

# Utilizzo della fotobiomodulazione con luce blu nel trattamento di ulcere di varia eziologia in pazienti mielolesi: studio di casi

Carla Pezzuto,<sup>1</sup> Nadia Felisi,<sup>2</sup> Nadia Crispini,<sup>2</sup> Ilaria Rosso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chirurgia Plastica Generale, CTO, Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>2</sup>Unità Spinale Unipolare, CTO, Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

## RIASSUNTO

Obiettivo dello studio di casi era verificare l'efficacia della fotobiomodulazione con luce blu come terapia per promuovere la guarigione di lesioni cutanee non rispondenti alle terapie convenzionali in pazienti mielolesi. Sono stati trattati 25 pazienti per un totale di 32 lesioni cutanee di varia eziologia, prevalentemente ulcere da pressione di 2°, 3° o 4° grado (rif. classificazione EPUAP/NPUAP), presenti da più di 90 giorni e che non mostravano segni clinici di evoluzione verso la guarigione, già sottoposte a trattamento con medicazioni avanzate per un periodo superiore a 4 settimane presso l'Unità Spinale. Per la terapia di Fotobiomodulazione è stato utilizzato un Dispositivo Medico di classe IIa (EmoLED) che impiega sorgenti LED che emettono luce blu nell'intervallo 410-430nm. Il trattamento con luce blu ha riattivato il processo di guarigione nel 68,7% delle ulcere trattate, con il raggiungimento di un livello di riepitelizzazione media pari al 72,8%. In base alla nostra esperienza preliminare la luce blu

è una terapia che può contribuire a ridurre i tempi di cura e di ricovero e al miglioramento della qualità della vita dei pazienti; può essere utilizzata anche in pazienti fragili, in quanto ben tollerata e di rapida esecuzione.

Corrispondenza: Carla Pezzuto, Chirurgia Plastica Generale, CTO, Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Zuretti 29, 10126 Torino, Italia.

Tel.: 3485580895.

E-mail: carlapezzuto@gmail.com

Parole chiave: luce blu, fotobiomodulazione, unità spinale, pazienti mielolesi, ulcere da compressione.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi, tutti gli autori confermano l'accuratezza dei contenuti.

Disponibilità di dati e materiali: tutti i dati analizzati in questo studio sono disponibili nel presente articolo.

Approvazione etica e consenso alla partecipazione: per questa serie di casi non è stata richiesta l'approvazione di un comitato etico, poiché questo articolo non contiene studi con partecipanti umani o animali. Il consenso informato è stato ottenuto dai pazienti inclusi in questo studio.

Consenso alla pubblicazione: i pazienti hanno fornito il loro consenso alla pubblicazione dei dati presenti in questo articolo.

Ricevuto: 27 marzo 2023.

Accettato: 9 giugno 2023.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

Italian Journal of Wound Care 2023; 7(2):97

doi:10.4081/ijwc.2023.97

## Introduzione

La fotobiomodulazione rappresenta una nuova modalità terapeutica per il trattamento delle ferite acute e croniche. Nella terapia di fotobiomodulazione, il tessuto cutaneo leso viene illuminato da una sorgente di radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti (emesse da laser o LED) per stimolare reazioni fotochimiche; questo processo si traduce in risultati terapeutici benefici inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la riduzione del dolore o dell'inflammatione, l'immunomodulazione e la promozione della guarigione delle ferite e della rigenerazione dei tessuti.<sup>1</sup> La letteratura indica che la fotobiomodulazione è utilizzata per il trattamento di condizioni infiammatorie, per la cura delle ferite e per il controllo del dolore.<sup>2</sup> Recentemente la Fotobiomodulazione è stata impiegata per il trattamento del coronavirus (incluso COVID-19) e malattie infiammatorie correlate come la polmonite, la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e il danno polmonare acuto.<sup>3</sup>

