'inizio dello studio è stato pari a 73. La dimensione iniziale media dell'ulcera era 26.45 cm<sup>2</sup> (SD 24.6; range 1.45-94.66 cm<sup>2</sup>). Tutti i pazienti hanno concluso lo studio. Tutte le ulcere eccetto una (99%) hanno avuto esito positivo per il cambiamento nell'area di guarigione al termine delle quattro settimane; 22 ulcere (30%) sono guarite completamente. La dimensione media dell'ulcera dopo quattro settimane di trattamento si è ridotta a 12.79 cm<sup>2</sup> (SD 18.2; range 0-84.5 cm<sup>2</sup>,  $t=4.09$ ,  $p<0.01$ ), un dato statisticamente significativo. La diminuzione dell'area superficiale della ferita dopo il periodo di trattamento è stata statisticamente significativa (media 57.15%, SD 31.87%). Il numero totale di ulcere rimaste dopo quattro settimane è stato di 51 ( $t=3.77$ ,  $p<0.01$ ). La percentuale di guarigione media complessiva è stata 3.53 cm<sup>2</sup>/settimana (SD 4.1; range 0.052-19.34). Non è stato osservato alcun effetto collaterale, come risulta evi-

**Tavola 3 Percentuali di guarigione delle ulcere degli arti inferiori fra i pazienti partecipanti allo studio**

N. di pazienti	N. di ulcere	riduzione delle dimensioni dell'ulcera dopo 4 settimane (%)	Percentuale di guarigione (settimana/cm <sup>2</sup> )
1	4	84.4	74.1
2	1	57.9	0.53
3	6	71.7	19.34
4	6	81.2	3.51
5	2	100	1.09
6	6	42.2	4.89
7	4	15.1	0.88
8	3	20.6	0.89
9	2	1.7 (+)*	-0.05*
10	7	86.3	9.51
11	2	20.2	1.94
12	2	14.9	1.14
13	2	75.6	2.99
14	1	25.8	0.25
15	1	51.9	0.97
16	2	32.8	4.25
17	2	6.9	1.55
18	1	95.8	8.39
19	2	91.7	0.33
20	1	52.3	2.83
21	1	79.0	2.01
22	4	82.8	3.82
23	5	91.5	3.42
24	3	65.1	2.69
25	3	60.4	0.77

\*Il paziente ha accusato un aumento della dimensione dell'ulcera con una percentuale di guarigione negativa

dente da due pazienti selezionati in modo randomizzato (Figure 1 e 2). I risultati di tutti i pazienti sono riportati alla Tavola 3.

### Risultati istologici

Lo studio istologico standard (colorazione con ematossilina eosina) di tutti gli 11 campioni biopsici prelevati prima della fototerapia ha mostrato la completa necrosi dell'epidermide e del derma, con pronunciata infiltrazione infiammatoria e scarsa granulazione. Tutti e 11 i campioni di tessuto hanno mostrato significativi cambiamenti istologici dopo tre settimane di trattamento. Sono state osservate riepitelizzazione, proliferazione del tessuto di granulazione contenente nuovi vasi sanguigni e da moderata a estesa deposizione di nuovo collagene. I risultati delle analisi immunostochimiche di tutti i campioni di tessuto prelevato tre settimane dopo l'inizio del trattamento sono stati qualitativamente molto rilevanti.

### Referenze:

vedi allegato in Inglese



**Referenze:**

vedi allegato in Inglese

Le sezioni trattate con colorazione tricromica di Masson hanno mostrato una significativa proliferazione di tessuto fibrotico. Tutte queste sezioni sono risultate positive al fattore VIII con test immunohistologicochimico, dimostrando estesa neoangiogenesi e aumentata densità vascolare. Tutte le sezioni contenevano anche miofibroblasti  $\alpha$ -SMA positivi somiglianti a periciti.

