

# Skórne reakcje po zastosowaniu ketoprofenu związane z ekspozycją słoneczną – opis dwóch przypadków

## Skin reactions after use of ketoprofen and sun exposure – report of two cases

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło, Beata Bergler-Czop, Dorota Trzmiel

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Przeł Dermatol 2010, 97, 33–37

### SŁOWA KLUCZOWE:

fotonadwrażliwość polekowa, fotoalergia, ketoprofen.

### KEY WORDS:

drug photosensitivity, photoallergy, ketoprofen.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr med. Anna Lis-Święty  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Francuska 20/24  
40-027 Katowice  
e-mail: annadlis@neostrada.pl

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie.** Fotonadwrażliwość polekowa stanowi dużą grupę fotodermatoz. Do leków wywołujących te schorzenia zalicza się m.in. leki moczopędne, antybiotyki, leki sercowo-naczyniowe i niesteroidowe środki przeciwzapalne. Fotoalergia jest formą fotonadwrażliwości o podłożu immunologicznym i jest znacznie rzadsza niż fototoksyczność. Początek zmian skórnych jest zwykle opóźniony o 24 godziny lub nawet kilka dni, ustępowanie zwykle powolniejsze niż reakcji fototoksycznej, zmiany utrzymują się przez pewien czas po odstawieniu czynnika przyczynowego. Reakcja objawia się zmianami wypryskowymi z obecnością rumienia, grudek, pęcherzyków, świądu, wysięku, wtórnych zmian ropnych, a następnie złuszczenia i liszajowacenia.

**Cel pracy.** Przedstawienie dwóch przypadków skórnych reakcji po zastosowaniu ketoprofenu związanych z ekspozycją słoneczną.

**Opis przypadków.** Przypadek 1. Pacjentka z polekową osutką w okolicach eksponowanych na słońce związaną z ogólnym zażyciem ketoprofenu. Przypadek 2. Pacjentka ze zmianami typu kontaktowego zapalenia skóry po miejscowej aplikacji ketoprofenu i ekspozycji słonecznej. W badaniu histopatologicznym u obu chorych stwierdzono obraz odpowiadający wypryskowi.

**Wnioski.** Obraz kliniczny u przedstawianych chorych może wskazywać na reakcję fotoalergiczną po zastosowaniu ketoprofenu. Stosowanie tego leku w okresie zwiększonego nasłonecznienia może wiązać się z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych.

### ABSTRACT

**Introduction.** Drug photosensitivity constitutes a large group of photodermatoses. The evoking drugs include: diuretics, antibiotics, cardiovascular and non-steroidal anti-inflammatory preparations. Photoallergy is a form of photosensitivity that is immunologically mediated and is much rarer than phototoxicity. Both topically applied and systemically administered substances can produce photoallergic reactions. The onset of skin lesions is usually delayed for 24 hours or even for several days, and recovery is often slower than from a phototoxic reaction. The reaction sometimes persists for some time after the offending product has been discontinued. Photoallergic reaction presents as a pruritic eczematous eruption with erythema, papules and vesicles, weeping, oozing and crusting, and in later stages scaling and lichenification.

**Objective.** Presentation of two cases of skin reactions related to sun exposure after use of ketoprofen.

**Case reports.** Case 1. Patient with drug eruption in sun exposed areas associated with systemic use of ketoprofen. Case 2. Patient with contact dermatitis due to topical application of ketoprofen and sun exposure. In both cases skin biopsy was consistent with eczema.

**Conclusions.** The clinical picture in the presented cases may indicate a photoallergic reaction after use of ketoprofen. The use of this drug in a period of pronounced sun exposure may be associated with the risk of severe skin reactions.