Lo sviluppo della fotobiomodulazione è stato possibile grazie ai laser, sorgenti luminose "monocromatiche" con un'ampiezza spettrale ridottissima, che hanno consentito lo studio delle interazioni fra tessuti biologici e specifiche lunghezze d'onda. Un'accelerazione importante nello sviluppo di questa modalità terapeutica è stata determinata dal successivo avvento dei light emitting diodes (LED): queste sorgenti luminose permettono di ottenere emissioni monocromatiche simili a quelle dei laser a bassa potenza e, in

termini di effetti terapeutici, si comportano altrettanto bene, pur avendo un profilo di sicurezza maggiore ed essendo più facili da usare. La luce LED blu è un risultato tecnologico relativamente recente e ha suscitato un interesse crescente sia per il suo potenziale come terapia di guarigione delle ferite che per i suoi effetti antimicrobici. Il nostro obiettivo era verificare l'efficacia della fotobiomodulazione con luce blu come terapia aggiuntiva per promuovere la guarigione di ulcere non rispondenti alle terapie convenzionali, in pazienti mielolesi, utilizzando un Dispositivo Medico equipaggiato con sorgenti LED che emettono luce blu nell'intervallo 410-430 nm, con caratteristiche di facile applicazione clinica e maneggevolezza.

## Materiali e Metodi

Per la terapia di fotobiomodulazione è stato utilizzato un dispositivo medico di classe IIa (EmoLED), prodotto dalla EmoLED Srl, Firenze, che impiega sorgenti LED che emettono luce blu nell'intervallo 410-430 nm, con una densità di potenza pari a 120mW/cm<sup>2</sup>. È costituito da una testa ottica rotabile (fino a 180°) connessa ad un corpo; la testa ottica contiene le sorgenti LED ed un sensore di distanza; il corpo è equipaggiato con un display touch screen per il controllo del dispositivo ed un bottone multifunzione. Il sistema ottico permette di ottenere un'emissione luminosa omogenea e controllata su di una superficie di circa 20 cm<sup>2</sup>; per lesioni di dimensioni maggiori l'utilizzatore dovrà eseguire più applicazioni successive; il numero di applicazioni necessarie per completare il trattamento di una lesione è calcolato automaticamente dal dispositivo dopo l'accensione e l'inserimento delle dimensioni approssimative della superficie della ferita. La distanza di trattamento deve essere pari a 4 cm (+/- 1 cm) ed il dispositivo si attiva solo se posto alla corretta distanza; un indicatore presente sullo schermo durante l'applicazione aiuta l'utilizzatore ad individuare e mantenere il corretto posizionamento. La durata della singola applicazione (60 secondi) è preimpostata.

La selezione dei pazienti è avvenuta attraverso una valutazione clinica e anamnestica in modalità interdisciplinare e interprofessionale, che prevedeva la collaborazione del fisiatra, del chirurgo plastico e dell'infermiere. Sono stati inseriti nello studio pazienti mielolesi con età compresa fra i 20 e gli 80 anni, sia in regime di ricovero ospedaliero che day hospital, presso la Struttura Complessa di Unità Spinale. I pazienti scelti erano portatori di lesioni cutanee di varia eziologia, prevalentemente ulcere da pressione di 2°, 3° e 4° grado (rif. classificazione EPUAP/NPUAP), presenti da più di 90 giorni e che non mostravano segni clinici di evoluzione verso la guarigione, già sottoposte a trattamento con medicazioni avanzate per un periodo superiore a 4 settimane presso l'Unità

Spinale. Sono stati esclusi dallo studio pazienti che presentavano: febbre e/o altri sintomi sistemici di infezione e terapia antibiotica in atto; infezione loco-regionale in atto; contaminazione critica della lesione cutanea per la quale era necessario il debridement chirurgico; lesione da pressione di tipo cavitaria. Come outcome dello studio di casi abbiamo scelto la riattivazione del processo di guarigione con un livello di riepitelizzazione della superficie della lesione raggiunto >40%.

I pazienti sono stati sottoposti al trattamento con luce blu per 60 secondi sull'intera superficie della lesione, una volta alla settimana, al cambio di medicazione e dopo adeguata detersione con preparato a base di poliesametilene biguanide (PHMB).