**Discussione**

Mediante l'impiego della fototerapia Bioptron si è determinata una significativa diminuzione dell'area superficiale della lesione (una media di 57.16%), come evidenziato dalla percentuale di chiusura della stessa e dall'esame istologico. Questo strumento, applicato come monoterapia per la guarigione delle ferite, è stata correlata all'inizio della completa chiusura della ferita. La fototerapia è stata ampiamente usata per il trattamento delle ferite di diverse eziologie da quando Master et al. hanno riferito che il trattamento con laser a bassa energia ha un effetto di stimolazione sulla guarigione delle ferite<sup>18,19</sup>. Come la laserterapia, Bioptron è una sorgente di luce a bassa potenza, ma si differenzia in quanto policromatica (possiede cioè un'ampia gamma di lunghezze d'onda) anziché monocromatica. Alcuni studi in vivo e in vitro hanno dimostrato che i trattamenti di fototerapia con fonti ottiche diverse di fotoni a bassa energia favoriscono la guarigione delle ferite<sup>20-26</sup>. Altri studi non sono stati invece in grado di dimostrare che la fototerapia con laser a bassa potenza favorisce la guarigione delle ferite<sup>27-29</sup>. L'incoerenza di questi risultati suggerisce che l'efficacia della fototerapia laser a bassa energia per la guarigione delle ferite è ancora controversa. La conflittualità dei risultati è ascrivibile per lo più alle significative differenze metodologiche dei vari studi e all'uso di strumenti ottici con caratteristiche fisiche diverse. Una revisione sistematica di quattro esami randomizzati controllati<sup>30-33</sup> sull'efficacia della terapia laser a bassa energia nel trattamento delle ulcere venose degli arti inferiori di per sé non ha mostrato alcun beneficio<sup>34</sup>. Uno degli esami considerati<sup>32</sup> nel corso della revisione ha suggerito che l'associazione di laser elio neon e luce infrarossa può favorire la guarigione. Occorrono tuttavia ulteriori ricerche. Inoltre gli esami analizzati contenevano significative divergenze e associazioni potenzialmente inadeguate che possono aver condotto a conclusioni inattendibili. Pertanto non vi è alcuna chiara evidenza circa i benefici della terapia con laser a bassa potenza sulla guarigione delle ferite. Bioptron associa luce visibile di lunghezza d'onda 480-700nm con luce infrarossa di lunghezza d'onda pari a 700-3400nm. Di seguito esponiamo la nostra ipotesi sul perché sia preferibile alla luce laser. Il meccanismo di azione della luce polarizzata policromatica è sconosciuto. Una varietà di meccanismi sono responsabili degli effetti fotobiostimolanti di entrambi le parti dello spettro elettromagnetico – visibile e invisibile – presenti nella sorgente di luce policromatica utilizzata per il nostro studio. Essi hanno condotto alla medesima fotorisposta finale, innescando tuttavia la sequenza di eventi metabolici a differenti livelli cellulari. Uno dei meccanismi di azione di biostimolazione pro-

**Box. I. Riassunto dei principali risultati emersi**

Il presente studio è stato condotto su venticinque pazienti affetti da un totale di 73 ulcere venose degli arti inferiori per testare gli effetti della luce polarizzata policromatica non coerente sulla guarigione in un periodo di quattro settimane

Studi precedenti sulla fototerapia hanno fornito risultati misti, con alcuni successi da un lato ed esiti inconcludenti dall'altro

In questo studio tutte le ulcere tranne una hanno mostrato miglioramenti dopo quattro settimane di trattamento. Il numero complessivo di 73 ulcere degli arti inferiori registrato all'inizio dello studio si è ridotto a 51, e nelle altre ulcere si è verificata una diminuzione media statisticamente significativa in ordine all'area superficiale della lesione (media 57.15%; SD 31.87%;  $p < 0.01$ )

Attualmente si sta conducendo uno studio controllato randomizzato, necessario prima di introdurre questo trattamento non invasivo nella pratica clinica

posti è l'assorbimento dell'energia luminosa visibile da parte dei mitocondri<sup>35</sup>. Esso può causare una catena di eventi molecolari che porta a un aumento nell'energia cellulare e all'attivazione della sintesi dell'acido nucleico, essenziale alla riparazione cellulare. Il secondo meccanismo deriva dalla porzione infrarossa dello spettro di luce, innescando la risposta a livello della membrana, probabilmente attraverso gli effetti fotofisici sui canali  $Ca^{++}$ .<sup>36</sup> La fototerapia con laser a bassa potenza ha mostrato di stimolare il rilascio di fattori di crescita da parte delle cellule irraggiate. I fattori di crescita stimolano l'angiogenesi, la produzione e il degrado della matrice extracellulare, e il rilascio di citochina.<sup>37,39</sup> Le cellule chiave nella contrazione ulcerosa cutanea e nella sintesi del collagene sono i fibroblasti e i cheratociti. Numerosi studi ne hanno dimostrato l'attivazione e proliferazione in risposta alla stimolazione con laser a bassa energia/fotonica.<sup>40,41</sup> Un altro meccanismo che potrebbe essere responsabile dell'effetto terapeutico della fototerapia è la vasodilatazione periferica locale che può migliorare l'afflusso sanguigno del derma e l'apporto di ossigeno all'area ulcerosa, facilitando il trasporto dei principi nutritivi necessari alla guarigione della ferita.

**Conclusioni**

Il presente studio evidenzia che la terapia con luce policromatica polarizzata applicata come monoterapia ha favorito la guarigione delle lesioni in pazienti affetti da ulcere venose degli arti inferiori e che è un trattamento semplice e non invasivo. È tuttavia necessario uno studio randomizzato controllato condotto da un team multidisciplinare per confermare l'efficacia di questa forma di fototerapia in pazienti affetti da ulcere venose degli arti inferiori e per valutare con obiettività l'opportunità di un suo utilizzo routinario nella pratica clinica. Attualmente si stanno approntando esami randomizzati controllati dedicati.