## WPROWADZENIE

Reakcje fotoalergiczne występują u osób uczulonych jako odczyn na substancję o działaniu fotouczulającym w połączeniu z ekspozycją słoneczną. Jeżeli czynnik etiologiczny jest wprowadzony do organizmu drogą wewnętrzną, zmiany chorobowe mają charakter osutki fotoalergicznej. W przypadku miejscowej aplikacji określane są jako fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Reakcje fotoalergiczne są znacznie rzadsze niż powszechnie występujące reakcje związane z fototoksycznością. Ze względu na mechanizm immunologiczny (reakcja nadwrażliwości późnej mediowana przez limfocyty T), manifestacja kliniczna nie występuje przy pierwszej ekspozycji na fotoalergen, co obserwuje się przy reakcjach fototoksycznych. Objawy chorobowe mają charakter zmian wypryskowych, z obecnością rumienia, grudek, pęcherzyków, świądu, wtórnych zmian ropnych, a następnie złuszczenia i liszajowacenia. Pojawiają się one w ciągu 24–48 godzin od ekspozycji i mogą się rozprzestrzeniać poza okolice eksponowane na słońce. Do najczęstszych substancji fotouczulających zalicza się: leki (m.in. antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne), kosmetyki, środki ochrony przeciwsłonecznej oraz rośliny. Dla większości fotoalergenów czynnikiem wyzwalającym jest promieniowanie ultrafioletowe typu A (*ultraviolet A* – UVA), ale niektóre reakcje są powodowane zarówno przez UVA, jak i UVB [1]. Po wyeliminowaniu czynnika fotoalergicznego zmiany skórne zwykle ustępują, natomiast w niektórych przypadkach nawracające odczyny skórne po ekspozycjach słonecznych mogą pojawiać się jeszcze przez wiele tygodni lub miesięcy (przetrwale odczyny posłoneczne).

## CEL PRACY

Przedstawienie dwóch przypadków fotonadwrażliwości na ketoprofen – polekowej osutki zwią-

zanej z ogólnym zażyciem leku i kontaktowego zapalenia skóry w wyniku jego miejscowej aplikacji, najprawdopodobniej o charakterze fotoalergicznym.

## OPIS PRZYPADKÓW

### Przypadek 1.

Pacjentka, lat 61, została skierowana do Kliniki Dermatologii w lipcu 2009 roku z powodu nasilających się od 5 dni zmian wypryskowych zlokalizowanych na twarzy, dekolcie i kończynach górnych. W ciągu 2 tygodni poprzedzających wystąpienie osutki chora zażywała ketoprofen (tabletki 50 mg raz dziennie) z powodu dolegliwości bólowych związanych z dyskopatią szyjną. Pojawienie się zmian skórnych wiązała z ekspozycją słoneczną. Pacjentka stosowała ponadto leki z powodu nadciśnienia tętniczego – maleinian enalaprilu i atenolol. Wywiad alergologiczny był ujemny. Przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono zlewne zmiany rumieniowo-grudkowo-pęcherzykowe w miejscach eksponowanych na słońce (twarz, dekolt i kończyny górne) (ryc. 1A.–1B.). Badanie histopatologiczne odpowiadało wypryskowi. Do leczenia wprowadzono ogólnie: kortykosteroidy (sól sodowa fosforanu deksametazonu dożylnie od 12 mg dziennie, następnie metyloprednizolon doustnie), leki przeciwhistaminowe, preparaty wapnia i antybiotyk. Zewnętrznie zastosowano maść chłodzącą z hydrokortyzonem. Kortykosteroidoterapię prowadzono w stopniowo zmniejszanych dawkach przez 3 tygodnie. Pacjentkę poinformowano o konieczności unikania ekspozycji i ochronie słonecznej w trakcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

### Przypadek 2.

Pacjentka, lat 20, z powodu bólów stawów rąk oraz mięśni obręczy barkowej i biodrowej po intensywnym treningu fizycznym (wschodnie sztuki wal-