## Risultati e Discussione

Sono stati trattati 25 pazienti, 21 maschi, 4 femmine, con un'età media di 57,4 anni. Le Lesioni cutanee trattate sono state 32: 29 lesioni da pressione (classificate di 2°, 3° e 4° secondo la classificazione EPUAP/NPUAP) 2 lesioni venose, una deiscenza chirurgica. La dimensione media delle ulcere era di 11, 89 cm<sup>2</sup>; la dimensione massima era 101,20 cm<sup>2</sup>; la dimensione minima era 0,32 cm<sup>2</sup>. L'età della lesione cutanea era in media di 171,6 giorni; l'età massima era di 360 giorni; l'età minima pari a 90 giorni. Le lesioni avevano sede ischiatica (6), sacrale (9), coccigea (2); gluteo (4); malleolo esterno (2); tallone (2); piede (2), rispettivamente pianta piede e moncone a livello plantare; gamba (5). Il numero di trattamenti con luce blu effettuati è variato da un minimo di 2 sedute ad un massimo di 20 con una media di 10 trattamenti a paziente. In Tabella 1 sono riportati i dati per paziente mentre nelle Figure 1-5 è mostrata l'evoluzione dell'ulcera durante il trattamento in 5 pazienti.

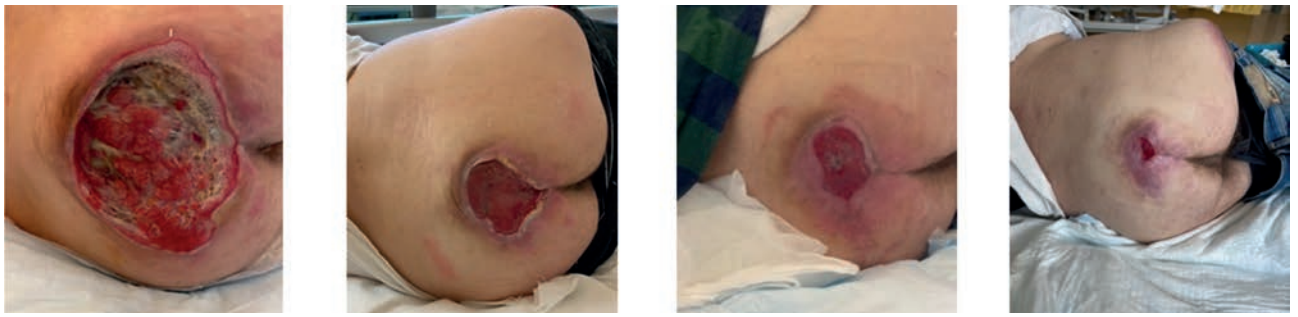
Nella nostra esperienza la fotobiomodulazione con luce blu ha riattivato il processo di guarigione nel 68,7% (22 su 32) delle ulcere trattate con il raggiungimento di un livello di riepitelizzazione dell'area della lesione >40% ed una percentuale di riepitelizzazione media pari al 72,8% (mediana 85%; SD 32; p<0,001). In particolare, 10 lesioni hanno raggiunto la guarigione completa (100% di riepitelizzazione). Non sono stati osservati miglioramenti significativi in 5 lesioni: una lesione è rimasta stazionaria mentre 4 lesioni hanno registrato un peggioramento con allargamento dell'area della lesione ed in due casi anche con insorgenza di uno stato flogistico perilesionale e peggioramento del fondo della lesione. I 4 pazienti peggiorati presentavano comorbidità importanti (principalmente diabete, obesità, diatesi allergica) anche se non è chiara la correlazione dell'insuccesso terapeutico con le comorbidità.

Tabella 1. Dati dei pazienti.

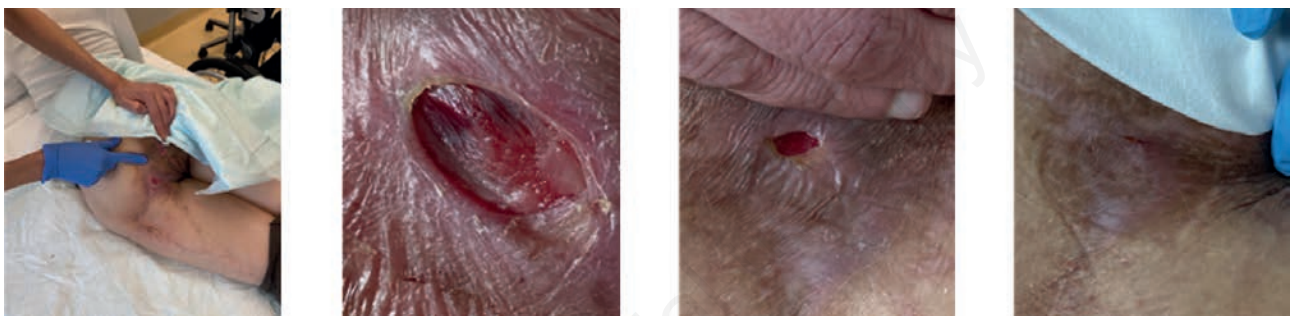
Paziente	Età	Genere	Età lesione (giorni)	Eziologia	Localizzazione	Patologia base	Riepitelizzazione finale (%)	Numero trattamenti
1	78	M	240	Ulcera da pressione 3°	Ischio sx	Paraplegia	24,24	9
			240	Ulcera da pressione 2°	Sacro	Paraplegia	27,27	9
			240	Ulcera da pressione 2°	Gluteo sx	Paraplegia	83,33	9
2	60	F	360	Ulcera da pressione 2°	Sacro	Paraplegia	-380	8
3	20	M	360	Ulcera da pressione 3°	Ischio	Tetraplegia	16,67	14
4	49	M	90	Ulcera da pressione 3°	Malleolo esterno sx	Paraplegia	46,67	8
5	42	M	540	Ulcera da pressione 3°	Sacro	Paraplegia	-60	14
6	71	M	240	Ulcera da pressione 3°	Sacro	Paraplegia	85	14
7	78	M	300	Ulcera da pressione 2°	Ischio sx	Tetraplegia	20	4
8	62	F	90	Ulcera da pressione 4°	Ischio sx	Paraplegia	-80	2
9	59	M	90	Ulcera da pressione 3°	Gluteo dx	Tetraplegia	20	9
10	72	M	270	Ulcera da pressione 3°	Coccige	Tetraplegico	70,67	14
11	24	M	90	Ulcera da pressione 2°	Tallone	Paraplegia	100	18
12	66	M	90	Ulcera da pressione 2°	Tibiale	Tetraplegia	-16,67	8
13	47	F	90	Ulcera da pressione 2°	Gluteo sx	Paraplegia	98	10
14	53	M	30	Ulcera da pressione 2°	Tallone dx	Tetraplegia	99,44	2
15	60	F	90	Ulcera da pressione 2°	Coccige	Paraplegia	100	2
16	51	M	120	Ulcera da pressione 2°	Pianta piede	Tetraplegia	100	5
			90	Ulcera da pressione 4°	Ischio dx	Tetraplegia	100	8
17	62	M	180	Ulcera da pressione 4°	Ischio	Paraplegia	25,33	10
			180	Ulcera da pressione 2°	Sacro	Paraplegia	100	6
18	43	M	360	Ulcera da pressione 3°	Malleolo esterno sx	Paraplegia	62,50	12
19	57	M	180	Ulcera da pressione 2°	Gluteo dx	Paraplegia	100	2
20	58	M	90	Ulcera da pressione 3°	Gamba dx	Tetraplegia	100	8
			90	Ulcera da pressione 3°	Gamba dx	Tetraplegia	100	6
21	53	M	120	Ulcera da pressione 4°	Sacro	Paraplegia	70,36	20
22	49	M	90	Ulcera da pressione 3°	Sacro	Tetraplegia	100	12
23	61	M	90	Ulcera da pressione 3°	Sacro	Paraplegia	100	13
			90	Venosa	Gamba superiore	Paraplegia	0	13
			90	Venosa	Gamba inferiore	Paraplegia	43,75	13
24	62	M	180	Ulcera da pressione 2°	Moncone	Paraplegia	75,00	5
25	50	M	90	Ulcera da pressione 3°	Sacro	Tetraplegia	96,67	4