**Rycina 1A.-1B.** Przypadek 1. Zlewne zmiany rumieniowo-grudkowo-pęcherzykowe w okolicach ekspozowanych na słońce  
**Figure 1A.-1B.** Case no 1. Confluent erythema and papulo-vesicular lesions in sun exposed areas

ki) stosowała miejscowo ketoprofen w postaci maści 2 razy dziennie. W 3. dniu aplikacji leku w okolicach ekspozowanych na słońce – powierzchni grzbietowe rąk – wystąpiła ostra reakcja wypryskowa z odczynem pęcherzykowym, a następnie pęcherzowym. Zmiany skórne nie pojawiły się w innych okolicach leczonych miejscowo ketoprofenem (barki, uda). Po 3 dniach leczenia (w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym zalecono: klindamycynę, ketokonazol i sól srebrową sulfatiazolu) z powodu pogarszającego się stanu dermatologicznego chorą przyjęto do Kliniki Dermatologii (czerwiec 2008 roku). Wywiad alergologiczny i w kierunku schorzeń towarzyszących był ujemny. Przy przyjęciu do Kliniki w obrębie obu rąk stwierdzono masywny obrzęk skóry śródreżcza i palców z nasilonym odczynem rumieniowym i pęcherzowym (ryc. 2.). Badanie histopatologiczne odpowiadało wypryskowi. Zastosowano miejscowo i ogólnie preparaty kortykosteroidowe (metyloprednizolon od dawki 32 mg dziennie, maść chłodząca z hydrokortyzonem), leki przeciwhistaminowe, preparaty wapnia i antybiotykoterapię. W ciągu 3 tygodni wycofano się z kortykosteroidoterapii, zmniejszając stopniowo dawkę metyloprednizolonu.

## OMÓWIENIE

Z badań nad fotoalergią prowadzonych w Australii oraz w Wielkiej Brytanii wynika, że do najczęstszych substancji uczulających fotokontaktowo należą środki światłochronne [2, 3]. Kolejną pozycję w tej grupie zajmują NLPZ. Leki te zostały ujęte w konsensusie dotyczącym wykonywania testów fotopłatkowych zaproponowanym w 2004 roku przez *European Task Force for Photopatch Testing* [4]. W opracowaniu tym, oprócz zestawu substancji światłochronnych, dodano 4 NLPZ, takie jak naproksen 5%, ibuprofen 5%, diklofenak 1% i ketoprofen 2-5%.

Po raz pierwszy reakcję fotoalergiczną po ketoprofenie opisano w 1985 roku [5]. Znacząca liczba doniesień pochodzi z takich krajów, jak Hiszpania, Belgia i Szwecja, gdzie ketoprofen jest często używany w postaci leku do stosowania zewnętrznego [5-9]. Fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry po ketoprofenie zdarza się także często w Japonii [10]. W badaniach przeprowadzonych w Hiszpanii wykazano, że reakcje spowodowane przez ketoprofen stanowiły 28% wszystkich alergicznych i 82% wszystkich fotoalergicznych odczynów kontaktowych po NLPZ, przy czym ketoprofen znalazł się na trzecim miejscu w tej grupie leków pod względem częstości stosowania [5]. W badaniach portugalskich, w których 80,5% reakcji fotonadwrażliwości było spowodowanych przez NLPZ, odnotowano natomiast tylko jeden przypadek fotoalergicznego kontaktowego zapalenia skóry po miejscowo stosowanym ketoprofenie, co wiąże się z jego rzadkim używaniem w tym kraju [11]. W Polsce ketoprofen jest lekiem stosowanym często, zarówno w postaci preparatów do użyt-



**Rycina 2.** Przypadek 2. Obrzęk skóry śródreżcza i palców z nasilonym odczynem rumieniowym i pęcherzowym  
**Figure 2.** Case no 2. Skin oedema of metacarpus and fingers with severe erythematous and bullous reaction



ku wewnętrznego (tabletki, czopki, ampułki do iniekcji dożylnych i domięśniowych), jak i zewnętrznego (żele, maści). Ostatnio pojawiło się kilka doniesień o jego fotoalergicznym działaniu [12, 13], jednak większe badania oparte na analizie wyników testów fotopłatkowych nie są dostępne.

Procedura wykonywania testów fotopłatkowych nadal stwarza problemy, a zestawy do testowania fotoalergii nie są powszechnie dostępne. Co więcej, tylko u 7–20% chorych, u których przeprowadza się te testy, uzyskuje się wyniki o znaczeniu klinicznym, potwierdzające diagnozę fotoalergicznego kontaktowego zapalenia skóry [14, 15].