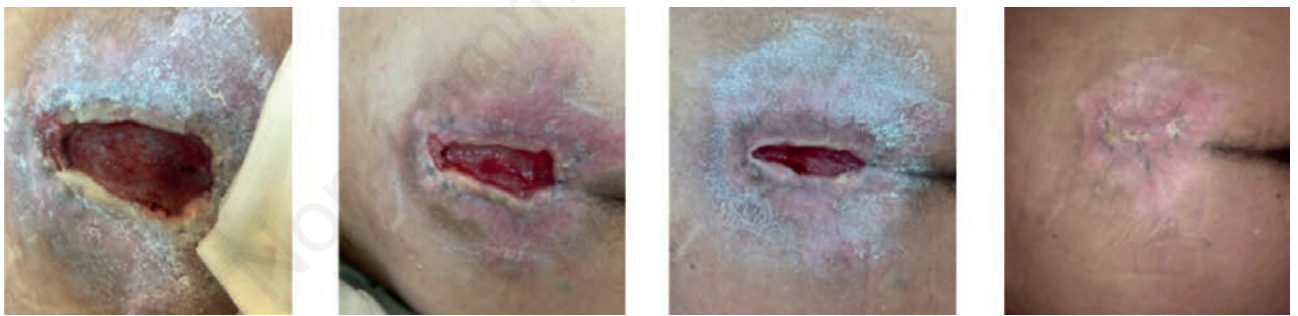
Figura 1. Paziente n. 25 (Tabella 1). Evoluzione di ulcera da pressione sacrale durante il trattamento con luce blu.



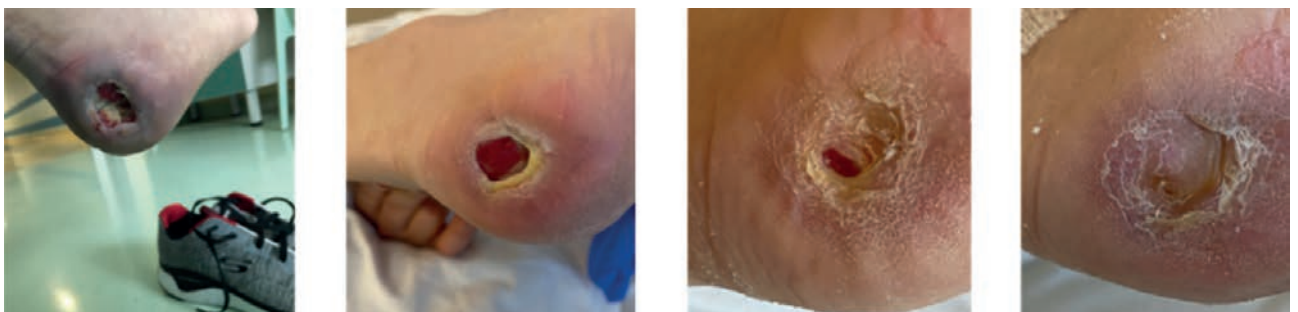
**Figura 2.** Paziente n. 21 (Tabella 1). Evoluzione di ulcera da pressione sacrale durante il trattamento con luce blu.



**Figure 3.** Paziente n. 13 (Tabella 1). Evoluzione dell'ulcera da pressione sul gluteo sinistro durante il trattamento con luce blu.



**Figura 4.** Paziente n. 10 (Tabella 1). Evoluzione dell'ulcera da pressione sul coccige durante il trattamento con luce blu.



**Figure 5.** Paziente n. 11 (Tabella 1). Evoluzione dell'ulcera sul tallone durante il trattamento con luce blu.

La luce blu è in grado di stimolare molecole specifiche, coinvolte nel processo di riparazione tissutale, che non sono normalmente raggiunte dalle terapie convenzionali. La fotobiomodulazione è il meccanismo biofisico mediante il quale la luce di specifiche lunghezze d'onda interagisce con biomolecole presenti nelle cellule viventi e negli organelli cellulari per indurre una reazione fotochimica. I fotoni che colpiscono un tessuto biologico devono essere assorbiti da specifiche molecole fotosensibili per poterne influenzare la funzione fisiologica. Queste molecole che assorbono fotoni, chiamate cromofori, comprendono generalmente proteine transmembrana, pompe e canali ionici situati sulla superficie o all'interno di cellule e organelli cellulari (inclusi i mitocondri). Le lunghezze d'onda nell'intervallo 410-430 nm (luce blu) vengono assorbite dalla Protoporfirina IX e agiscono sul Citocromo C, che, una volta attivato dalla luce blu, interagendo con gli ultimi due complessi della catena di trasporto mitocondriale, contribuisce a rafforzare il processo respiratorio cellulare e ad aumentare la produzione di ATP; ciò si traduce in un aumento dell'energia della cellula che può intensificare la sua attività metabolica. La luce blu, quindi, supporta il tessuto lesionato con un aumento dell'apporto energetico, necessario principalmente durante le fasi di proliferazione e rimodellamento. Un altro fenomeno osservato è la sensibilità alla luce blu dei fibroblasti, particolarmente rilevante per la fase di rimodellamento del tessuto lesionato: i fibroblasti modulano la loro attività (metabolismo) in base al tempo di esposizione, suggerendo una possibile azione positiva della luce blu durante il processo di formazione del collagene.<sup>4,5</sup> Ulteriori importanti effetti possono essere associati alla luce blu attraverso l'azione dei ROS (specie reattive dell'ossigeno), trasduttori di segnale di numerose vie cellulari coinvolte nella riparazione dei tessuti. Attraverso l'attivazione delle flavine, la luce blu stimola la produzione di ROS; l'aumento dei ROS stimola la produzione dei linfociti T presenti nel letto della ferita che sono in grado di favorire la transizione fenotipica dei macrofagi da M1 (pro-infiammatorio) a M2 (pro-guarigione),<sup>6,7</sup> promuovendo il superamento della fase infiammatoria. Attraverso la produzione di HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$ ) e il successivo rilascio di fattori pro-angiogenetici e attraverso l'induzione di eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase), i ROS promuovono l'angiogenesi e quindi un maggiore apporto di nutrienti e ossigeno nel letto della ferita, di grande rilevanza durante la fase di proliferazione.<sup>8,9</sup>