Wykazano występowanie reakcji krzyżowych między ketoprofenem i innymi pochodnymi arylopropionowymi, takimi jak kwas tiaprofenowy, suprofen, ibuproksam, pitekoprofen czy flurbiprofen, oraz środkami światłochronnymi i innymi lekami zawierającymi benzofenon, np. fenofibrat [9, 10, 16, 17]. Struktura kwasu arylopropionowego wydaje się mieć małe znaczenie, ponieważ wiele NLPZ zawierających w budowie tę cząstkę (almiprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen czy naproksen) bardzo rzadko reaguje krzyżowo z ketoprofenem. Za główną determinantę antygenową w fotoalergii na ketoprofen uważa się benzofenon [10]. Część reakcji fotoalergicznym występujących u chorych z fotoalergią na ketoprofen dotyczy jednak cząstek niezawierających benzofenonu (pochodne dibenzoilometanu, tetrachlorosalicylanilidy, fentichlor) [1]. Ketoprofen ma także działanie fototoksyczne (może być przyczyną fałszywie dodatnich reakcji w testach fotopłatkowych) oraz może uczulać kontaktowo – reakcji kontaktowej zwykle towarzyszy zaostrzenie pod wpływem ekspozycji słonecznej [8]. Za reakcje fotonadwrażliwości po ketoprofenie odpowiedzialne jest głównie promieniowanie UVA. Działanie fototoksyczne ketoprofenu, ocenione w testach *in vitro* jako relatywnie wysokie, w warunkach *in vivo* okazało się być niskie [10]. Znaczące nasilenie osiągają przede wszystkim reakcje fotoalergiczne. Szacuje się, że ciężkie i nietypowe objawy kliniczne mogą dotyczyć prawie połowy (48%) pacjentów, często dochodzi do rozsiania i uogólnienia zmian skórnych (57%), u 47% chorych wymagana jest kortykosteroidoterapia ogólna, a u 26% hospitalizacja [8]. Po zaprzestaniu aplikacji ketoprofenu nadmierna reaktywność na promieniowanie ultrafioletowe może utrzymywać się do kilku tygodni. Prawdopodobnie zależy to od retencji cząstki leku w naskórku, która wynosi co najmniej 17 dni [1].

U przedstawionych pacjentów obraz kliniczny może przemawiać za polekową reakcją fotoalergiczną. Objawy chorobowe o charakterze wypryskowym rozwinęły się w trakcie stosowania ketoprofenu, co sugeruje jego udział jako czynnika etiologicznego.

U pierwszej chorej, podczas ogólnego stosowania leku, osutka wystąpiła w okolicach odsłoniętych (twarz, szyja, dekolt, ręce i przedramiona). W drugim przypadku zmiany skórne stwierdzono w miejscach, gdzie jednocześnie doszło do aplikacji leku (stawy rąk) i ekspozycji na słońce. Rozpoznanie wyprysku potwierdzono badaniem histopatologicznym. Pacjentki nie wyraziły zgody na testy fotopłatkowe, co w pełni pozwoliłoby zdiagnozować czynnik fotoalergicujący. Ponieważ pierwsza pacjentka stosowała jednocześnie enalapril i atenolol, nie można wykluczyć udziału tych leków jako ewentualnych czynników etiologicznych. Dotychczas nie ma doniesień dotyczących fotonadwrażliwości związanej z atenolem, natomiast opisano pojedyncze przypadki zmian skórnych wywołanych przez słońce po stosowaniu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, w tym enalaprilu, które klinicznie przedstawiały obraz reakcji liszajopodobnych [18–20]. Ostra reakcja wypryskowa u jednej z pacjentek, która wystąpiła w 2. tygodniu po rozpoczęciu leczenia ketoprofenem, wydaje się wskazywać, że właśnie ten lek był u niej odpowiedzialny za odczyn fotoalergiczny. Ze względu na nasilenie zmian chorobowych w obu prezentowanych przypadkach konieczne było zastosowanie kortykosteroidów ogólnie i miejscowo.

Podsumowując, obserwacje własne dotyczące dwóch pacjentek oraz przegląd piśmiennictwa pozwalają na sformułowanie wniosku, że stosowanie ketoprofenu w okresie zwiększonego nasłonecznienia może wiązać się z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, najprawdopodobniej fotoalergicznym.

## Piśmiennictwo

1. **Goossens A.:** Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004, 20, 121-125.
2. **Lee P.A., Freeman S.:** Photosensitivity: the 9-year experience at a Sydney contact dermatitis clinic. *Australas J Dermatol* 2002, 43, 289-292.
3. **Bryden A.M., Moseley H., Ibbotson S.H., Chowdhury M.M., Beck M.H., Bourke J. i inni:** Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multicentre photopatch study group. *Br J Dermatol* 2006, 155, 737-747.
4. **Bruynzeel D.P., Ferguson J., Andersen K., Gonçalo M., English J., Goossens A. i inni:** European Taskforce for Photopatch Testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004, 18, 679-682.
5. **Devleeschouwer V., Roelandts R., Garmyn M., Goossens A.:** Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis* 2008, 58, 159-166.
6. **de la Cuadra-Oyanguren J., Pérez-Ferriols A., Lecha-Carrelero M., Giménez-Arnau A.M., Fernández-Redondo V., Ortiz de Frutos F.J. i inni:** Results and assessment of photopatch testing in Spain: towards a new standard set of photoallergens. *Actas Dermosifiliogr* 2007, 98, 96-101.
7. **Diaz R.L., Gardeazabal J., Manrique P., Ratón J.A., Urrutia I., Rodríguez-Sasiain J.M. i inni:** Greater allergenicity

- of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis* 2006, 54, 239-243.
8. **Matthieu L., Meuleman L., Van Hecke E., Blondeel A., Dezfoulian B., Constandt L. i inni:** Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience. *Contact Dermatitis* 2004, 50, 238-241.
  9. **Hindsén M., Zimerson E., Bruze M.:** Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen in southern Sweden. *Contact Dermatitis* 2006, 54, 150-157.
  10. **Matsushita T., Kamide R.:** Five cases of photocontact dermatitis due to topical ketoprofen: photopatch testing and cross-reaction study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, 17, 26-31.
  11. **Cardoso J.C., Canelas M.M., Gonçalo M., Figueiredo A.:** Photopatch testing with an extended series of photoallergens: a 5-year study. *Contact Dermatitis* 2009, 60, 325-329.
  12. **Broniarczyk-Dyła G., Urysiak-Czubatka I.:** Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. *Post Dermatol Alergol* 2007, 6, 274-281.
  13. **Czarnecka A., Wąsik-Kuprianowicz A., Hryncewicz-Gwóźdź A.:** Fotokontaktowe zapalenie skóry spowodowane zewnętrznym stosowaniem ketoprofenu. Materiały XXI Sympozjum „Choroby alergiczne skóry”, Piła 25-27 października 2007 r.
  14. **Rodríguez E., Valbuena M.C., Rey M., Porras de Quintana L.:** Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colombia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006, 22, 189-192.
  15. **Yazici A.C., Baz K., Ikizoglu G., Kokturk A., Uzumlu H., Tataroglu C.:** Celecoxib-induced photoallergic drug eruption. *Int J Dermatol* 2004, 43, 459-461.
  16. **Valenzuela N., Puig L., Barnadas M.A., Alomar A.:** Photocontact dermatitis due to dexketoprofen. *Contact Dermatitis* 2002, 47, 237.
  17. **López-Abad R., Paniagua M.J., Botey E., Gaig P., Rodríguez P., Richart C.:** Topical dexketoprofen as a cause of photocontact dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004, 14, 247-249.
  18. **O'Reilly F.M., McKenna D., Murphy G.M.:** Is monochromatic irradiation testing useful in the differentiation of drug-induced photosensitivity from chronic actinic dermatitis? *Clin Exp Dermatol* 1999, 24, 118-121.
  19. **Rodríguez Granados M.T., Abalde T., García Doval I., De la Torre C.:** Systemic photosensitivity to quinapril. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004, 18, 389-390.
  20. **Kanwar A.J., Dhar S., Ghosh S.:** Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. *Dermatology* 1993, 187, 80.

**Otrzymano:** 29 XII 2009 r.

**Zaakceptowano:** 25 I 2010 r.