La durata del trattamento con luce blu è stata definita in 60 secondi sulla base del protocollo seguito nello studio multicentrico prospettico controllato "B.L.U.R."<sup>10</sup> che ha dimostrato l'efficacia della luce blu nella cura di ulcere vascolari presenti da almeno 8 settimane; l'analisi delle immagini ha dimostrato una media dell'area lesionata residua alla decima settimana significativamente minore nelle lesioni trattate rispetto alle lesioni di controllo (48% di area residua in meno;  $p < 0,016$ ), una tendenza della probabilità

di guarigione alla decima settimana maggiore del 41% nelle ferite trattate. Sulla base di questi incoraggianti risultati abbiamo deciso di provare la terapia sui nostri pazienti, ed in particolare sulle ulcere da pressione, in considerazione del fatto che, indipendentemente dall'eziologia della ferita, la guarigione procede secondo una stessa sequenza di eventi articolati e complessi.

## Conclusioni

La terapia con luce blu è una terapia sicura e semplice, non a contatto con il paziente, che stimola direttamente la riparazione tissutale, potenziando il metabolismo cellulare. Può essere utilizzata anche per pazienti fragili, in quanto ben tollerata e di rapida esecuzione. Il trattamento con luce blu, controllato e in sicurezza, può contribuire a ridurre i tempi di cura, di ricovero e al miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Questi risultati preliminari indicano che la luce blu potrebbe essere una terapia efficace e sicura nella gestione delle ulcere che non guariscono con le terapie convenzionali nei pazienti mielolesi. Ulteriori indagini cliniche sono necessarie al fine di confermare tali risultati.

## Bibliografia

1. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg* 2015;33:183-4.
2. Enwemeka C. Therapeutic Light. *Rehab Manag* 2004;17:20-7.
3. Williams RK, Raimondo J, Cahn D, et al. Whole-organ transdermal photobiomodulation (PBM) of COVID-19: A 50-patient case study. *J Biophotonics* 2022;15:e202100194. Erratum in: *J Biophotonics* 2022;e202190015.
4. Rossi F, Magni G, Tatini F, et al. Photobiomodulation of human fibroblasts and keratinocytes with blue light: implications in wound healing. *Biomedicines* 2021;9:41.
5. Magni G, Banchelli M, Cherchi F, et al. Experimental study on blue light interaction with human keloid-derived fibroblasts. *Biomedicines* 2020;8:573.
6. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:9-18;quiz 18,21.
7. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Molec Life Sci* 2016;73:3861-85.
8. Mistry RK, Brewer AC. Redox regulation of gasotransmission in the vascular system: A focus on angiogenesis. *Free Radical Biol Med* 2017;108:500-16.
9. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, et al. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Adv Wound Care* 2014;3:390-9.
10. Fraccalvieri M, Amadeo G, Bortolotti P, et al. Effectiveness of blue light photobiomodulation therapy in the treatment of chronic wounds. Results of the Blue Light for Ulcer Reduction (B.L.U.R.) Study. *Ital J Dermatol Venerol* 2022;157:187-194.